

Vergleich zweier intrauteriner Shuntsysteme in Bezug auf die Überlebensrate und Nierenfunktion von Feten mit Lower Urinary Tract Obstruction

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Theresa Völker, geb. Spicher

aus Bergheim

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Annegret Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Fechner

Tag der Mündlichen Prüfung: 15. Mai 2023

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Brigitte Strizek

Für meine Mutter.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 1. Einleitung | 9 |
| 1.1 Ursachen | 9 |
| 1.2 Folgen | 11 |
| 1.3 Interventionsmöglichkeiten | 12 |
| 2. Material und Methoden | 14 |
| 2.1 Shunteinlage | 15 |
| 2.1.1 Harrison Fetal Bladder Stent® | 16 |
| 2.1.2 Somatex® | 17 |
| 2.2 Schwangerschaftsverlauf | 20 |
| 2.3 Postnatales Outcome | 20 |
| 2.4 Langzeit-Follow-up | 22 |
| 2.5 Statistische Auswertung | 23 |
| 3. Ergebnisse | 24 |
| 3.1 Komplikationen nach Shunteinlage | 26 |
| 3.2 Schwangerschaftsverlauf | 30 |
| 3.3 Postnatales Outcome | 37 |
| 3.4 Langzeit-Follow-up | 44 |
| 4. Diskussion | 49 |
| 4.1 Pränatale Diagnostik der Ätiologie | 49 |
| 4.2 Prädiktive Faktoren | 50 |
| 4.2.1 Megazystis | 51 |
| 4.2.2 Genetische Testung | 52 |
| 4.2.3 Anhydramnion | 54 |
| 4.2.4 Fetale Biochemie | 56 |
| 4.3 Zeitpunkt der Shunteinlage | 58 |
| 4.4 Komplikationen | 59 |
| 4.4.1 Dislokationsrate und Verweildauer | 59 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.2 | PPROM-Rate | 61 |
| 4.4.3 | TOP/Abort-Raten | 62 |
| 4.5 | Überlebensraten | 63 |
| 4.5.1 | Vergleich zu alternativem Management | 64 |
| 4.6 | Pulmonale Morbidität | 65 |
| 4.7 | Langzeitnierenfunktion | 67 |
| 5. | Bedeutung der Studie und Schlussfolgerungen für die Klinik | 72 |
| 6. | Methodische Grenzen | 73 |
| 7. | Zusammenfassung | 75 |
| 8. | Abbildungsverzeichnis | 76 |
| 9. | Tabellenverzeichnis | 77 |
| 10. | Literaturverzeichnis | 78 |
| 11. | Danksagung | 85 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AC | Amniozentese |
| CDK | Chronic Kidney Disease = chronische Niereninsuffizienz |
| CGH | Comparative Genomic Hybridization |
| CVS | Chorionzottenbiopsie |
| Fr | French (entspricht Charrière) |
| GA | Gestationsalter |
| IUFT | Intrauteriner Fruchttod |
| LUTO | Lower Urinary Tract Obstruction = Obstruktion der unteren Harnwege |
| MMIHS | Megacystis-Microcolon intestinales Hypoperistaltik-Syndrom |
| N | Anzahl |
| NAPRTCS | North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies |
| NND | Neonatal death = Neonataler Tod |
| p | Signifikanzniveau |
| PIA | Privacy Impact Assessment |
| PLUTO | Percutaneous Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction |
| PPROM | Preterm Premature Rupture of Membranes = Früher vorzeitiger Blasensprung |
| PUV | Posterior Urethral Valves = posteriore Urethralklappen |
| RDS | Respiratory distress syndrome |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TOP | Termination of Pregnancy = Schwangerschaftsabbruch |
| VACTERL | Akronym für V-vertebral: Fehlbildungen der Wirbelsäule, A-anorektal: Analtresie, C-cardial: Herzfehler, v.a. Ventrikelsep- |

tumdefekt, T-tracheal: tracheo-ösophageale Fistel, E-esophageal: Ösophagusatresie, R-renal: renale Fehlbildungen, L-limbs: Fehlbildungen der Extremitäten

VAS

Vesikoamniales Shunting

WES

Whole Exome Sequencing

1. Einleitung

Der Begriff LUTO (Lower urinary tract obstruction) beschreibt eine heterogene Gruppe kongenitaler Anomalien, die mit einer Obstruktion der unteren Harnwege einhergehen und sich durch typische sonographische Befunde äußern: Neben einer vergrößerten Blase (Megazystis) können sich eine erweiterte posteriore Urethra („Schlüsselloch“-Zeichen, siehe **Abb. 1**), eine Hydronephrose, ein Oligohydramnion und im späteren Verlauf häufig dysplastische Nieren zeigen (Cheung et al., 2019). Eine LUTO liegt mit 2,2 bis 3,3 Fällen auf 10 000 Geburten selten vor (Anumba et al., 2005; Malin et al., 2012). Pränatal wird eine Megazystis jedoch deutlich häufiger diagnostiziert, im ersten Trimenon liegt die Prävalenz bei ca. 1:1500 Schwangerschaften (Fontanella et al., 2019b). Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist aufgrund von pulmonaler Hypoplasie und Nierenversagen beim Neugeborenen sehr hoch (Cheung et al., 2019). Die perinatale Mortalitätsrate beträgt in einer Studie von Malin et al. (2012) 44 %. Bei Auftreten eines Oligohydramnions im zweiten Trimenon wird sogar eine perinatale Mortalität von bis zu 90 % angegeben (Robyr et al., 2005). Ohne Intervention überleben laut einer Studie von Abdennadher et al. (2015) nur etwa 4,2 % aller Feten mit pränatal diagnostizierter LUTO mit normaler Nierenfunktion.

Die Diagnose LUTO kann sonographisch am Ende des ersten oder im zweiten Trimenon gestellt werden (Robyr et al., 2005). Von einer Megazystis wird im ersten Trimenon ab einem Blasendurchmesser von über 7 mm gesprochen (Farrugia, 2016). Ein Blasendurchmesser > 15 mm im ersten Trimenon ist gemäß einer Studie von Iuculano et al. (2018) mit einem schlechten Outcome (Schwangerschaftsabbruch, spontaner Abort, neonataler Tod) assoziiert. Eine spontane Regression der Megazystis ist ab diesem Durchmesser sehr unwahrscheinlich (Liao et al., 2003).

1.1 Ursachen

Die Ursachen einer LUTO sind vor allem posteriore urethrale Klappen (PUV, 57,5 - 63 %), eine komplette Atresie (5 - 9,9 %) oder eine Stenose (5 - 7 %) der Urethra (Berte et al., 2018; Malin et al., 2012). Anhand der sonographischen Befunde kann nicht sicher zwischen den zugrundeliegenden Pathologien unterschieden werden (Malin et al., 2012). Der ursächliche Pathomechanismus einer LUTO hängt stark vom Geschlecht des Fetus ab

(Haeri, 2015). Da PUV fast ausschließlich bei Jungen vorkommen (Pinette et al., 2003), sind Jungen acht Mal häufiger von einer LUTO betroffen als Mädchen (Taghavi et al., 2017). Bei Mädchen ist die häufigste Ursache für eine LUTO eine Stenose der Urethra (Lee et al., 2011). Die LUTO geht bei weiblichen Feten häufiger mit weiteren Anomalien wie Kloakenfehlbildungen oder dem Megazystis-Mikrokolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom (MMIHS) einher (Cheung et al., 2019; Malin et al., 2012). Deshalb ist die post-natale Behandlung der LUTO bei Mädchen besonders herausfordernd.

Bei einem geringen Anteil (2,5 %) der Feten mit LUTO ist ein Prune-Belly-Syndrom als Ursache anzusehen (Malin et al., 2012). Dieses Syndrom ist durch eine Hypo- bzw. Aplasie der Bauchmuskulatur, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Kryptorchismus (bei männlichen Feten) charakterisiert (Tonni et al., 2013). Auch das Prune-Belly-Syndrom kommt häufiger bei Jungen vor als bei Mädchen: In einer Studie von Lloyd et al. (2013), die die epidemiologischen Trends bei komplexen urogenitalen Anomalien aufzeigt, waren alle 180 Feten mit Prune-Belly-Syndrom männlich.

Als sehr seltene Differenzialdiagnose einer LUTO ist das sogenannte MMIHS (Megazystis-Mikrokolon-Intestinale Hypoperistaltik-Syndrom) zu nennen. Hier tritt eine dilatierte Blase ohne Verengung der Harnröhre zusammen mit einem unterentwickelten, ungefüllten sowie dünnwandigen Dickdarm mit verminderter Peristaltik auf (Mikrokolon) (Orphanet, 2012). Laut Orphanet (2012) sind insgesamt bisher 230 Fälle registriert worden, von denen 71 % weiblich sind.

LUTO kann außerdem mit chromosomalen Aberrationen assoziiert sein. Dabei handelt es sich meist um eine Trisomie 13 oder 18 (Malin et al., 2012). Das Vorliegen einer chromosomalen Aberration ist vor allem wahrscheinlich, wenn weitere nicht das urogenitale System betreffende Anomalien vorliegen (Cheung et al., 2019). Bei Feten mit sonographischer Megazystis liegt das Risiko für eine Chromosomenaberration bei etwa 11,5 % - 15 %, daher sollte eine weiterführende genetische Diagnostik immer gegenüber den Eltern angesprochen werden (Iuculano et al., 2018; Taghavi et al., 2017).

1.2 Folgen

Eine LUTO kann mit weitreichenden Folgen für die Entwicklung des Fetus einhergehen. Sie beeinflusst insbesondere die Funktionen der Lungen, der Nieren und der Blase. Durch die Obstruktion gelangt weniger oder gar kein Urin in die Fruchthöhle, sodass sich das Bild eines Oligohydramnions (= reduzierte Fruchtwassermenge) zeigt. Besonders zwischen der 16. und 28. Schwangerschaftswoche (kanalikuläre Phase der Lungenentwicklung) ist jedoch das Fruchtwasser essentiell für die Entwicklung des Bronchialsystems (Farrugia, 2016). Folgende Mechanismen scheinen im Zusammenspiel von Oligohydramnion und pulmonaler Hypoplasie eine Rolle zu spielen: eine Reduktion der fetalen Atembewegungen, die Kompression des fetalen Thorax sowie eine Störung der physiologischen Volumina und Drücke im sich entwickelnden respiratorischen System (Kitterman, 1988). Die pulmonale Hypoplasie führt zu einer hohen postnatalen Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Neugeborenen mit LUTO. Die Überlebensrate bei Feten mit LUTO und normaler Fruchtwassermenge ist signifikant höher als bei Feten mit LUTO und Oligohydramnion (Lee et al., 2011). Neben dem Blasendurchmesser des Feten bei Diagnosestellung kann auch das Gestationsalter bei erstmaligem Auftreten eines Oligohydramnions als Parameter zur Prognose von Mortalität und Morbidität des Fetus angesehen werden (Fontanella et al., 2019c).

Von den überlebenden Kindern entwickelten in einer Studie von Berte et al. (2018) 17 % bis zum 5. Lebensjahr und 57 % bis zum 15. Lebensjahr eine chronische Nierenerkrankung. 2008 waren 15,6 % aller pädiatrischen Nierentransplantationen in Nordamerika aufgrund einer obstruktiven Uropathie indiziert (NAPRTCS, 2008). Eine obstruktive Uropathie gehört somit zu den Hauptindikationen für eine Nierentransplantation bei Kindern. Die Niereninsuffizienz entwickelt sich durch den Rückstau des Urins während der fetalen Nierenentwicklung. Durch den erhöhten Druck in den ableitenden Harnwegen können sich Nieren entwickeln, die in ihrer Funktion eingeschränkt oder funktionslos sind. Tierversuche zeigen eine Beeinträchtigung der Glomerulogenese nach künstlicher Obstruktion des unteren Harntrakts. Bereits 48 Stunden nach Obstruktion zeigten sich bei Lamm-Feten mikroskopisch ausgeprägte tubuläre Nekrosen. Auch zystische Veränderungen in der nephrogenen Zone und dilatierte proximale Tubuli waren zu diesem Zeitpunkt schon sichtbar. Die pathologischen Veränderungen nahmen mit der Dauer der Obstruktion zu. Eine

Verschlechterung der Nierenfunktion bei andauernder Obstruktion kann demnach angenommen werden (Kitagawa et al., 2004).

Die Dilatation der Blase und das Ausbleiben der fetalen Miktion kann bei den betroffenen Kindern im weiteren Verlauf zu einer Dysfunktion der Blase führen. Dabei kann es zu Inkontinenz und Urinretention kommen (Sarhan et al., 2008).

1.3 Interventionsmöglichkeiten

Postnatal kann das harnleitende System durch Dauerkatheterisierung oder die Anlage eines Vesikostomas entlastet werden. Im Falle von PUV kann die Obstruktion via Harnröhrenklappenschlitzung oder -laserung kausal behandelt werden (Talabi et al., 2015). Diese Maßnahmen können jedoch den bereits entstandenen Schaden an den Nieren bzw. die Lungenhypoplasie nicht rückgängig machen (van Mieghem und Ryan, 2013). Daher wurde nach intrauterinen Behandlungsstrategien der LUTO gesucht.

Die beiden häufigsten intrauterinen Therapieoptionen sind die Anlage eines vesikoamniotischen Shunts (VAS) und die fetale Zystoskopie mit Laserablation (Cheung et al., 2019). Serielle Vesikozentesen haben sich als wenig effektiv gezeigt (Ruano, 2011).

Die fetale Zystoskopie wurde erstmals 1995 durchgeführt mit der Intention, Diagnostik und Therapie in einem Eingriff zu vereinen (Quintero et al., 1995). Martínez et al. (2015) zeigten, dass die fetoskopische Laserablation von PUV möglich ist und bei ausgewählten Schwangerschaften mit Anhydramnion bei LUTO zu einer Dekompression der Blase und Normalisierung der Fruchtwassermenge führen kann. Jedoch war das Risiko für das Fortschreiten eines Nierenversagens vor oder nach der Geburt trotz fetoskopischer Laserablation erheblich (Martínez et al., 2015). Ein Nachteil der fetalen Zystoskopie ist die erschwerte Visualisierung der Obstruktion aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (Ruano, 2011). Dadurch kann es zum Abbruch des Eingriffs oder sogar zur iatrogenen Schädigung der Urethra kommen. Es wurden häufig perineale Fisteln als Komplikation des Eingriffes beschrieben (8,8 % - 10 %) (Ruano et al., 2015; Sananes et al., 2015). In einer Studie von Vinit et al. (2020) kam es bei 30 % der durchgeführten Zystoskopien zu technischem Versagen, sodass die Reproduzierbarkeit der fetalen Zystoskopie in Frage gestellt wurde.

VAS ist die am häufigsten angewandte Methode zur pränatalen Behandlung der LUTO (Clayton und Brock, 2018; Nassr et al., 2017). Die Methode wurde erstmalig 1982 beschrieben (van Mieghem und Ryan, 2013). Eine Review-Studie von Nassr et al. (2017) umfasst 9 Studien (Zeitfenster: von Beginn der Datenbanken bis 2015) mit insgesamt 112 Feten nach VAS und 134 Feten ohne Shunteinlage. Die Studie zeigt einen positiven Einfluss der vesikoamnialen Shunteinlage in Bezug auf das perinatale Überleben der Feten. Unklar blieb, welchen Einfluss die Shunteinlage auf das Langzeitüberleben und die Langzeitnierenfunktion der Kinder hat (Nassr et al., 2017).

Stadié et al. (2016) zeigen, dass das Intervall zwischen der ersten Shunteinlage und der Geburt positiv mit dem Überleben und einer normalen Nierenfunktion korreliert. Jedoch kam es in dieser und anderen Studien häufig zu Komplikationen wie Shuntdislokationen und frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) (Dębska et al., 2017; Stadié et al., 2016). In der Literatur werden unterschiedliche Shuntmodelle beschrieben, u.a. verschiedene Pigtail-Shunts (wie der Harrison-Fetal-Bladder-Stent®) und der Somatex®-Shunt. Diese unterscheiden sich u.a. in der sonographisch gesteuerten Applikation sowie ihrem Material, der Länge und dem Shuntdurchmesser.

An den Universitätskliniken Köln und Bonn wurde bis Juli 2014 der Harrison-Fetal-Bladder-Stent® verwendet. Seit August 2014 steht der Somatex®-Shunt zur Verfügung. Dieser unterscheidet sich vom Harrison®-Shunt durch eine Entfaltung von „Schirmchen“ an den Shuntenden, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Shuntdislokation gesenkt werden soll. Ein größeres Lumen soll außerdem die Obstruktionsrate vermindern und die Flussrate verbessern.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den Harrison®-Shunt und den neueren Somatex®-Shunt bezüglich ihrer Komplikations- und Dislokationsrate, der Überlebensrate und der postnatalen sowie längerfristigen Nierenfunktion der Kinder zu vergleichen.

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Datenauswertung zum Vergleich der Outcomes von Kindern mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach Harrison®-Shunteinlage versus Somatex®-Shunteinlage an zwei tertiären Referenzzentren für Pränatale Diagnostik und Therapie (Pränatalmedizin der Universitätskliniken Bonn und Köln). Dazu wurde eine Datenbankabfrage (PIA Fetal Database) für den Zeitraum von Oktober 2004 bis Dezember 2017 durchgeführt. Es wurden nur Shunteinlagen < 17+0 SSW bei männlichen Feten berücksichtigt.

Einschlusskriterien waren:

- Megazystis mit Blasendurchmesser > 15 mm
- Männliches Geschlecht
- Gestationsalter < 17+0 SSW
- Sonographischer Ausschluss relevanter assoziierter Fehlbildungen
- Keine relevanten Chromosomenaberrationen im Falle einer stattgefundenen Karyotypisierung
- Keine Zeichen einer renalen Dysplasie anderer Ursache

Im Rahmen der Erstvorstellung erfolgte eine detaillierte Fehlbildungsdiagnostik entsprechend DEGUM II Kriterien (Merz et al., 2012): Mit Bezug auf das Krankheitsbild wurde insbesondere die Fruchtwassermenge (Oligohydramnie, normal, Polyhydramnie), die fetale Harnblase (Größe, Vorhandensein eines Schlüssellochzeichens, siehe **Abb. 1**) und die fetalen Nieren beurteilt (Echogenität, zystische Veränderungen, Größe, Hydronephrose).

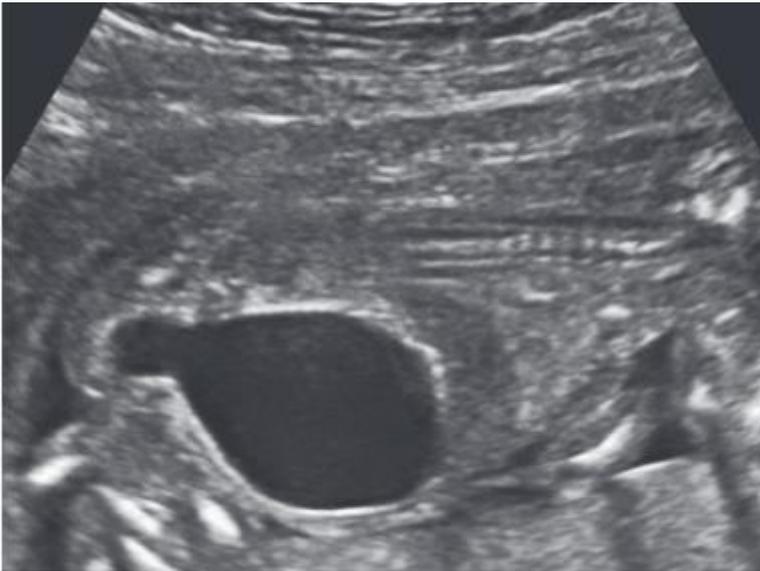


Abb. 1: Megazystis mit Schlüssellochzeichen in der 17. SSW (Strizek et al., 2016).

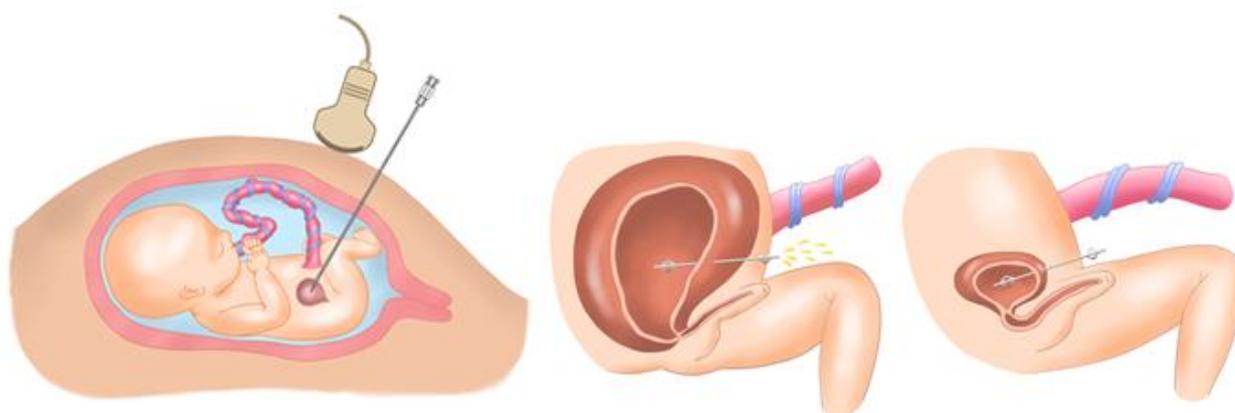
Wenn nicht bereits extern erfolgt, wurde den Eltern eine Karyotypisierung mittels CVS (Chorionzottenbiopsie) oder AC (Amniozentese) angeboten. Eine Karyotypisierung war jedoch keine Voraussetzung für eine Shunteinlage. Ab 2014 wurde zusätzlich zur Karyotypisierung eine weiterführende Diagnostik auf MMIHS durchgeführt, unabhängig vom fetalen Geschlecht.

Es erfolgte eine ausführliche Beratung der Eltern über das Krankheitsbild, den möglichen vor- und nachgeburtlichen Verlauf sowie die vor- und nachgeburtlichen Therapieoptionen. Die Beratungen erfolgten ergebnisoffen und interdisziplinär, insbesondere unter Einbeziehung eines Kindernephrologen. Vor der Shunteinlage wurde nach ausführlicher Aufklärung die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern eingeholt.

2.1 Shunteinlage

Ein vesikoamniotischer Shunt dient der Ableitung des fetalen Urins in die Amnionhöhle. Damit wird die überdehnte Harnblase entlastet, ein Aufstau des Urins in die Harnleiter und die Nieren vermieden und bei korrekter Shuntlage sowie erhaltener fetaler Nierenfunktion eine Normalisierung der Fruchtwassermenge erreicht.

Bei der Shunteinlage handelt es sich um einen invasiven intrauterinen Eingriff. Nach Desinfektion der Bauchdecke wurde der Shunt unter Ultraschallkontrolle perkutan in die fetale Blase eingebracht, sodass eine Drainage des Urins in die Fruchthöhle erfolgen konnte (siehe **Abb. 2**).



Japan Fetal Therapy Group 2013

Abb. 2: Schematische Zeichnung einer Shunteinlage (Japan Fetal Therapy Group, 2013).

Im Falle eines Oligo- oder Anhydramnions wurde zuvor eine Fruchtwasserauffüllung durchgeführt. Nach der Platzierung des jeweiligen Shunts wurde die korrekte Lage und Drainagefähigkeit im Ultraschall überprüft.

Kam es im Verlauf zu einer Dislokation oder Verlegung des Shunts, erfolgte falls nötig ein Re-Eingriff. Die Indikationsstellung hing vom Gestationsalter bei Dislokation, der Fruchtwassermenge, dem vorhandenen Blasendurchmesser und der Stauung der fetalen Nieren ab. Die Shunteinlage wurde von erfahrenen Operateuren durchgeführt, die mehr als 5 Jahre Erfahrung in der Durchführung fetaler Interventionen haben.

Es wurden zwei verschiedene Shuntsysteme verwendet.

2.1.1 Harrison Fetal Bladder Stent®

Der Harrison Fetal Bladder Stent® wird über einen 13 G Trokar platziert. Die nutzbare Länge des Katheters beträgt zwischen 1,5 und 3,5 cm. Als Material wird eine Polyurethan-

Mischung verwendet. Der Shunt ist so aufgebaut, dass sich nach korrekter Platzierung die Enden zu einem schweineschwanzähnlichen Kringel formieren (Pigtail-Katheter, **Abb. 3**). Dadurch soll eine Dislokation verhindert werden. Die Flexibilität des Pigtail-Katheters kann nachteilig sein, da sich der Shunt auch bei Zug durch den Fetus begradigen lässt und dislozieren kann. Der äußere Durchmesser des Pigtail-Katheters beträgt 5 Fr (1,67 mm) und der innere Durchmesser 0,97 mm (Cook Medical, 2018). Der Shunt wurde von Oktober 2004 bis Juli 2014 verwendet.



Abb. 3: Harrison Fetal Bladder Stent[®] (Cook Medical, 2019).

2.1.2 Somatex[®]

Der Somatex[®]-Shunt unterscheidet sich im Aufbau vom Harrison[®]-Katheter: An den beiden Enden des Shunts befinden sich kleine Schirme, die sich beim Einsetzen des Shunts selbst entfalten. Die Shuntlänge beträgt 25 mm. Der Shunt besteht aus einem Nitinolgeflecht, das mit einer dünnen Silikonschicht ausgekleidet ist. Erst wenn das Nitinolgeflecht die Punktionskanüle verlässt, spannt es sich durch Verkürzung auf. Dies ermöglicht die Einführung durch eine 18 G (1,02 mm) Nadel (siehe **Abb. 4** und **Abb. 5**). Durch diesen Mechanismus weist der Somatex[®]-Shunt im entfalteten Zustand mit 2,6 mm einen größeren Durchmesser auf als der Pigtail-Katheter. Der Somatex[®]-Shunt verfügt über Röntgenmarker, die das Auffinden des Shunts im Uterus der Mutter nach der Geburt des Kindes

erleichtern sollen (Somatex® Medical Technologies, 2018). Der Shunt wird an beiden Kliniken seit 08/2014 bis heute eingesetzt.



Abb. 4: Somatex®-Shunt mit entfaltetem Schirm (Somatex® Medical Technologies, 2018).



Abb. 5: Somatex®-Shunt in kompletter Entfaltung (Somatex® Medical Technologies, 2018).

Die Daten wurden im Zeitraum von 10/2004 bis 12/2017 an beiden Zentren erhoben und prospektiv in die Datenbank eingegeben. Das neonatologische und kindernephrologische

Outcome wurde routinemäßig anhand von Geburtsberichten und Arztbriefen ermittelt und in die Datenbank eingepflegt.

Es wurden folgende Parameter abgefragt:

- Mütterliches Alter
- Gestationsalter bei Erstkontakt
- Ultraschallbefunde bei Erstkontakt, Durchmesser der Megazystis, Vorhandensein eines Schlüsselochphänomens, Fruchtwassermenge, sonographisches Erscheinungsbild der Nieren
- Invasive Diagnostik
- Gestationsalter bei Shunteinlage
- Shuntart: Harrison Fetal Bladder Stent® oder Somatex®
- Auffüllungen vor Shunteinlage
- Komplikationen bei/nach Shunteinlage (Blasensprung, Abort)
- Gestationsalter bei Shuntdislokation
- Dislokationsort des Shunts
- Gestationsalter bei Re-Intervention
- Shuntanzahl pro Patientin
- Fruchtwassermenge im Verlauf der Schwangerschaft
- Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburtlichkeit
- Outcome der Kinder mit LUTO, insbesondere in Bezug auf Ätiologie des Krankheitsbildes, die pulmonale Morbidität und Mortalität, das Überleben, die Nierenfunktion, Dialysepflicht und ggf. assoziierte Fehlbildungen
- Alter bei Eintritt von Dialysepflicht oder Transplantation

2.2 Schwangerschaftsverlauf

Ein PPRM (Preterm Premature Rupture of Membranes = früher vorzeitiger Blasensprung), eine Chorion-Amnion-Separation, ein Amnioninfektionssyndrom oder der Abort nach Shunteinlage wurde als Komplikation gewertet. PPRM wurde definiert als vorzeitiger Blasensprung vor der vollendeten 37. SSW. Abort wurde definiert als Spontanabgang vor der 24. SSW. Wurde vor dem Abort sonographisch eine negative Herzaktion des Fetus detektiert, wurde dies als IUFT definiert. Das Zeitintervall zwischen Shunteinlage und Dislokation war ein wichtiger Parameter zum Vergleich der durchschnittlichen Verweildauer der zwei verschiedenen Shunts. Als Shuntdislokation wurde das Sistieren der Drainage definiert unabhängig davon, ob es zu einer Dislokation durch den Fetus kam oder der Shunt durch das Wachstum des Fetus dislozierte. Ein langfristiges Oligo- und Anhydramnion war bei gutsitzendem Shunt und drainierter Blase ein Indiz für eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bezüglich des Outcomes der Schwangerschaft wurde zwischen Überleben, Abort, IUFT, Schwangerschaftsabbruch (TOP) und neonatalem Tod unterschieden. Neonatales Überleben wurde definiert als Lebensdauer von mindestens 28 Tagen. Das Gestationsalter bei Geburt und die Häufigkeit von Frühgeburten wurde in beiden Gruppen untersucht und verglichen.

2.3 Postnatales Outcome

Das postnatale Outcome der Kinder wurde den Geburtsbriefen und Arztberichten des postnatalen stationären Aufenthalts entnommen. Im Fokus der Untersuchung standen das Überleben der Neugeborenen, die pulmonale Morbidität und Mortalität, die Nierenfunktion, die Ätiologie der LUTO sowie ggf. postnatal diagnostizierte Fehlbildungen und Krankheitsbilder.

Die pulmonale Morbidität der Kinder wurde anhand der Beatmungsdauer nach der Geburt bestimmt. Lungenhypoplasie wurde definiert als beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz, die eine Beatmungsdauer über den dritten Lebenstag hinaus notwendig machte. Verstarb ein Kind nach der Geburt, wurde anhand der Arztbriefe eruiert, ob das Kind aufgrund einer Lungenhypoplasie gestorben war.

Die Funktion der Nieren wurde anhand der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Cystatin-C-Werte wurden selten abgenommen und deswegen bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. Postnatal galt ein Kreatininwert $> 1,1$ mg/dl als auffällig (Referenzwerte der Sektion pädiatrische Nephrologie der Universität Bonn). Da der Kreatininwert kurz nach der Geburt aufgrund der Plazentagängigkeit von mütterlichem Kreatinin in das fetale Blut die Funktion der mütterlichen Nieren widerspiegelt, wurden falls möglich auch Retentionsparameter der ersten Lebenswochen zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen. Für die ersten vier Lebenswochen galten Kreatininwerte bis einschließlich 0,85 mg/dl als normal. Ab dem ersten Lebensmonat wurde ein Wert über 0,42 mg/dl als auffällig bewertet. Harnstoffwerte bis 36,0 mg/dl wurden als normal definiert (Referenzwerte der Sektion pädiatrische Nephrologie der Universität Bonn). Sonographische Befunde wurden zur Beurteilung der Nierenstauung ausgewertet. Falls weder Retentionswerte noch sonographische Befunde vorlagen, weil die Neugeborenen bspw. nach Geburt keiner weiteren Behandlung bedurften, wurde telefonisch mit den behandelnden Ärzten das nephrologische Outcome besprochen.

Hinsichtlich der Ätiologie der LUTO wurden folgende Krankheitsbilder definiert: PUV (posteriore Urethralklappen), Urethralatresie und Urethralstenose/Harnröhrenhypoplasie. MMIHS wurde als Differenzialdiagnose einer LUTO angesehen. Ferner wurden Begleitfehlbildungen wie Klumpfüße, isolierte Analatresie, VACTERL-Assoziation (V-vertebral: Fehlbildungen der Wirbelsäule, A-anorektal: Analatresie, C-cardial: Herzfehler, v.a. Ventrikelseptumdefekt, T-tracheal: tracheo-ösophageale Fistel, E-esophageal: Ösophagusatresie, R-renal: renale Fehlbildungen, L-limbs: Fehlbildungen der Extremitäten) kaudales Regressionssyndrom und Prune-Belly-Syndrom erfasst.

2.4 Langzeit-Follow-up

Um die Nierenfunktion der Kinder mit LUTO im weiteren Verlauf beurteilen zu können, wurden die bisherigen Arztbriefe der Kinder telefonisch beim behandelnden Kinderarzt oder bei der behandelnden Kinderklinik unter Einreichung der unterschriebenen Schweigepflichtentbindungserklärung der Eltern angefordert. Falls nötig wurden die Befunde bei den Eltern erfragt und angefordert.

Wieder wurde die Nierenfunktion anhand der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, sowie anhand sonographischer Befunde bestimmt. Als Referenzwerte wurden folgende Werte verwendet:

Tab. 1: Referenzwerte für Kreatinin und Harnstoff im Serum (Referenzwerte der Sektion pädiatrische Nephrologie der Universität Bonn).

| | Kreatinin in mg/dl | Harnstoff in mg/dl |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| 2-12 Monate | 0,17-0,42 | bis 27,8 |
| 1-3 Jahre | 0,24-0,41 | bis 25,7 |
| 3-5 Jahre | 0,31-0,47 | bis 34,3 |
| 5-7 Jahre | 0,32-0,59 | bis 34,3 |
| 7-9 Jahre | 0,40-0,60 | bis 34,3 |

Schwere Niereninsuffizienz wurde definiert als dialysepflichtige bzw. transplantationspflichtige Niereninsuffizienz mit Überschreitung der Retentionsparameter. Bei Kindern, die kurz vor der Dialysepflicht standen, wurde ebenfalls von einer schweren Niereninsuffizienz ausgegangen. Leicht erhöhte Retentionsparameter ohne Dialysepflicht wurden als milde Niereninsuffizienz definiert. Zur Gruppe der Kinder mit guter Nierenfunktion wurden alle Kinder gezählt, die Retentionsparameter im Normalbereich aufwiesen oder aufgrund zuletzt guter Nierenfunktion nicht mehr in ärztlicher Behandlung waren.

Zum besseren Vergleich des postnatalen nephrologischen Outcomes mit der späteren Nierenfunktion der Kinder wurde eine Untergruppe gebildet. Alle Kinder dieser Untergruppe waren beim letzten Follow-up mindestens ein Jahr alt. So konnte analysiert werden, ob sich die Nierenfunktion der Kinder nach mindestens einem Jahr sekundär verschlechtert hatte.

Untersucht wurde außerdem das Überleben der Kinder im weiteren Verlauf. Verstarb ein Kind im Verlauf, wurde die Todesursache geklärt und geprüft, ob sie im Zusammenhang mit der Nierenfunktion des Kindes stand.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten beider Shuntsysteme wurden per Student's t-Test und Exakter-Fisher-Test mittels Excel 2016 analysiert und verglichen. Dabei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Die Durchführung der Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Bonn (#127/18) und Köln (#19-1186) genehmigt.

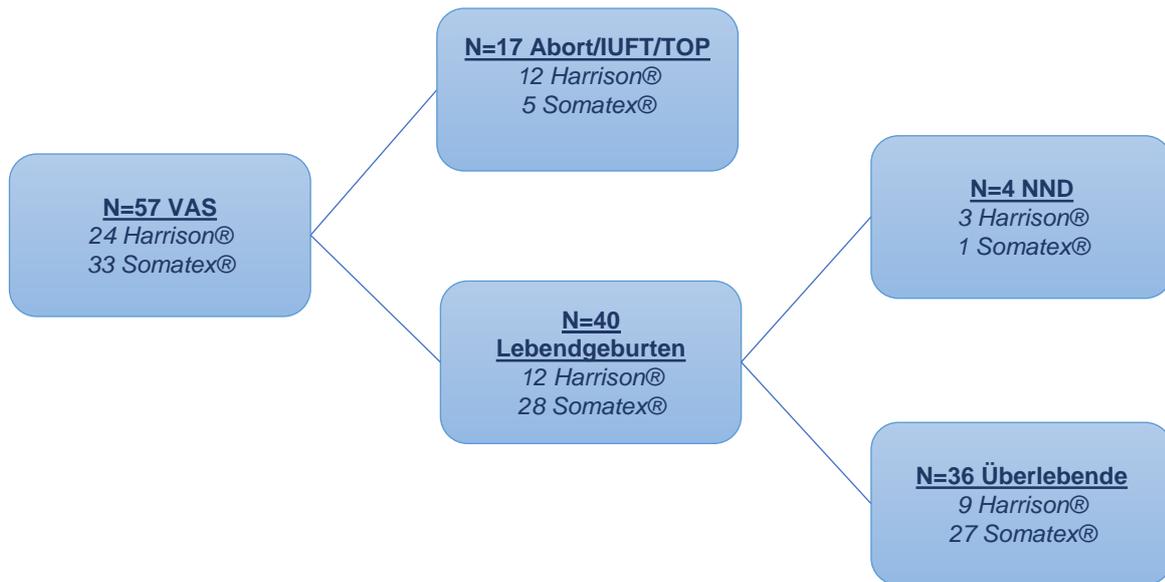
Feten, die VAS vor 2012 erhielten ($n = 18$) waren bereits in eine vorherige Studie aufgenommen worden (Stadié et al., 2016). Feten, die einen Somatex[®]-Shunt vor der 14. SSW erhielten ($n = 10$), waren zuvor in eine Machbarkeitsstudie inkludiert worden (Strizek et al., 2020).

3. Ergebnisse

In beiden Kliniken fand im Zeitraum von 10/2004 bis 12/2017 bei 57 männlichen Feten mit LUTO vor der vollendeten 17. SSW eine Shunteinlage statt. 47 Feten wurden zuvor genetisch untersucht, davon wiesen 45 Feten einen normalen Karyotyp auf. Zwei Feten zeigten eine Translokation oder Inversion, die jedoch für den Träger ohne genetische Bedeutung sind. Bei insgesamt elf Feten zeigte sich vor der Shunteinlage eine grenzwertig erhöhte bis erhöhte Nackentransparenz. Neun dieser Feten zeigten einen unauffälligen Karyotyp. Bei einem Fetus wurde eine Translokation nachgewiesen, die jedoch von einer gesunden Mutter vererbt wurde und deshalb wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit LUTO steht. Ein Fetus mit erhöhter Nackentransparenz wurde genetisch nicht untersucht. Ein Verdacht auf bzw. die Diagnose Klumpfüße wurde bei zehn Feten gestellt. Zwei dieser Feten zeigten zudem eine Hexa- bzw. Polydaktylie der Füße ohne Nachweis genetischer Auffälligkeiten. Bei einer Schwangerschaft handelte es sich um eine Zwillingsschwangerschaft mit einem von LUTO betroffenen Fetus.

Der Harrison Fetal Bladder Stent® wurde bei 24 Feten eingelegt, der Somatex®-Shunt wurde bei 33 Feten verwendet. Zum Zeitpunkt der Shunteinlage waren die Patientinnen im Kollektiv Harrison Fetal Bladder Stent® durchschnittlich in der 14+6 SSW. Bei 13 Feten dieser Gruppe zeigte sich vor Shunteinlage sonographisch das „Schlüsselloch“-Zeichen. Im Somatex®-Kollektiv bekamen die Feten den Shunt im Mittel in der 15+0 SSW eingesetzt ($p = 0,496$, siehe Tab. 2). In dieser Gruppe wurde bei 25 Feten ein „Schlüsselloch“-Phänomen vor Shunteinlage beobachtet. Das Alter der Patientinnen betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 30 Jahre (Range 19 - 41 Jahre).

Bei der ersten Vorstellung vor Shunteinlage lag bei 46 % der Schwangerschaften des Harrison®-Kollektivs und bei 45 % der Somatex®-Gruppe ein An- oder Oligohydramnion vor oder die Fruchtwassermenge lag in der unteren Norm ($p = 1$). Vor der Shunteinlage war deshalb bei 54 % der Patientinnen des Harrison®-Kollektivs und bei 36 % der Patientinnen der Somatex®-Gruppe eine Fruchtwasserauffüllung indiziert. Eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie (oder beides) wurde bei 50 % ($n = 12$) aller Patientinnen des Harrison®-Kollektivs und bei 70 % ($n = 23$) der Patientinnen der Somatex®-Gruppe durchgeführt. Somit gab es im Procedere vor der ersten Shunteinlage keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tab. 2).



*N=Anzahl, NND=neonataler Tod, TOP=Schwangerschaftsabbruch, VAS=Vesikoamniotischer Shunt, **Gesamtkollektive**, Einzelkollektive*

Abb. 6: Übersicht der Gesamt- und Einzelkollektive.

Tab. 2: Zeitpunkt der ersten Shunteinlage und Prozedere vor der ersten Shunteinlage (n=57).

AC=Amniozentese, CVS=Chorionzottenbiopsie, GA=Gestationsalter, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison®, n=24 | | Somatex®, n=33 | | p-Wert |
|--|-----------------|---------------|----------------|---------------|--------|
| Mittleres GA bei 1. Shunteinlage (Range) | 14+6 | (13+1 - 16+6) | 15+0 | (12+4 - 16+6) | 0,496 |
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| AC oder CVS oder beides | 12 | (50) | 23 | (69,7) | 0,172 |
| Auffüllung vor der 1. Shunteinlage | 13 | (54,2) | 12 | (36,4) | 0,280 |

3.1 Komplikationen nach Shunteinlage

Im Verlauf der Schwangerschaften kam es nach Shunteinlage in 38 % der Fälle des Harrison®-Kollektivs und bei 21 % der Somatex®-Gruppe zu einem PPROM ($p = 0,236$). Davon wurde ein PPROM des Harrison®-Kollektivs bereits durch die Auffüllung vor Shunteinlage ausgelöst. Jeweils zwei PPROMs in jeder Gruppe fanden nach der zweiten oder dritten Shunteinlage statt. In der Harrison®-Gruppe mündeten zwei PPROMs in einem Abort und in vier Fällen mit stattgefundenem PPROM wurde im weiteren Verlauf ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen. Im Somatex®-Kollektiv hingegen überlebten alle Kinder, bei denen in der Schwangerschaft ein PPROM stattfand.

Das Intervall zwischen der letzten Shunteinlage und PPROM unterschied sich signifikant ($p = 0,032$). In der Harrison®-Gruppe fand PPROM im Mittel zwei Tage nach einer Shunteinlage statt, während das Intervall zwischen Shunteinlage und PPROM im Somatex®-Kollektiv durchschnittlich 47 Tage betrug. Schwangerschaften, in denen mehr als eine Shunteinlage durchgeführt wurden, wiesen in beiden Kollektiven keine signifikant erhöhte PPROM-Rate auf im Vergleich zu Schwangerschaften, in denen eine Shunteinlage ausreichend war ($p_{\text{Harrison}^{\circledast}} = 0,657$; $p_{\text{Somatex}^{\circledast}} = 1$).

Im Harrison®-Kollektiv zeigte sich eine Chorion-Amnion-Separation nach Shunteinlage in sechs Fällen (25 %), von denen drei in einen PPROM übergegangen sind (siehe oben). Eine Chorion-Amnion-Separation zeigte sich nach Shunteinlage in der Somatex®-Gruppe in zwölf Fällen (36 %), davon zeigte sich die Separation in einem Fall bereits nach der Auffüllung vor Shunteinlage. In fünf Fällen ging die Chorion-Amnion-Separation in einen PPROM über (siehe oben).

Im Harrison®-Kollektiv endeten vier Schwangerschaften aus den folgenden Gründen mit einem Abort: Bei einem Fetus zeigte sich kurz nach der zweiten Shunteinlage eine fetale Bradykardie und einen Tag später eine negative Herzaktion (IUFT). Bei zwei Feten kam es aufgrund einer Shunteinlage zum vorzeitigen Blasensprung und zum Abort. Bei einem der beiden Feten wurde vor dem Abort ein IUFT diagnostiziert. Bei einer Schwangerschaft kam es zwei Wochen nach Shunteinlage zu einer vaginalen Blutung und es wurde von einer Amnioninfektion als Ursache für den Abort ausgegangen. Im Durchschnitt kam es in den Schwangerschaften sechs Tage nach der letzten Shunteinlage zum Abort. Von den

insgesamt vier Schwangerschaften aus dem Harrison®-Kollektiv, die in einem Abort endeten, fand bei drei Feten zuvor eine Fruchtwasserauffüllung statt. Bei einem Fetus wurde zusätzlich eine Amniozentese durchgeführt. Im Somatex®-Kollektiv kam es in einer Schwangerschaft vier Wochen nach Shunteinlage zu spontaner früher vorzeitiger Wehentätigkeit mit Spätabort in der 17+4 SSW.

Der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom wurde im Harrison®-Kollektiv zweimal gestellt, beide Schwangerschaften mündeten in einen Abort (siehe oben). In der Somatex®-Gruppe zeigte sich bei einer Patientin ein PPROM nach Shunteinlage in der 16+0 SSW. Bei klinisch stabilem Verlauf konnte die Schwangerschaft jedoch prolongiert werden. Das Kind wurde schließlich bei Verdacht auf beginnendes Amnioninfektionssyndrom in der 34+5 SSW per sekundärer Sectio geboren.

Im Harrison®-Kollektiv führte die Einführung des Shunts bei einem (4 %) Fetus zum Platzen der Blase. Bei einem (3 %) Fetus der Somatex®-Gruppe verursachte der Shunt einen iatrogenen Bauchwanddefekt mit prolabiertem Omentum majus an der Einstichstelle.

Insgesamt gab es demnach keinen signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate (exklusive Shuntdislokationen) zwischen beiden Gruppen ($p = 0,79$, siehe **Tab. 3**). Bei der Betrachtung der Komplikationsrate (exklusive Shuntdislokationen) ist zu beachten, dass eine Schwangerschaft mehr als eine der genannten Komplikationen haben konnte. Bei der Berechnung der Komplikationsrate wurde höchstens eine Komplikation pro Schwangerschaft gewertet, und zwar die klinisch relevanteste Komplikation. Folgte beispielsweise auf einen PPROM ein Abort wurde nur der Abort zur Berechnung der Komplikationsrate herangezogen. Bei der Betrachtung der spezifischen Komplikationen (PPROM, Chorion-Amnion-Separation, Abort etc.) wurden alle, also auch mehr als eine Komplikation, pro Schwangerschaft berücksichtigt.

Zu einer oder mehr Shuntdislokationen kam es im Harrison®-Kollektiv bei 88 % der Schwangerschaften und somit signifikant häufiger als in der Somatex®-Gruppe (36 %, $p < 0,001$). Dabei fand die erste Shuntdislokation in der Harrison®-Gruppe im Durchschnitt früher als im Somatex®-Kollektiv statt. Während es im Harrison®-Kollektiv im Mittel in der 17+6 SSW zur ersten Shuntdislokation kam, dislozierte der Somatex®-Shunt durchschnitt-

lich erst in der 25+6 SSW ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Intervall zwischen Shunteinlage und erster Shuntdislokation war beim Harrison[®]-Shunt mit 21 Tagen signifikant kürzer als beim Somatex[®]-Shunt (74 Tage). Der Somatex[®]-Shunt verblieb folglich im Mittel länger in drainierender Position als der Harrison[®]-Shunt ($p = 0,002$). Der Harrison[®]-Shunt dislozierte in zwölf Fällen ins Fruchtwasser, in sechs Fällen intraabdominal. In den restlichen drei Fällen wurde der Dislokationsort nicht angegeben. Der Somatex[®]-Shunt dislozierte in zehn Fällen intraabdominal, bei einem Fetus dislozierte der Shunt in die kindliche Blase. Ein anderer Somatex[®]-Shunt dislozierte zunächst ins Fruchtwasser und dann in die Uteruswand der Mutter und musste im weiteren Verlauf laparoskopisch entfernt werden.

Die Dislokation des Shunts machte bei 33 % der Feten des Harrison[®]-Kollektivs eine oder mehrere Re-Interventionen nötig. Im Somatex[®]-Kollektiv wurde bei 27 % der Feten eine erneute Shunteinlage notwendig ($p = 0,771$). Es gab somit keinen signifikanten Unterschied in der Re-Interventionsrate beider Systeme. Jedoch fanden wiederholte Shunt-dislokationen nach Re-Shunteinlage beim Harrison[®]-Shunt signifikant häufiger statt als beim Somatex[®]-Shunt (63 % vs. 27 %, $p = 0,002$). Durchschnittlich wurden in der Harrison[®]-Gruppe insgesamt 1,58 Shunts pro Kind eingesetzt, während es im Somatex[®]-Kollektiv 1,33 Shunts waren ($p = 0,221$ siehe **Tab. 3**).

Vor der ersten Shunteinlage war bei 54 % der Frauen im Harrison[®]-Kollektiv und bei 36 % der Frauen im Somatex[®]-Kollektiv mindestens eine Fruchtwasserauffüllung indiziert ($p = 0,28$). Dabei führten Fruchtwasserauffüllungen vor der ersten Shunteinlage im Gesamtkollektiv (alle 57 männlichen Feten nach VAS, siehe **Abb. 6**) sowie in beiden Einzelkollektiven (Harrison[®]- und Somatex[®]-Kollektiv) nicht zu einem signifikant häufigeren Auftreten eines PPRM ($p_{\text{Gesamtkollektiv}} = 0,373$; $p_{\text{Harrison}^{\text{®}}}$ = 0,423; $p_{\text{Somatex}^{\text{®}}} = 1$).

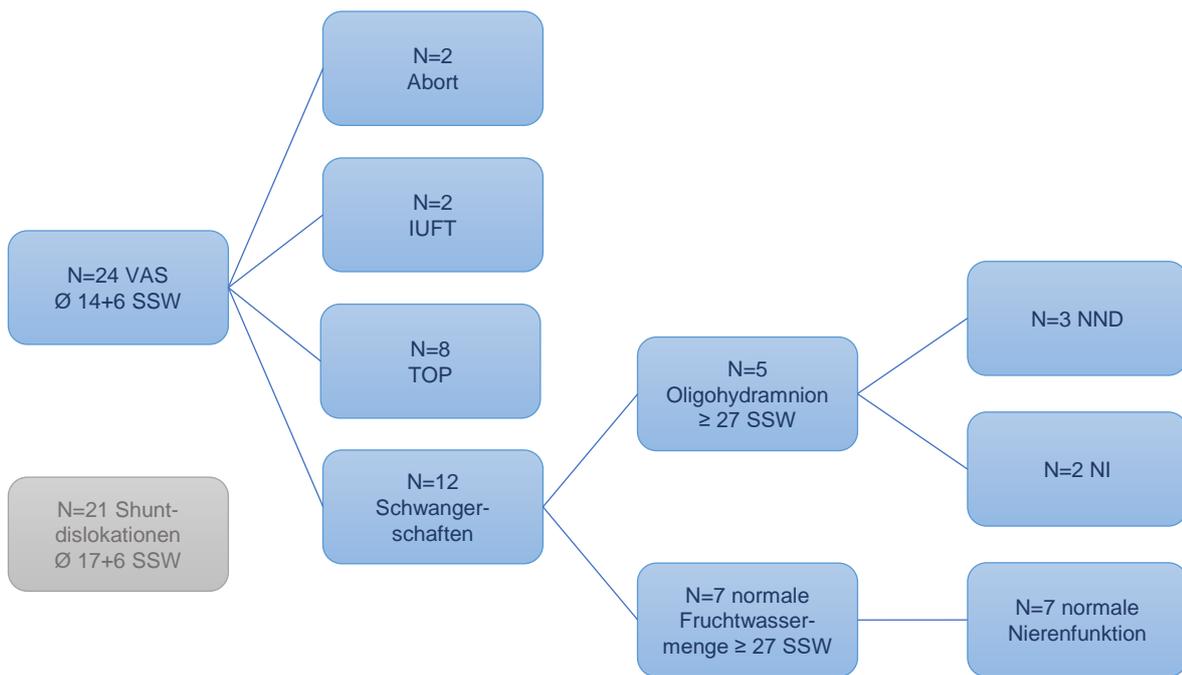
Tab. 3: Shuntdislokation und Shuntkomplikationen (n=57).

*GA=Gestationsalter, SSW=Schwangerschaftswoche; *Komplikationen: PPROM, Chorion-Amnion-Separation, geplatzte Blase beim Fetus, iatrogenen Bauchwanddefekt beim Fetus, Abort, IUFT, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert*

| | Harrison [®] , n=24 | | Somatex [®] , n=33 | | p-Wert |
|--|------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Shuntdislokation | 21 | (87,5) | 12 | (36,4) | <0,001 |
| Shuntdislokation < 24+0 SSW | 19 | (79,2) | 3 | (9,1) | <0,001 |
| Mittleres GA 1. Shuntdislokation (Range) | 17+6 | (14+1 - 30+2) | 25+6 | (15+2 - 37+4) | <0,001 |
| Mittleres Intervall Einlage - Dislokation in Tagen (Range) | 20,6 | (1-111) | 73,9 | (1-160) | 0,002 |
| Schwangerschaften mit Re-Intervention | 8 | (33,3) | 9 | (27,3) | 0,771 |
| Anzahl Re-Interventionen | 12 | | 11 | | |
| Anzahl gelegter Shunts (pro Kind) | 38 | (1,58) | 44 | (1,33) | 0,221 |
| - davon disloziert | 24/38 | (63,2) | 12/44 | (27,3) | 0,002 |
| Komplikationen* (exkl. Shunt-dislokation) | 13 | (54,2) | 16 | (48,5) | 0,790 |

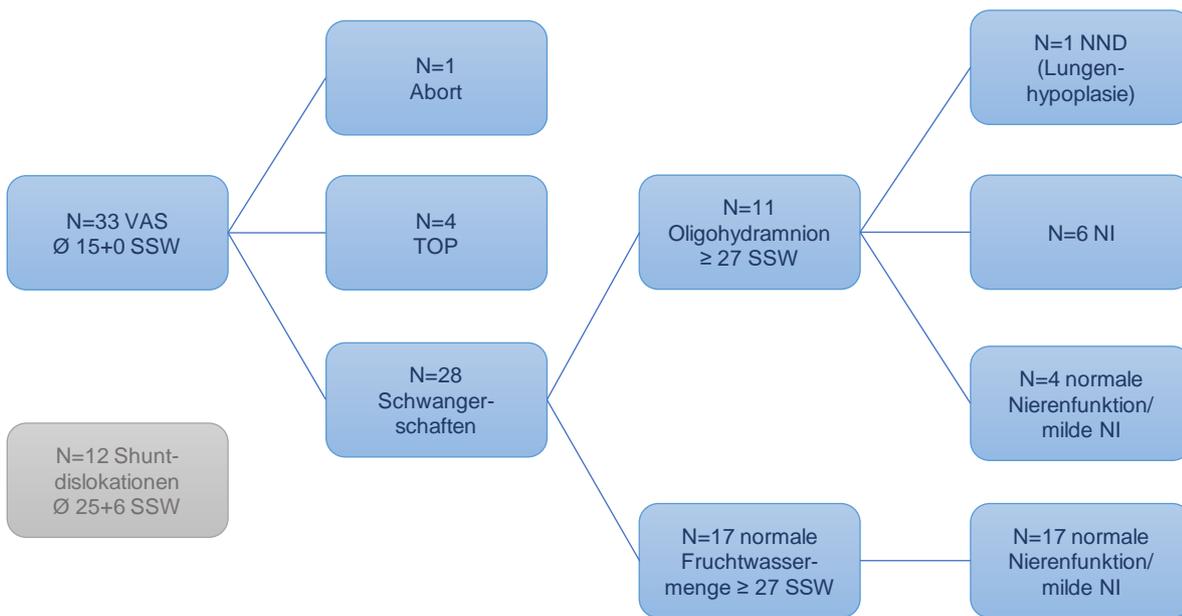
3.2 Schwangerschaftsverlauf

Zu einem Abort/IUFT kam es in der Harrison®-Gruppe in 17 % der Fälle, während im Somatex®-Kollektiv nur eine Schwangerschaft (3 %) mit einem Abort endete. (**Abb. 7** und **Abb. 8**). Schwangerschaftsabbrüche fanden im Harrison®-Kollektiv mit 33 % häufiger statt als in der Somatex®-Gruppe (12 %). Gründe für einen Schwangerschaftsabbruch standen im Harrison®-Kollektiv in sieben von acht Fällen im Zusammenhang mit der Shunteinlage (Shuntdislokation, Anhydramnion aufgrund von mutmaßlichem Nierenversagen, PPRM). In einem Fall wurde die Schwangerschaft aufgrund von weiteren Fehlbildungen, welche im weiteren Verlauf der Schwangerschaft festgestellt wurden, beendet. In der Somatex®-Gruppe stand ein Schwangerschaftsabbruch in Zusammenhang mit der Shunteinlage (früher PPRM). In den anderen drei Fällen wurde aufgrund weiterer Fehlbildungen (n = 2) oder Nierenversagen des Fetus (n = 1) ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Während in der Harrison®-Gruppe nur 50 % der Schwangerschaften mit einer Lebendgeburt endeten, waren es im Somatex®-Kollektiv 85 % (p = 0,015). Die Rate der Lebendgeburten war demnach im Somatex®-Kollektiv signifikant höher als in der Harrison®-Gruppe. Auch nach Ausschluss aller TOPs blieb ein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen dem Harrison®- und Somatex®-Shunt bestehen (56 % vs. 93 %, p = 0,006).



IUFT=intrauteriner Fruchttod, N=Anzahl, NI=Niereninsuffizienz, NND=neonataler Tod, SSW=Schwangerschaftswoche, TOP=Schwangerschaftsabbruch, VAS=Vesikoamniotischer Shunt

Abb. 7: Outcome der Schwangerschaften im Harrison®-Kollektiv.



N=Anzahl, NI=Niereninsuffizienz, NND=neonataler Tod, SSW=Schwangerschaftswoche, TOP=Schwangerschaftsabbruch, VAS=Vesikoamniotischer Shunt

Abb. 8: Outcome der Schwangerschaften im Somatex®-Kollektiv.

In Bezug auf die Entwicklung eines Oligohydramnions ≥ 27 SSW gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe **Tab. 4**), 39-42 % der Schwangeren hatten in oder nach der 27. SSW ein Oligo- oder Anhydramnion. Im Harrison®-Kollektiv normalisierte sich bei 20 % ($n = 1/5$) der Frauen mit Oligo- oder Anhydramnion vor der ersten Shunteinlage die Fruchtwassermenge bis ≥ 27 SSW. In der Somatex®-Gruppe war dies bei 38 % ($n = 5/13$) der Schwangerschaften der Fall ($p = 0,615$). Zu einer Verminderung der Fruchtwassermenge kam es in dieser Zeit in der Harrison®-Gruppe bei 14 % ($n = 1/7$) der Frauen mit normaler Fruchtwassermenge vor der ersten Shunteinlage. Im Somatex®-Kollektiv verminderte sich eine normale Fruchtwassermenge im Zeitraum „vor Shunteinlage“ bis ≥ 27 SSW bei 15 % ($n = 2/13$) der Schwangerschaften ($p = 1$).

Von den Feten mit Oligo- oder Anhydramnion verstarben postnatal in der Harrison®-Gruppe mehr Feten als im Somatex®-Kollektiv ($n = 3$, 60 % vs. $n = 1$, 9,1 %, $p = 0,063$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ein Kind verstarb postnatal aufgrund von

Lungenhypoplasie und Niereninsuffizienz, eines verstarb wegen terminaler Niereninsuffizienz (dieser Fetus zeigte pränatal eine schlaffe Harnblase, Megaureteren sowie ein persistierendes Anhydramnion) und eines verstarb an den Folgen extremer Frühgeburtlichkeit nach akzidentieller Punktion der Nabelvene während einer Fruchtwasserauffüllung in der 27. SSW mit anschließender Notsectio. Das Kind aus dem Somatex[®]-Kollektiv verstarb postnatal aufgrund eines Mediastinalpneumothorax sowie einer Lungenhypoplasie. Bei allen vier Kindern, die postnatal verstarben, lag ein Anhydramnion ≥ 27 . SSW vor. Im Gesamtkollektiv (alle 40 Lebendgeburten, siehe **Abb. 6**) und im Harrison[®]-Kollektiv führte ein Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 . SSW zu einem signifikant häufigeren Auftreten neonataler Todesfälle oder einer postnatalen Beatmungsdauer > 3 Tage ($p_{\text{Gesamtkollektiv}} = 0,015$; $p_{\text{Harrison}^{\text{®}}} = 0,01$, siehe **Tab. 5**). Im Somatex[®]-Kollektiv konnte diese Signifikanz nicht festgestellt werden ($p_{\text{Somatex}^{\text{®}}} = 0,409$).

In der Harrison[®]-Gruppe benötigte eines (20 %) der Kinder mit Oligo- oder Anhydramnion eine maschinelle Beatmung, die über die ersten drei Lebenstage hinaus ging. Bei dem Kind handelte es sich um einen frühgeborenen Zwilling aus der 36+1 SSW. Im Somatex[®]-Kollektiv war bei vier (36 %) der Kinder mit vorherigem Oligo- oder Anhydramnion eine Beatmung über drei Lebenstage hinaus indiziert. Zwei der Kinder waren Frühgeborene aus der 31+6 SSW und aus der 32+5 SSW. Unter Feten mit Oligo- oder Anhydramnion gab es zwischen beiden Kollektiven bezüglich der Beatmungsdauer über drei Lebenstage hinaus keinen signifikanten Unterschied ($p = 1$). In der Harrison[®]-Gruppe bedurfte kein Kind mit normaler Fruchtwassermenge einer Beatmung über drei Tage. Von den Kindern mit normaler Fruchtwassermenge ≥ 27 . SSW mussten im Somatex[®]-Kollektiv vier (24 %) Kinder länger als drei Tage beatmet werden. Im Gesamtkollektiv (alle 36 Überlebende, siehe **Abb. 6**) sowie in den Einzelkollektiven (Harrison[®]-und Somatex[®]-Kollektiv) führte ein Oligohydramnion oder Anhydramnion ≥ 27 . SSW nicht signifikant häufiger zu einer postnatalen Beatmungsdauer > 3 Tage ($p_{\text{Gesamtkollektiv}} = 0,220$; $p_{\text{Harrison}^{\text{®}}} = 0,222$; $p_{\text{Somatex}^{\text{®}}} = 0,415$).

Bei Kindern, die im späteren Verlauf eine milde oder schwere Niereninsuffizienz zeigten, entwickelte sich signifikant häufiger ein Oligo- oder Anhydramnion ab der 27. SSW als bei Kindern mit normaler Nierenfunktion ($p_{\text{Gesamtkollektiv}} < 0,001$, $p_{\text{Harrison}^{\text{®}}} = 0,018$, $p_{\text{Somatex}^{\text{®}}} = 0,002$, **Tab. 6**). Im Gesamtkollektiv war eine normale Nierenfunktion im frühen Kindesalter

signifikant häufiger, wenn ab der 27. SSW eine normale Fruchtwassermenge vorhanden war ($n = 3/12$ (25 %) vs. $n = 21/22$ (96 %), $p < 0,001$). Somit konnte in unserer Studie die Fruchtwassermenge im dritten Trimester als bester Prädiktionswert für eine normale Nierenfunktion in der frühen Kindheit ausgemacht werden.

Tab. 4: Lebendgeburten (n=40) mit Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 SSW.

NND=Neonataler Tod, SSW=Schwangerschaftswoche, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison [®] , n=12 | | Somatex [®] , n=28 | | p-Wert |
|--|------------------------------|--------|-----------------------------|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 SSW | 5 | (41,7) | 11 | (39,3) | 1 |
| - davon NND | 3 | (60) | 1 | (9,1) | 0,063 |
| - davon Beatmungsdauer > 3 Tage | 1 | (20) | 4 | (36,4) | 1 |

Tab. 5: Postnatales Outcome in Bezug auf NND und Beatmungsdauer unter Lebendgeburten (n=40).

SSW=Schwangerschaftswoche, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Oligo/Anhydramnion ≥ 27 . SSW, n=16 | | Normale Fruchtwassermenge/Polyhydramnion ≥ 27 . SSW, n=24 | | p-Wert |
|---|--|--------|--|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| NND oder Beatmungsdauer > 3 Tage | 9 | (56,3) | 4 | (16,7) | 0,015 |
| lebend und Beatmungsdauer ≤ 3 Tage | 7 | (43,8) | 20 | (83,3) | |

Tab. 6: Langfristige Nierenfunktion der Kinder mit Oligo- oder Anhydramnion \geq 27 SSW (n=34, da 4 NND und 2 loss-to-follow-up).

SSW=Schwangerschaftswoche, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Oligo/Anhydramnion \geq 27. SSW, n=12 | | Normale Fruchtwassermenge/Polyhydramnion \geq 27. SSW, n=22 | | |
|----------------------------------|--|------|---|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | p-Wert |
| Normale Nierenfunktion | 3 | (25) | 21 | (95,5) | <0,001 |
| Milde/schwere Niereninsuffizienz | 9 | (75) | 1 | (4,2) | |

3.3 Postnatales Outcome

Insgesamt wurden 40/57 (70 %) der Feten lebend geboren (siehe **Abb. 6**). Im Harrison®-Kollektiv waren es mit 50 % (n = 12/24) der Feten signifikant weniger als in der Somatex®-Gruppe (85 % (n = 28/33), p = 0,008). Das mittlere Gestationsalter bei Geburt unterschied sich in beiden Kollektiven nicht (35+6 SSW vs. 36+0 SSW, siehe **Tab. 7**). Zwischen beiden Kollektiven gab es unter den Lebendgeburten außerdem keinen signifikanten Unterschied in der Frühgeburtlichkeit der Kinder (45 % vs. 54 %, p = 0,731).

Insgesamt gab es in der Somatex®-Gruppe mit 82 % signifikant mehr überlebende Kinder (exkl. NND, siehe **Abb. 6**) als in der Harrison®-Gruppe (38 %, p < 0,001). Fünfzehn (56 %) der 27 überlebenden Kinder aus der Somatex®-Gruppe waren Frühgeborene. Davon wurden sieben Kinder vor der vollendeten 34. SSW geboren und acht Kinder vor der vollendeten 37. SSW. Im Harrison®-Kollektiv waren drei (33,3 %) der neun Überlebenden Frühgeborene (p = 0,443). Ein Kind wurde vor der vollendeten 34. SSW geboren, zwei Kinder vor der vollendeten 37. SSW. Zwischen den insgesamt 20 Frühgeborenen und 19 Reifgeborenen des Gesamtkollektivs (alle 40 Lebendgeburten, siehe **Abb. 6**) gab es bezüglich der Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied (90 % versus 95 %; p = 1). Bei einem neonatal verstorbenen Kind war das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt unbekannt.

Die pulmonale Morbidität der insgesamt 36 überlebenden Kinder unterschied sich in beiden Kollektiven nicht signifikant. In der Harrison®-Gruppe musste ein (11 %) frühgeborenes Kind über den dritten Lebenstag hinaus beatmet werden. Im Somatex®-Kollektiv wurden acht (30 %) der 27 überlebenden Kinder über den dritten Lebenstag hinaus beatmet (p = 0,396). Bei der Hälfte dieser acht Kinder lag ein Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 . SSW vor. Bei den restlichen vier Kindern war die Fruchtwassermenge ≥ 27 . SSW normal. Fünf der acht Kinder waren Frühgeborene (siehe **Tab. 8**). Unter allen überlebenden Neugeborenen waren weder Oligohydramnie noch Frühgeburtlichkeit signifikante Faktoren für eine erhöhte pulmonale Morbidität (siehe **Tab. 9**). Jedoch war An-/Oligohydramnie ≥ 27 . SSW unter allen Lebendgeburten (siehe **Abb. 6**) signifikant häufiger mit einem NND oder einer postnatalen Beatmungsdauer > 3 Tage assoziiert (siehe **Tab. 5**). Wird also die Definition pulmonale Morbidität auf alle NND erweitert, war An-/Oligohydramnie ≥ 27 . SSW unter allen Lebendgeburten ein signifikanter Faktor für erhöhte pulmonale Morbidität.

Ursächlich für die LUTO waren in beiden Kollektiven am häufigsten posteriore Urethralklappen (n = 4, 44 % bei Harrison® und n = 13, 48 % bei Somatex®, **Tab. 10**). Als zweithäufigste Ursache lag in beiden Kollektiven eine Stenose/Hypoplasie der Harnröhre vor (n = 2, 22 % vs. n = 7, 26 %). Im Harrison®-Kollektiv mussten alle Kinder mit PUV oder Stenose/Hypoplasie der Urethra im weiteren Verlauf einer therapeutischen Intervention/Operation unterzogen werden (n = 6/6, 100 %). In der Somatex®-Gruppe erhielten 15 von 20 (75 %) Kindern mit PUV oder Stenose/Hypoplasie der Urethra eine therapeutische Intervention/Operation aufgrund der zugrundeliegenden Pathologie. Dabei handelte es sich im Falle einer Stenose oder Hypoplasie der Urethra um Bougierungen und ggf. Schienung der Urethra. Bei PUV wurden die Klappen zystoskopisch reseziert oder geschlitzt. Die fünf übrigen Kinder der Somatex®-Gruppe benötigten keinerlei Intervention. Bei jeweils einem Kind jeder Shuntuntergruppe waren aufwendigere Operationen nötig: In der Harrison®-Gruppe waren bei einem Kind mit PUV aufgrund eines hypoplastischen Genitales rekonstruierende Operationen indiziert und im Somatex®-Kollektiv musste die Urethra eines Kindes aufgrund einer langstreckigen Harnröhrenstriktur aus Präputialhaut rekonstruiert werden. Des Weiteren hatten in der Somatex®-Gruppe vier (15 %) Kinder eine Atresie/Aplasie der Harnröhre und zwei (7 %) Kinder zeigten ein MMIHS. Bei beiden Kindern wurde die Diagnose MMIHS erst nach der Shunteinlage gestellt, deshalb wurden sie in die Studie eingeschlossen. Beide Kinder bedurften vielfacher Operationen aufgrund ihrer Erkrankung. Bei den übrigen drei Kindern im Harrison®-Kollektiv und bei einem Kind der Somatex®-Gruppe konnten weder posteriore Urethralklappen noch eine Hypoplasie oder Atresie der Harnröhre nachgewiesen werden oder die Ursache der LUTO wurde postnatal nicht weiter spezifiziert. Im Gesamtkollektiv (alle 36 Überlebenden, siehe **Abb. 6**) lag bei 42 % (n = 15/36) der Kinder eine andere Ursache (Stenose/Hypoplasie, Atresie/Aplasie, MMIHS) als PUV vor.

Wichtige Begleitfehlbildungen der Kinder mit LUTO sind in **Tab. 11** aufgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit der verschiedenen Begleitfehlbildungen zwischen beiden Kollektiven:

Als insgesamt häufigste Fehlbildung traten Klumpfüße auf. Der Verdacht auf ein Prune-Belly-Syndrom wurde in der Harrison®-Gruppe bei zwei Kindern und im Somatex®-Kollektiv

tiv bei vier Kindern gestellt. Ein Kind aus der Harrison®-Gruppe hatte begleitend ein hypoplastisches Genital. In der Harrison®-Gruppe wurde im späteren Verlauf bei einem Kind der Verdacht auf eine VACTERL-Assoziation geäußert. In der Somatex®-Gruppe wurde bei zwei Kindern der Verdacht auf eine VACTERL-Assoziation geäußert. Eines dieser Kinder hatte eine komplexe Störung der Geschlechtsentwicklung mit vollständiger Phallosagenesie. Bei einem anderen Kind des Somatex®-Kollektivs wurde eine kaudale Regression diagnostiziert.

22 % der überlebenden Kinder aus dem Harrison®-Kollektiv und 15 % der Kinder aus der Somatex®-Gruppe hatten eine Analtresie. Bei einem Kind aus dem Somatex®-Kollektiv trat die Analtresie isoliert auf, bei allen anderen Kindern lagen weitere Fehlbildungen (siehe oben) vor.

Im Harrison®-Kollektiv wurde bei einem Kind postnatal das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom diagnostiziert, ein Kind aus der Somatex®-Gruppe zeigte eine infantile spastische tetraplegische Zerebralparese mit schwerer Entwicklungsverzögerung.

Postnatal wurde in beiden Kollektiven die Nierenfunktion der Kinder anhand sonographischer Befunde und der Retentionsparameter abgeschätzt. In der Harrison®-Gruppe lagen bei fünf (56 %) der neun Neugeborenen eine Hydronephrose, ein vesikourethraler Reflux oder Megaureteren vor. Von diesen Kindern entwickelte keines im weiteren Verlauf eine Niereninsuffizienz mit erhöhten Retentionsparametern. Zwei (22 %) der neun Kinder hatten postnatal sonographisch unauffällige Nieren und Ureteren. Sie blieben auch im weiteren Verlauf nierengesund. Bei weiteren zwei (22 %) der neun Kinder mit Harrison®-Shunt zeigte sich in der Sonografie eine Dysplasie oder Hypoplasie beider Nieren. Beide Kinder zeigten postnatal erhöhte Retentionsparameter und entwickelten eine schwere Niereninsuffizienz, die im weiteren Verlauf dialysepflichtig wurde. Einem der beiden Kinder wurde im Alter von einem Jahr und sieben Monaten eine Niere des Vaters transplantiert, sodass ab diesem Zeitpunkt keine Dialyse mehr notwendig war und sich die Retentionsparameter seitdem normalisierten. Das andere Kind mit schwerer Niereninsuffizienz verstarb im Alter von einem Jahr an einer nosokomialen Pneumonie, nachdem es aufgrund einer Peritonitis stationär hämodialysiert werden musste.

Im Somatex®-Kollektiv wiesen 19 (70 %) der 27 überlebenden Kinder eine Hydronephrose, einen vesikourethralen Reflux oder Megaureteren ohne weitere Dysplasien auf. Bei zwei der 19 Kinder zeigten sich stark erhöhte Retentionsparameter. Sie entwickelten im weiteren Verlauf eine schwere Niereninsuffizienz. Sie standen zur Zeit der Datenerhebung beide kurz vor der Dialysepflicht. Bei einem der 19 Kinder entwickelte sich innerhalb der ersten drei Lebensjahre eine milde Niereninsuffizienz mit leicht erhöhten Retentionsparametern ohne Dialysepflicht.

Bei sieben (26 %) der 27 Kinder zeigten sich sonographisch eine Hypotrophie, Hypoplasie oder Dysplasie mindestens einer Niere. Sechs der sieben Kinder zeigten postnatal erhöhte Retentionsparameter. Davon entwickelten fünf Kinder im weiteren Verlauf eine milde (ein Kind, nicht dialysepflichtig) bis schwere (vier Kinder, dialysepflichtig) Niereninsuffizienz. Zwei der dialysepflichtigen Kinder mussten im weiteren Verlauf nierentransplantiert werden. Bei den übrigen zwei Kindern ohne spätere Niereninsuffizienz war die Dysplasie/Hypoplasie nur einseitig mit guter Funktion und entsprechender Kompensation durch die andere Niere. Bei einem (4 %) der 27 Kinder zeigten sich postnatal keine sonographischen Nierenauffälligkeiten. Dieses Kind blieb auch im weiteren Verlauf nierengesund.

Tab. 7: Outcome der Schwangerschaften (n=57).

GA=Gestationsalter, NND=Neonataler Tod, TOP=Schwangerschaftsabbruch, * in 2 Fällen loss-to-follow-up, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison [®] , n=24 | | Somatex [®] , n=33 | | p-Wert |
|---|------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| TOP/Abort | 12 | (50) | 5 | (15,2) | 0,008 |
| Lebend geboren (inkl. NND) | 12 | (50) | 28 | (84,8) | |
| Mittleres GA zum Geburtszeitpunkt (Range) | 35+6 | (27+0 - 40+4) | 36+0 | (31+0 - 41+0) | 0,915 |
| NND | 3 | (12,5) | 1 | (3) | |
| Überlebende (exkl. NND) | 9 | (37,5) | 27 | (81,8) | <0,001 |
| Überlebende bis zum letzten Follow-up | 8 | (33,3) | 25* | (75,8) | 0,003 |

Tab. 8: Pulmonale Morbidität unter überlebenden Kindern (n=36).

SSW=Schwangerschaftswoche, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison [®] , n=9 | | Somatex [®] , n=27 | | p-Wert |
|--|-----------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Beatmungsdauer über 3 Tage | 1 | (11,1) | 8 | (29,6) | 0,396 |
| - Davon Oligo- oder Anhydramnion \geq 27 SSW | 1 | | 4 | | |
| - Davon Frühgeborene | 1 (< 37. SSW) | | 5 (4x < 34. SSW; 1x < 37. SSW) | | |

Tab. 9: Auswirkung von Frühgeburtlichkeit und Oligohydramnie auf die pulmonale Morbidität der überlebenden Kinder (n =36).

n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Beatmungsdauer > 3 Tage, n=9 | | Keine Beatmung oder Beatmungsdauer ≤ 3 Tage, n=27 | | p-Wert |
|--------------------------------|------------------------------|--------|---|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Oligohydramnion und Frühgeburt | 3 | (33,3) | 4 | (14,8) | 0,333 |
| Oligohydramnion | 5 | (55,6) | 7 | (25,9) | 0,219 |
| Frühgeburt | 6 | (66,7) | 12 | (44,4) | 0,443 |

Tab. 10: Ursachen der LUTO bei überlebenden Kindern (n=36).

PUV=posteriore Urethralklappen, MMIHS=Megazystis-Mikrokolon-intestinale-Hypperistaltik-Syndrom, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison [®] , n=9 | | Somatex [®] , n=27 | |
|--------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) |
| PUV | 4 | (44,4) | 13 | (48,1) |
| Stenose/Hypoplasie | 2 | (22,2) | 7 | (25,9) |
| Atresie/Aplasie | 0 | (0) | 4 | (14,8) |
| MMIHS | 0 | (0) | 2 | (7,4) |
| unklare Ursache | 3 | (33,3) | 1 | (3,7) |

Tab. 11: Wichtige Begleitfehlbildungen der LUTO bei überlebenden Kindern (n=36).

VACTERL=Akronym für komplexe Fehlbildungen von Wirbelsäule, Anus, Herz, Luft- und Speiseröhre, Nieren und Gliedmaßen; Hinweis: pro Kind konnten mehrere Begleitfehlbildungen vorliegen, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert

| | Harrison®, n=9 | | Somatex®, n=27 | |
|--|----------------|--------|----------------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) |
| Klumpfuß/Klumpfüße | 1 | (11,1) | 5 | (18,5) |
| (V.a. inkomplettes) VACTERL DD kaudale Regression | 1 | (11,1) | 3 | (11,1) |
| (V.a.) Prune-Belly-Syndrom | 2 | (22,2) | 4 | (14,8) |
| Analatresie gesamt | 2 | (22,2) | 4 | (14,8) |
| Analatresie isoliert | 0 | (0) | 1 | (3,7) |
| Smith-Lemli-Opitz Syndrom | 1 | (11,1) | 0 | (0) |

3.4 Langzeit-Follow-up

Von den insgesamt 36 überlebenden Kindern, kam es bei zwei Kindern aus dem Somatex[®]-Kollektiv zu einem Loss-to-follow-up. So konnte von neun Kindern des Harrison[®]-Kollektivs und von 25 Kindern der Somatex[®]-Gruppe ein Follow-up erhoben werden, bei dem die Kinder älter als ein Jahr alt waren (≥ 1 -Jahr-Follow-up). Ein ≥ 2 -Jahre-Follow-up konnte in der Harrison[®]-Gruppe von allen Kindern außer eines verstorbenen Kindes erhoben werden. Im Somatex[®]-Kollektiv konnte von 20 Kindern ein ≥ 2 -Jahre-Follow-up eingeholt werden.

Die Kinder der Harrison[®]-Gruppe waren beim letzten Follow-up Ende 2019/Anfang 2020 zwischen 13 Monaten (Zeitpunkt des Versterbens eines Kindes) und elf Jahren und zwei Monaten alt. Durchschnittlich hatten sie ein Alter von sieben Jahren und vier Monaten. Im Somatex[®]-Kollektiv hatten die Kinder beim letzten Follow-up ein durchschnittliches Lebensalter von zwei Jahren und elf Monaten. Das jüngste Kind war beim letzten Follow-up ein Jahr und fünf Monate alt, das älteste Kind hatte ein Alter von vier Jahren und neun Monaten.

Bei einem Fetus des Harrison[®]-Kollektivs rupturierte die kindliche Blase im Rahmen der Shunteinlage. Im Follow-up wurde bei diesem Kind die Diagnose Prune-Belly-Syndrom gestellt. Aufgrund eines hypoplastischen Genitales und einer Analtresie waren eine Vielzahl an Operationen indiziert. Diese Operationen sind demnach nicht als direkte Folge der Shuntinsertion anzusehen. Die Shunteinlage hatte bei einem Kind des Somatex[®]-Kollektivs langfristig ein Kurzdarmsyndrom zur Folge: Wegen der Dislokation des Shunts kam es zu einem iatrogenen Bauchwanddefekt und schweren intestinalen Verwachsungen mit Darmstrikturen- und Perforationen. Diese Darmabschnitte mussten operativ entfernt werden, deshalb war beim Kind temporär ein Ileo- und Gastrostoma angelegt worden.

Anhand ärztlicher Befunde und der Retentionsparameter wurden die Kinder in drei Gruppen eingeteilt: normale Nierenfunktion, milde Niereninsuffizienz mit leicht erhöhten Retentionsparametern und schwere Niereninsuffizienz mit stark erhöhten Retentionsparametern.

Bezüglich der Nierenfunktion gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven ($p = 1$). Eine normale Nierenfunktion hatten in der Harrison[®]-Gruppe 78 % (n

= 7/9) der Kinder. Im Somatex®-Kollektiv verfügten 68 % (n = 17/25) der Kinder über eine normale Nierenfunktion. Bei drei dieser Kinder aus dem Somatex®-Kollektiv zeigte sich eine unilateral insuffiziente Niere. In einem dieser Fälle wurde eine dysplastische Niere explantiert.

Eine milde Niereninsuffizienz mit mäßig erhöhten Retentionsparametern ohne Dialysepflicht lag im Somatex®-Kollektiv bei zwei Kindern (8 %) vor.

In der Harrison®-Gruppe entwickelten zwei (22 %) Kinder eine schwere Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht innerhalb des ersten Lebensjahres. Bei einem Patienten verschlechterten sich die Nierenretentionswerte rasch im ersten Lebensmonat, sodass in der sechsten Lebenswoche mit der Peritonealdialyse begonnen wurde. Im Alter von einem Jahr und sieben Monaten wurde dem Kind eine Niere des Vaters transplantiert. Seitdem war bei dem Jungen keine Dialyse mehr indiziert. Nach der Nierentransplantation lagen die Nierenretentionsparameter etwa zweieinhalb Jahre im Normalbereich. Danach stiegen sie wieder etwas an. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung – und einem Kindesalter von zehn Jahren und vier Monaten - hatte sich der Kreatininwert um den Wert 1 mg/dl stabilisiert, sodass weiterhin keine Dialyse indiziert war.

Beim zweiten Patienten aus der Harrison®-Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz ist bekannt, dass eine Peritonealdialyse ab den ersten Lebenswochen indiziert war. Im Alter von einem Jahr und einem Monat verstarb das Kind an den Folgen einer nosokomialen Pneumonie, nachdem es wegen einer Peritonitis stationär hämodialysiert werden musste. Der Tod des Kindes steht demnach in indirektem Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz des Kindes.

Im Somatex®-Kollektiv hatten sechs (24 %) der 25 Kinder beim letzten Follow-up eine schwere Niereninsuffizienz mit erhöhten Retentionsparametern. Vier (16 %) Kinder waren im Verlauf dialysepflichtig geworden. Die Dialysepflicht setzte zwischen dem achten Lebensstag und dem ersten halben Lebensjahr ein. Zwei der vier Kinder mit Dialysepflicht wurden im weiteren Verlauf nierentransplantiert. Sie waren zum Zeitpunkt der Nierentransplantation zwei Jahre und zwei Monate und zwei Jahre und vier Monate alt. Beide Kinder zeigten nach der Transplantation gute Retentionsparameter, sodass eine Dialyse nicht mehr indiziert war. Bei einem weiteren Kind mit Dialysepflicht wurde zum Zeitpunkt

des Follow-ups bereits eine Nierentransplantation geplant. Zwei (8 %) der sechs Kinder mit schwerer Niereninsuffizienz standen beim letzten Follow-up kurz vor der Dialysepflicht. Bei einem der beiden wurde bereits mit der Planung einer Nierentransplantation begonnen.

Der Vergleich der postnatalen Befunde mit denen des Follow-ups nach mindestens einem Jahr zeigte, dass bei keinem Patienten eine sekundäre Verschlechterung von guter Nierenfunktion hin zur schweren Niereninsuffizienz stattgefunden hatte. Entwickelte ein Kind eine schwere Niereninsuffizienz, so zeichnete sich dies schon im Neugeborenenalter durch erhöhte Retentionsparameter ab. Bei einem Kind mit postnatal guter Nierenfunktion kam es jedoch innerhalb der ersten drei Lebensjahre zu einer Verschlechterung von normaler Nierenfunktion zu milder Niereninsuffizienz mit leicht erhöhten Retentionsparametern.

Von allen Feten mit Harrison[®]-Shunt haben 33 % (n = 8/24) bis zum letzten Follow-up überlebt, 29 % (n = 7/24) mit normaler Nierenfunktion (Intention-to-treat Betrachtung). Im Somatex[®]-Kollektiv haben bis zu diesem Zeitpunkt 76 % (n = 25/33, exklusive 2 loss-to-follow-up) der Kinder überlebt, 52 % (n = 17/33, exklusive 2 loss-to-follow-up) mit normaler Nierenfunktion (Intention-to-treat Betrachtung). Die Überlebensraten bis zum letzten Follow-up unterscheiden sich bei einer Intention-to-treat Betrachtung zwischen beiden Kollektiven folglich signifikant (p = 0,003). Bezüglich der Nierenfunktion zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups kann jedoch auch bei einer Intention-to-treat Betrachtung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Shunts festgestellt werden (p = 0,11).

Posteriore Urethralklappen konnten im Harrison[®]-Kollektiv bei vier (44 %) von neun überlebenden Kindern nachgewiesen werden. Davon hatten drei eine gute Nierenfunktion und eines eine schwere Niereninsuffizienz. In der Somatex[®]-Gruppe zeigten sich bei zwölf (48 %) von 25 Kindern posteriore Urethralklappen. Sechs (50 %) der zwölf Kinder mit PUV und Somatex[®]-Shunteinlage hatten eine normale Nierenfunktion, ein Kind (8 %) entwickelte eine milde Niereninsuffizienz und fünf (42 %) von zwölf Kindern mit PUV zeigten eine schwere Niereninsuffizienz. Zwischen beiden Kollektiven gab es demnach keine signifikanten Unterschiede in der Nierenfunktion unter Kindern mit PUV (siehe **Tab. 13**). Außerdem gab es im Gesamtkollektiv (alle 34 Überlebenden mit Follow-up \geq 1 Jahr, siehe **Abb. 6**) keinen signifikanten Unterschied in der Nierenfunktion zwischen Kindern mit PUV

und Kindern, bei denen keine PUV nachgewiesen werden konnten oder andere Ursachen für die LUTO diagnostiziert wurden ($p = 0,168$).

Im ≥ 2 -Jahre-Follow-up musste das verstorbene Kind des Harrison®-Kollektivs aus der Auswertung genommen werden, alle anderen Kinder des Kollektivs waren beim letzten Follow-up zwei Jahre alt oder älter. Von den acht überlebenden Kindern zeigten sieben eine normale Nierenfunktion ($n = 7/8$, 87,5 %) und ein Kind eine schwere Niereninsuffizienz (12,5 %). Nach einer Nierentransplantation benötigte das Kind keine Dialyse mehr. In der Somatex®-Gruppe zeigte sich bei 13 von 20 Kindern mit einem Lebensalter ≥ 2 Jahre eine normale Nierenfunktion (65 %). Fünf (25 %) Kinder litten unter einer schweren Niereninsuffizienz und zwei (10 %) Kinder zeigten eine milde Niereninsuffizienz. Zwei der fünf Kinder mit schwerer Niereninsuffizienz wurde bis zum Follow-up bereits eine Niere transplantiert, wodurch sich die Nierenfunktion erheblich verbesserte, und die Dialysepflicht entfiel.

Tab. 12: Nierenfunktion von Kindern nach VAS (Follow-up ≥ 1 Jahr, n=34).*Tx=Nierentransplantation, n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert*

| | Harrison [®] , n=9 | | Somatex [®] , n=25 | | p-Wert |
|----------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Normale Nierenfunktion | 7 | (77,8) | 17 | (68) | 1 |
| Milde Niereninsuffizienz | 0 | (0) | 2 | (8) | |
| Schwere Niereninsuffizienz | 2 | (22,2) | 6 | (24) | |
| - davon Dialyse | 2 | (22,2) | 4 | (16) | |
| ○ davon Tx | 1 | (11,1) | 2 | (8) | |
| ○ davon verstorben | 1 | (11,1) | 0 | (0) | |

Tab. 13: Nierenfunktion von Kindern mit PUV (Follow-up ≥ 1 Jahr, n=16).*n=Anzahl der Schwangerschaften, p=Signifikanzwert*

| | Harrison [®] , n=4 | | Somatex [®] , n=12 | | p-Wert |
|----------------------------|-----------------------------|------|-----------------------------|--------|--------|
| | N= | (%) | N= | (%) | |
| Normale Nierenfunktion | 3 | (75) | 6 | (50) | 0,703 |
| Milde Niereninsuffizienz | 0 | (0) | 1 | (8,3) | |
| Schwere Niereninsuffizienz | 1 | (25) | 5 | (41,7) | |

4. Diskussion

Die vesikoamniotische Shunteinlage ist die am häufigsten durchgeführte Intervention bei Feten mit pränatal diagnostizierter LUTO (Nassr et al., 2017). In bisherigen Arbeiten wird VAS mit dem konservativen Management oder anderen Interventionsmöglichkeiten wie der fetalen Zystoskopie verglichen, jedoch bleibt der Vergleich zwei verschiedener Shunt-systeme aus (Ruano et al., 2015; Vinit et al., 2020). Wir vergleichen zum ersten Mal einen herkömmlichen Pigtail-Shunt mit dem neuartigen Somatex[®]-Shunt. Stadié et al. (2016) fordern in ihrer Arbeit den Einsatz eines Shunts mit verbessertem Design, welches die Dislokations- und PPROM-Rate bei früher Shunteinlage reduzieren soll. Unsere Studie prüft, ob der Somatex[®]-Shunt diesen Anforderungen gerecht wird und ob er die langfristige Nierenfunktion der Kinder nachhaltig verbessern kann.

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen dem älteren Harrison[®]-Shunt und dem neueren Somatex[®]-Shunt bezüglich der Dislokationsrate und der Verweildauer des Shunts sowie der Überlebensrate der Feten. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied in der postnatalen und längerfristigen Nierenfunktion der Kinder.

In den beiden folgenden Kapiteln (vgl. 4.1 und 4.2) werden zunächst Aspekte der pränatalen Diagnostik und prädiktive Faktoren, die bei der Selektion eines geeigneten Patientenkollektivs hilfreich sein können, diskutiert. In den darauffolgenden Kapiteln werden die Ergebnisse unserer Studie mit Daten aus der Literatur verglichen und diskutiert.

4.1 Pränatale Diagnostik der Ätiologie

Die Ursachen einer LUTO sind heterogen und stellen einen wichtigen prognostischen Faktor dar (vgl. 1.1 Ursachen). Jedoch ist die pränatale Bestimmung der Ätiologie herausfordernd und meist nicht möglich. Neben der Sonographie sind MRT Untersuchungen und fetale Zystoskopien weitere diagnostische Mittel zur Ursachenklärung: In einer Studie von Pico et al. (2014) wird der komplementäre diagnostische Wert von MRT Untersuchungen bei Feten mit urogenitalen Fehlbildungen evaluiert. Insgesamt wurden 154 Frauen mittels MRT untersucht, deren Feten sonographische Anzeichen einer urogenitalen Pathologie zeigten. Die Untersuchung fand im Mittel in der 30. SSW statt (Range 21. – 38. SSW). Als Indikationen für eine MRT Untersuchung wurden der Verdacht auf eine renale Agenesie, posteriore urethrale Klappen, Reflux oder Megaureter, Ureterabgangsstenosen, vergrößerte Nieren und sonstige auffällige urogenitale Befunde definiert. 108 Kinder konnten

postnatal auf die zugrundeliegende Pathologie untersucht werden. Die Befunde der Ultraschalluntersuchung bestätigten sich in der MRT in 76 % der Fälle. Bei 33 % der Patienten konnte die MRT Untersuchung im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung zusätzliche Informationen über die zugrundeliegende Pathologie geben. In 15 % der Fälle wurde aufgrund der Befunde in der MRT Untersuchung die perinatale medizinische Versorgung verändert. Zwar weisen Pico et al. (2014) einen komplementären Nutzen der MRT Untersuchung zusätzlich zur herkömmlichen Ultraschalluntersuchung nach; es ist jedoch anzunehmen, dass die untersuchten Pathologien bildmorphologisch einfacher zu differenzieren sind als die zugrundeliegenden Pathologien unserer Studie. Somit bleibt fraglich, ob die MRT Untersuchung eine sichere Differenzierung zwischen PUV, einer urethralen Stenose oder einer vollständigen Atresie der Harnröhre zulässt. Die MRT Untersuchung fand bei Pico et al. (2014) zudem überwiegend im dritten Trimenon statt. MRT Untersuchungen < 20 SSW, wie in unserem Kollektiv erforderlich gewesen, sind aufgrund der Kleinheit der Strukturen und der ungenügenden Auflösung derzeit nicht praktikabel.

Als weiteres diagnostisches Verfahren wird in der Literatur die fetale Zystoskopie beschrieben (Quintero et al., 1995; Sananes et al., 2016). Sananes et al. (2016) zeigen, dass die Ätiologie der LUTO mittels fetaler Zystoskopie diagnostiziert werden kann. In der Studie wurde die Diagnose nach Zystoskopie mit der postnatalen bzw. autoptischen Diagnose bei insgesamt 35 Feten/Kindern verglichen. Bei 32 von 35 Zytoskopien (91,4 %) war die Diagnose korrekt. Die fetale Zystoskopie kann demnach als geeignetes Mittel zur Ursachendiagnostik der LUTO angewandt werden und hat zudem den Vorteil einer gleichzeitigen Interventionsmöglichkeit bei Vorliegen von PUV (Sananes et al., 2016; Martínez et al., 2015). Nachteilig ist jedoch der invasive Charakter der Prozedur und die Gefahr von iatrogenen Fistelbildungen (Sananes et al., 2015).

4.2 Prädiktive Faktoren

Angesichts der Tatsache, dass die Ätiologie einer LUTO häufig erst postnatal diagnostiziert werden kann, stellt sich die Frage, welche Feten von einer vasikoamnialen Shunt-einlage am meisten profitieren. Einige Arbeitsgruppen haben sich in den letzten Jahren mit dieser Fragestellung beschäftigt und wichtige prädiktive Faktoren herausgestellt:

4.2.1 Megazystis

Die Megazystis ist eines der ersten sonographischen Zeichen, die auf eine LUTO hindeuten. Auch in unserer Studie war sie das führende Symptom bei Erstvorstellung. Jedoch können neben einer LUTO auch andere Pathologien wie Chromosomenaberrationen oder andere strukturelle Fehlbildungen mit einer Megazystis einhergehen (Chen et al., 2019). Liegt keine obstruktive Uropathie (LUTO) vor, kommt es ggf. zum spontanen Rückgang der Megazystis. Deshalb sollte vor einer Intervention die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Regression der Megazystis evaluiert werden. Vorangegangene Studien haben den Durchmesser und das Gestationsalter bei Auftreten der Megazystis als prädiktiven Faktor für eine Spontanresolution herausgestellt (Fontanella et al., 2017; Iuculano et al., 2018; Liao et al., 2003):

Liao et al. (2003) untersuchten den gemessenen Blasendurchmesser in der 10.-14. SSW von 145 hauptsächlich männlichen Feten in Bezug auf den Karyotyp und das Outcome. Feten mit einem Blasendurchmesser zwischen 7-15 mm wiesen in 24 % der Fälle eine Chromosomenanomalie auf, während Feten mit einem Durchmesser > 15 mm nur in 11 % der Fälle chromosomale Auffälligkeiten zeigten. Bei chromosomal unauffälligen Feten mit einem Blasendurchmesser zwischen 7-15 mm lag die Rate an Spontanresolutionen der Megazystis bei 90 %, während es bei keinem der Feten mit einem Blasendurchmesser > 15 mm zu einem spontanen Rückgang der Megazystis kam. Eine aktuellere Studie von Iuculano et al. (2018) bestätigt, dass Feten mit einem Blasendurchmesser > 15 mm im ersten Trimester ein schlechtes Outcome (TOP, spontaner Abort) haben. Die genannten Studien stimmen darin überein, dass die Wahrscheinlichkeit der Spontanresolution einer Megazystis ab einem Blasendurchmesser > 15 mm als gering erachtet werden kann.

Die Arbeitsgruppe Fontanella et al. (2017) postulieren einen Blasendurchmesser von 12 mm als optimalen Cut-off-Wert. Die Studie untersuchte 284 Schwangerschaften mit Megazystis. In 93 Fällen trat die Megazystis vor der 18. SSW auf (frühe Megazystis), in 191 Fällen wurde sie erst ab der 18. SSW entdeckt (späte Megazystis). In der Gruppe der frühen Megazystis kam es bei 70 % der Feten mit einem Blasendurchmesser ≤ 12 mm zu einer Spontanresolution, während die Megazystis bei einem Blasendurchmesser > 12 mm nur in 13 % zurückging. Bei Feten mit später Megazystis kam es unabhängig vom Blasendurchmesser lediglich bei 12 % zu einem spontanen Rückgang der Megazystis. Ein

Rückgang der Megazystis bis zur 23. SSW war außerdem mit einem guten Outcome assoziiert, während bei den meisten Kindern mit einem Spontanrückgang nach der 23. SSW postnatal urologische Operationen indiziert waren. Somit ist laut Fontanella et al. (2017) auch das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Spontanrückgangs einer Megazystis ein prädiktiver Faktor für das postnatale Outcome.

In Übereinstimmung mit Liao et al. (2003) und Iuculano et al. (2018) wurde in unserer Studie ein Blasendurchmesser > 15 mm als Einschlusskriterium festgelegt. Bei einer Blase dieser Größe ist die Wahrscheinlichkeit einer Spontanresolution selbst bei früher Megazystis als gering einzuschätzen (Fontanella et al., 2017; Liao et al., 2003). Die Daten der unterschiedlichen Studien verdeutlichen die Schwierigkeit einer Prognosestellung bei Feten mit einer Megazystis zwischen 12 - 15 mm im ersten Trimester. Es bedarf folglich weiterer Untersuchungen, um eine Grundlage für die Entscheidungsfindung bezüglich des pränatalen Managements dieser Patientengruppe schaffen zu können. Ein Blasendurchmesser ≤ 12 mm geht jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer spontanen Rückbildung einher und sollte deshalb nicht invasiv therapiert werden (Sensitivität 80 % und Spezifität 79 %) (Fontanella et al., 2017).

4.2.2 Genetische Testung

In einem systematischen Review von Taghavi et al. (2017) wird die Häufigkeit chromosomaler Anomalien bei Megazystis mit 15 % angegeben. Es wurden 14 Arbeiten zwischen 1996 und 2014 mit insgesamt 616 Feten berücksichtigt. Als häufigste chromosomale Anomalien wurden Trisomie 18 (6 %), Trisomie 13 (5 %) und Trisomie 21 (2 %) identifiziert. Da der Anteil an Feten mit auffälligem Karyotyp bei Feten mit Megazystis höher als im Normalkollektiv ist, wird eine genetische Abklärung empfohlen. In der Literatur besteht Konsens darüber, dass Feten mit Megazystis und auffälligem Karyotyp ein schlechtes Outcome haben und keine Intervention erhalten sollten (Fontanella et al., 2019a; Ruano et al., 2017). Außerdem ist die genetische Bestimmung des Geschlechts sinnvoll, da eine Megazystis bei weiblichen Feten häufig mit weiteren Anomalien wie Kloakenfehlbildungen oder dem Megazystis-Mikrokolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom (MMIHS) einhergeht (Cheung et al., 2019; Malin et al., 2012).

In unserer Studie wurde den Eltern vor der Shunteinlage eine invasive Diagnostik mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese angeboten, jedoch nahmen insgesamt nur 61 % der Eltern diese in Anspruch.

Die Beurteilung der Nackentransparenz kann ein ergänzender Parameter zur Abschätzung des Risikos einer komplexen Megazystis sein. Fontanella et al. (2019a) zeigten, dass Feten mit einer Megazystis, welche zwischen der 10. und 17. SSW diagnostiziert wurde, und einer Nackentransparenz über der 95. Perzentile ein signifikant erhöhtes Risiko ($p < 0,001$) für eine komplexe Megazystis, d.h. zusätzliche chromosomale oder strukturelle Anomalien sowie syndromale Assoziationen haben. Die Messung der Nackentransparenz sollte daher in die Beurteilung einfließen. In unserer Studie zeigte sich bei elf Feten eine grenzwertig erhöhte bis erhöhte Nackentransparenz. Neun dieser Feten zeigten einen unauffälligen Chromosomensatz. Ein Fetus wurde genetisch nicht untersucht und bei einem weiteren Fetus wurde eine Translokation detektiert, die wahrscheinlich keinen Krankheitswert hat, da die Mutter des Kindes gesunde Trägerin der gleichen Mutation ist. Eine komplexe Megazystis, wie sie bei Fontanella et al. (2019a) definiert wird (chromosomale Auffälligkeiten und/oder anorektale Malformationen und/oder multiple kongenitale Anomalien), wurde in unserem Patientenkollektiv bei insgesamt vier Feten in der Aufnahmeuntersuchung nachgewiesen. Diese niedrige Zahl an Feten mit komplexer Megazystis ist mit dem Ausschluss relevanter chromosomaler Auffälligkeiten sowie relevanter assoziierter Fehlbildungen in unserem Studiendesign begründbar.

Neben der Karyotypisierung ist die gezielte genetische Testung auf MMIHS sinnvoll (Ambartsumyan, 2019). Das MMIHS gehört zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen der LUTO und sollte vor der Shunteinlage möglichst ausgeschlossen werden. Da bei Feten mit MMIHS eine Megazystis ohne Verengung der Harnröhre vorliegt, würden sie von einer Shunteinlage nicht profitieren (Orphanet, 2012). Sonographisch ist es schwer eine LUTO von einem MMIHS zu unterscheiden: Beim MMIHS ist die Harnblasenwand nicht verdickt und es können zusätzlich leicht dilatierte Darmschlingen und ein erweiterter Magen zu sehen sein (Gembruch et al., 2018). In unserer Studie wurde die Diagnose MMIHS erst nach Shunteinlage gestellt, da die Diagnostik in der Regel 2-3 Wochen in Anspruch

nimmt. Bezüglich der genetischen Testung ist zu beachten, dass die diagnostische Ausbeute nur bei etwa 45-50 % liegt (55 % der Gene sind unbekannt) und ein unauffälliges Testergebnis die Diagnose deshalb nicht ausschließt (Ambartsumyan, 2019).

Weitere genetische Untersuchungen, die sich in den letzten Jahren etabliert haben und mittlerweile auch für die pränatale Diagnostik angewandt werden sind die Array-CGH (Array-based Comparative Genomic Hybridization) und die Exom-Sequenzierung (WES = Whole Exome Sequencing):

Bei der Array-CGH handelt es sich um ein molekulargenetisches Verfahren, mithilfe dessen Zugewinne und Verluste chromosomalen Materials detektiert werden. Dabei ist die Auflösung mit etwa 50 000 Basenpaaren etwa 50-100x höher als die einer konventionellen Chromosomenanalyse unter dem Mikroskop (Auflösung 5 000 000 Basenpaare) (Institut für Humangenetik Universitätsklinik Köln, 2022). Die Detektionsrate unklarer mentaler Retardierung konnte durch die Array-CGH von 5 % bei einer herkömmlichen Karyotypisierung auf 10 % gesteigert werden (Frank, 2017). Herausfordernd kann jedoch die Interpretation der detektierten Veränderungen sein: Nicht jede Abweichung im Genom muss zwangsläufig mit einem klinisch auffälligen Phänotyp einhergehen. Die Exom-Sequenzierung birgt die gleiche Problematik. Hier werden alle protein-codierenden Bereiche eines Genoms sequenziert und auf Auffälligkeiten untersucht. So lassen sich bei Feten mit sonographisch aufgefallenen Anomalien zusätzliche genetische Varianten nachweisen, die mittels der bereits genannten Verfahren (Karyogramm, Array-CGH) nicht detektierbar waren (Bublak, 2019). Bisher kann die Frage nach der klinischen Relevanz der genetischen Variante oft nicht ausreichend geklärt werden. Deshalb ist die Sammlung und der Vergleich großer Datensätze von Array-CGH und Exom-Analysen mit den Phänotypen der untersuchten Patienten von großer Wichtigkeit. Dies kann die prognostische Aussagekraft in der Pränatalmedizin auch bei Patienten mit LUTO verbessern.

4.2.3 Anhydramnion

Das Auftreten eines Oligo- oder Anhydramnions bei Megazystis wird mit einem schlechten postnatalen Outcome assoziiert, da die Fruchtwassermenge zum einen die Funktion der kindlichen Nieren widerspiegelt und zum anderen eine ausreichende Fruchtwassermenge

für die pulmonale Entwicklung des Fetus essenziell ist (vgl. 1.2 Folgen). Fontanella et al. (2019c) postulieren, dass das Gestationsalter bei Auftreten eines Oligo- oder Anhydramnion und das Blasenvolumen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko adäquat prognostizieren können. In die Studie wurden insgesamt 261 Feten mit Verdacht auf LUTO eingeschlossen. Alle Feten wurden konservativ behandelt. Insgesamt entschieden sich die Eltern in 110 Fällen aufgrund der unsicheren Prognose für einen Schwangerschaftsabbruch, 35 Feten starben perinatal. Insgesamt konnten 141 Feten in drei Stadien kategorisiert werden: milde, moderate und schwere LUTO. Feten, die bis zur 26. SSW kein Oligo- oder Anhydramnion entwickelt hatten, zeigten ein niedriges Risiko für ein schlechtes Outcome und somit einen milden Verlauf. Das perinatale Mortalitätsrisiko lag in dieser Gruppe bei 8,6 %. Feten, die vor der 26. SSW untersucht wurden, zeigten einen schweren Verlauf, wenn ein Blasenvolumen $\geq 5,4 \text{ cm}^3$ und das Auftreten eines Oligohydramnions bis zur 20. SSW gemeinsam oder separat vorlagen. Die perinatale Mortalität dieser Feten betrug 55 %. Feten mit einem Blasenvolumen $< 5,4 \text{ cm}^3$ und einer normalen Fruchtwassermenge bis zur 20. SSW wurden als moderate LUTO kategorisiert. Sie zeigten eine perinatale Mortalität von 26 %. Fontanella et al. (2019c) bestätigen somit das Auftreten eines Oligo- oder Anhydramnion als prädiktiven Faktor für den perinatalen Verlauf einer LUTO. Aufgrund des hohen Anteils von Schwangerschaftsabbrüchen im untersuchten Kollektiv muss jedoch von einer gewissen Verzerrung der Daten ausgegangen werden, da die kategorisierten Feten bereits als selektiertes Kollektiv mit eher günstiger Prognose anzusehen sind.

Auch in einer Studie von Lee et al. (2011) wird das Auftreten eines Oligohydramnions als prädiktiver Faktor für ein schlechtes Outcome identifiziert. Insgesamt wurden 31 hauptsächlich männliche Feten mit Megazystis untersucht. Schwangerschaftsabbrüche wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 18 Feten wurde im Laufe der Schwangerschaft eine Intervention (Vesikozentese oder VAS) durchgeführt und 13 Feten wurden konservativ behandelt. Aus der Gruppe mit normaler Fruchtwassermenge überlebten 67 %, während nur 25 % der Feten mit Oligohydramnion überlebten. In der Studie war eine normale Fruchtwassermenge vor Intervention der einzige statistisch signifikante prädiktive Marker in Bezug auf das perinatale Überleben ($p = 0,019$).

Unsere Studie stützt die Ergebnisse der vorangegangenen Studien. Unter allen Lebendgeburten war die Wahrscheinlichkeit neonatal zu versterben oder länger als drei Tage postnatal beatmet werden zu müssen bei Feten mit einem Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 . SSW signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit normaler Fruchtwassermenge ($p = 0,015$). In den Schwangerschaftsverläufen aller Kinder, die neonatal verstarben, zeigte sich zuvor ein Anhydramnion. Die Kinder verstarben mit einer Ausnahme an Lungenhypoplasie und/oder terminaler Niereninsuffizienz. Die Fruchtwassermenge ist gemäß unserer und den genannten Studien ein prädiktiver Faktor in Bezug auf das perinatale Überleben der Feten. Allerdings kann dieser Faktor nicht zur Entscheidungsfindung über eine Intervention im frühen zweiten Trimenon herangezogen werden.

Unsere Studie bestätigt, dass ein An- oder Oligohydramnion im fortgeschrittenen Gestationsalter (≥ 27 . SSW) ein valides Zeichen für eine insuffiziente Nierenfunktion ist, da betroffene Feten im Langzeitoutcome signifikant häufiger eine milde oder schwere Niereninsuffizienz aufwiesen.

Serielle Fruchtwasserauffüllungen können das Outcome bezüglich der pulmonalen Mortalität zwar verbessern, jedoch haben sie keinen Einfluss auf die Nierenfunktion von Feten mit LUTO (Warring et al., 2020). Deshalb sollten Fruchtwasserauffüllungen bei LUTO als komplementäre Prozeduren aufgefasst werden, die das pulmonale Outcome verbessern können und bei schwerem Anhydramnion Interventionen wie VAS ggf. erst ermöglichen. Dass bei gleicher Rate an Schwangerschaften mit Oligo- oder Anhydramnion vor Shunt-einlage bei Feten des Somatex[®]-Kollektivs seltener eine Fruchtwasserauffüllung vor Intervention notwendig war als im Harrison[®]-Kollektiv, könnte bedeuten, dass die Platzierung des Shunts leichter ist und weniger Fruchtwassermenge voraussetzt als beim Harrison[®]-Shunt.

4.2.4 Fetale Biochemie

In mehreren Studien wurde untersucht, inwiefern die fetale Nierenfunktion anhand einer biochemischen Untersuchung des fetalen Urins prognostiziert werden kann. Abdennadher et al. (2015) postulieren, dass anhand einer Urinanalyse vor der 23. SSW eine Kategorisierung der Feten in drei Gruppen möglich ist: Die erste Gruppe bilden Feten mit normalem Urinbefund, bei denen eine pränatale Intervention diskutiert werden sollte.

Die zweite Gruppe bilden Feten mit pathologischem Urinbefund, bei denen der Erfolg einer Intervention als sehr begrenzt einzuschätzen ist. Die dritte Gruppe bilden Feten, die einen Urinbefund aufweisen, der auf eine urodigestive Fistelung schließen lässt. β 2-Mikroglobulin, Natrium, Chlorid und Calcium wurden in der Studie als geeignete Urin-Parameter identifiziert (Abdennadher et al., 2015). Stadié et al. (2016) überprüften die Daten von Abdennadher et al. (2015), indem sie den Urin von 40 Feten mit Megazystis auf den Gehalt an Natrium, Calcium und β 2-Mikroglobulin untersuchten und nach Abdennadher et al. (2015) als normal oder pathologisch klassifizierten. Die Entnahme der Urinprobe fand im Mittel vor der 20. SSW statt. Ergebnis der Studie ist, dass keiner der genannten Urinmarker signifikant mit renaler Insuffizienz oder Überleben assoziiert ist.

Eine neuere Studie von Dreux et al. (2018) vergleicht den Urinbefund von 89 Feten mit PUV mit der Nierenfunktion der Patienten im Alter von mindestens zehn Jahren. Als fetale Urinmarker wurden Protein, Glukose, β 2-Mikroglobulin, Natrium, Chlorid, Calcium und Phosphat untersucht. Das mediane Gestationsalter bei Entnahme der Urinprobe betrug 32 SSW (Range 21-36 SSW). Die Nierenfunktion der über zehn Jahre alten Kinder ($n = 89$) wurde anhand der GFR in fünf verschiedene Stadien chronischer Niereninsuffizienz (CKD) eingeteilt. Es zeigte sich, dass sich alle Marker zwischen CDK 1/2 und CDK 4/5 signifikant unterscheiden ($p < 0,001$). Dabei zeigte die Kombination von β 2-Mikroglobulin mit Chlorid die beste Vorhersagekraft (93 % Sensitivität und 71 % Spezifität). β 2-Mikroglobulin zeigte unter den einzelnen Parametern die beste Vorhersagekraft (87 % Sensitivität; 72 % Spezifität). Die Studie untersuchte außerdem die Sensitivität und Spezifität der Fruchtwassermenge zum Zeitpunkt der Urinprobenentnahme für die spätere Nierenfunktion. Dabei zeigte sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 73 %. Die höchste Spezifität zeigte die Kombination von β 2-Mikroglobulin und der fetalen Fruchtwassermenge (96 %), jedoch lag bei dieser Kombination die Sensitivität mit 60 % im niedrigen Bereich. Das Ergebnis dieser Studie ist folglich, dass die biochemische Untersuchung des fetalen Urins bei Kindern mit PUV die Langzeitnierenfunktion adäquat prognostizieren kann. Zu bedenken ist, dass die Studie ausschließlich überlebende Kinder mit PUV untersucht, während das Kollektiv von Stadié et al. (2016) auch Feten umfasst, die nicht überlebten. Zudem wurden die Urinproben in der Studie von Dreux et al. (2018) im Mittel

später entnommen als bei Stadié et al. (2016) (32. SSW vs. < 20. SSW) und möglicherweise steigt die Aussagekraft der fetalen Urinanalyse mit fortschreitendem Gestationsalter.

Umstritten ist, ob eine vorherige Abschätzung der Nierenfunktion via fetale Urinuntersuchung sinnvoll ist. Obwohl einige Studien postulieren, dass in Bezug auf das perinatale Überleben vor allem Feten mit schlechter Prognose von einer pränatalen Intervention profitieren (Clark, 2003), konnte dies nicht einheitlich gezeigt werden. Die Auswahl von Feten mit normalem Urinbefund für eine pränatale Intervention könnte demnach Feten ausschließen, die in Bezug auf das perinatale Überleben von der Intervention am meisten profitieren (Stadié et al., 2016). Da es keine anerkannten Normwerte und Prädiktoren der fetalen Nierenfunktion aus fetalem Urin speziell < 18. SSW gibt, wurde in unserer Studie auf die Untersuchung des fetalen Urins zur Abschätzung der fetalen Nierenfunktion verzichtet.

4.3 Zeitpunkt der Shunteinlage

Der Zeitpunkt der Shunteinlage scheint den Erfolg der Intervention maßgeblich zu beeinflussen. In früheren Studien wurde der erste Shunt im Durchschnitt in der Mitte des zweiten Trimenons eingesetzt, da bei früherer Shunteinlage das Komplikationsrisiko höher eingeschätzt wurde (Nassr et al., 2017; Ruano et al., 2015). Doch zeigten Tierversuche schon in den 1980er Jahren, dass die Dauer der Obstruktion direkten Einfluss auf die renale Funktion und auf histologische Veränderungen der Nieren nimmt: Bei Lammfeten wurde zwischen dem 58. und 66. Schwangerschaftstag (bei einer Schwangerschaftsdauer von 146 Tagen) unilateral einer der beiden Ureteren abgeklemmt. Alle Nieren, deren Ureter abgeklemmt wurde, zeigten eine Hydronephrose und Dysplasie. Obstruktionen im dritten Trimester gingen im Gegensatz dazu nicht mit dysplastischen Veränderungen einher (Glick et al., 1983). Folglich könnte eine frühe Shunteinlage einen Benefit bezüglich der fetalen und kindlichen Nierenfunktion bedeuten und eine Shuntdislokation im dritten Trimester vergleichsweise wenige bzw. akzeptable negative Folgen für die betroffenen Kinder haben.

Stadié et al. (2016) und Dębska et al. (2017) wiesen nach, dass eine Shunteinlage vor der 16. SSW möglich ist. Die Studie von Stadié et al. (2016) zeigte jedoch eine signifikant erhöhte Komplikationsrate (inkl. Dislokationen) bei Pigtail-Shunteinlagen vor der 17. SSW

im Vergleich zu späteren Shunteinlagen, wodurch sich das Outcome der Kinder jedoch nicht verschlechterte. Die Arbeitsgruppe fordert aufgrund ihrer Ergebnisse die Benutzung kleinerer Shuntsysteme, welche frühere Eingriffe ermöglichen sollen, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen.

4.4 Komplikationen

Wir können nachweisen, dass sich die Dislokationsraten beider Shunts signifikant unterscheiden, wobei der Somatex[®]-Shunt eine niedrigere Dislokationsrate aufweist ($p = 0,002$). Bezüglich der Komplikationsrate (PPROM, Chorion-Amnion-Separation, Blasenruptur beim Fetus, iatrogener Bauchwanddefekt beim Fetus, Abort, exkl. Dislokationen) kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Systemen nachgewiesen werden ($p = 0,790$). Dies könnte damit erklärt werden, dass es bei beiden Applikationen gleichermaßen zu einer Eröffnung der Fruchtblase kommt und dies unabhängig vom Shuntaufbau mit einem Komplikationsrisiko einhergeht.

In unserem Kollektiv musste nach Geburt ein hoher Anteil an Somatex[®]-Shunts operativ (41 % ($n = 11/27$)) entfernt werden: Möglicherweise erschwert der Aufbau dieses Shunts die postnatale Entfernung im Gegensatz zum herkömmlichen Pigtail-Katheter, da sich die Shuntenden nicht einfach begradigen und durch Zug entfernen lassen. Ebenfalls wurde beobachtet, dass die Migration von dislozierten Shunts sowohl zu mütterlichen als auch fetalen Komplikationen führen können. Solche Ereignisse bedürfen einer sorgfältigen Dokumentation.

4.4.1 Dislokationsrate und Verweildauer

In unserer Studie wurden Dislokationsraten des Erstshunts von 88 % (Harrison[®]-Shunt) und 36 % (Somatex[®]-Shunt) ($p < 0,001$) beobachtet. In der Literatur wird die Dislokationsrate des Harrison[®]-Shunts unterschiedlich angegeben: In einer Studie von Vinit et al. (2020) dislozierte der Harrison[®]-Shunt in 38 % der Schwangerschaften. Das Kollektiv umfasste zwölf Feten und der erste Shunt wurde im Mittel in der 23. SSW eingelegt. In einer anderen Studie dislozierten mit 50 % der eingelegten Shunts ebenfalls weniger im Vergleich zu unserer Studie (vgl. 63 % aller gelegten Shunts) (Ethun et al., 2013). Auch in dieser Studie umfasste das Kollektiv nur zehn Feten, bei denen bis zum Ende der

Schwangerschaft insgesamt 16 Pigtail-Shunts eingelegt wurden, von denen acht Shunts dislozierten. Dabei wurde der erste Shunt im Median in der 21. SSW gelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Kollektivgröße und des späteren Zeitpunkts des Ersteingriffs bleibt die Vergleichbarkeit mit unseren Daten begrenzt. Wie bereits in Kapitel 4.3 erwähnt, zeigt der Pigtail-Shunt in einer Studie von Stadié et al. (2016) eine signifikant erhöhte Komplikationsrate (inkl. Dislokationen) bei Einlage vor der 17. SSW. Folglich kann der deutlich frühere Zeitpunkt der Shunteinlage in unserer Studie (mittleres GA 14+6 vs. 21./23. SSW) eine Erklärung für die unterschiedlichen Dislokationsraten des Pigtail-Shunts sein.

Neben der Dislokationsrate ist die Verweildauer des Shunts bis zur Dislokation von Bedeutung. Sie ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal eines Shuntsystems, da eine lange Verweildauer den Zeitpunkt einer möglichen Re-Intervention verzögern kann. Lange Intervalle ohne Shunt dislokation sichern eine ausreichende Fruchtwassermenge während der sensiblen Phase der pulmonalen Entwicklung sowie der Nierenentwicklung und beeinflussen so die neonatale Morbidität und Mortalität. In unserer Studie ist die Verweildauer des Somatex[®]-Shunts signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (21 Tage vs. 74 Tage, $p = 0,002$). Der neuartige Aufbau des Somatex[®]-Shunts mit seinen schirmchenartigen Enden hat die Funktion des Shunts in Bezug auf die Verweildauer und die Wahrscheinlichkeit einer Dislokation also nachweislich verbessert. Die Feten des Somatex[®]-Kollektivs waren folglich zum Zeitpunkt der Shunt dislokation im Mittel deutlich älter (17+6 vs. 25+6, $p < 0,001$). Im vulnerablen Zeitfenster der Lungen- und Nierenentwicklung konnten sich die Feten im Somatex[®]-Kollektiv demnach ungestörter entwickeln. In der Literatur wird eine mediane Verweildauer des Harrison[®]-Shunts von sieben Tagen angegeben (Ethun et al., 2013). Dabei wurde die mediane Verweildauer aller gelegten Shunts berechnet. Unsere Daten zur medianen Verweildauer des Harrison[®]-Shunts entsprechen diesem Zeitraum, berechnen sich jedoch ausschließlich aus der Verweildauer der Erstshunts. Ein weiterer Unterschied zur Studie von Ethun et al. (2013) ist der Zeitpunkt der Shunteinlage. Während die Shunteinlage bei Ethun et al. (2013) zwischen der 18. und 31. SSW (Median 21. SSW) stattfand, wurden in unserer Studie alle Shunts vor der 17+0 SSW gelegt. Demnach scheint eine frühe Shunteinlage die Verweildauer des Harrison[®]-Shunts nicht zu verkürzen.

Erstaunlicherweise führt die signifikant erhöhte Dislokationsrate und kürzere Verweildauer des Harrison®-Shunts nicht zu einer erhöhten Re-Interventionsrate, wie es zu erwarten wäre. Grund dafür könnte eine zurückhaltendere Indikationsstellung für einen erneuten Eingriff sein oder dass eine Re-Intervention aufgrund der Gegebenheiten (z.B. entleerte, nicht pralle Harnblase) technisch nicht möglich war.

Auch dürfen bei der Betrachtung der Re-Interventionsrate der Ort der Dislokation sowie die daraus resultierenden Folgen nicht außer Acht gelassen werden. Während der Harrison®-Shunt hauptsächlich ins Fruchtwasser dislozierte, kam es im Somatex®-Kollektiv in der großen Mehrzahl der Fälle zu einer intraabdominalen Dislokation des Shunts, welche häufig mit der Bildung urinösen Aszites einherging. Zur Ableitung des urinösen Aszites war in der Folge häufig eine Re-Intervention indiziert. So wurden im Somatex®-Kollektiv insgesamt sechs von elf Re-Interventionen zur Ableitung eines urinösen Aszites durchgeführt, während in der Harrison®-Gruppe die Re-Intervention nur in zwei von zwölf Fällen der Ableitung urinösen Aszites diente.

4.4.2 PPROM-Rate

In der Literatur werden bei Schwangerschaften nach Shunteinlage PPROM-Raten von 20 % - 33 % angegeben (Ethun et al., 2013; Morris et al., 2013; Vinit et al., 2020). Die PPROM-Raten unserer Studie liegen in einem ähnlichen Bereich. Beide Systeme unterscheiden sich hinsichtlich der PPROM-Rate nicht signifikant (38 % vs. 21 %, $p = 0,236$). Jedoch fand ein PPROM in der Somatex®-Gruppe durchschnittlich später statt und das mittlere Intervall zwischen letzter Shunteinlage und PPROM war signifikant länger im Vergleich zum Harrison®-Kollektiv (zwei Tage vs. 47 Tage). Drei von sieben PPROMs der Somatex®-Gruppe fanden später als 85 Tage nach der letzten Shunteinlage statt. Hier muss der direkte Zusammenhang zwischen Shunteinlage und PPROM in Frage gestellt werden. Werden lediglich PPROMs innerhalb der ersten acht Tage berücksichtigt, liegt die PPROM-Rate im Harrison®-Kollektiv weiterhin bei 38 %, während die Rate der Somatex®-Gruppe auf 12 % sinkt ($p = 0,052$). Grund für die niedrigere PPROM-Rate könnte der geringere Durchmesser der Punktionskanüle des Somatex®-Shuntsystems sein (18 G (1,02 mm) vs. 13 G (1,83 mm) beim Harrison®-Shunt).

Das Risiko eines PPROM bei einer normalen Schwangerschaft ohne Intervention liegt bei etwa 2-3 % (Lorthe, 2018; Meis et al., 1987). Das zusätzliche Risiko durch die Shunteinlage liegt zum einen im invasiven Charakter der Prozedur begründet. Da die Eröffnung der Eihäute bei beiden Shuntsystemen gleichermaßen erforderlich ist, verwundert es nicht, dass PPROMs nach Shunteinlage in beiden Gruppen auftraten. Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass der Shunt im Fetus und somit innerhalb der Gebärmutter verbleibt und das Amnion irritieren oder verletzen kann. Da andere invasive Maßnahmen wie die Amniozentese oder CVS eine deutlich geringere PPROM-Rate aufweisen, muss davon ausgegangen werden, dass der Verbleib des Shunts in der Fruchthöhle und die damit einhergehende Irritation vorrangig für das Eintreten eines PPROM verantwortlich ist und nicht die Punktion an sich (PPROM-Rate Amniozentese: 0,25 %; PPROM-Rate CVS: 0,1 % (Hsu et al., 2019)). Fraglich bleibt, ob eine weitere Modifikation des Somatex®-Shunts – beispielsweise durch weitere Abrundung der Shuntenden – die PPROM-Rate senken kann. Es ist nachgewiesen worden, dass Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle bei der Pathogenese eines PPROM spielen (Orsi und Tribe, 2008; Ronzoni et al., 2019). Es wird angenommen, dass eine Dysbalance der Zytokine (erhöhte proinflammatorische Zytokine und erniedrigte antiinflammatorische Zytokine) zu verstärkter Apoptose der Membranen und Ausschüttung von Proteasen führt (Mercer, 2005). Denkbar wäre, dass es neben der mechanischen Reizung durch den Shunt zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren kommt, die einen PPROM begünstigen. Dieser Zusammenhang verdeutlicht die Wichtigkeit des sterilen Arbeitens während der Shunteinlage und wirft die Frage auf, ob eine Beschichtung des Shunts – etwa mit antibiotisch oder antiinflammatorisch wirksamen Substanzen – das Risiko eines PPROM senken kann.

4.4.3 TOP/Abort-Raten

TOP- und Abort-Raten variieren in den verschiedenen Studien zu vesikoamniotischer Pigtail-Shunteinlage. In den Studien von Ruano et al. (2015) und Morris et al. (2015) kam es in 19 % - 23 % der Fälle zu einem Schwangerschaftsabbruch nach Shunteinlage. Ein IUFT fand bei Morris et al. (2015) bei 8 % - 10 % der Schwangerschaften nach VAS statt. Die Kollektive sind in beiden Studien mit 10 – 16 Fällen sehr klein und die Intervention fand bei Ruano et al. (2015) im Vergleich zu unserer Studie nachweislich später statt (20,2 +/- 3,9 SSW vs. 14+6 SSW). In der Studie von Morris et al. (2015) wird der genaue Zeitpunkt der Shunteinlage nicht angegeben, jedoch war das Gestationsalter bei Diagnosestellung

mit 22 SSW schon weit fortgeschritten. Daraus folgt, dass auch die Shunteinlage später stattgefunden hat als in unserer Studie. Das fortgeschrittene Schwangerschaftsalter mag die Entscheidung der Eltern für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch maßgeblich beeinflusst haben, wodurch es in den genannten Studien zu einer niedrigeren Schwangerschaftsabbruchs-Rate als in unserem Pigtail-Kollektiv gekommen sein kann. In einer aktuelleren Studie von Vinit et al. (2020) liegt die Schwangerschaftsabbruchsrates nach VAS bei 50 %. Der Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen (33 %), IUFTs und Aborten (beides zusammen 17 %) im Harrison[®]-Kollektiv unserer Studie liegt zwischen den Werten der genannten Studien.

Der Somatex[®]-Shunt weist mit einer Schwangerschaftsabbruch-Rate von 12 % und einer Abort-Rate von 3 % niedrigere Werte auf. Dies dürfte vor allem auf die geringere Dislokationsrate < 24. SSW und eine stabile Fruchtwassermenge im zweiten Trimenon zurückzuführen sein, denn lediglich in zwei Fällen wurde die Schwangerschaft aufgrund eines Anhydramnions bei hypoplastischen Nieren/terminaler Niereninsuffizienz beendet. In den anderen beiden Fällen entschieden sich die Eltern aus anderen Gründen für den Abbruch. Es kann außerdem angenommen werden, dass mit der zunehmenden Erfahrung im Bereich der vesikoamniotischen Shunteinlagen auch das Vertrauen der Patienten gegenüber der Prozedur gewachsen ist und dies die Abbruchrate ebenfalls positiv beeinflusst. Zudem wird sich die Prognose der Kinder mit LUTO zwischen 2004 bis heute aufgrund verbesserter postnataler Versorgung und vermehrter Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet verbessert haben. Die Verbesserung der Gesamtprognose mag ebenfalls unabhängig vom verwendeten Shuntsystem zu einer niedrigeren Rate an Schwangerschaftsabbrüchen geführt haben.

4.5 Überlebensraten

Die Überlebensrate ist ein aussagekräftiger Indikator für den Erfolg einer pränatalen Intervention bei Kindern mit LUTO. Sie gibt Aufschluss darüber, inwiefern eine Intervention TOPs, Aborte, IUFTs und lebensbedrohliche Morbidität verhindern kann. In der Literatur wird der Anteil von Lebendgeburten nach Pigtail-Shunteinlage unterschiedlich angegeben. Während bei Vinit et al. (2020) je nach Betrachtungsweise (intention-to-treat vs. per-protocol-analyse) 50 – 58 % der Feten lebendig geboren wurden, waren es bei Morris et al. (2015) 70 % der Feten. Von diesen 70 % verstarben postnatal drei Kinder, sodass sich

eine Überlebensrate von 40 % ergibt. Eine vergleichbare Überlebensrate zeigt sich in der Studie von Ruano et al. (2015) (44 %). Die erzielte postnatale Überlebensrate im Harrison®-Kollektiv unserer Studie liegt mit 38 % (33 % bis zum letzten Follow-up) in einem vergleichbaren Bereich. Der neuartige Somatex®-Shunt zeigt mit einer postnatalen Überlebensrate von 85 % und einer Überlebensrate von 76 % bis zum letzten Follow-up (exklusive 2 loss-to-follow-up) eine signifikant höhere Überlebensrate ($p = 0,003$). Auch nach Ausschluss aller TOPs bleibt ein signifikanter Unterschied in der perinatalen Überlebensrate zwischen dem Harrison®- und Somatex®-Shunt bestehen (56 % vs. 93 %, $p = 0,006$). Dies verdeutlicht, dass der Unterschied in der Überlebensrate hauptsächlich mit einer niedrigeren Rate an NND, IUFTs und Aborten im Somatex®-Kollektiv erklärt werden kann und nicht durch unterschiedlich hohe TOP-Raten entsteht.

4.5.1 Vergleich zu alternativem Management

Im Vergleich zu anderen Interventionsmöglichkeiten wie der fetalen Zystoskopie oder einem konservativen Management ohne Intervention zeigt sich ebenfalls eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch den Somatex®-Shunt. In einer Studie von Sananes et al. (2016) wurden nach fetaler Zystoskopie 60,4 % ($n = 29/48$) der Feten lebend geboren. Davon verstarben elf Neugeborene postnatal, sodass die Überlebensrate 37,5 % beträgt. Die Intervention fand durchschnittlich in der 19,4 +/- 3,9 SSW (Range 14. – 29. SSW) statt. Bei Feten mit PUV ($n = 30$) wurde eine Laserablation der Klappen durchgeführt, die in 13,3 % ($n = 4/30$) der Fälle zu urologischen Fisteln führte. Weitere Komplikationen waren eine Blutung an der Bauchwand eines Fetus beim Zurückziehen des Fetoskops sowie das Versterben eines Fetus innerhalb der ersten 24 h nach Intervention wahrscheinlich aufgrund einer Verletzung der Umbilikalvene. Die Überlebensrate der Kinder mit PUV war mit 56,7 % ($n = 17/30$) höher als die des Gesamtkollektivs bestehend aus Kindern mit PUV, Harnröhrenatresie oder -stenose. Dieser Umstand kann damit begründet werden, dass der therapeutische Nutzen einer fetalen Zystoskopie vorrangig bei PUV gegeben ist. In der Studie konnte nur ein Fetus mit Harnröhrenstenose mittels transurethralem Stent therapiert werden. In einer anderen Studie, die die fetale Zystoskopie und Laserablation bei Kindern mit Verdacht auf PUV untersucht, liegt die Überlebensrate mit 55 % ($n = 11/20$) ebenfalls unter der erzielten Rate des Somatex®-Shunts (82 %) (Martínez et al., 2015). In genannter Studie war das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der fetalen Zystoskopie 18+1 SSW (Range 15+0 – 25+6 SSW). Bei zwei Feten

(10%) kam es zu einer urethrorektalen Fistelbildung, die im Laufe des ersten Lebensjahres operiert werden musste. Der Vergleich der verschiedenen Studien macht einen entscheidenden Vorteil der vesikoamnialen Shunteinlage im Vergleich zur fetalen Zystoskopie deutlich. Während von einer fetalen Zystoskopie mit Laserablation hauptsächlich Feten mit PUV profitieren, kann eine vesikoamniale Shunteinlage auch das Outcome von Feten mit Harnröhrenstenose oder -atresie oder anderen zugrundeliegenden Pathologien verbessern. Denn die vesikoamniale Shunteinlage dient nicht primär der kausalen Therapie einer LUTO, sondern der Drainage des fetalen Urins und damit der Entlastung der fetalen Blase und Nieren – unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie. Mit Hinblick darauf, dass in unserer Studie bei 42 % ($n = 15/36$) der überlebenden Kinder eine andere Ursache als PUV diagnostiziert wurde, ist dies als großer Vorteil von VAS zu werten. Außerdem birgt die vesikoamniale Shunteinlage im Vergleich zur fetalen Zystoskopie nicht das Risiko der urethrorektalen- oder genitalen Fistelbildung.

Auch im Vergleich zum konservativen Management ohne Intervention zeigt der Soma[®]-Shunt eine Verbesserung bezüglich der Überlebensrate. Eine Studie von Ruano et al. (2015) inkludierte 61 Feten mit schwerer LUTO, die keiner Intervention zugeführt wurden. Lediglich 19,7 % ($n = 12/61$) der Kinder überlebten bis zum sechsten Lebensmonat. In 42,6 % ($n = 26/61$) der Fälle entschieden sich die Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch und 37,7 % ($n = 23/61$) der Feten verstarben perinatal. In einer Studie von Morris et al. (2015) ist die Überlebensrate bei Feten ohne Intervention scheinbar höher als bei Ruano et al. (2015). Von 35 Feten ohne Intervention überlebten 65,7 % ($n = 23/35$) bis zum zweiten Lebensjahr. Jedoch wurden Schwangerschaftsabbrüche, die vor Eintritt in die Studie stattgefunden haben, bei der Berechnung der Überlebensrate nicht berücksichtigt. Die Patienten der Gruppe „konservatives Management“ müssen folglich als bereits selektioniertes Kollektiv gesehen werden. So wurden insgesamt 18 Schwangerschaften aufgrund ihrer guten Prognose diesem Kollektiv zugeordnet. Dies erklärt die erhöhte Überlebensrate bei Morris et al. (2015).

4.6 Pulmonale Morbidität

Die pränatale Diagnostik pulmonaler Hypoplasie mittels Sonographie und MRT ist limitiert, sodass in unserer Studie die Lungenfunktion in der Mehrzahl der Fälle erst postnatal be-

urteilt werden konnte (Triebwasser und Treadwell, 2017). Doch auch postnatal ist die eindeutige Diagnostik einer Lungenhypoplasie herausfordernd. Erschwerend kommt hinzu, dass die pulmonale Morbidität des Neugeborenen nicht ausschließlich auf die LUTO zurückzuführen sein muss, sondern auch Faktoren wie die Frühgeburtlichkeit Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen. Nach Absprache mit der kindernephrologischen Abteilung des Universitätsklinikum Bonn definierten wir in unserer Studie Lungenhypoplasie als beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz über mehr als drei Tage. In anderen Studien zum Thema VAS wurde Lungenhypoplasie nicht genauer definiert (Ethun et al., 2013; Morris et al., 2015; Strizek et al., 2020). Bisher diente häufig der neonatale Tod des Kindes als Indikator einer Lungenhypoplasie, da eine eingeschränkte Lungenfunktion einer der wichtigsten lebenslimitierenden Faktoren in den ersten Lebensstunden des Kindes darstellt. Wünschenswert wäre eine Erarbeitung einer einheitlichen postnatalen Diagnostik der Lungenhypoplasie zum besseren Vergleich verschiedener Interventionsmöglichkeiten bezüglich der pulmonalen Morbidität. In folgenden Studien sollte außerdem untersucht werden, welchen Einfluss eine stattgefundene RDS-Prophylaxe auf die pulmonale Morbidität von Frühgeburten mit LUTO und Oligo- oder Anhydramnion haben kann. Diese Daten wurden in unserer Studie nicht erhoben. Zwischen beiden Kollektiven in unserer Studie gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der pulmonalen Morbidität. Dies ist nicht verwunderlich, da Somatex[®]- und Harrison[®]-Shunt die Fruchtwassermenge in vergleichbarem Maße verbesserten (20 % (Harrison[®]-Shunt) vs. 38 % (Somatex[®]-Shunt), $p = 0,615$) und in beiden Kollektiven die Rate an Schwangerschaften mit An- oder Oligohydramnion ≥ 27 . SSW vergleichbar war (42 % vs. 39 %, $p = 1$).

4.7 Langzeitnierenfunktion

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die langfristige Nierenfunktion der überlebenden Kinder nach vesikoamniotischer Shunteinlage untersuchen.

In der PLUTO-Studie von Morris et al. (2013) wurden 31 männliche Feten eingeschlossen. Diese wurden prospektiv randomisiert den Gruppen „vesikoamniotisches Shunting“ und „konservatives Management“ zugeordnet. 16 Feten sollten einen Pigtail-Shunt erhalten, während 15 Feten konservativ behandelt werden sollten. Letztendlich erhielten 15 Feten einen Pigtail-Shunt und 16 Feten wurden konservativ behandelt (as-treated-analysis). Die Schwangeren stellten sich im Median in der 21. SSW (18. – 22. SSW) in den Kliniken vor. Die vesikoamniotische Shunteinlage fand innerhalb der ersten sieben Tage nach Randomisierung der Feten statt. Zwar überlebten in der Shunt-Gruppe mehr Kinder als in der konservativ behandelten Gruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In Bezug auf die Nierenfunktion der Kinder nach zwei Jahren konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. In der Shunt-Gruppe überlebten zwei Kinder (25 % der Überlebenden, as-treated-analyses) mit normaler Nierenfunktion, in der konservativ behandelten Gruppe hatten hingegen beide Überlebenden eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz. Folglich wurde die Chance nach diagnostizierter LUTO mit normaler Nierenfunktion zu überleben unabhängig vom Behandlungskonzept als gering erachtet. Die Studie musste frühzeitig abgebrochen werden, da nicht genügend Patienten rekrutiert werden konnten. Dies hatte mehrere Gründe: Viele Eltern entschieden sich für einen Schwangerschaftsabbruch vor Aufnahme in die Studie (n = 68), andere bevorzugten die Aufnahme in eine Registerstudie, in der die Behandlung nicht randomisiert wurde (n = 45). Auch Probleme bei der Finanzierung und die langsame Genehmigung in einigen Zentren führten zum vorzeitigen Abbruch der Studie (Morris et al., 2013). Aufgrund der kleinen Fallzahl bleibt die Aussagekraft der Studie begrenzt. Zudem ist hier zu sagen, dass ein medianes Gestationsalter von 21 SSW zum Zeitpunkt der Shunteinlage vergleichsweise spät ist und es hier schon zu irreversiblen Schäden an Nieren und Lungen gekommen sein könnte.

In einer anderen Studie von Ruano et al. (2015) war die Fallzahl der Kinder mit VAS ebenfalls klein. Zwar konnten zu Beginn insgesamt 111 Feten mit schwerer LUTO in die Studie eingeschlossen werden, jedoch kam es nur bei 16 Feten zur Einlage eines Shunts. 61

Feten erhielten keine Intervention und in 34 Fällen wurde eine fetale Zystoskopie durchgeführt. Eine Intervention (VAS oder fetale Zystoskopie) wurde allen Patientinnen angeboten, bei denen die Inklusionskriterien (sonographisch bestätigte schwere LUTO, Ausschluss zusätzlicher Fehlbildungen, Zeitpunkt der Diagnose zwischen der 16. SSW – 26. SSW, normaler Karyotyp, günstige fetale Urinanalyse in der letzten von maximal drei Urinproben) und eine Normalisierung der fetalen Urinanalyse bei der dritten Probe zutrafen. Die Shunteinlage fand im Mittel in der 20,2 +/- 3,9 SSW statt. 43,8 % (n = 7/16) der Feten mit Shunteinlage überlebten bis zum sechsten Lebensmonat, 60 % (n = 6/10) der Feten mit normaler Nierenfunktion. In drei Fällen kam es zum Schwangerschaftsabbruch und in sechs Fällen verstarben die Feten perinatal.

In unserer Studie zeigt sich im Vergleich zu den genannten Arbeiten insgesamt ein höherer Anteil an Kindern mit normaler Nierenfunktion beim letzten Follow-up. 34 der 36 überlebenden Kinder waren beim letzten Follow-up mindestens ein Jahr alt oder älter. Von diesen 34 Kindern hatten 24 (71 %) Kinder eine normale Nierenfunktion.

Grund für den erhöhten Anteil an Kindern mit normaler Nierenfunktion in unserer Studie könnte die Shunteinlage vor der 17+0 SSW sein. In den zuvor genannten Studien fand die Shunteinlage im Durchschnitt später statt, zu einem Zeitpunkt, an dem die renale Schädigung bereits eingetreten sein kann (vgl. 4.3 Zeitpunkt der Shunteinlage). Da bei Morris et al. (2013) und Ruano et al. (2015) ebenfalls alle Feten männlich waren, kann eine unterschiedliche Geschlechterverteilung unter den Feten als Begründung für die verschiedenen Raten ausgeschlossen werden. Der im Vergleich zu Ruano et al. (2015) und unserer Studie sehr geringe Anteil an Kindern mit normaler Nierenfunktion bei Morris et al. (2013) kann mit dem randomisierten Studiendesign begründet werden. Die Indikation zur Shunteinlage konnte bei Morris et al. (2013) nicht gezielt gestellt werden, sodass ggf. auch Feten einen Shunt erhielten, die voraussichtlich wenig davon profitierten. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der genauen Indikationsstellung und der Auswahl geeigneter Feten für einen solchen Eingriff.

Eine wichtige Fragestellung unserer Studie ist, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Harrison®-Shunt und dem neueren Somatex®-Shunt bezüglich der längerfristigen Nierenfunktion der Kinder gibt. Es kann kein signifikanter Unterschied bezüglich der

Nierenfunktion nach einem Lebensjahr zwischen beiden Kollektiven nachgewiesen werden ($p = 1$). Auch bei einer Intention-to-treat Betrachtung zeigt sich bezüglich einer normalen Nierenfunktion zwischen beiden Shunts kein signifikanter Unterschied ($n = 7/24$ vs. $17/33$, $p = 0,11$). In Bezug auf die langfristige Nierenfunktion ist der Somatex[®]-Shunt folglich dem herkömmlichen Pigtail-Shunt bei Shunteinlage $< 17+0$ SSW nicht überlegen.

Es sollte berücksichtigt werden, dass sich für die Kinder des Somatex[®]-Kollektivs eine kürzere Follow-up-Zeit ergibt, da der Shunt erst seit 2014 benutzt wird. Somit kann das langfristige Outcome der Kinder im Vergleich zum Harrison[®]-Kollektiv nicht gleichermaßen abgeschätzt werden. Direkt nach der Geburt konnte bezüglich der Nierenfunktion ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Shuntsystemen festgestellt werden. Dies lässt vermuten, dass beide Shunts – wenn sie nicht dislozieren – vergleichbar gut drainieren. Für eine ähnlich gute Drainage spricht außerdem, dass in beiden Kollektiven der Anteil an Schwangerschaften mit An- oder Oligohydramnion vor Shunteinlage, bei denen sich die Fruchtwassermenge nach Shunteinlage verbesserte, vergleichbar ist (20 % (Harrison[®]-Shunt) vs. 38 % (Somatex[®]-Shunt), $p = 0,615$).

Trotz höherer Dislokationsrate des Harrison[®]-Shunts ist der Anteil an überlebenden Kindern mit Niereninsuffizienz in beiden Kollektiven vergleichbar. Die höhere Rate an Schwangerschaftsabbrüchen und Aborten im Harrison[®]-Kollektiv könnte das Ergebnis dahingehend verzerren, dass Schwangerschaften von Feten, die eine Niereninsuffizienz entwickelt hätten, vorzeitig beendet wurden.

Möglich ist außerdem, dass ein Shunt – unabhängig von dessen Aufbau – zwar bestenfalls die Progression eines Nierenschadens verhindern kann, nicht jedoch den Beginn des Nierenschadens, da dieser schon vor der 17. SSW eingetreten sein kann. Denkbar ist, dass eine Shunteinlage vor der 17. SSW nicht ausreichend ist und lediglich eine noch frühere Intervention eine Niereninsuffizienz effektiv verhindern kann:

Untersuchungen von Feten nach Schwangerschaftsabbruch haben gezeigt, dass vor der 15. SSW trotz Megazystis noch keine renale Dysplasie erkennbar ist (Jouannic et al., 2003). Basierend auf diesen Forschungsergebnissen führten Strizek et al. (2020) eine Studie durch, in der die frühe Somatex[®]-Shunteinlage vor der 14. SSW untersucht wurde ($n = 10$). Alle überlebenden Kinder zeigten postnatal eine normale Nierenfunktion ($n =$

6/6). Die Studie zeigt, dass eine Shunteinlage vor der 14. SSW mit dem Somatex®-Shunt möglich ist, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen. Dies ermöglicht eine Intervention, bevor dysplastische Veränderungen der Nieren entstehen (Strizek et al., 2020). Die Entwicklung der langfristigen Nierenfunktion nach früher Shunteinlage (< 14. SSW) wurde in der Studie nicht untersucht und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Ein großer Vorteil des Somatex®-Shunts im Vergleich zum herkömmlichen Pigtail-Shunt könnte demnach die Möglichkeit der Einlage vor der 14. SSW sein. Zur Verifizierung der Ergebnisse von Strizek et al. (2020) sollte eine Studie mit größerer Fallzahl durchgeführt werden, die auch das renale Langzeitoutcome untersucht. Als Limitation könnte sich in solchen Fällen das Vorhandensein einer genetischen Grunderkrankung herausstellen, da die genetische Abklärung und insbesondere die Untersuchung auf MMIHS oder sonstige Mikrodeletionen etc. Zeit in Anspruch nehmen und eine Shunteinlage ggf. vor erfolgter Diagnostik stattfinden würde bzw. müsste.

Bezüglich des renalen Langzeitoutcomes sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit der Erfolgsquote nach fetaler Zystoskopie. In der bereits aufgeführten Studie von Sananes et al. (2016) über das Outcome von Kindern nach fetaler Zystoskopie hatten 77,8 % (n = 14/18) der überlebenden Kinder nach einem Lebensjahr und 75 % (n = 12/16) der überlebenden Kinder nach zwei Lebensjahren eine normale Nierenfunktion. In unserer Studie haben 88 % (n = 7/8) der überlebenden Kinder aus der Harrison®-Gruppe und 68 % (n = 17/25) der überlebenden Kinder aus dem Somatex®-Kollektiv beim letzten Follow-up eine normale Nierenfunktion. Bezogen auf das renale Langzeitoutcome sind VAS und fetale Zystoskopie demnach als gleichwertig anzusehen.

Fraglich ist, ob sich VAS und fetale Zystoskopien hinsichtlich der langfristigen Blasenfunktion der Kinder unterscheiden. Ein Tiermodell mit Lammfeten zeigt, dass es nach vesiko-amnialer Shunteinlage aufgrund einer unphysiologischen Blasenentleerung zur Entwicklung einer fibrosierten, wenig elastischen Blase kommt (Pringle et al., 2013). Diese Entwicklung kann im Tiermodell durch die Verwendung eines Shunts mit Niederdruckventil (15-50 mm H₂O) verhindert werden. Das Modell verdeutlicht die Wichtigkeit einer physiologischen Blasenentleerung für die Entwicklung der Blase. Fetale Zystoskopien könnten hier einen Vorteil haben, da im Falle von PUV mittels Laserablation eine physiologische

Drainage des fetalen Urins möglich ist. Der Vergleich der verschiedenen Interventionsmöglichkeiten bezüglich der Blasenfunktion blieb bisher aus und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Auch der mögliche Vorteil eines Shunts mit Niederdruckventil sollte untersucht werden. Bezüglich einer physiologischen Blasenentleerung könnte der herkömmliche Pigtail-Shunt sogar vorteilhafter als der Somatex®-Shunt sein, da er aufgrund seines geringeren Durchmessers einen höheren Widerstand aufweist.

5. Bedeutung der Studie und Schlussfolgerungen für die Klinik

Unsere Studie umfasst im Vergleich zu anderen Arbeiten zum Thema „vesikoamniotische Shunteinlage bei LUTO“ ein größeres Kollektiv von 57 Feten. Auch der Anteil von Kindern, die beim letzten Follow-up ein Jahr oder älter waren, ist mit insgesamt 34 Kindern größer als bei den meisten bisherigen Studien zu diesem Thema. Für die klinische Praxis können aus unserer Studie folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Das Auftreten eines Oligo- oder Anhydramnions ≥ 27 . SSW geht mit einer schlechten Prognose für den Fetus einher und führte im Gesamtkollektiv signifikant häufiger zum neonatalen Tod des Kindes oder einer postnatalen Beatmungsdauer > 3 Tage als dies bei Feten mit normaler Fruchtwassermenge der Fall war. Eine normale Fruchtwassermenge im dritten Trimester wurde in unserer Studie als bester Prädiktionsfaktor für eine normale Nierenfunktion im frühen Kindesalter ermittelt.

Bei postnatal nierengesunden Kindern verschlechterte sich die Nierenfunktion meist nicht sekundär, sodass ein Wechsel aus der Gruppe „nierengesund“ in die Gruppe „schwere Niereninsuffizienz“ innerhalb des ersten Lebensjahres unwahrscheinlich ist. Bei einem Kind fand innerhalb der ersten drei Lebensjahre eine sekundäre Verschlechterung von guter Nierenfunktion hin zu einer milden Niereninsuffizienz statt. Diese äußerte sich jedoch nur in leicht erhöhten Retentionsparametern ohne Dialysepflicht. Kinder mit schwerer Niereninsuffizienz fielen bereits in den ersten Lebenswochen durch erhöhte Nierenretentionsparameter auf. Bei ihnen ist eine sekundäre Verschlechterung wahrscheinlich, sodass im Verlauf häufig die Indikation zur Dialyse oder sogar zur Nierentransplantation gestellt werden muss.

Hinsichtlich der Shuntauswahl lässt sich schlussfolgern, dass der Somatex®-Shunt bei Shunteinlagen vor der 17+0 SSW nachweislich die Dislokationsrate vermindern und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Feten verbessern kann. Die postnatale und langfristige Nierenfunktion der Kinder verbessert sich jedoch nicht signifikant im Vergleich zum Harrison®-Shunt. Die Eltern sollten weiterhin multidisziplinär beraten werden und über das breite Spektrum der langfristigen Nierenfunktion sowie über die Möglichkeit weiterer assoziierter Fehlbildungen aufgeklärt werden.

6. Methodische Grenzen

Obwohl die Fallzahlen dieser Studie größer als in den meisten anderen Arbeiten zum Thema VAS sind, bleiben sie aufgrund der Seltenheit der Erkrankung klein. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz muss berücksichtigt werden, dass insgesamt lediglich 57 Feten eingeschlossen wurden. Eine größere Fallzahl würde die Durchführung einer multizentrischen Studie erfordern.

Die Rekrutierung von genügend Studienteilnehmern scheint generell ein Problem zu sein bei der Erforschung der LUTO. Dies liegt zum einen an der geringen Prävalenz des Krankheitsbildes, zum anderen daran, dass es nur wenige Kompetenzzentren gibt, die eine intrauterine Intervention anbieten (LUTO-Kinder e.V., 2020). Voraussetzung dafür, dass Patientinnen einer Behandlung zugeführt werden können, ist außerdem die Kenntnis der behandelnden niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen über die Behandlungsmöglichkeiten sowie die schnelle Überweisung an die entsprechenden Kompetenzzentren. Letzteres gewinnt zunehmend an Bedeutung, da Interventionen immer häufiger am Ende des ersten oder Anfang des zweiten Trimenons stattfinden, wodurch das Outcome der Feten verbessert werden soll. Es bedarf weiterer Aufklärung bezüglich des Krankheitsbildes und der verschiedenen Therapieoptionen sowie der Durchführung multizentrischer Studien, um die Zahl der Studienteilnehmer zu erhöhen.

In den meisten Fällen liegen keine weiteren Informationen über die Feten nach Schwangerschaftsabbruch oder Abort vor, sodass sich die Prävalenz der zugrundeliegenden Ätiologie der LUTO nur auf die lebendigen Kinder beziehen kann. Um weitere Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Ätiologie der LUTO und dem Outcome treffen zu können, wäre zusätzlich die Untersuchung der Ätiologie von Feten nach TOP oder Abort aufschlussreich.

Bei der Bewertung unserer Ergebnisse muss bedacht werden, dass die Verwendung des Harrison®- und Somatex®-Shunts zeitlich versetzt stattfand. So kann im Zeitverlauf (Beginn Harrison®: 2004 vs. Beginn Somatex®: 2014) von einer bestimmten Lernkurve ausgegangen werden, die ebenfalls zu einem besseren Ergebnis bezüglich der Überlebenschance im Somatex®-Kollektiv geführt haben kann. Auch kann es durch eine gezieltere genetische Diagnostik zu einer besseren Selektierung eines geeigneten Patientenkollektivs für eine Shunteinlage gekommen sein. Zudem mag sich zwischen beiden

Zeiträumen die postnatale Versorgung der Kinder maßgeblich verbessert haben. Diese möglichen Verzerrungen könnten in einer randomisierten Studie vermieden werden, in der beide Shunts im gleichen Zeitraum eingesetzt werden.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist ihr retrospektives Studiendesign. Außerdem konnten bezüglich der Follow-ups keine einheitlichen Untersuchungsstandards festgelegt werden, da die postnatalen Befunde Arztbriefen unterschiedlicher Kliniken entnommen wurden.

7. Zusammenfassung

Unsere Studie vergleicht zwei verschiedene intrauterine Shuntsysteme in Bezug auf die Überlebensrate und Nierenfunktion von Feten mit LUTO.

Insgesamt wurden 57 männliche Feten mit LUTO und Shunteinlage vor der vollendeten 17. SSW inkludiert. Von 2004-2014 wurde bei 24 Feten ein herkömmlicher Pigtail-Katheter (Harrison®-Shunt) eingelegt. In dem Zeitraum von 2014-2017 erhielten 33 Feten den neuartigen Somatex®-Shunt. Anhand postnataler Befunde und anhand von Arztbriefen der Kinderärzte und -kliniken wurden Komplikationen der Shunteinlage, Informationen zum Schwangerschaftsverlauf, das perinatale Outcome sowie das langfristige Outcome bezüglich des Überlebens und der Nierenfunktion ermittelt.

Hinsichtlich der Überlebensrate kann der Somatex®-Shunt das postnatale Outcome der Feten mit LUTO im Vergleich zum Harrison®-Shunt signifikant verbessern: Die Lebendgeburtenrate sowie das Überleben bis zum letzten Follow-up war im Somatex®-Kollektiv signifikant höher (85 % und 76 % im Somatex®-Kollektiv vs. 50 % und 33 % in der Harrison®-Gruppe). Auch weist der Somatex®-Shunt eine signifikant niedrigere Dislokationsrate (36 % vs. 88 %, $p < 0,001$) und eine längere mittlere Verweildauer als der Harrison®-Shunt auf (74 Tage vs. 21 Tage, $p = 0,002$). Jedoch gibt es zwischen beiden Shunts keinen signifikanten Unterschied bezüglich der (langfristigen) Nierenfunktion der Kinder: Die Nierenfunktion war bei sieben von 24 (29 %) Feten/Kindern im Harrison®-Kollektiv und bei 17 von 33 (52 %) Feten/Kindern der Somatex®-Gruppe zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups normal ($p = 0,11$, Intention-to-treat-Betrachtung). Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass es zur Vermeidung milder und schwerer Niereninsuffizienz einer noch früheren Shunteinlage bedarf. Dabei könnte der Somatex®-Shunt dem Harrison®-Shunt überlegen sein, weil der Durchmesser der Punktionsnadel kleiner ist und der Somatex®-Shunt seltener und später disloziert. Ob der Somatex®-Shunt bei früherer Shunteinlage (z.B. vor der 14. SSW) die langfristige Nierenfunktion von Kindern mit LUTO verbessern kann, sollte weiter untersucht werden.

8. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Megazystis mit Schlüssellochzeichen in der 17. SSW (Strizek et al., 2016). | 15 |
| Abb. 2: Schematische Zeichnung einer Shunteinlage (Japan Fetal Therapy Group, 2013). | 16 |
| Abb. 3: Harrison Fetal Bladder Stent® (Cook Medical, 2019). | 17 |
| Abb. 4: Somatex®-Shunt mit entfaltetem Schirm (Somatex® Medical Technologies, 2018). | 18 |
| Abb. 5: Somatex®-Shunt in kompletter Entfaltung (Somatex® Medical Technologies, 2018). | 18 |
| Abb. 6: Übersicht der Gesamt- und Einzelkollektive. | 25 |
| Abb. 7: Outcome der Schwangerschaften im Harrison®-Kollektiv. | 31 |
| Abb. 8: Outcome der Schwangerschaften im Somatex®-Kollektiv. | 32 |

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: Referenzwerte für Kreatinin und Harnstoff im Serum (Referenzwerte der Sektion pädiatrische Nephrologie der Universität Bonn). | 22 |
| Tab. 2: Zeitpunkt der ersten Shunteinlage und Procedere vor der ersten Shunteinlage (n=57). | 25 |
| Tab. 3: Shuntdislokation und Shuntkomplikationen (n=57). | 29 |
| Tab. 4: Lebendgeburten (n=40) mit Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 SSW. | 35 |
| Tab. 5: Postnatales Outcome in Bezug auf NND und Beatmungsdauer unter Lebendgeburten (n=40). | 35 |
| Tab. 6: Langfristige Nierenfunktion der Kinder mit Oligo- oder Anhydramnion ≥ 27 SSW (n=34, da 4 NND und 2 loss-to-follow-up). | 36 |
| Tab. 7: Outcome der Schwangerschaften (n=57). | 41 |
| Tab. 8: Pulmonale Morbidität unter überlebenden Kindern (n=36). | 41 |
| Tab. 9: Auswirkung von Frühgeburtlichkeit und Oligohydramnie auf die pulmonale Morbidität der überlebenden Kinder (n =36). | 42 |
| Tab. 10: Ursachen der LUTO bei überlebenden Kindern (n=36). | 42 |
| Tab. 11: Wichtige Begleitfehlbildungen der LUTO bei überlebenden Kindern (n=36). | 43 |
| Tab. 12: Nierenfunktion von Kindern nach VAS (Follow-up ≥ 1 Jahr, n=34). | 48 |
| Tab. 13: Nierenfunktion von Kindern mit PUV (Follow-up ≥ 1 Jahr, n=16). | 48 |

10. Literaturverzeichnis

Abdennadher W, Chalouhi G, Dreux S, Rosenblatt J, Favre R, Guimiot F, Salomon LJ, Oury JF, Ville Y, Muller F. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 46: 306–311

Ambartsumyan L. Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, Hrsg. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle, 2019

Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn (Prenatal diagnosis)*, 2005; 25: 7–13

Berte N, Vrillon I, Larmure O, Gomola V, Ayav C, Mazeaud C, Lemelle JL. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. *Prog Urol*, 2018; 28: 596–602

Bublak R. Pränatale Diagnostik: gesamtes Exom im Fokus. *gynäkologie + geburtshilfe*, 2019; 24: 12

Chen L, Guan J, Gu H, Zhang M. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019; 233: 120–126

Cheung KW, Morris RK, Kilby MD. Congenital urinary tract obstruction. *Clin Obstet Gynecol*, 2019; 58: 78–92

Clark T. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 367–382

Clayton DB, Brock JW. Current State of Fetal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Curr Urol Rep*, 2018; 19: 12

Cook Medical, 2018. Harrison Fetal Bladder Stent Set datasheet. https://www.cookmedical.com/data/resources/RH-D42482-EN-F_M3_1527599381651.pdf (Zugriffsdatum: 17.03.2019)

Cook Medical, 2019. Image Library. https://www.cookmedical.com/products/wh_hfbs_webds/ (Zugriffsdatum: 17.03.2019)

Dębska M, Kretowicz P, Olędzka A, Gastoł P, Dangel J, Świątkowska-Freund M, Dębski R. Early vesico-amniotic shunting - does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? *Ginekol Pol*, 2017; 88: 486–491

Dreux S, Rosenblatt J, Moussy-Durandy A, Patin F, Favre R, Lortat-Jacob S, El Ghoneimi A, Oury J-F, Deschenes G, Ville Y, Heidet L, Muller F. Urine biochemistry to predict long-term outcomes in fetuses with posterior urethral valves. *Prenat Diagn*, 2018; 38: 964–970

Ethun CG, Zamora IJ, Roth DR, Kale A, Cisek L, Belfort MA, Haeri S, Ruano R, Welty SE, Cassady CI, Olutoye OO, Cass DL. Outcomes of fetuses with lower urinary tract obstruction treated with vesicoamniotic shunt: a single-institution experience. *J Pediatr Surg*, 2013; 48: 956–962

Farrugia M-K. Fetal bladder outlet obstruction: Embryopathology, in utero intervention and outcome. *J Pediatr Urol*, 2016; 12: 296–303

Fontanella F, Duin L, van Adama Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, Willekes C, Bax CJ, Bilardo CM. Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 50: 458–463

Fontanella F, Duin L, van Adama Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, Willekes C, Bax CJ, Oepkes D, Bilardo CM. Antenatal Workup of Early Megacystis and Selection of Candidates for Fetal Therapy. *Fetal Diagn Ther*, 2019a; 45: 155–161

Fontanella F, Maggio L, Verheij JBG, Duin LK, van Adama Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, Willekes C, Bax CJ, Gracchi V, Oepkes D, Bilardo CM. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019b; 53: 779–787

Fontanella F, van Scheltema PNA, Duin L, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker MN, Willekes C, Oepkes D, Bilardo CM. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019c; 53: 520–524

Frank M. Evaluierung von Ergebnissen der Array-CGH-Untersuchungen bei Kindern mit psychomotorischer Retardierung und assoziierter Symptomatik aus Sichtweise der klinisch-genetischen Praxis. Dissertationsschrift aus der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena (2017)

Gembruch U, Hecher K, Steiner H. Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2018

Glick PL, Harrison MR, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero III. Early mid-trimester ureteral obstruction produces renal dysplasia. *J Pediatr Surg*, 1983; 18: 681–687

Haeri S. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO): a practical review for providers. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2015; 1: 26

Hsu W-W, Hsieh C-J, Lee C-N, Chen C-L, Lin M-W, Kang J, Tai Y-Y, Huang K-Y, Lin S-Y. Complication rates after chorionic villus sampling and midtrimester amniocentesis: A 7-year national registry study. *J Formos Med Assoc*, 2019; 118: 1107–1113

Institut für Humangenetik Universitätsklinik Köln, 2022. Informationstext Array-CGH Diagnostik. <https://humangenetik.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/array-cgh-diagnostik/> (Zugriffsdatum: 08.08.2022)

luculano A, Peddes C, Monni G. Early fetal megacystis: Is it possible to predict the prognosis in the first trimester? *J Perinat Med*, 2018; 46: 1035–1039

Japan Fetal Therapy Group, 2013. Fetal therapy. <https://en.fetusjapan.jp/method/method-107> (Zugriffsdatum: 05.04.2019)

Jouannic J-M, Hyett JA, Pandya PP, Gulbis B, Rodeck CH, Jauniaux E. Perinatal outcome in fetuses with megacystis in the first half of pregnancy. *Prenat Diagn*, 2003; 23: 340–344

Kitagawa H, Pringle KC, Koike J, Zuccollo J, Sato Y, Sato H, Fujiwaki S, Odanaka M, Nakada K. The early effects of urinary tract obstruction on glomerulogenesis. *J Pediatr Surg*, 2004; 39: 1845–1848

Kitterman JA. Physiological factors in fetal lung growth. *Can J Physiol Pharmacol*, 1988; 66: 1122–1128

Lee J, Kimber C, Shekleton P, Cheng W. Prognostic factors of severe foetal megacystis. *ANZ J Surg*, 2011; 81: 552–555

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 338–341

Lloyd JC, Wiener JS, Gargollo PC, Inman BA, Ross SS, Routh JC. Contemporary epidemiological trends in complex congenital genitourinary anomalies. *J Urol*, 2013; 190: 1590–1595

Lorthe E. Épidémiologie, facteurs de risque et pronostic de l'enfant. RPC: rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018; 46: 1004–1021

LUTO-Kinder e.V., 2020. Therapie LUTO. <https://www.luto-kinder.de/therapie/> (Zugriffsdatum: 22.12.2020)

Malin G, Tonks AM, Morris RK, Gardosi J, Kilby MD. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*, 2012; 119: 1455–1464

Martínez JM, Masoller N, Devlieger R, Passchyn E, Gómez O, Rodo J, Deprest JA, Gratacós E. Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy. *Fetal Diagn Ther*, 2015; 37: 267–273

Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 156: 1165–1168

Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes: Current Approaches to Evaluation and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005; 32: 411–428

Merz E, Eichhorn K-H, Kaisenberg C von, Schramm T. Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21 + 6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med*, 2012; 33: 593–596

Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Hemming K, Burke D, Daniels JP, Khan KS, Deeks J, Kilby MD. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative

management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*, 2013; 382: 1496–1506

Morris RK, Middleton LJ, Malin GL, Quinlan-Jones E, Daniels J, Khan KS, Deeks J, Kilby MD. Outcome in fetal lower urinary tract obstruction: a prospective registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 46: 424–431

NAPRTCS, 2008. NAPRTCS 2008 Annual Report. https://www.naprtcs.org/system/files/2008_Annual_CKD_Report.pdf (Zugriffsdatum: 09.04.2020)

Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD, Ruano R. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 49: 696–703

Orphanet, 2012. Megazystis-Mikrokolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=2113&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2241&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=MMIHS&title=MMIHS&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=2113&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2241&Disease(s)/group%20of%20diseases=MMIHS&title=MMIHS&search=Disease_Search_Simple) (Zugriffsdatum: 21.03.2020)

Orsi NM, Tribe RM. Cytokine Networks and the Regulation of Uterine Function in Pregnancy and Parturition. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20: 462–469

Pico H, Dabadie A, Bourliere-Najean B, Philip N, Capelle M, Aschero A, Quarello E, Guys J-M, Hery G, Petit P, Gorincour G. Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. *Diagn Interv Imaging*, 2014; 95: 573–578

Pinette MG, Blackstone J, Wax JR, Cartin A. Enlarged fetal bladder: Differential diagnosis and outcomes. *J Clin Ultrasound*, 2003; 31: 328–334

Pringle KC, Kitagawa H, Seki Y, Koike J, Zuccollo J. Development of an animal model to study congenital urinary obstruction. *Pediatr Surg Int*, 2013; 29: 1083–1089

Quintero RA, Johnson MP, Romero R, Cotton DB, Evans MI, Smith C, Arias F, Guevara-Zuloaga F. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet*, 1995; 346: 537–540

Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 25: 478–482

Ronzoni S, Steckle V, D'Souza R, Murphy KE, Lye S, Shynlova O. Cytokine Changes in Maternal Peripheral Blood Correlate With Time-to-Delivery in Pregnancies Complicated by Premature Prelabor Rupture of the Membranes. *Reprod Sci*, 2019; 26: 1266–1276

Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, 2011; 31: 667–674

Ruano R, Dunn T, Braun MC, Angelo JR, Safdar A. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol*, 2017; 32: 1871–1878

Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, Hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, Zaloszyc A, Giron AM, Morin B, Favre R. Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 45: 452–458

Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R, Ordorica-Flores R, Moog R, Zaloszy A, Giron AM, Ruano R. Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, 2016; 36: 297–303

Sananes N, Favre R, Koh CJ, Zaloszyc A, Braun MC, Roth DR, Moog R, Becmeur F, Belfort MA, Ruano R. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 45: 183–189

Sarhan O, Zaccaria I, Macher M-A, Muller F, Vuillard E, Delezoide A-L, Sebag G, Oury J-F, Aigrain Y, El-Ghoneimi A. Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. *J Urol*, 2008; 179: 307-12; discussion 312-3

Somatex® Medical Technologies, 2018. Intra Uterine Shunt. <https://www.somatex.com/en/fetal-therapy/intra-uterine-shunt/intra-uterine-shunt.html> (Zugriffsdatum: 17.03.2019)

- Stadié R, Strizek B, Gottschalk I, Geipel A, Gembruch U, Berg C. Intrauterine vesicoamniotic shunting for fetal megacystis. *Arch Gynecol Obstet*, 2016; 294: 1175–1182
- Strizek B, Berg C, Flöck A, Gembruch U, Geipel A. Minimalinvasive fetale Therapie des Fetus. *gynäkologische praxis*, 2016: 433–443
- Strizek B, Gottschalk I, Recker F, Weber E, Flöck A, Gembruch U, Geipel A, Berg C. Vesicoamniotic shunting for fetal megacystis in the first trimester with a Somatex® intrauterine shunt. *Arch Gynecol Obstet*, 2020; 302: 133–140
- Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol*, 2017; 13: 7–15
- Talabi AO, Sowande OA, Etonyeaku AC, Salako AA, Adejuyigbe O. Posterior Urethral Valves in Children: Pattern of Presentation and Outcome of Initial Treatment in Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Surg*, 2015; 21: 151–156
- Tonni G, Ida V, Alessandro V, Bonasoni MP. Prune-belly syndrome: case series and review of the literature regarding early prenatal diagnosis, epidemiology, genetic factors, treatment, and prognosis. *Fetal Pediatr Pathol*, 2013; 31: 13–24
- Triebwasser JE, Treadwell MC. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017; 22: 245–249
- van Mieghem T, Ryan G. The PLUTO trial: a missed opportunity. *Lancet*, 2013; 382: 1471–1473
- Vinit N, Gueneuc A, Bessières B, Dreux S, Heidet L, Salomon R, Lapillonne A, Bernardis G de, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Blanc T, Ville Y. Fetal Cystoscopy and Vesicoamniotic Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction: Long-Term Outcome and Current Technical Limitations. *Fetal Diagn Ther*, 2020; 47: 74–83
- Warring SK, Novoa V, Shazly S, Trinidad MC, Sas DJ, Schiltz B, Prieto M, Terzic A, Ruano R. Serial Amnioinfusion as Regenerative Therapy for Pulmonary Hypoplasia in Fetuses With Intrauterine Renal Failure or Severe Renal Anomalies: Systematic Review and Future Perspectives. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020; 4: 391–409

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. med. Geipel, Leiterin der Pränatalmedizin der Universitätsklinik Bonn, für die Überlassung des Themas und ihre ausgezeichnete Betreuung danken. Sie hatten immer Zeit für meine Fragen und haben mich bei der Abfassung der Arbeit durch zügige Rückmeldungen sehr unterstützt. Frau Dr. med. Strizek möchte ich für den Austausch während der Abfassung der Arbeit danken sowie für die Abfassung einer englischen Version und deren Veröffentlichung. Mein Dank geht auch an Frau Dr. med. Simonini, die bei der Korrektur der Arbeit ausgeholfen hat. Außerdem möchte ich dem gesamten Team der geburtshilflichen und pränatalmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. med. Gembruch und Prof. Dr. med. Strizek danken. Die Sekretärinnen und medizinischen Fachangestellten haben mir stets einen Arbeitsplatz überlassen und bei Fragen im Zuge der Datenerhebung zur Seite gestanden.

Gleiches gilt für das Team der Pränatalmedizin der Universitätsklinik Köln. Hier gilt mein Dank besonders Prof. Dr. Berg und Dr. Gottschalk, die mich bei der Datenerhebung in Köln unterstützt haben.

Für die Unterstützung bei Fragen zur Statistik möchte ich Frau Weinhold vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn danken.

Meinem Mann Simon danke ich für die aufbauenden Gespräche, ohne die es wahrscheinlich nie zum Abschluss dieser Arbeit gekommen wäre. Meiner Familie und insbesondere meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich während dieser Arbeit (auch finanziell) unterstützt haben und mir immer das Gefühl gegeben haben, auch ohne Medizinstudium und Dokortitel geliebt und geschätzt zu werden. Für die Unterstützung und insbesondere für die Betreuung unseres Sohnes in der Prüfungsphase danke ich meinen Schwiegereltern. Meinen Freunden danke ich für offene Ohren und motivierende Worte während der Erstellung der Arbeit.