

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Förderkennzeichen:	01VSF21009
Akronym:	BEEK
Projekttitel:	Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex
Autoren:	Ebert, A.-K.; Lackner, J.; Wolff, F.
Förderzeitraum:	1. März 2022 – 30. November 2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis	2
III.	Tabellenverzeichnis.....	2
1.	Zusammenfassung	3
2.	Beteiligte Projektpartner	4
3.	Projektziele	4
4.	Projektdurchführung.....	5
5.	Methodik.....	6
6.	Projektergebnisse	9
7.	Diskussion der Projektergebnisse	10
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	11
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	12
10.	Literaturverzeichnis	12
11.	Anhang	13
12.	Anlagen	13

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BEEK	Blasenektrophie-Epispadie Komplex
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
NOS	Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale
OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine

II. Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend.

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner 4

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Kongenitale urogenitale Anomalien wie der Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) gehören zur Gruppe der seltenen Erkrankungen (definiert als Inzidenz $< 5:10.000$) (A. K. Ebert, 2017). Auch in Expertenkreisen besteht kein Konsens, wie Menschen mit BEEK bestmöglich versorgt und therapiert werden sollen. Prospektive Studien zur Generierung von hoher Evidenz sind aufgrund der Seltenheit der Anomalie nicht durchführbar. Meist muss man auf retrospektive monozentrische kleine Fallserien zurückgreifen. Zudem können Ärzte, insbesondere Urologen, die in ihrem ganzen Berufsleben mehrheitlich nicht in die Situation gekommen sind, ein Kind, einen Jugendlichen oder einen Erwachsenen mit dieser seltenen Anomalie medizinisch differenziert zu begleiten, im klinischen Alltag jederzeit unvermittelt mit Menschen mit BEEK konfrontiert werden. Besonders in dieser Konstellation - außerhalb von Expertenzentren - benötigen Menschen mit BEEK akut oder auch langfristig eine optimale medizinische Betreuung. Dieses Leitlinienprojekt wurde initiiert, um die bestmögliche Evidenz zu generieren und die Versorgung der Betroffenen so weit wie möglich zu standardisieren und dadurch insgesamt zu verbessern.

Methodik

Es wurde eine medizinische S3-Leitlinie nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt (AWMF, 2020). Weiterhin wurde eine Patientenleitlinie entwickelt, welche die Inhalte der medizinischen Leitlinie in laienverständliche Sprache übersetzt. Auch hierbei orientierte sich der Erstellungsprozess sowie der Aufbau der Patientenleitlinie an den methodischen Vorgaben der AWMF (ÄZQ, OL, & AWMF-IMWi, 2019). In Vorbereitung auf die Erstellung der Patientenleitlinie wurde eine Online-Bedarfsanalyse durchgeführt, um die wichtigsten Informationsbedarfe von Betroffenen mit BEEK und deren Zugehörigen zu identifizieren.

Ergebnisse

Insgesamt konnten sechs umfangreiche Dokumente zu diesem Projekt erstellt werden: Eine medizinische Leitlinie, eine Patientenleitlinie, ein Evidenztabellendokument und zwei Methodenberichte (je einer für die Patientenleitlinie und die medizinische Leitlinie). Wenngleich das Evidenzlevel der identifizierten Literatur vergleichsweise niedrig ist, konnten durch ein systematisches Vorgehen und eine konsequente Bewertung der Literatur 132 Empfehlungen und Statements zu den Themen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge formuliert werden. Durch die im Vorfeld der Erstellung der Patientenleitlinie durchgeführte Bedarfsanalyse konnten die Themen der medizinischen Leitlinie nicht nur in laienverständliche Sprache übersetzt, sondern auch zielgruppengerecht aufgearbeitet werden.

Diskussion

Dadurch, dass es sich weltweit um die erste Leitlinie zum BEEK handelt, fehlt es an vergleichbaren wissenschaftlichen Publikationen. Wie zu erwarten, wurde während der Evidenzsynthese sichtbar, dass sich bei dieser seltenen Anomalie das Evidenzlevel der identifizierten Literatur niedrig war. Für Fragestellungen zur Therapie konnten lediglich vergleichende Studien herangezogen werden. Andere Themenbereiche mussten durch Sichtung von Fallserien bearbeitet werden. Für eine Schlüsselfrage zu postnatalen Untersuchungen konnte sogar keine Literatur identifiziert werden. Nichtsdestotrotz ist es ein wichtiger Schritt, dass mit dieser ersten S3-Leitlinie die vorhandene – wenn auch niedrige – Evidenz systematisch analysiert und bewertet wurde und daraus praxisrelevante Handlungsempfehlungen erstellt werden konnten. Selbstverständlich wurden auch während des Prozesses eine Vielzahl von Forschungslücken identifiziert, welchen ein separates Kapitel in der Leitlinie gewidmet wurde.

2. Beteiligte Projektpartner

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner

Name	Institution	Telefon, E-Mail	Verantwortlichkeiten/ Rolle
Dr. P.H. Julia Lackner*	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.	Telefon: 030-8870833-11 E-Mail: lackner@dgu.de	Projektleitung/ Konsortialführung, Mitglied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Anne-Karoline Ebert	Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität Ulm	Telefon: 0731-500-58056 E-Mail: anne-karoline.ebert@uniklinik-ulm.de	Medizinische Koordinatorin und Vorsitz der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Raimund Stein	Universitätsklinikum Mannheim GmbH	Telefon: 0621-383-1137 E-Mail: raimund.stein@umm.de	Mitglied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Heiko Reutter	Leiter der Fachabteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Telefon: 0913185-41360 E-Mail: Heiko.Reutter@uk-erlangen.de	Mitglied der Steuergruppe

* fachlicher Ansprechpartner für Rückfragen nach Projektende

3. Projektziele

Die Antragsteller verfolgten das Ziel, die erste evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zur „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes (BEEK)“ zu erstellen. Damit sollten erstmalig evidenzbasierte klinische Empfehlungen für diese seltene kongenitale Anomalie mit Auswirkungen auf die gesamte Lebenszeitspanne entwickelt werden.

Das zugrundeliegende Ziel der Leitlinie ist die Optimierung der Versorgung von Betroffenen und deren Zugehörigen. Erwartet wird, dass durch die evidenzbasierten Empfehlungen Diagnostik und Therapie zukünftig in Deutschland einheitlich, rational und verantwortungsvoll gesteuert werden. Dadurch soll die Lebensqualität von Menschen allen Alters mit BEEK verbessert sowie Morbidität und Komplikationen langfristig reduziert werden. Somit ist zu erwarten, dass auch die vorhandenen Ressourcen effektiver genutzt werden.

Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Beratung von Eltern mit einer präpartalen (Verdachts-)Diagnose BEEK und der Versorgung Neugeborener mit BEEK. Zudem werden das Management spezifisch herausfordernder Situationen, z. B. Personen mit häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen oder Harntransportstörungen sowie Schwangerschaften von Frauen mit BEEK und eine lebenslange interdisziplinäre Nachsorge thematisiert.

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Projektförderung in enger Zusammenarbeit mit der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. erstmalig eine Patientenleitlinie zum Thema erstellt, welche auf alle vorab identifizierten relevanten Themenbereiche von Betroffenen mit BEEK sowie Zugehörigen in laienverständlicher Sprache eingeht.

4. Projektdurchführung

Das Leitlinienprojekt startete am 01.03.2022. Zuerst wurden Fachgesellschaften dazu eingeladen, Mandatsträger zu benennen. Am 29.03.2022 wurde ein konstituierendes Treffen der Leitliniengruppe durchgeführt (Kick-off Meeting), welches Pandemie-bedingt online stattfand. In Vorbereitung auf dieses Meeting wurden erste Orientierungssuchen nach aggregierter Evidenz und nach laufenden Studien durchgeführt. Im Kick-off Meeting wurden Arbeitsgruppen gegründet, Schlüsselfragen und Endpunkte definiert und ein vorläufiges Inhaltsverzeichnis verabschiedet. Die Leitliniengruppe erhielt Informationen zum methodischen Vorgehen, zum Zeitplan und zum Umgang mit Interessenkonflikten.

An das Kick-off Meeting schloss die Phase der Evidenzaufbereitung an, welche Ende Dezember 2022 abgeschlossen war. Während der Phase der Evidenzaufbereitung wurden die Arbeitsgruppen schrittweise beliefert, sodass die Erstellung der Hintergrundtexte sowie der Empfehlungen/Statements bereits in einigen Arbeitsgruppen im Herbst/Winter 2022 erfolgen konnte. Die zuletzt belieferten Arbeitsgruppen konnten jedoch erst ab Januar 2023 mit der Texterstellung beginnen.

Bis zur Konsensuskonferenz am 5. und 6. Mai 2023 stellten alle AGs ihre Kapitel mit formulierten Empfehlungen und Statements fertig. Kapitel ohne zu formulierende Empfehlungen und Statements wurden erst nach der Konsensuskonferenz erarbeitet.

In der Konsensuskonferenz wurden 134 Empfehlungen und Statements diskutiert. Da ein Mandatsträger an der Konsensuskonferenz kurzfristig nicht teilnehmen konnte, wurde eine Empfehlung zurückgestellt. Diese wurde überarbeitet und im Oktober/November 2023 online final konsentiert.

Nach der Konsensuskonferenz wurden die Hintergrundtexte von den AGs final überarbeitet. Nach Fertigstellung aller Kapitel prüfte die Steuergruppe die gesamte Leitlinie auf Konsistenz und inhaltliche Korrektheit. Weiterhin wurden zwei Kapitel (Clinical Pathways und Forschungsfragen) erstellt, welche die Leitlinienarbeit noch einmal zusammenfassen und reflektieren sollen. Redaktionelle Arbeiten wurden von UroEvidence durchgeführt. Die Finalisierung der Leitlinie gestaltete sich aufwendiger als ursprünglich geplant, sodass sich die Fertigstellung der medizinischen Leitlinie verzögerte. Die Konsultationsphase konnte somit erst am 12.02.2024 starten und endete am 12.03.2024. Eingegangene Kommentare wurden mit der Steuergruppe anonymisiert diskutiert. Die Verabschiedung der endgültigen Fassung der medizinischen Leitlinie durch die beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften erfolgte Anfang Mai 2024.

Neben der medizinischen Leitlinie wurde auch eine Patientenleitlinie erstellt. Da die Basis der Patientenleitlinie die medizinische Leitlinie ist, startete der Prozess zur Erstellung zeitverzögert.

Während die medizinischen Inhalte noch formuliert wurden, wurde bereits im Oktober/November 2022 eine Bedarfsanalyse von wichtigen Themen für Betroffene mit BEEK und Zugehörige durchgeführt. Ziel war es, die Gewichtung der Themenfelder der Patientenleitlinie optimal an die Bedürfnisse der Betroffenen und Zugehörigen anzupassen. Auf Grundlage der aufbereiteten Ergebnisse der Bedarfserhebung wurde am 27.02.2023 das Kick-off Meeting für die Patientenleitlinie durchgeführt. Dabei wurde die Struktur der Patientenleitlinie diskutiert und der AG Patientenleitlinie das methodische Vorgehen erläutert.

Akronym: BEEK

Förderkennzeichen: 01VSF21009

In den folgenden Monaten erstellte eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence - auf Basis der in der Leitliniengruppe konsentierten medizinischen Leitlinie - Textentwürfe für die Kapitel der Patientenleitlinie. Diese wurden seitens der AG Patientenleitlinie einem Review unterzogen und konsentiert. Erst nach der öffentlichen Konsultation der ärztlichen Leitlinie konnte die Patientenleitlinie fertiggestellt werden, da es im Zuge der Konsultation noch zu Änderungen in der medizinischen Leitlinie kam, die auch in der Patientenleitlinie abgebildet werden mussten.

Auch für die Patientenleitlinie wurde eine 2-wöchige Konsultationsphase vom 29.04.2024 bis 13.05.2024 durchgeführt. Eingegangene Kommentare wurden der AG Patientenleitlinie anonymisiert zur Verfügung gestellt und der Umgang mit den Kommentaren wurde innerhalb der AG diskutiert.

5. Methodik

Studiendesign

Es wurde die erste S3-Leitlinie nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (AWMF, 2020) erstellt (Registernummer: 043-058).

Zielpopulation

Primäre Adressaten der Leitlinie sind Ärzte und andere medizinische Leistungserbringer, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) beteiligt sind:

Urologen, pädiatrische Nephrologen, Kinderchirurgen, Kinder- und Jugendmediziner, Andrologen, Gynäkologen und Geburtshelfer, Neonatologen und pädiatrische Intensivmediziner, Pränatal- und Geburtsmediziner.

Auch Betroffene mit BEEK und deren Zugehörige gelten als Adressaten dieser Leitlinie und werden im spezifischen Format einer laienverständlichen Patientenleitlinie berücksichtigt.

Methodik nach AWMF-Regelwerk (AWMF, 2020)

1. Organisation und Projektstart

Die Steuergruppe übernimmt die initiale Projektvorbereitung sowie die Projektkoordination. Die Fachgesellschaften und Organisationen, welche an der Erstellung der Leitlinie beteiligt sein sollen, werden eingeladen und um Mitarbeit durch Bestimmung eines geeigneten Mandatsträgers gebeten. Folgende Fachgesellschaften und Organisationen benannten zur Mitarbeit an der Leitlinie Mandatsträger:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
- Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH
- Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
- Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.
- CURE-Net Konsortium
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Die Einholung der Interessenkonflikte erfolgte über das AWMF-Portal Interessenkonflikte online. In einer Kleingruppe wurden in Absprache mit der AWMF die Interessenkonflikte bewertet und Konsequenzen für die AG-Leitungsfunktionen und das Abstimmungsverhalten festgelegt. Am 29.03.2022 wurde ein konstituierendes Treffen der Leitliniengruppe

durchgeführt (Kick-off Meeting), bei welchem folgende Aspekte diskutiert und konsentiert werden:

- die Vollständigkeit der Gruppe (eine Nachmandatierung der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe stand zu diesem Zeitpunkt noch aus)
- 28 Schlüsselfragen von denen 20 per *de novo*-Recherche und acht durch Expertenkonsens beantwortet werden sollten
- die Auswahl und Priorisierung der Endpunkte (je nach Fragestellung: Inzidenz, Prävalenz, Morbidität (Hospitalisierungsdauer, Bluttransfusionen, Antibiotikagabe, Blasen- und Kontinenzentwicklung, Bonding, Gehirnentwicklung), Mortalität, Lebensqualität, Fertilität, Sexualfunktion, Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert)
- die Zusammensetzung der themenspezifischen Arbeitsgruppen (AG Epidemiologie, AG Diagnostik, AG Therapie BEEK, AG Therapie Epispadie, AG Nachsorge)
- die Arbeitspakete, die Verantwortlichkeiten und der Zeitplan
- das methodische Vorgehen (Suchstrategien, Literaturdatenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung des Risikos für Bias (Verzerrungspotenzial) auf Studienebene, Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz für den gesamten Evidenzkörper (mittels Oxford 2011 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011))
- der Umgang mit den Interessenkonflikten: Hierbei wurden bei zwei Personen je ein geringer und ein moderater Interessenkonflikt identifiziert. Alle weiteren Mandatierten hatten keine Interessenkonflikte. Eine detaillierte Tabelle mit den entsprechenden Konsequenzen ist im publizierten Methodenreport hinterlegt.

2. Evidenzgenerierung: systematische Recherchen

Die Evidenzgenerierung erfolgte schrittweise. In einem ersten Schritt erfolgten am 28.01.2022 systematische Literatursuchen nach aggregierter Evidenz in den Datenbanken „Cochrane Database of Systematic Reviews“, „Embase“, „Medline“ und „KSR Evidence“. Der Zeitraum der Suche schloss alle Publikationen in deutscher und englischer Sprache ab 1969 ein. Insgesamt konnten 15 systematische Reviews identifiziert werden.

Weiterhin wurden die klinischen Studienregister durchsucht (<https://clinicaltrials.gov/> und <https://apps.who.int/trialsearch/>), um Kenntnisse über geplante, noch laufende oder nicht publizierte Studien zu gewinnen. Insgesamt konnten 16 relevante Trials identifiziert werden.

In einem zweiten Schritt erfolgten sieben systematische Literatursuchen nach Primärstudien für die im Rahmen des Kick-off Meetings definierten Themenbereiche. Hierzu wurden die Datenbanken „Medline“, „Cochrane Library“ und „Embase“ genutzt. Es wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt, welche zwei oder mehr Betroffene einschlossen. Eine Ausnahme hierbei bildeten die Fragestellungen zur isolierten Epispadie. Bei diesen Fragen wurden nur Studien mit mehr als 5 Betroffenen eingeschlossen.

Der Suchzeitraum für die Themen zur Epidemiologie, Diagnostik, Latex, BEEK-Varianten und Nachsorge umfasste Suchen ab 1969. Um nur die aktuellsten und noch angewendeten Therapien zu suchen, wurde der Suchzeitraum bezüglich der Therapie des BEEK und der Epispadie verkürzt und nur vergleichende Studien ab 1986 eingeschlossen.

Detaillierte Informationen zu den angewendeten Suchstrategien und den Suchergebnissen sind im veröffentlichten Methodenreport zur medizinischen Leitlinie abrufbar.

3. Evidenzgenerierung: Auswahl der Evidenz und kritische Bewertung

Die Auswahl der Literatur wurde anhand der im Kick-off Meeting definierten Ein- und Ausschlusskriterien getroffen. Im Vier-Augen-Prinzip wurde durch zwei unabhängige Personen (ein Kliniker, ein Methodiker), die durch die Literatursuche identifizierten Treffer

gesichtet. Der Suchverlauf aller durchgeführten Suchen wurde gemäß PRISMA-Flowchart dokumentiert (siehe veröffentlichter Methodenreport). Die Extraktion der Daten in Evidenztabellen erfolgte durch eine Person.

Die kritische Bewertung der identifizierten Literaturzitate wurde checklistenbasiert nach den gängigen Risk of Bias Instrumenten durchgeführt. Die Selektion des Instrumentes erfolgte anhand des Studiendesigns: Für die Bewertung des Risikos für Bias wurde für randomisierte kontrollierte Studien das Cochrane Risk of Bias tool (Higgins, 2011), für Diagnosestudien das QUADAS-2-Tool (P. F. Whiting et al., 2011), für Querschnittstudien ein Prävalenz- und Inzidenztool von Loney et al. (Loney, Chambers, Bennett, Roberts, & Stratford, 1998) sowie für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien die Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) (Wells et al.) verwendet. Für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde die Bewertung mit Hilfe des ROBIS-Tools (P. Whiting et al., 2016) vorgenommen. Für Fallserien wurde von UroEvidence ein eigenes Instrument entwickelt (s. [Anhang](#)), welches an die Publikation von Guo et al. (2016) angelehnt ist (Guo, Moga, Harstall, & Schopfloch, 2016). Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz wurde mit dem Klassifikationssystem Oxford 2011 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, 2011) bestimmt.

4. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen

Die inhaltliche Arbeit (Erstellen von Hintergrundtexten, Empfehlungen und Statements) fand in den Arbeitsgruppen statt. Nach Sichtung der erarbeiteten Evidenztabellen wurde dort für das jeweilige Thema ein erster Konsens getroffen. Alle erarbeiteten Inhalte wurden dann der gesamten Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt.

5. Strukturierte Konsensfindung

Den Formulierungen von Empfehlungen und Statements liegen neben den Evidenztabellen folgende Abwägungen zugrunde:

- Wie substantiell sind der erwartete Nutzen und der erwartete Schaden der Intervention in Hinblick auf die definierten Endpunkte?
- Wie sicher ist die zugrundeliegende Evidenz, bzw. wie vertrauenswürdig sind die Effektschätzer? Zu welchen Endpunkten oder Teilfragestellungen fehlt Evidenz?
- Wie wichtig sind die Endpunkte?
- Wie sicher ist die Einschätzung der Ansichten und Präferenzen der betroffenen Patienten/Bürger bzw. deren Variabilität?
- Wie sehr spricht die Abwägung von Nutzen und Schaden für die Intervention?
- Spricht die Nutzen-Risiko-Abwägung für die Intervention?
- Wie wird die Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen in Bezug auf Akzeptanz und Umsetzbarkeit eingeschätzt?
- Gibt es soziale, ethische und/oder rechtliche Erwägungen, die die Empfehlungsstärke beeinflussen?

Insgesamt wurden von den AGs 134 Empfehlungen und Statements formuliert. 93 Empfehlungen und Statements wurden in einem zweiphasigen Abstimmungsvorgang strukturiert konsentiert. Das heißt, es wurde über diese Empfehlungen und Statements vor der Konsensuskonferenz via Vorabstimmung votiert. Diese Vorabstimmung hatte zum Ziel, die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Grundsätzlich wurden mit starkem Konsens (>95 %) angenommene Empfehlungen/Statements ohne relevante inhaltliche Kommentare als verabschiedet gewertet. Erreichten die Empfehlungen und Statements einen ≤95 %-igen Konsens, so wurden diese mit den 41 nicht-vorabgestimmten Empfehlungen und Statements in der zweitägigen Konsensuskonferenz am 05. und 06. Mai 2023 erneut diskutiert und final abgestimmt. Die Konsensuskonferenz wurde durch Frau Dr. Nothacker von der AWMF moderiert. Letztlich wurden von den 134 vorbereiteten Empfehlungen und Statement 132 konsentiert.

6. Konsultationsphase

Nach Fertigstellung des Leitliniendokuments schloss sich eine 4-wöchige Konsultationsphase vom 12.02.2024 bis 12.03.2024 an, in der die breite Fachöffentlichkeit die Möglichkeit erhielt die Inhalte zu kommentieren und ggf. Änderungsvorschläge oder Korrekturen zu unterbreiten. Nach Ablauf dieser Phase wurden die eingegangenen Kommentare gesichtet und in Abstimmung mit der Steuergruppe anonymisiert diskutiert. Es wurde entschieden und begründet, welche eingegangenen Kommentare Berücksichtigung fanden. Anschließend wurden die Bearbeitungen der Leitliniengruppe vorgelegt und weitere Ergänzungen oder Textänderungen durch die Mandatsträger eingearbeitet. Alle Kommentare und die resultierenden Änderungen an der Leitlinie wurden transparent im Leitlinienreport dargestellt.

7. Veröffentlichung und Implementierung

Es erfolgte eine formale Verabschiedung der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Die Veröffentlichung aller Dokumente erfolgt nach der Veröffentlichung durch den Innovationsausschuss auf der AWMF-Website sowie auf der Webseite der DGU. Die Methodik zur Erstellung der Leitlinie wurde bereits dem Fachpublikum vorgestellt (siehe 9. Erfolgte und geplante Veröffentlichungen).

8. Patientenleitlinie

Die Patientenleitlinie beruht auf den Inhalten der ärztlichen Leitlinie und formuliert diese in laienverständliche Sprache um.

Um die wichtigsten Informationsbedarfe von Betroffenen mit BEEK und deren Zugehörigen zu identifizieren, wurde im Vorfeld der Erstellung der Patientenleitlinie im Zeitraum von Oktober bis November 2022 eine Online-Bedarfsanalyse in Kooperation mit der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. durchgeführt. Hierzu wurde ein selbstentwickelter Kurzfragebogen verwendet.

Die Befragung richtete sich an zwei Zielgruppen. Zum einen wurde an der Versorgung von Menschen mit BEEK beteiligtes medizinisches Fachpersonal nach den Informationsbedarfen der Betroffenen und deren Zugehörige befragt. Zum anderen nahmen Betroffene selbst sowie deren Zugehörige an der Befragung teil.

Der Erstellungsprozess sowie der Aufbau der Patientenleitlinie orientieren sich an den methodischen Vorgaben der AWMF („Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme“ (ÄZQ et al., 2019).) Die Texte der Patientenleitlinie wurden auf Basis der medizinischen Leitlinie durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence formuliert und der AG „Patientenleitlinie“ zum Review vorgelegt. Die AG setzte sich aus Patientenvertretern und medizinischen Fachexperten zusammen. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass die medizinischen Inhalte laienverständlich aufgearbeitet sowie zielgruppenrelevante Aspekte thematisiert wurden. Eine öffentliche Konsultation wurde im Zeitraum von 29.04.2024 bis 13.05.2024 durchgeführt. Die eingegangenen Kommentare wurden der AG anonymisiert zur Verfügung gestellt und deren Einarbeitung in der AG abgestimmt. Detaillierte Informationen zum methodischen Vorgehen sind im Methodenreport der Patientenleitlinie nachlesbar.

6. Projektergebnisse

Als Projektergebnisse liegen sechs Dokumente vor:

- Medizinische Leitlinie
- Kurzversion der medizinischen Leitlinien

Akronym: BEEK

Förderkennzeichen: 01VSF21009

- Evidenztabelle
- Patientenleitlinie
- Methodenreport der medizinischen Leitlinie sowie der Patientenleitlinie

Medizinische Leitlinie und Kurzversion

Nach Projektende liegt nun die erste evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zu „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes (BEEK)“ und ihre Kurzversion vor.

132 Empfehlungen und Statements (davon 67 evidenzbasierte) verbessern die Diagnostik, Therapie und Nachsorge für die Betroffenen mit BEEK über die gesamte Lebenszeit. Durch die Leitlinie wird den Ärzten ein einheitliches Vorgehen ermöglicht, was die Morbidität und Komplikationen langfristig reduziert sowie die vorhandenen Ressourcen effektiver nutzt.

Evidenztabelle und Methodenreport der medizinischen Leitlinie

Aufgrund der geringen Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen liegen zumeist keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Durch eine aufwendige und umfangreiche Recherche mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien wurde die höchstmögliche Evidenz gefunden und extrahiert. Um den Prozess transparent und reproduzierbar darzulegen, wurden zwei Dokumente erstellt, welche zeigen wie die evidenzbasierten Empfehlungen entstanden sind. Dabei beinhaltet der Methodenreport der Leitlinie das komplette methodische Vorgehen mit der Durchführung der Suchen (inkl. Schlüsselfragen, Suchstrategien und Auswahl der Literatur), Bewertung der Evidenz sowie die Konsensusfindung. Die Evidenztabelle zeigen die ausgewählten Studien mit den endpunktspezifischen Inhalten sowie das Evidenzlevel zu den entsprechenden Schlüsselfragen, welche die Grundlage für die formulierten Hintergrundtexte, Empfehlungen und Statements bildeten.

Patientenleitlinie

An der Online-Befragung zu den Informationsbedarfen von Menschen mit BEEK und deren Zugehörigen nahmen 16 Ärzte, 20 Urotherapeuten und drei Pflegefachkräfte teil. Zudem wurden Antworten von 90 Betroffenen, davon 49 Zugehörigen von Personen mit BEEK erfasst. Detaillierte Ergebnisse der Bedarfserhebung sind in der Publikation von Ebert et al. 2023 (A.-K. Ebert, Wolff, & Lackner, 2023) nachlesbar. Zusätzlich zu den Informationen aus der medizinischen Leitlinien wurden beispielsweise sozialmedizinische Aspekte, die in der Bedarfsanalyse als relevant identifiziert wurden, in der Patientenleitlinie zielgruppenspezifisch aufgearbeitet und dargestellt.

Methodenreport der Patientenleitlinie

Der Erstellungsprozess der Patientenleitlinie wurde im zugehörigen Methodenreport transparent dokumentiert. Die Mitglieder der AG Patientenleitlinie wiesen keine relevanten Interessenkonflikte auf.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Dadurch, dass es sich weltweit um die erste Leitlinie zum BEEK handelt, fehlt es an vergleichbaren wissenschaftlichen Publikationen.

Während der Evidenzsynthese wurde sichtbar, dass hauptsächlich bezüglich der Fragen zur Therapie vergleichende Studien in der Literatur vorhanden sind. Für einige Fragestellungen konnten lediglich eine Vielzahl von Fallserien ausgewertet werden und bei der Fragestellung

„Welche Untersuchungen sollten postnatal erfolgen?“ konnte keine Literatur identifiziert werden. Eine Übersicht über alle Schlüsselfragen sowie die für Beantwortung dieser Fragen herangezogenen Literatur ist im publizierten Evidenztabellen-Dokument einzusehen. Alle evidenzbasierten Empfehlungen haben daher ein niedriges Evidenzlevel (3 oder 4). Diese niedrigen Evidenzlevel sind mit der Seltenheit der Anomalie zu begründen. So weisen aktuellste europäische Daten eine Gesamtprävalenz für die Blasenektrophie und/oder Epispadie von 0,64 Fällen pro 10.000 Geburten für die Jahre 2005-2021 aus (European Commission, 2023). Um eine bessere Datenbasis zu erhalten, ist es notwendig, dass internationale und nationale Konsortien gebildet werden. Diese befinden sich seit Jahren im Aufbau. Die deutsche CURE-Net Datenbank oder das europäische Register der Europäischen Referenzwerke sind hierbei zu nennen.

Nichtsdestotrotz ist es ein sehr wichtiger Schritt, dass mit dieser ersten S3-Leitlinie die vorhandene – wenn auch niedrige – Evidenz zusammengetragen wurde und praxisrelevante Handlungsempfehlungen erstellt werden konnten. Selbstverständlich müssen viele der in der Leitlinie analysierten Fragestellungen in Zukunft erneut strukturiert bearbeitet werden.

Die identifizierten Forschungslücken wurden in der Leitlinie im Kapitel 14 zusammengetragen, so dass sich zukünftige Forschungsvorhaben an diesen orientieren können. Ein erhöhter Bedarf konnte im Bereich der Grundlagenforschung sowie des Langzeitoutcomes in Hinblick auf die Genitalwahrnehmung, Kontinenzkonzepte und Alterungsprozesse festgestellt werden. Weiterhin fehlen größtenteils innovative Interventionsstudien. Zudem sollte zukünftig stärker auf eine patientenorientierte Themenwahl der Forschung geachtet werden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Da es sich um die erste evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie handelt, werden neben der Veröffentlichung in den gängigen deutschlandweiten Instrumenten, wie der AWMF-, der DGU-Webseite aber auch den Webseiten der beteiligten Fachgesellschaften, ebenfalls Publikationen in namhaften Fachjournalen erwartet. Eine erste Publikation ist bereits in „Die Urologie“ erfolgt (A.-K. Ebert et al., 2023). Weitere Publikationen werden in diesem Journal erwartet.

Weiterhin werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen, vor allem spezifisch kinderurologischen Fortbildungen (Jahrestagung des Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie (Akademie der Deutschen Urologen) und der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie (Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie) <https://ja-ku.de/>), den jährlichen Fachtagungen der teilnehmenden Fachgesellschaften sowie der Tagung der Selbsthilfegruppe und dem CURE-Net Treffen (alle zwei Jahre) vorgestellt.

Es ist zu erwarten, dass die neue Leitlinie breite Anerkennung und Anwendung in Klinik und Ambulanz bei der Behandlung von Menschen mit BEEK finden wird. Die Selbsthilfegruppe, Betroffene und deren Familien haben Handlungsempfehlungen zur Verfügung, anhand derer die medizinische Behandlung z. B. in der Nachsorge strukturiert und effektiviert wird. Betroffene können aktiv auf die Qualität ihrer Behandlung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung Einfluss nehmen.

Die Leitlinieninhalte werden zudem Einfluss auf das zu vermittelnde Wissen z. B. in der Facharztweiterbildung nehmen und als Basis für Lehrinhalte in der CME-zertifizierten Fort- und Weiterbildung dienen. Die in der Leitlinie ermittelten Forschungslücken können wiederum als Ausgang für neue Forschungsprojekte dienen, die in Deutschland über das nationale CURE-Net Register realisiert werden könnten.

Akronym: BEEK
Förderkennzeichen: 01VSF21009

Weiterhin ist eine Kooperation mit dem europäischen Register der Europäischen Referenzwerke geplant, welches Interesse bekundete die medizinische Leitlinie (inkl. Methodenreport) sowie die Patientenleitlinie in die englische Sprache zu übersetzen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Webinar

Ebert, A.-K.; Lackner, J.; Wolff, F. (2023). ERN eUROGEN Webinar 90: The German Evidence-Based Guideline on Bladder Exstrophy & Epispadias. Abrufbar: <https://www.youtube.com/watch?v=JiqKUohrxWo>

Publikation

Ebert, A.-K., Wolff, F. & Lackner, J. (2023). „The making of ...“ – die neue S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes“. *Urologie*. <https://doi.org/10.1007/s00120-023-02242-x>

Konferenzbeitrag

Ebert, A.-K. (2024). Bedarfsanalyse als Basis für die Erstellung der Patient*innenleitlinie Blasenektrophie. *Jahrestagung des Arbeitskreises Kinder- und Jugendurologie und der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie am 22./23. Januar 2024 in Berlin*

10. Literaturverzeichnis

AWMF. (2020). AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien, 2. Auflage 2020*. Retrieved from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

ÄZQ, OL, & AWMF-IMWi. (2019). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Office des Leitlinienprogramms Onkologie (OL); AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi), Methodenreport. 2. Auflage, Version 1*.

Ebert, A.-K., Wolff, F., & Lackner, J. (2023). „The making of ...“ – die neue S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes“. *Die Urologie*. doi:10.1007/s00120-023-02242-x

Ebert, A. K. (2017). [The German research network CURE-Net : A benefit for patients with rare diseases]. *Urologe A*, 56(7), 905-909. doi:10.1007/s00120-017-0403-7

European Commission. (2023). Prevalence charts and tables. Retrieved from https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en

Guo, B., Moga, C., Harstall, C., & Schopflocher, D. (2016). A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *J Clin Epidemiol*, 69, 199-207.e192. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.07.010

Higgins, J., Green, S. (editors). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*.

Loney, P. L., Chambers, L. W., Bennett, K. J., Roberts, J. G., & Stratford, P. W. (1998). Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*, 19(4), 170-176.

Akronym: BEEK

Förderkennzeichen: 01VSF21009

OCEBM Levels of Evidence Working Group. (2011). The Oxford 2011 Levels of Evidence. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Retrieved from <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Retrieved from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Whiting, P., Savovic, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., . . . Churchill, R. (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*, 69, 225-234. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

Whiting, P. F., Rutjes, A. W. S., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., . . . Bossuyt, P. M. M. (2011). QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 155(8): 529-36.

11. Anhang

Anhang 1: Checkliste für die Feststellung des Risikos für Verzerrungen (Risk of Bias) in Fallserien

12. Anlagen

Anlage 1: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK)

Anlage 2: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK): Kurzversion

Anlage 3: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK): Evidenztabelle

Anlage 4: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK): Leitlinienreport

Anlage 5: Patient*innenleitlinie - Blasenektrophie-Epispadie Komplex

Anlage 6: Leitlinienreport Patient*innenleitlinie Blasenektrophie-Epispadie Komplex

Checkliste für die Feststellung des Risikos für Verzerrungen (Risk of Bias) in Fallserien

in Anlehnung an: Guo, B., Moga, C., Harstall, C., & Schopflocher, D. (2016). A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *J Clin Epidemiol*, 69, 199-207. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.07.010

Studienziel	
1.	Wurde das Ziel der Studie verständlich berichtet?
<input type="checkbox"/>	Ja: Das Ziel der Studie wurde verständlich berichtet (inklusive der zu betrachtenden Patientenpopulation, der Interventionen und der Endpunkte).
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Nur ein oder zwei der Komponenten (Patientenpopulation, Intervention oder Endpunkte) wurden berichtet.
<input type="checkbox"/>	Nein: Das Ziel der Studie wurde nicht berichtet oder bleibt unklar.
Studiendesign	
2.	Wurde die Studie prospektiv durchgeführt?
<input type="checkbox"/>	Ja: Die Studie wurde prospektiv durchgeführt.
<input type="checkbox"/>	Nein: Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt.
<input type="checkbox"/>	Unklar: Es wurden keine oder unklare Informationen zur Durchführung der Studie berichtet.
3.	Wurden die Patienten konsekutiv eingeschlossen?
<input type="checkbox"/>	Ja: Die Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen oder die Studie gab an, dass alle in Frage kommenden Patienten rekrutiert wurden.
<input type="checkbox"/>	Nein: Die Patienten wurden nicht nacheinander rekrutiert, sondern anhand anderer Kriterien (z.B. Zugang zur Intervention, die Entfernung vom Wohnort oder die Verfügbarkeit von Ressourcen) ausgewählt.
<input type="checkbox"/>	Unklar: Es wurde nicht berichtet, welche Methode angewendet wurde, um die Patienten zu rekrutieren.
Studienpopulation	
4.	Wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie klar definiert? <i>Hinweis: Anwender der Liste sollten vor der Verwendung der Checkliste entscheiden, welche Kriterien relevant sind.</i>
<input type="checkbox"/>	Ja: Sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien wurden klar benannt.
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Es wurden entweder Einschluss- oder Ausschlusskriterien benannt oder die Angaben waren unvollständig.
<input type="checkbox"/>	Nein: Es wurden weder Einschluss- noch Ausschlusskriterien benannt.
5.	Wurden relevante Patientenmerkmale beschrieben?
<input type="checkbox"/>	Ja: Alle relevanten Merkmale der eingeschlossenen Patienten wurden angegeben (z.B. Anzahl, Alter, Geschlecht, Ethnie, Schwere der Erkrankung oder Komorbiditäten).
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Einige, aber nicht alle der relevanten Patientenmerkmale wurden berichtet.
<input type="checkbox"/>	Nein: Nur die Anzahl der Patienten wurde berichtet, aber keine Patientenmerkmale.
Interventionen und Co-Interventionen	
6.	Wurde die Intervention klar beschrieben? <i>Hinweis: Anwender der Liste sollten vor der Verwendung der Checkliste entscheiden, welche Aspekte relevant sind.</i>
<input type="checkbox"/>	Ja: Alle relevanten Merkmale der Intervention wurden angegeben (z.B. Dosierung, Häufigkeit oder Dauer der Intervention, Verabreichungsmethoden, technische Parameter oder Eigenschaften des Gerätes).
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Nicht alle, aber die wichtigsten Merkmale wurden berichtet.

<input type="checkbox"/>	Nein: Die Intervention wurde unvollständig berichtet.
Endpunkte	
7.	Wurden die Endpunkte mit geeigneten objektiven/subjektiven Methoden gemessen? <i>Hinweis: Anwender der Liste sollten vor der Verwendung der Checkliste entscheiden, welche Methoden angemessen sind.</i>
<input type="checkbox"/>	Ja: Alle relevanten Endpunkte wurden mit geeigneten Methoden gemessen. Diese Maßnahmen können objektiv (z.B. Goldstandard oder standardisierte klinische Tests), subjektiv (z.B. validierte Fragebögen oder Interviewleitfäden für Patientensymptome) oder beides sein.
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Einige, aber nicht alle relevanten Endpunkte wurden mit geeigneten Methoden gemessen.
<input type="checkbox"/>	Nein: Die Methoden zur Messung der relevanten Endpunkte waren unangemessen oder wurden nicht beschrieben.
Ergebnisse und Schlussfolgerungen	
8.	Wurden die Verluste der Studienteilnehmer während der Nachbeobachtungszeit dokumentiert?
<input type="checkbox"/>	Ja: In der Studie wurde der Verlauf der Studienteilnehmer klar beschrieben (Anzahl eingeschlossener Patienten, Anzahl der Verluste und Anzahl in die Analyse eingegangenen Patienten).
<input type="checkbox"/>	Nein: Die Anzahl der Patienten wurde nicht berichtet, kann nicht nachberechnet werden oder es gab eine Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patienten in den Tabellen, Abbildungen und Texten.
<input type="checkbox"/>	Unklar: Die Patientenanzahl wurde unklar oder unvollständig berichtet.
9.	Beinhaltet die Studie Schätzungen zur zufälligen Variabilität der Datenanalyse für alle relevanten Endpunkte?
<input type="checkbox"/>	Ja: Die Schätzung der zufälligen Variabilität (z. B. Standardfehler, Standardabweichung, Konfidenzintervall für normalverteilte Daten oder Spannweiten und Interquartilbereiche für nicht-normalverteilte Daten) wurde für alle relevanten Endpunkte berichtet oder konnten aus den in der Studie präsentierten Daten berechnet werden.
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Die Schätzung der zufälligen Variabilität wurde für einige, jedoch nicht für alle relevanten Endpunkte berichtet.
<input type="checkbox"/>	Nein: Die Schätzung der zufälligen Variabilität wurde für keinen der relevanten Endpunkte berichtet.
Interessenkonflikte und Finanzierung	
10.	Wurden sowohl Interessenkonflikte als auch Finanzierungsquellen für die Studie angegeben?
<input type="checkbox"/>	Ja: Es wurden sowohl Interessenkonflikte als auch Finanzierungsquellen dargelegt oder das Fehlen von Interessenkonflikten und Finanzierungsquellen wurde angegeben.
<input type="checkbox"/>	Teilweise: Es wurden entweder Interessenkonflikte oder Finanzierungsquellen angegeben.
<input type="checkbox"/>	Nein: Weder Interessenkonflikte noch Finanzierungsquellen wurden benannt.



S3-Leitlinie

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

Registernummer: 043-058

Langversion 1.0 - Stand Mai 2024



Inhaltsverzeichnis

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



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



14. Forschungsbedarf 171

 14.1 Grundlagenforschung 171

 14.2 Klinische Forschungsfragen 171

 14.3 Forschungsnetzwerke 172

 14.4 Stammzelltherapie 173

15. Tabellenverzeichnis 175

16. Abbildungsverzeichnis 176

17. Literatur 177



1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber & Federführung

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



1.2 Finanzierung der Leitlinie

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

1.3 Kontakt

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

1.4 Zitierweise

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

1.5 Besonderer Hinweis

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

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

1.6 Ziele der Leitlinie

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

1.7 Adressat*innen

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

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

1.8 Gültigkeitsdauer der Leitlinie

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

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

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

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

Neben der Langversion gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabellen

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

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

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

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Tabelle 3: Externe Berater

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

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

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

Unser Dank gilt weiterhin den angehörten Fachexpert*innen:

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

1.10.3 Methodische Begleitung

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

1.10.4 Unabhängigkeit und Mandat

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

1.11 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Abkürzungen

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

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

2. Definitionen und Klassifikationen der Phänotypen

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

Epispadie

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

Hintergrundinformationen zu 2.1

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

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

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

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

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

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

Klassische Blasenektrophie

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

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

Tabelle 5: Betroffene Organsysteme bei Blasenektrophie

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

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

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

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

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

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

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

Varianten der Blasenekstrophie

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

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

Tabelle 6: Klinische und anatomische Besonderheiten der Blasenekstrophievarianten

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

3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

3.1 Epidemiologie

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

Geschlecht

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

Ethnizität

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

3.2 Pathogenese

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

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

3.3 Umweltfaktorielle Risikofaktoren

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

Elterliches Alter

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

Assistierte Reproduktion

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

Sonstige Risikofaktoren

Hintergrundinformationen zu 3.1

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

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

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

3.4 Genetische Risikofaktoren

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

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

Vererbung des BEEK

Hintergrundinformationen zu 3.2

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

Hochpenetrante Mikroaberrationen (Duplikationen und Deletionen)

Hintergrundinformationen zu 3.3 bis 3.4

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

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

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

Krankheitsgen

Hintergrundinformationen zu 3.5

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

Komplex-genetische Risikofaktoren

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

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

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

3.5 Begleit'anomalien

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

4. Pränatale Diagnostik und Management

4.1 Pränatale Diagnostik

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.1

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.2 bis 4.4

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

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

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.5

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

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

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

4.2 Pränatale Beratung und Management

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.6 bis 4.7

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

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

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

4.3 Geburtsplanung

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.8

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

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

Hintergrundinformationen zu 4.9

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

5. Kontakt zur Peerberatung/ Selbsthilfegruppe

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

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

Hintergrundinformationen zu 5.1

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

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

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

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

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

6. Postnatale Diagnostik

6.1 Erstversorgung durch die Neonatologie

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

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

Hintergrundinformationen zu 6.1 und 6.2

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

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

6.2 Körperliche Untersuchung

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 6.3

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 6.4 bis 6.6

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

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

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

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

6.3 Postnatale Pflege der Blasenplatte

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

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

6.4 Apparative Untersuchungen

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 6.7

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

6.5 Indikation zur weiteren Diagnostik

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

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

6.6 Entlassung nach Hause

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

7. Managementstrategien postpartal

7.1 Primärverschluss

7.1.1 Grundsätzliche Konzepte und operative Gesichtspunkte

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

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

Die etablierten Konzepte unterscheiden sich in Hinblick auf:

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

1. Zeitpunkt des Verschlusses

Unterschiede in der Definition des frühen Zeitpunktes:

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

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

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

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

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

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

2. Anzahl der Rekonstruktionsschritte

Argumente für ein einzeitiges Verfahren:

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

Argumente für ein mehrzeitiges Verfahren

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

3. Beckenverschluss

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

Argumente für den Verschluss mit Zuggurtungstechnik:

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

Argumente für Verschluss mit Osteotomie:

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

Argumente für ein offenes Becken:

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

4. Allgemeine operative Gesichtspunkte

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

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

7.1.2 Zeitpunkt der Primäroperation

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

Hintergrundinformationen zu 7.1

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

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

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

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

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

7.2 Anästhesie und postoperative Schmerztherapie

7.2.1 Allgemeine Prinzipien

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

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

7.2.2 Periduralkatheter

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

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

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

Hintergrundinformationen zu 7.2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 7.3

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

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

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

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

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

7.3 Latexfreie Behandlung

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

Hintergrundinformation zu 7.4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Operative Techniken

8.1 Blasenektrophie: Blase, Blasen Hals und Genitale

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

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

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

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

8.1.1 Primärverschluss

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

Einzeitige Verfahren

Complete primary repair (CPRE) Grady und Mitchell 1999

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

Komplettrekonstruktion nach Schrott 1999

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

Mehrzeitige Verfahren

Modern staged repair (MRSE)

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

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

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

Radical soft tissue mobilization (RSTM)

nach Kelly 1995 [170]:

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

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

Vergleich der Techniken in Hinblick auf interventionsbezogene Morbidität

Hintergrundinformationen zu 8.2 und 8.3

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

Vergleich der Leistenherniotomie

Hintergrundinformationen zu 8.4 und 8.5

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

Vergleich in Hinblick auf die postoperative Blasenfunktion Hintergrundinformationen zu 8.6

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

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

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

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

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

Erreichen von Kontinenz durch alleinige CPRE Hintergrundinformationen zu 8.8

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

Vergleich der einzeitigen mit der mehrzeitigen Technik beim Primärverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.9

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.10

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

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

Faktoren für einen erfolgreichen Blasenektrophiaverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.11

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.12

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

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

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

Vergleich in Hinblick auf Komplikationen und sekundäre kontinenzschaffende Rekonstruktionen

Hintergrundinformationen zu 8.13 und 8.14

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

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

Vergleich der sekundären Rekonstruktionsoperationen nach einem fehlgeschlagenen Blasenverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.15

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

8.1.2 Primäre Harnableitung

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.16

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

8.2 Blasenektrophie: Beckenverschluss

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

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

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

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

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

8.2.1 Osteotomie

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

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

Hintergrundinformationen 8.17 zu 8.18

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

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

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

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

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

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

8.2.2 Zuggurtungstechnik

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

Hintergrundinformationen 8.19

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

8.2.3 Formen der Immobilisation

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

Hintergrundinformationen 8.20

Verschiedene Formen der Immobilisation sind beschrieben:

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

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



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

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

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

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

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

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

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

8.3 Epispadie: Junge/Mädchen

8.3.1 Operationstechniken

8.3.1.1 Hormonelle Vorbehandlung

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

Hintergrundinformationen zu 8.21

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

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

Folgende Präparate können Anwendung finden:

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

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

8.3.1.2 Grundprinzipien der Rekonstruktion Rekonstruktion beim Jungen

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

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

Die grundlegenden operativen Schritte der Peniskorrektur beinhalten:

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

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

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

Rekonstruktion beim Mädchen

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

8.3.2 Outcome

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.22 bis 8.23

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

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

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

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

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

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

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

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

8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte

8.4.1 Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.24 bis 8.25

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

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

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

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

8.4.2 Beckenbodenadaption

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

8.4.3 Blasenhaloplastik

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

Folgende einzeitige und mehrzeitige Rekonstruktionsmethoden stehen zur Verfügung:

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

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

8.4.4 Perinealer Zugang

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

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

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

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

8.4.5 Zeitpunkt der kontinenzschaffenden Operation

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5 Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.27 bis 8.29

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.30

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

Hintergrundinformationen zu 8.31 bis 8.34

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

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

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

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

8.6 Besonderheiten der Rekonstruktion der Ekstrophievarianten

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 8.35 bis 8.37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Komplikationen und deren Management

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

Hintergrundinformationen zu 9.1

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

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

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

Operative Gesamtkomplikationen

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

Psychosoziale Auswirkungen von chirurgischen Komplikationen

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

9.1 Dehiszens

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

Hintergrundinformationen zu 9.2 bis 9.4

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

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

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

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

9.2 Blase

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

9.3 Urethra

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

Hintergrundinformationen zu 9.5

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

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

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

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

9.4 Oberer Harntrakt/Zystitis/Pyelonephritis

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

Hintergrundinformationen zu 9.6

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

9.5 Schwellkörper-, Glansverlust

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

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.7

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

9.6 Becken

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

9.8	Konsensbasierte Empfehlung
	Konsensstärke: 100 %

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

Hintergrundinformationen zu 9.8 bis 9.9

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

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

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

9.7 Bauchwand

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

Hintergrundinformationen zu 9.10

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

10. Nachsorge

10.1 Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche

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

Hintergrundinformationen zu 10.1

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

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

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

Spezifische Besonderheiten:

Ultraschall

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

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

Laboruntersuchungen

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

Urinuntersuchungen

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

Urodynamik

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

Miktionszystourethrogramm/Miktionsurosonographie

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

Nierenzintigraphie

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

Urethrozystoskopie

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

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

Sexuelle Funktionen/Ejakulatuntersuchung

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

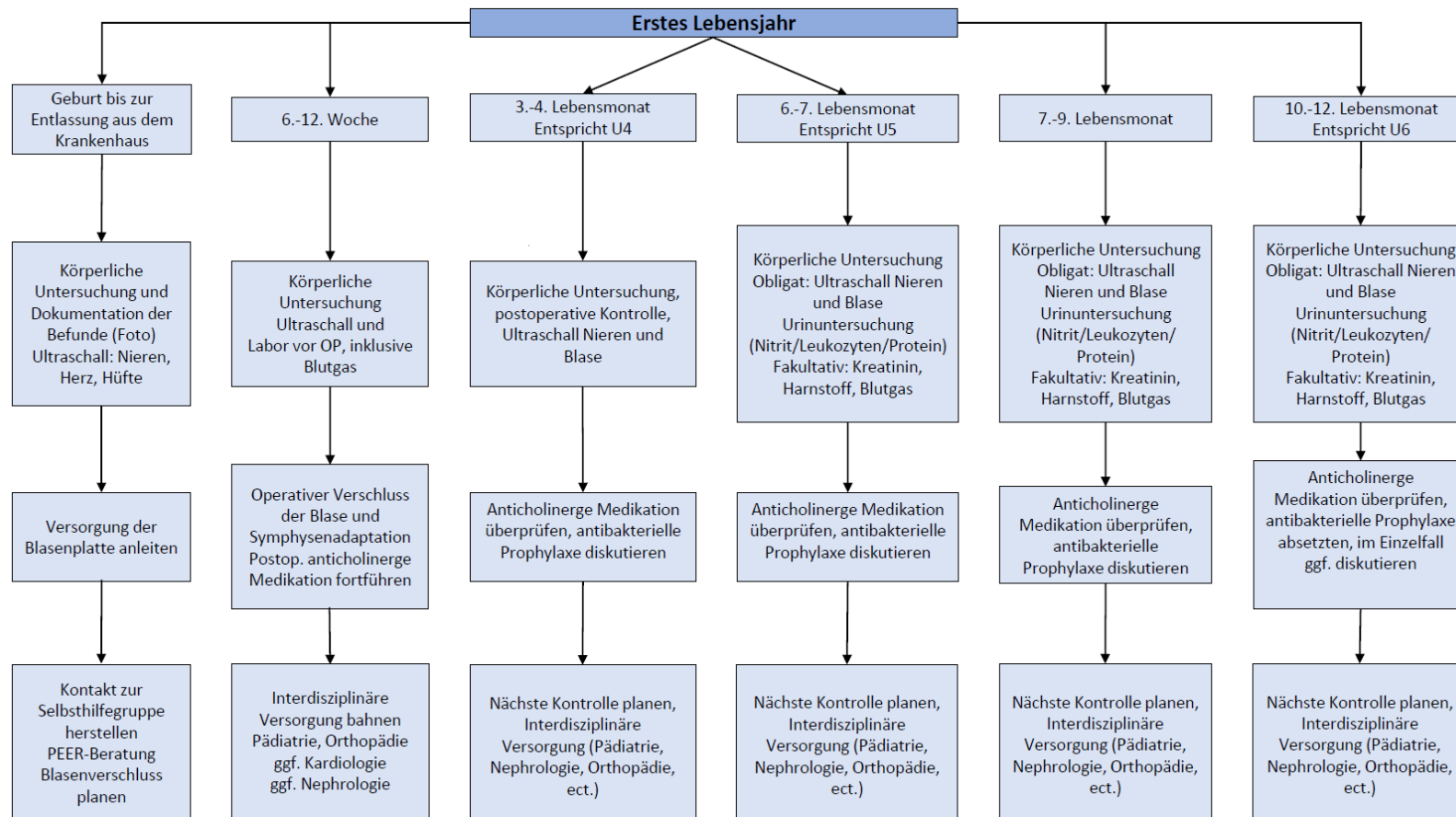


Abbildung 2: Nachuntersuchungen im ersten Lebensjahr

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



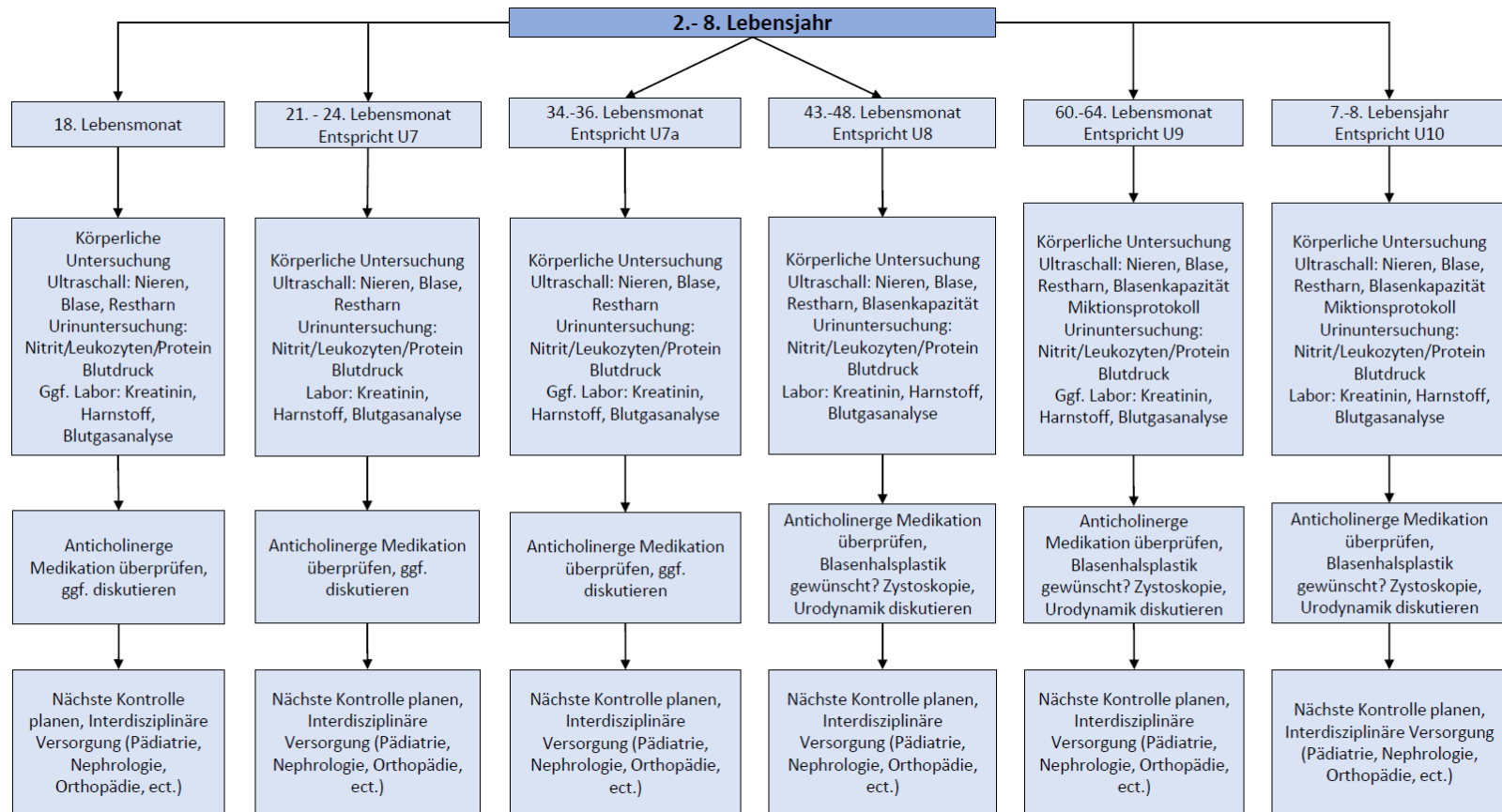


Abbildung 3: Nachuntersuchungen im 2. bis 8. Lebensjahr

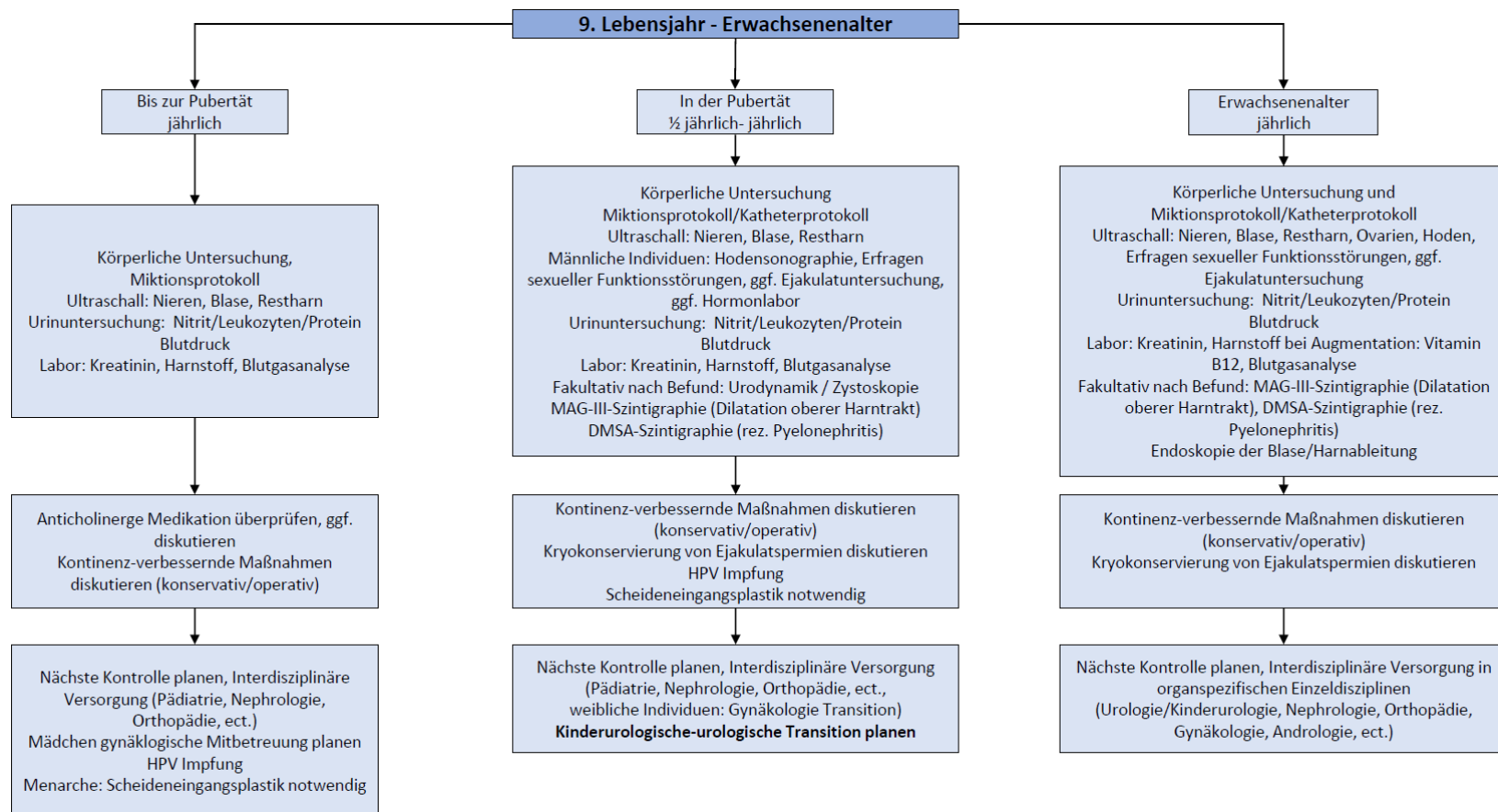


Abbildung 4: Nachuntersuchungen ab dem 9. Lebensjahr

10.2 Sozialmedizinische Nachsorge

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

Hintergrundinformationen zu 10.2

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

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

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

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

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

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

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

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

10.3 Psychologische und emotionale Aspekte

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

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

Hintergrundinformationen zu 10.3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. Kontinenzkonzepte

11.1 Definition von Kontinenz

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 11.1 bis 11.4

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

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

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

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

11.2 Abklärung der Kontinenzsituation

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

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

11.3 Nicht-operative Strategien

11.3.1 Urotherapie

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

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

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

11.3.2 Physiotherapie

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

11.3.3 Medikamentöse Therapie

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

Hintergrundinformationen zu 11.5

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

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

11.4 Operative Strategien in Folge

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 11.6 bis 11.9

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11.5 Sekundäre Harnableitung

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 11.10

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

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

Hintergrundinformationen zu 11.11 bis 11.12

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

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

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

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

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

12. Langzeitoutcome

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

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

12.1 Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte

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

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

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.1 bis 12.2

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

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

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

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

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

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

Nierenfunktion

Hintergrundinformationen zu 12.3 und 12.4

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

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

Nierenbeckenerweiterung

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

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

Harnwegsinfektionen/Pyelonephritiden

Hintergrundinformationen zu 12.5 bis 12.6

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

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

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

Nephrolithiasis

Hintergrundinformationen zu 12.7

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

Mögliche Komplikationen nach Blasenaumentation oder Harnableitung

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

12.2 Blase/Kontinenz

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.8

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Blasenperforation

Hintergrundinformationen zu 12.9 bis 12.10

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

12.3 Geschlechtsspezifische Besonderheiten

12.3.1 Nachsorge in Gynäkologie und Geburtshilfe

Gynäkologisch relevanter Hintergrund

Das Spektrum des BEEK beinhaltet verschieden stark ausgeprägte Fehlbildungen.

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

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

12.3.1.1 Äußeres Genitale

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.11 bis 12.12

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

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

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

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

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

12.3.1.2 Ovarialzysten

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

Hintergrundinformationen zu 12.13

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

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

12.3.1.3 Uterus- und Vaginalprolaps

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.14 bis 12.15

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

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

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

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

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

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

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

abzuschätzen, werden größere systematische Studien im Langzeitverlauf benötigt.

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

12.3.1.4 Sexualität und Fertilität

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.16 bis 12.17

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

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

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

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

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

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

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

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

12.3.1.5 Schwangerschaft und Geburt

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

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

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

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

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

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

12.23	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.18 bis 12.23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12.3.2 Andrologische Aspekte

12.3.2.1 Penisrekonstruktion/Penisersatz

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

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

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

Rekonstruktion des Penisschaftes

Hintergrundinformationen zu 12.24 bis 12.26

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

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

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

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

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

Rekonstruktion der Urethra

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

12.3.2.2 Sexualität und Fertilität

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

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

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

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

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

12.31	Evidenzbasierte Empfehlung
4	
	Konsensstärke: 100 %

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

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

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

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

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

Hintergrundinformationen zu 12.27 bis 12.33

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

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

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

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

Erektion

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

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

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

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

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

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

Ejakulation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fertilität

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Geschlechtsverkehr

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

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

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

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

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

Einfluss sexueller Funktionen und Dysfunktionen auf die Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

Nachsorge

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

Hintergrundinformationen zu 12.34 bis 12.36

Testikuläre Auffälligkeiten

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

12.4 Orthopädische Aspekte bei der Nachsorge

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

Hintergrundinformationen zu 12.37

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

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

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

12.5 Sekundäre Tumore

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

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

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

Hoden

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

Prostata

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

Tumore der inneren und äußeren weiblichen Genitale

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

Blase

Hintergrundinformationen zu 12.38 bis 12.43

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

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

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

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

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

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

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

13. Clinical pathways

Latexallergiescreening-Tool

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

Alle BEEK-Betroffenen

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

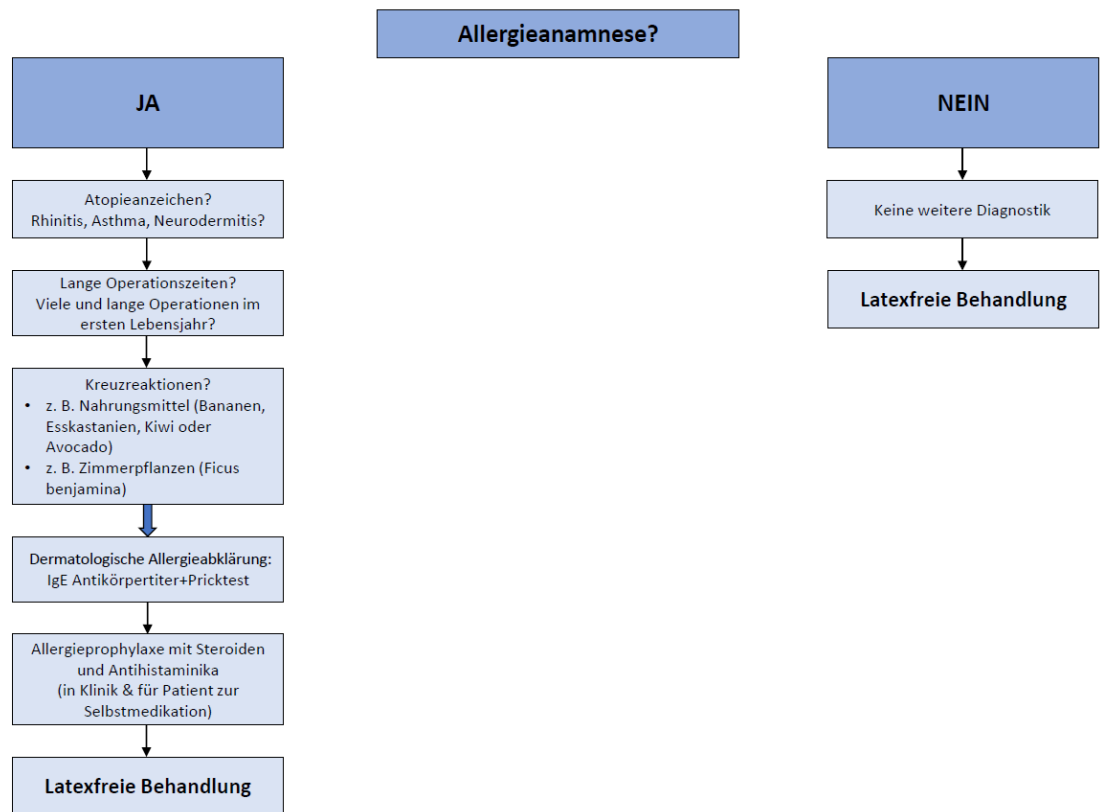


Abbildung 5: Clinical Pathway Latexallergiescreening

Harnwegsinfektionen

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

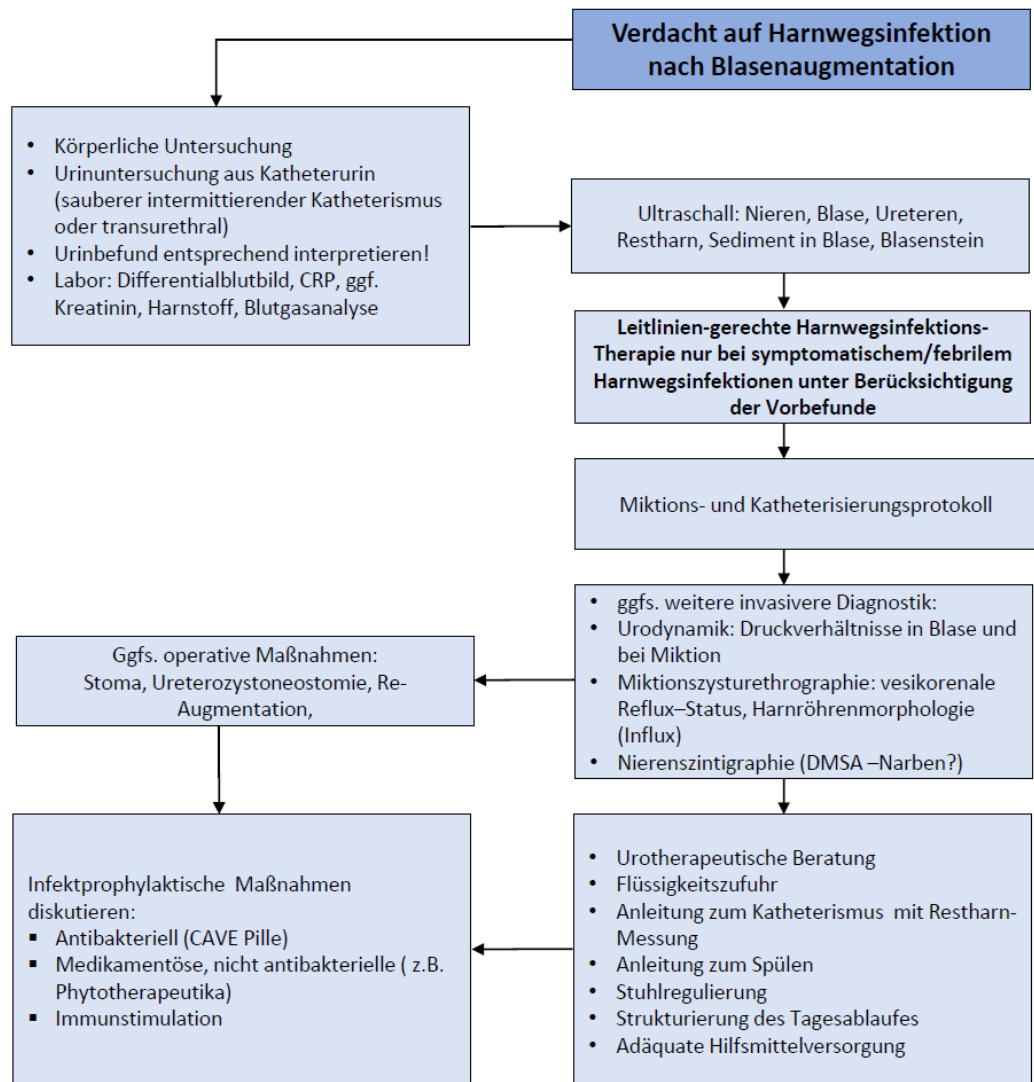


Abbildung 6: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Blasenaugmentation

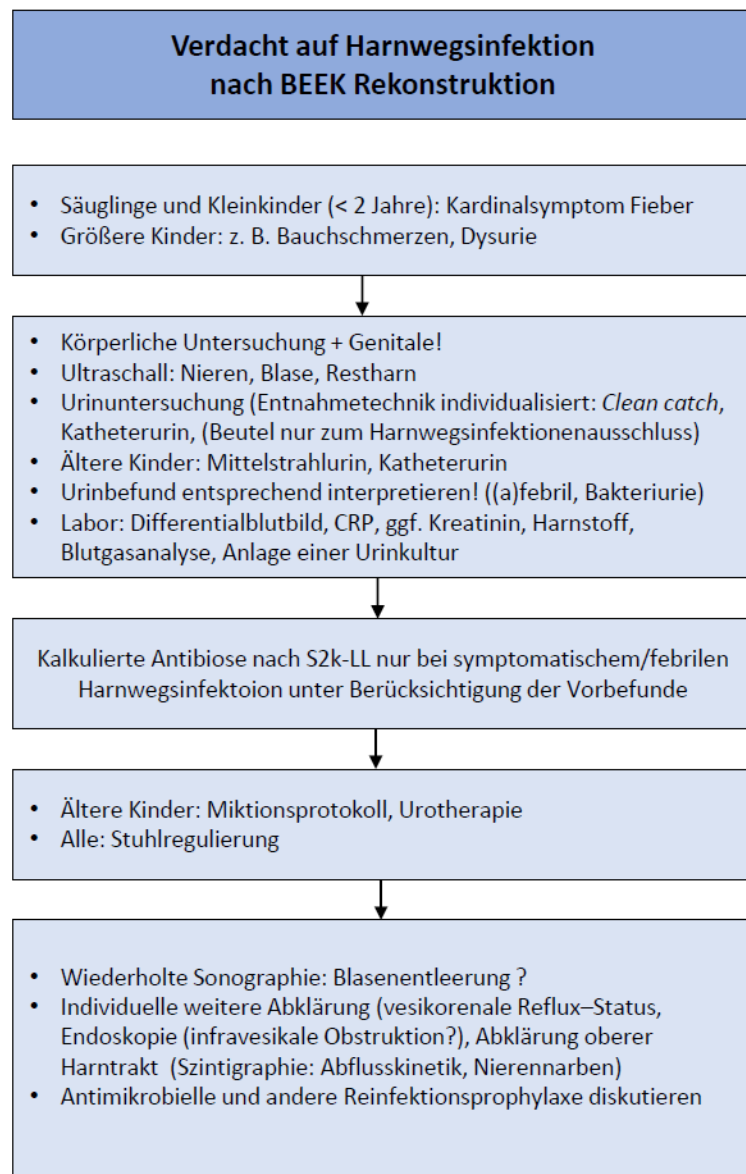


Abbildung 7: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Rekonstruktion

Harninkontinenz

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

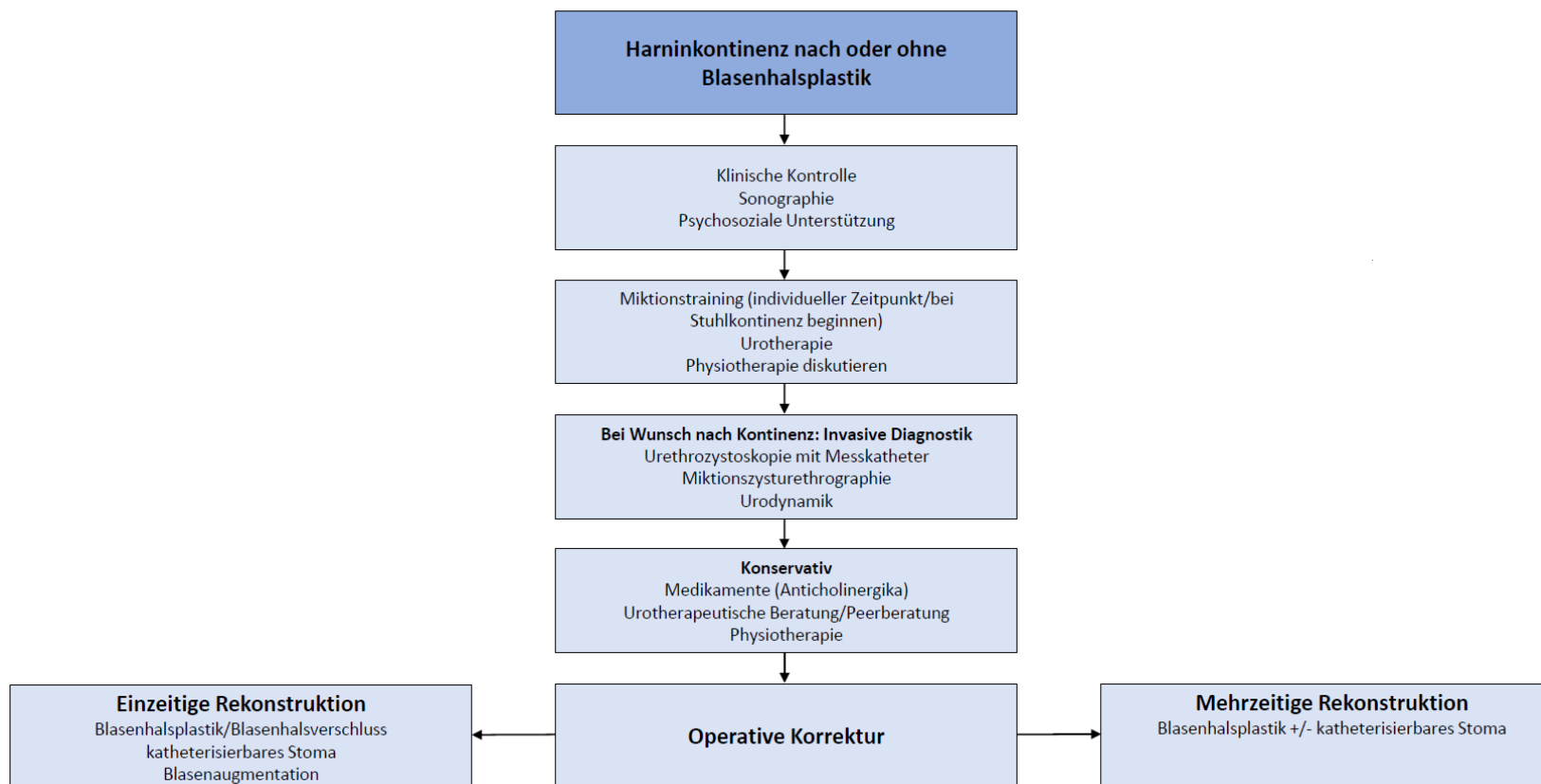


Abbildung 8: Clinical Pathway Harninkontinenz

14. Forschungsbedarf

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

14.1 Grundlagenforschung

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

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

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

14.2 Klinische Forschungsfragen

Definition von BEEK spezifischer Normalität

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

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

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

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

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

Genitalwahrnehmung und mögliche Ersatzmaßnahmen

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

Konservative Kontinenzkonzepte

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

Alterungsprozesse

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

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

Interventionsstudien

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

Patientenorientierte Themenwahl in klinischer Forschung

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

14.3 Forschungsnetzwerke

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

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

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

14.4 Stammzelltherapie

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

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

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

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

15. Tabellenverzeichnis

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

16. **Abbildungsverzeichnis**

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

17. Literatur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK)

Registernummer: 043-058

Langversion 1.0 - Stand Mai 2024

Kurzversion



DGU Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.





Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1	Herausgeber & Federführung	5
1.2	Finanzierung der Leitlinie	5
1.3	Kontakt	5
1.4	Zitierweise	5
1.5	Besonderer Hinweis	6
1.6	Ziele der Leitlinie	6
1.7	Adressat*innen	6
1.8	Gültigkeitsdauer der Leitlinie	7
1.9	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.10	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
1.10.1	Koordination und Redaktion	7
1.10.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
1.10.3	Methodische Begleitung	9
1.10.4	Unabhängigkeit und Mandat	9
2.	Definitionen und Klassifikationen der Phänotypen	10
3.	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	11
3.1	Epidemiologie	11
3.2	Pathogenese	11
3.3	Umweltfaktorielle Risikofaktoren	11
3.4	Genetische Risikofaktoren	11
3.5	Begleitanamolie	12
4.	Pränatale Diagnostik und Management	13
4.1	Pränatale Diagnostik	13
4.2	Pränatale Beratung und Management	13
4.3	Geburtsplanung	14
5.	Kontakt zur Peerberatung/ Selbsthilfegruppe	15
6.	Postnatale Diagnostik	16
6.1	Erstversorgung durch die Neonatologie	16
6.2	Körperliche Untersuchung	16
6.3	Postnatale Pflege der Blasenplatte	17
6.4	Apparative Untersuchungen	17
6.5	Indikation zur weiteren Diagnostik	17
6.6	Entlassung nach Hause	17
7.	Managementstrategien postpartal	18
7.1	Primärverschluss	18
7.1.1	Grundsätzliche Konzepte und operative Gesichtspunkte	18
7.1.2	Zeitpunkt der Primäroperation	18
7.2	Anästhesie und postoperative Schmerztherapie	18
7.2.1	Allgemeine Prinzipien	18
7.2.2	Periduralkatheter	18
7.3	Latexfreie Behandlung	18
8.	Operative Techniken	19
8.1	Blasenekstrophie: Blase, Blasen Hals und Genitale	19
8.1.1	Primärverschluss	19





8.1.2	Primäre Harnableitung	20
8.2	Blasenekstrophie: Beckenverschluss	21
8.2.1	Osteotomie.....	21
8.2.2	Zuggurtungstechnik	21
8.2.3	Formen der Immobilisation	21
8.2.4	Andere (z. B. mit Blasenplatte, Fremdmaterial, etc.).....	21
8.3	Epispadie: Junge/Mädchen	21
8.3.1	Operationstechniken.....	21
8.3.2	Outcome	22
8.4	Epispadie: Kontinenzkonzepte.....	22
8.4.1	Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz	22
8.4.2	Beckenbodenadaption.....	23
8.4.3	Blasenhalsplastik.....	23
8.4.4	Perinealer Zugang	23
8.4.5	Zeitpunkt der kontinenzschaffenden Operation	23
8.5	Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter	23
8.6	Besonderheiten der Rekonstruktion der Ekstrophievarianten	25
9.	Komplikationen und deren Management	26
9.1	Dehizens	26
9.2	Blase	26
9.3	Urethra.....	26
9.4	Oberer Harntrakt/Zystitis/Pyelonephritis	27
9.5	Schwellkörper-, Glansverlust.....	27
9.6	Becken	27
9.7	Bauchwand	27
10.	Nachsorge.....	28
10.1	Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche	28
10.2	Sozialmedizinische Nachsorge	32
10.3	Psychologische und emotionale Aspekte	32
11.	Kontinenzkonzepte.....	33
11.1	Definition von Kontinenz.....	33
11.2	Abklärung der Kontinenzsituation	33
11.3	Nicht-operative Strategien	33
11.3.1	Urotherapie	33
11.3.2	Physiotherapie	33
11.3.3	Medikamentöse Therapie	33
11.4	Operative Strategien in Folge.....	34
11.5	Sekundäre Harnableitung	34
12.	Langzeitoutcome.....	36
12.1	Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte.....	36
12.2	Blase/Kontinenz	37
12.3	Geschlechtsspezifische Besonderheiten	37
12.3.1	Nachsorge in Gynäkologie und Geburtshilfe	37
12.3.2	Andrologische Aspekte.....	39
12.4	Orthopädische Aspekte bei der Nachsorge	41
12.5	Sekundäre Tumore	42
13.	Clinical Pathways.....	43
14.	Forschungsbedarf	47



14.1	Grundlagenforschung	47
14.2	Klinische Forschungsfragen	47
14.3	Forschungsnetzwerke.....	47
14.4	Stammzelltherapie	47
15.	Literatur.....	48

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber & Federführung

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



1.2 Finanzierung der Leitlinie

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

1.3 Kontakt

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

1.4 Zitierweise

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

1.5 Besonderer Hinweis

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

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

1.6 Ziele der Leitlinie

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

1.7 Adressat*innen

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

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

1.8 Gültigkeitsdauer der Leitlinie

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

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

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

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

Neben der Kurzversion gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Langfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabellen

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

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

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

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Katharina Rall <i>Universitätsklinikum Tübingen</i>

Tabelle 3: Externe Berater

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

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

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

Unser Dank gilt weiterhin den angehörten Fachexpert*innen:

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

1.10.3 Methodische Begleitung

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

1.10.4 Unabhängigkeit und Mandat

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

2. Definitionen und Klassifikationen der Phänotypen

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

3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

3.1 Epidemiologie

(keine Empfehlungen/Statements)

3.2 Pathogenese

(keine Empfehlungen/Statements)

3.3 Umweltfaktorielle Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1	Frauen, die bereits mit einem Kind schwanger waren, das einen Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit Neuralrohrdefekt hatte, sollten bei erneutem Kinderwunsch eine spezielle ärztliche Beratung erhalten und ein Folsäurepräparat mit ausreichend hoher Dosierung verordnet bekommen.		EK	

3.4 Genetische Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.2	Beide Risiken, sowohl das Eltern-Kind-Risiko, als auch das Risiko für gesunde Eltern auf ein zweites betroffenes Kind, sind insgesamt gering. Es sollte Betroffenen mit eigenem Kinderwunsch oder den Eltern eines betroffenen Kindes mit weiterem Kinderwunsch eine humangenetische Beratung mit Erläuterung der genannten Wiederholungsrisiken angeboten werden.		EK	
3.3	Die Detektionsrate von Mikroduplikationen 22q11.2 liegt bei isolierten nicht-syndromalen Personen mit klassischer Blasenektrophie oder kloakaler Ekstrophie im Bereich von 1-3 %. Eine genetische Testung auf das Vorliegen einer Mikroduplikation 22q11.2 kann Eltern betroffener Kinder oder Betroffenen im Rahmen einer humangenetischen Beratung angeboten werden.	0	4	[1, 2]
3.4	Eine pränatale Testung auf die 22q11.2 Mikroduplikation soll nicht angeboten werden.		EK	
3.5	Die durchgeführten Untersuchungen deuten derzeit darauf hin, dass genetische Veränderungen im SLC20A1-Gen in die Entstehung des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes eingebunden sind. Um hier eine genetische Testung im Rahmen einer humangenetischen Abklärung prä- oder postpartal	ST	4	[3, 4]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	anbieten zu können, soll weitere Evidenz generiert werden, die über die bisher bestehenden Erkenntnisse zum Zusammenhang genetischer Veränderungen im SLC20A1-Gen und dem Auftreten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex hinausgehen.			

3.5 Begleitanamolie

(keine Empfehlungen/Statements)

4. Pränatale Diagnostik und Management

4.1 Pränatale Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1	Der Goldstandard zur Diagnostik einer Erkrankung aus dem Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist die Ultraschalluntersuchung. Bei Beckenendlage sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Blasenektrophie-Epispadie Komplex eine vaginalsonographische Untersuchung zur verbesserten Diagnostik erfolgen.		EK	
4.2	Bei der frühen Feindiagnostik zur Beurteilung der fetalen Anatomie im I. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase obligat dokumentiert werden.		EK	
4.3	Bei der Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden.		EK	
4.4	Ist bei der Routine-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon eine fetale Blasenfüllung nicht darstellbar, soll eine kurzfristige Kontrolluntersuchung durch eine*n DEGUM II/III-Ultraschaller*in/geeignet fortgebildete Ultraschaller*in durchgeführt werden.		EK	
4.5	Auf Basis der Studien kann kein Zusatznutzen einer fetalen magnetresonanztomographischen Untersuchung zur Diagnostik des Blasenektrophie-Epispadie Komplex nachgewiesen werden.	ST	3	[5, 6]

4.2 Pränatale Beratung und Management

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.6	Die pränatale Erstberatung über das peripartale und postnatale Management, die Möglichkeiten der operativen postnatalen Therapie und die zu erwartende Prognose in Hinblick auf Kontinenz, Nierenfunktion, Genitalfunktion, Fertilität und Lebensqualität soll interdisziplinär erfolgen.		EK	
4.7	Die pränatalen Erstberatungsgespräche sollten die Kontaktabstimmung mit einem spezialisierten Behandlungszentrum und der Selbsthilfegruppe beinhalten. Bei der Beratung sollte auf möglichst objektive Behandlungskriterien, Behandlungserfahrung (u. a. Versorgung von		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Neugeborenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex) und Fallzahlen verwiesen werden.			

4.3 Geburtsplanung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.8	Bei präpartal diagnostizierten Blasenektrophien und Epispadien ohne Neuralrohrdefekt ist eine Spontangeburt möglich. Eine Indikation zur elektiven Kaiserschnittentbindung aus fetaler Indikation besteht nicht.		EK	
4.9	Bei pränatal diagnostizierter Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll die Entbindung latexfrei durchgeführt werden.	A	4	[7, 8]

5. Kontakt zur Peerberatung/ Selbsthilfegruppe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1	Bei Forschungsvorhaben in Hinblick auf den Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll die Selbsthilfegruppe mit eingebunden werden.		EK	

6. Postnatale Diagnostik

6.1 Erstversorgung durch die Neonatologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1	Bei der Abnabelung sollte bei Neugeborenen mit Blasenektrophie keine Nabelschurklemme, sondern eine Ligatur verwendet werden, um die Blasenplatte nicht zu irritieren.		EK	
6.2	Eine Spätabnabelung kann wie bei allen Neugeborenen so auch bei Neugeborenen mit Blasenektrophie die postnatale Adaptation und den Ausgangshämoglobin-Wert verbessern.		EK	

6.2 Körperliche Untersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.3	Die Untersuchung der Neugeborenen mit Blasenektrophie soll latexfrei durchgeführt werden.	A	4	[7, 8]
6.4	Der initiale Befund des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes soll präoperativ fotodokumentiert werden.		EK	
6.5	Nach der Geburt soll bis zur U2 durch eine klinische Untersuchung der Phänotyp des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes charakterisiert werden, da dies direkten Einfluss auf das postnatale Management und die Dringlichkeit der Vorstellung in einem Zentrum hat. Dazu soll die Beschreibung der Blasenplatte, des Anus, des Genitale und weiterer sichtbarer Fehlbildungen stattfinden.		EK	
6.6	Bei der Kommunikation einer Erstdiagnose des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes sollen Eltern sachlich und ohne zeitlichen Druck informiert und unterstützend beraten werden. Diese Beratungsgespräche sollten die Kontaktabstimmung mit einem spezialisierten Behandlungszentrum und der Selbsthilfegruppe beinhalten. Bei der Beratung sollte auf möglichst objektive Behandlungskriterien, Behandlungserfahrung (u. a. Versorgung von Neugeborenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex) und Fallzahlen verwiesen werden.		EK	

6.3 Postnatale Pflege der Blasenplatte

(keine Empfehlungen/Statements)

6.4 Apparative Untersuchungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.7	Eine Abdomenübersichtsaufnahme des Beckens bei Neugeborenen mit Blasenektrophie sollte bei einer Symphysenweite von mehr als 7 cm oder bei vermuteter Variante des knöchernen Beckens vor geplanter Osteotomie und in Rücksprache mit den operativ Mitbehandelnden erfolgen.		EK	

6.5 Indikation zur weiteren Diagnostik

(keine Empfehlungen/Statements)

6.6 Entlassung nach Hause

(keine Empfehlungen/Statements)

7. Managementstrategien postpartal

7.1 Primärverschluss

7.1.1 Grundsätzliche Konzepte und operative Gesichtspunkte (keine Empfehlungen/Statements)

7.1.2 Zeitpunkt der Primäroperation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte der Primärverschluss der Blase nicht später als im neunten Lebensmonat erfolgen.	B	3	[9]

7.2 Anästhesie und postoperative Schmerztherapie

7.2.1 Allgemeine Prinzipien (keine Empfehlungen/Statements)

7.2.2 Periduralkatheter

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.2	Bei der Rekonstruktion des Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll den Kindern für die intra- und postoperative Schmerztherapie eine Periduralkatheter-Versorgung angeboten werden.	A	3	[10-13]
7.3	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex wird bei der Rekonstruktion zusätzlich zur Allgemeinanästhesie die Gabe von systemischen Anticholinergika zur Entspannung des Blasenmuskels empfohlen. Diese werden perioperativ in Standarddosierung aufgrund des Alters meist als <i>Off-label use</i> Medikation eingesetzt.		EK	

7.3 Latexfreie Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.4	Die Untersuchung und Behandlung der Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll latexfrei erfolgen. Bei entsprechender Anamnese einer koexistenten Atopie und vorheriger allergischer Reaktionen soll eine dermatologische Allergieabklärung erfolgen.	A	3	[7, 8, 14]

8. Operative Techniken

8.1 Blasenektrophie: Blase, Blasenhalshals und Genitale

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1	Die aktuelle Datenlage erlaubt es nicht, generell einer der hier aufgeführten Konzepte und Techniken den Vorzug zur operativen Behandlung von Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex zu geben. Daher soll eine individuelle Entscheidung getroffen werden.		EK	

8.1.1 Primärverschluss

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.2	Die Osteotomie bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist mit einer höheren Transfusionsrate verbunden.	ST	3	[15]
8.3	Der Blasenverschluss bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nach der Neugeborenenperiode ist mit einer höheren Transfusionsrate verbunden.	ST	3	[16, 17]
8.4	Im Rahmen des Primärverschlusses der Blasenektrophie sollten beim Jungen beide Leisten inspiziert und offene Processus vaginales verschlossen werden.	B	3	[17, 18]
8.5	Im Fall einer notwendigen Notfallherniotomie nach Blasenverschluss bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte die Gegenseite inspiziert werden.	B	3	[17, 18]
8.6	Nach Primärverschluss der Blasenektrophie kann die Blasenfunktion verändert sein. Die Blasenfunktion soll bei Komplikationen am oberen Harntrakt bzw. vor Folgeeingriffen urodynamisch abgeklärt werden.	A	3	[19]
8.7	Bei persistierender Harninkontinenz kann die endoskopische Blasenhalshalsunterspritzung eine Option beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex darstellen. Die Familie/der Patient soll darüber aufgeklärt werden, dass Mehrfachbehandlungen wahrscheinlich notwendig sein werden.	0	3	[20]
8.8	Die Familien sollen darüber aufgeklärt werden, dass es nach derzeitigem Stand der Literatur unklar ist, bei	A	3	[21, 22]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	welchem Anteil der Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex aktuell durch einzeitige Operationen (z. B. <i>complete primary repair</i>) alleine langfristig Kontinenz erzielt werden kann.			
8.9	Eine jenseits des Neugeborenenalters zeitversetzte Penisrekonstruktion bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex kann Vorteile in Hinblick auf die Reduktion ischämischer Komplikationen haben.	0	3	[23]
8.10	Nach dem Primärverschluss soll bei klinischer Symptomatik und nachgewiesenem vesikoureteralen Reflux eine Antirefluxplastik durchgeführt werden.	A	3	[24]
8.11	Operative Erfahrung und ein mehrzeitiges Vorgehen beim Primärverschluss des Blasenektrophie Komplexes sind wichtige Prognoseparameter für einen erfolgreichen Erstverschluss.	ST	3	[25]
8.12	Die Art des Rekonstruktionskonzeptes kann Auswirkungen auf die Blaseninnervation und damit die spätere Blasen- und Kontinenzentwicklung haben.	ST	3	[26-28]
8.13	Die einzeitige Rekonstruktion mit Blasenhaloplastik im Neugeborenenalter hat mehr direkte postoperative Komplikationen wie Harnwegsinfektionen und Harntransportstörungen.	ST	3	[17]
8.14	Die Art des Rekonstruktionskonzeptes (einzeitig/mehrzeitig) hat im Langzeitverlauf keine Auswirkungen auf die Anzahl der notwendigen kontinenzschaffenden Folgeeingriffe.	ST	3	[17]
8.15	Nach einer fehlgeschlagenen Rekonstruktion können die Einzelschritte des mehrzeitigen Verfahrens zum Einsatz kommen und bedarfsangepasst kombiniert umgesetzt werden.	0	3	[29]

8.1.2 Primäre Harnableitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.16	Nach Zystektomie kann bei Mädchen der Uterus aufgrund des Risikos eines Uterusprolapses antefixiert werden.		EK	

8.2 Blasenekstrophie: Beckenverschluss

(keine Empfehlungen/Statements)

8.2.1 Osteotomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.17	Wird jenseits der Neugeborenenperiode (>28. Lebensjahr) zum sicheren Beckenverschluss eine Osteotomie durchgeführt, sollte die posteriore Osteotomie nicht zum Einsatz kommen.	B	3	[30]
8.18	Unter Berücksichtigung der operativen Erfahrung kann eine Indikation bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex für die Osteotomie beim rigiden Becken, einer weiten Symphysendiastase (>7cm) und jenseits des Neugeborenenalters (>28. Lebensjahr) gestellt werden.	0	3	[30, 31]

8.2.2 Zuggurtungstechnik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.19	Im Säuglingsalter kann mit der Zuggurtungstechnik ohne Osteotomie bei entsprechender Erfahrung mit der Methode und anschließender Immobilisation ein sicherer Beckenverschluss erreicht werden.		EK	

8.2.3 Formen der Immobilisation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.20	Nach dem Beckenverschluss sollten die Beine in einer Form der Immobilisation ruhiggestellt werden, die die Abduktion der Beine verhindert.	B	3	[32, 33]

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

(keine Empfehlungen/Statements)

8.3 Epispadie: Junge/Mädchen

8.3.1 Operationstechniken

8.3.1.1 Hormonelle Vorbehandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.21	Vor der Epispadierekonstruktion bei Jungen kann eine Hormontherapie analog den Hypospadien erfolgen. Die Eltern sollen über potentielle Komplikationen aufgeklärt werden. Über die abschließende		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Wirksamkeit kann anhand der Datenlage nicht befunden werden.			

8.3.1.2 Grundprinzipien der Rekonstruktion (keine Empfehlungen/Statements)

8.3.2 Outcome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.22	Das ideale Alter für die Rekonstruktion der Epispadie in Hinblick auf Morbidität und Lebensqualität ist auf Basis der derzeitigen Literatur nicht festzulegen.	ST	3	[34, 35]
8.23	Eine Epispadie mit offener Urethralplatte kann in jedem Lebensalter korrigiert werden. Die operative Korrektur sollte zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen, vorzugsweise vor der Pubertät.		EK	

8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte

8.4.1 Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.24	Ein Kontinenzkonzept soll in Zusammenschau der erhobenen Befunde erstellt werden. Dazu gehören u. a.: <ul style="list-style-type: none"> • Funktionelle Blasenkapazität (aus Miktionsprotokoll, zystoskopisch unter manueller Blockade des Sphinkters) • Miktionszystourethrogramm: Vorhandensein eines vesikoureterorenenalen Refluxes, Blasenhaliskonfiguration • Urodynamik: Detrusorfunktion in Speicher- und Entleerungsphase und des Auslasswiderstandes (<i>Leak Point Pressure</i>) als direkter Marker der intrinsischen Sphinkterfunktion • Komorbiditäten/Komplikationen: Stuhlkontinenz, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Nierennarben, Hypertonie, renale Gesamtleistung, Entwicklungs- und sozialmedizinische Aspekte 	A	4	[36]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.25	Der Zeitpunkt einer invasiven Diagnostik zur Abklärung der Harnkontinenzsituation sollte mit der Familie individuell besprochen werden. Ein idealer Zeitpunkt ist anhand der vorliegenden Daten nicht feststellbar. Eine Untersuchung in Narkose ist nur gerechtfertigt, wenn auch Konsequenzen daraus gezogen werden.	B	4	[36]

8.4.2 **Beckenbodenadaption** (keine Empfehlungen/Statements)

8.4.3 **Blasenhalsplastik** (keine Empfehlungen/Statements)

8.4.4 **Perinealer Zugang** (keine Empfehlungen/Statements)

8.4.5 **Zeitpunkt der kontinenzschaffenden Operation**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.26	Der Zeitpunkt für eine operative Intervention zur Kontinenzverbesserung bei isolierter Epispadie soll individuell gewählt werden. Bei einzeitigen Rekonstruktionsmethoden liegt er um das erste Lebensjahr, bei mehrzeitigen Methoden im Vorschul- und Schulalter und ist von der präoperativen Blasenkapazität und der Kooperation des Kindes abhängig.	A	3	[34, 37]

8.5 **Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.27	Die Rekonstruktion adoleszenter und erwachsener Betroffener mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex mit bis dato offener Blasenplatte sollen nach vorheriger Abklärung des oberen Harntraktes und nach Durchführen einer stichprobenartigen Blasenbiopsie geplant werden.	A	3	[38]
8.28	Wird bei inkontinenten adoleszenten und erwachsenen Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex Kontinenz angestrebt, sollen der	A	4	[39]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • obere Harntrakt, • die Blase mittels Urodynamik und Zystoskopie und • die psychosoziale Situation abgeklärt werden. 			
8.29	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollten bei der Rekonstruktion das Kontinenz-, das Blasenspeicher- und Entleerungsproblem möglichst in einem Eingriff behoben werden.	B	4	[39]
8.30	Bei der Erstrekonstruktion von adoleszenten und erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte der Verschluss des Beckens zum Vermeiden anderer urologischer und abdomineller Komplikationen angestrebt werden. Die Komplikationen der Osteotomie in diesem Alter sollen gegen den sicheren Abdominalwandverschluss abgewogen werden.	EK		
8.31	Bei erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte eine Verbesserung der funktionellen und kosmetischen Situation des Penis als erste Maßnahme vorgenommen werden. Erst danach sollte über die komplexe Phalloplastik gesprochen werden. Zudem soll die psychologische Situation der Betroffenen evaluiert werden.	B	4	[40]
8.32	Die Phalloplastik kann nach ausführlicher und kritischer Aufklärung als Option mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex-Betroffenen besprochen werden. Klare Kriterien für eine Indikationsstellung zur Phalloplastik sind nicht definiert.	0	4	[40]
8.33	Erfolgt die Miktion bei Männern mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nicht über die Urethra, kann aufgrund der hohen Komplikationsrate auf eine Urethroplastik im Rahmen der Phalloplastik verzichtet werden. Der Ablauf der Samenflüssigkeit soll gewährleistet sein.	ST	4	[40]
8.34	Anhand der vorhandenen Literatur kann nicht abschließend beurteilt werden, ob und bei welchen Betroffenen die Phalloplastik die sexuelle Zufriedenheit und Lebensqualität positiv beeinflusst.	ST	4	[40, 41]

8.6 Besonderheiten der Rekonstruktion der Ekstrophievarianten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.35	Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen deskriptiv anhand ihrer klinischen Merkmalen beschrieben werden.	A	4	[42]
8.36	Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex werden mit individuellen operativen Konzepten versorgt und haben eine tendenziell bessere Prognose im Hinblick auf die Kontinenz als der Gesamtkomplex.	ST	4	[42]
8.37	Die klinische Abklärung der Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes sollte der Abklärung der klassischen Blasenektrophie entsprechen.	B	4	[42, 43]

9. Komplikationen und deren Management

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1	Eltern von Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollten darüber aufgeklärt werden, dass Komplikationen bei Erst- und Folgeoperationen häufig (30-60 %) auftreten und in Zentren mit geringerer Erfahrung häufiger sind als in Zentren mit Erfahrung.	B	3	[15, 30]

9.1 Dehizens

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

9.2 Blase

(keine Empfehlungen/Statements)

9.3 Urethra

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.5	Obstruktive urethrale Komplikationen sollen zystoskopisch abgeklärt und konsequent therapiert werden, da sie ein erhebliches Risiko für die Blasen- und Nierenfunktion darstellen.	A	3	[17, 44, 45]

9.4 Oberer Harntrakt/Zystitis/Pyelonephritis

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.6	Bei Beeinträchtigungen wie Harntransportstörungen und sonographischer Nierengrößendifferenz soll eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen. Ein*e Kinderneurolog*in bzw. Nephrolog*in soll konsultiert werden.		EK	

9.5 Schwellkörper-, Glansverlust

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7	Da eine Penisrekonstruktion in der Neugeborenenperiode im Rahmen des einzeitigen Verfahrens in Hinblick auf Schwellkörperverlust risikobehaftet ist, sollte eine Penisrekonstruktion zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.	B	3	[23]

9.6 Becken

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.8	Orthopädische Beschwerden bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen unabhängig von der Art des Beckenverschlusses abgeklärt werden.		EK	
9.9	Blasenektrophie-Epispadie Komplex-Betroffenen sollen über den Nutzen und die deutlich erhöhten Risiken der Beckenosteotomie im Erwachsenenalter aufgeklärt werden.		EK	

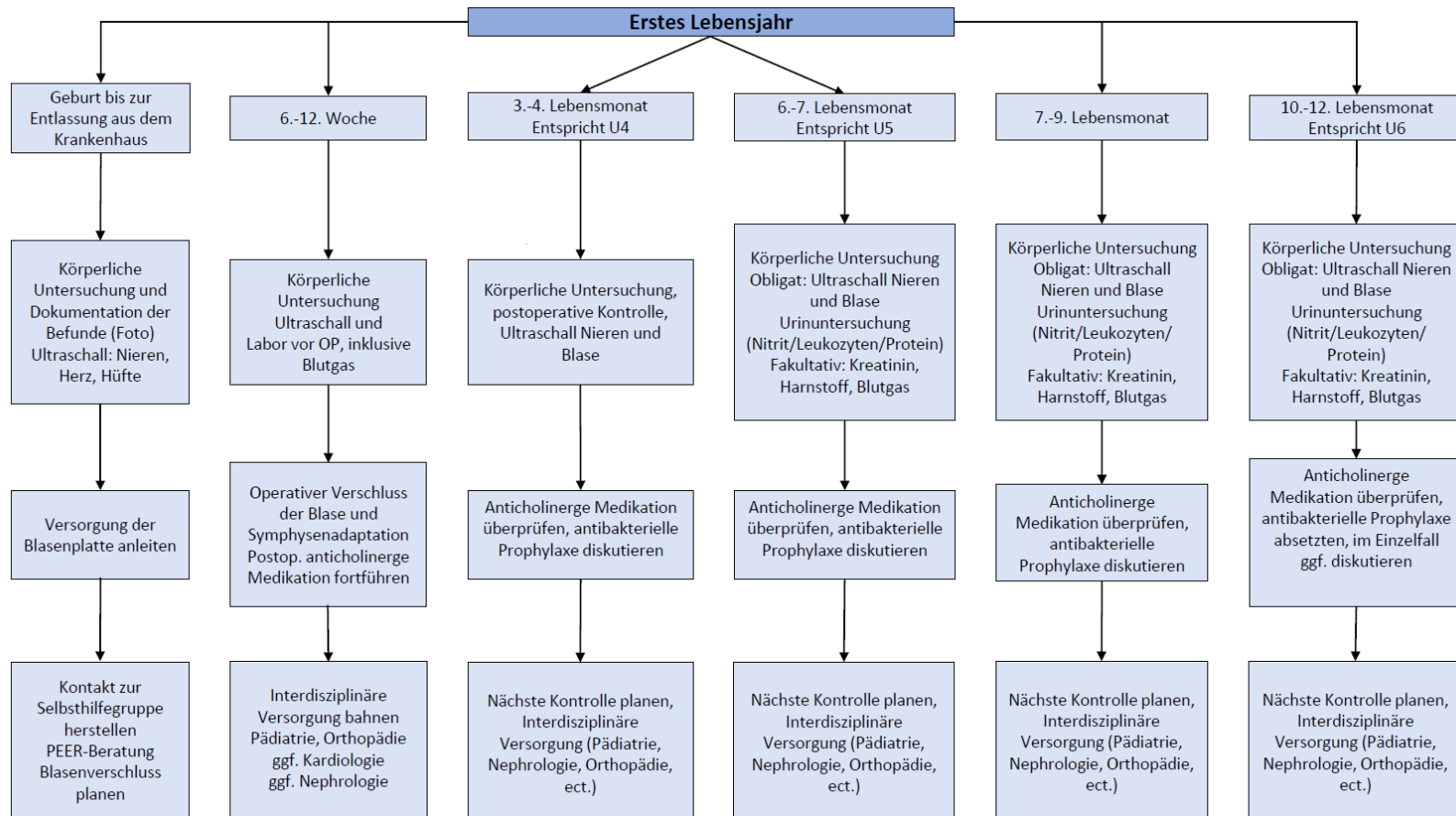
9.7 Bauchwand

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.10	Bauchwandhernien bei erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen durch eine Schnittbildgebung abgeklärt und interdisziplinär therapiert werden.		EK	

10. Nachsorge

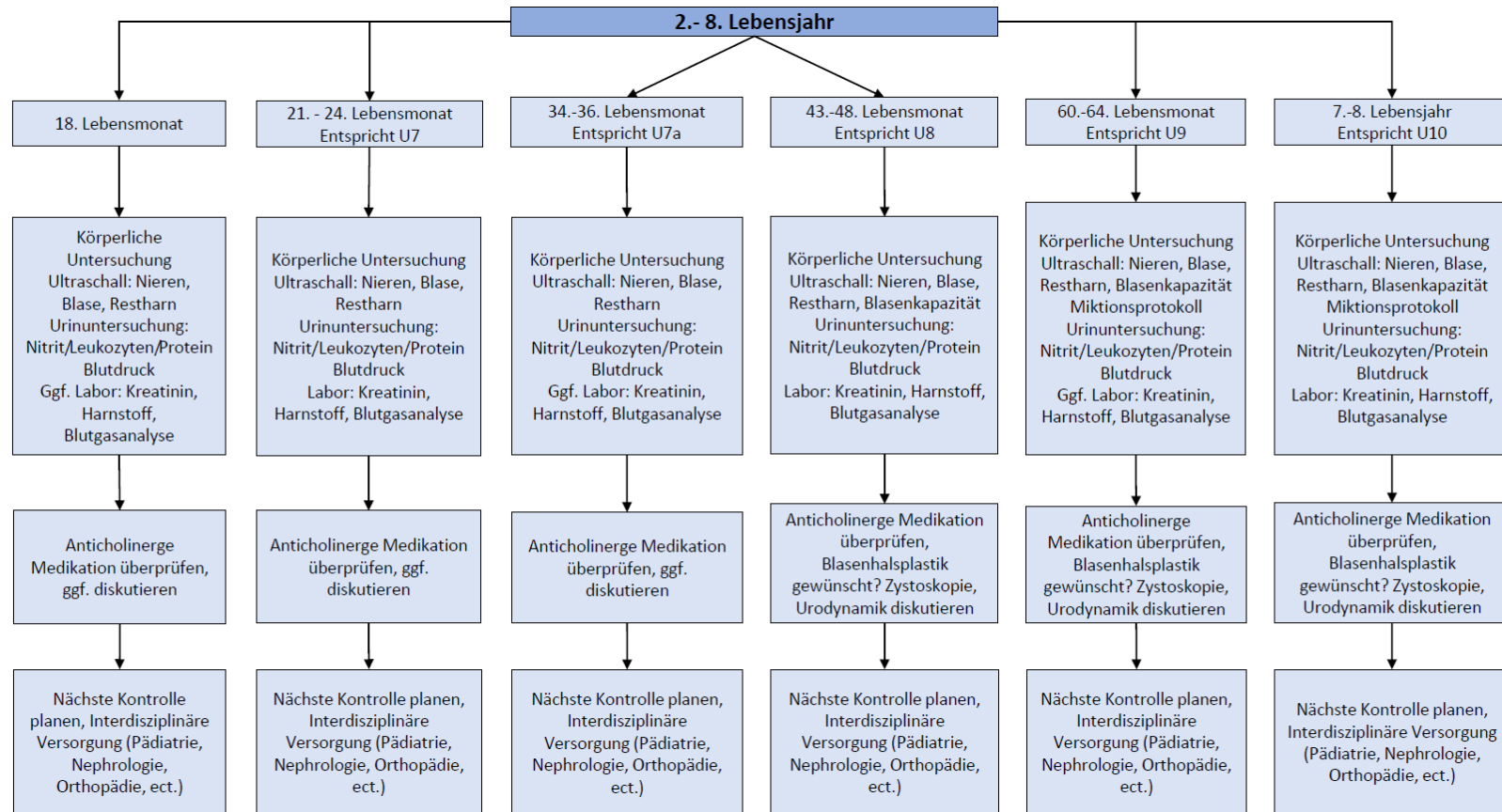
10.1 Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1	Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll eine lebenslange interdisziplinäre Betreuung/Nachsorge angeboten werden, die mindestens die urologischen, gynäkologischen, nephrologischen, psychologischen und sozialen Aspekte umfasst.		EK	

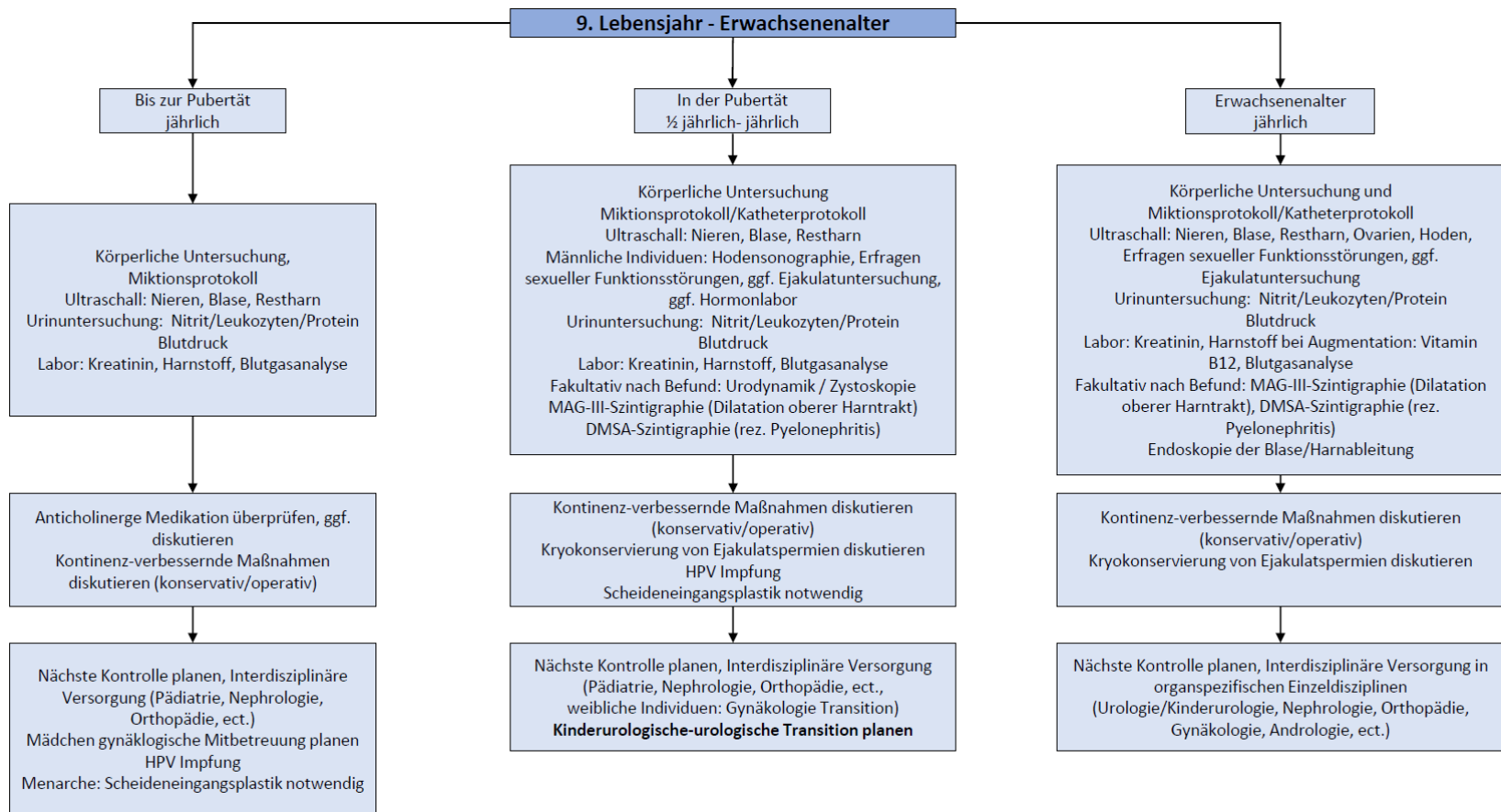


Nachuntersuchungen im ersten Lebensjahr

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



Nachuntersuchungen im 2. bis 8. Lebensjahr



Nachuntersuchungen ab dem 9. Lebensjahr

10.2 Sozialmedizinische Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.2	Die Behandelnden sollten auf das Schwerbehindertenrecht und entsprechende Unterstützungsangebote hinweisen und dies entsprechend dokumentieren.		EK	

10.3 Psychologische und emotionale Aspekte

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.3	Die Familien sollten bereits von Geburt an die Möglichkeit erhalten, psychologisch unterstützt und durch ein multidisziplinäres Team von Fachleuten betreut zu werden.	B	4	[46]

11. Kontinenzkonzepte

11.1 Definition von Kontinenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.1	Beim Berichten des Therapiezieles Urinkontinenz soll sowohl im therapeutischen als auch im wissenschaftlichen Setting vorab eine eindeutige methodische Kontinenzdefinition festgelegt werden.		EK	
11.2	Bei der Urinkontinenzevaluation sollten standardisierte Fragebögen Anwendung finden. Aufgrund der allgemeinen Verbreitung bietet sich die <i>International Children's Continence Society (ICCS)</i> -Klassifikation der Kontinenz an.		EK	
11.3	Urotherapeutische Instruktionen und Peerberatung sollten vor der Anlage eines katheterisierbaren Stomas beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex durchgeführt werden.		EK	
11.4	Nach der Rekonstruktion des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes kann ab einem Alter von fünf Jahren Physiotherapie zur Unterstützung der Harnkontinenzentwicklung angeboten werden.		EK	

11.2 Abklärung der Kontinenzsituation

(keine Empfehlungen/Statements)

11.3 Nicht-operative Strategien

(keine Empfehlungen/Statements)

11.3.1 Urotherapie

(keine Empfehlungen/Statements)

11.3.2 Physiotherapie

(keine Empfehlungen/Statements)

11.3.3 Medikamentöse Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.5	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer nächtlichen Überlaufsymptomatik der Blase kann ein Therapieversuch mit niedrig dosiertem Desmopressin erfolgen.		EK	

11.4 Operative Strategien in Folge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.6	Bleibt ein Kind mit Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei initial ausreichender Blasenkapazität von >85ml nach Blasenhaloplastik harninkontinent, so kann eine Rezidivblasenhaloplastik angeschlossen werden. Die simultane Anlage einer kontinenten Vesikostomie zur restharnfreien Blasenentleerung kann indiziert sein.		EK	
11.7	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex kann nach Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei verminderter Blasenwanddehnbarkeit und grenzwertiger Kapazität (100 ml) zusätzlich eine Augmentation der Harnblase zum Schutz des oberen Harntrakts und zum Vermeiden von Komplikationen wie Inkontinenz über das Stoma erforderlich sein.		EK	
11.8	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll nach Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei einer Blasenkapazität <85 ml eine Blasenhaloplastik/-verschluss zum Schutz des oberen Harntrakts nur in Kombination mit einer Augmentation und Stomaanlage erfolgen.	A	3	[47]
11.9	Vor dem Blasenhalverschluss sollen die Betroffenen/Eltern über Konsequenzen und mögliche Komplikationen wie insbesondere ejakulatorische und erektile Dysfunktion aufgeklärt werden.		EK	

11.5 Sekundäre Harnableitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
11.10	Nach als nicht erfolgreich eingeschätzter Rekonstruktion des unteren Harntrakts soll eine Harnableitung diskutiert werden.		EK	
11.11	Ob die stillgelegte ehemals ekstrophe Blase entfernt werden sollte, kann anhand der vorhandenen Literatur nicht beantwortet werden. Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen über das potentielle Risiko eines Blasentumors aufgeklärt werden. Auswirkungen einer partiellen Zystektomie wie das Risiko des Uterusprolapses oder von		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Ejakulations- oder Potenzstörungen sollen erörtert werden.			
11.12	<p>Ob und in welchen Intervallen stillgelegte Blasen bzw. in situ verbleibende Receptacula (Samentaschen) zystoskopiert werden sollen, ist anhand der vorliegenden Literatur nicht zu beantworten.</p> <p>Bei Symptomen sollen stillgelegte ekstrophe Blasen zystoskopisch und/oder mittels Bildgebung abgeklärt werden.</p>		EK	

12. Langzeitoutcome

12.1 Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.1	Die bilaterale Ureterneuimplantation sollte bei der Primäroperation der Blasenektrophie in Betracht gezogen werden, um den oberen Harntrakt zu schützen.	B	3	[24, 48, 49]
12.2	Einstufige Operationsverfahren des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes haben in der frühen postoperativen Phase mehr Komplikationen als mehrstufige Verfahren. Diese sind nicht mit unterschiedlichen Langzeitkomplikationsraten des oberen Harntraktes assoziiert.	ST	3	[10, 17]
12.3	Die Nierenfunktion soll bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex jährlich bis zur dritten Lebensdekade bestimmt werden. Bei stabilen Verhältnissen kann das Untersuchungsintervall prolongiert werden.	A	3	[17, 50]
12.4	Im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll eine Vorstellung in der (Kinder-) Nephrologie erfolgen.	EK		
12.5	Pyelonephritiden sind ein Risiko für den Verlust der Nierenfunktion. Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis soll eine sofortige Diagnostik erfolgen und antibiotisch therapiert werden.	EK		
12.6	Neben dem weiblichen Geschlecht stellen eine infravesikale Obstruktion und ein dilatierender Reflux nach dem Primärverschluss Risikofaktoren für Pyelonephritiden dar.	ST	3	[51]
12.7	Sonographische Kontrollen der Nieren und ableitenden Harnwege bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen bis zur dritten Lebensdekade jährlich erfolgen, um eine Harntransportstörung oder Urolithiasis rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Bei stabilen Verhältnissen kann das Untersuchungsintervall prolongiert werden.	EK		

12.2 Blase/Kontinenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.8	Mittels der primären rekonstruktiven Verfahren kann aktuell bei maximal einem Viertel bis einem Fünftel der Betroffenen mit einer Blasenektrophie langfristig eine willentliche Miktion via Urethra erreicht werden. Bei der reinen Epispadie ist die Rate deutlich höher (ca. 50 %).		EK	
12.9	Nach Blasenrekonstruktion soll auf eine suffiziente Blasenentleerung (Restharn kleiner 15 % der aktuellen Blasenkapazität) im Rahmen der Kontrolluntersuchungen geachtet werden.		EK	
12.10	Bei Verdacht auf einen erhöhten Blasendruck/verminderter Compliance der Blase soll eine urodynamische Evaluation bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex erfolgen und bei pathologischen Ergebnis entsprechend therapiert werden.		EK	

12.3 Geschlechtsspezifische Besonderheiten

(keine Empfehlungen/Statements)

12.3.1 Nachsorge in Gynäkologie und Geburtshilfe

(keine Empfehlungen/Statements)

12.3.1.1 Äußeres Genitale

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.11	Die Rekonstruktion des äußeren weiblichen Genitales von Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist eine ästhetisch anspruchsvolle Operation und soll von mit dem Blasenektrophie-Epispadie Komplex erfahrenen Chirurg*innen durchgeführt werden. Die Operateur*innen sollen den Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex langfristig für Beratung und Nachsorge zur Verfügung stehen oder für eine Transition sorgen.		EK	
12.12	Eine Introitusplastik sollte bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nach der Pubertät und bei klinischen Symptomen durchgeführt werden.		EK	

12.3.1.2 Ovarialzysten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.13	Ovarialzysten und Pseudoperitonealzysten werden nach komplexen rekonstruktiven Operationen vor allem ab dem Pubertätsalter beobachtet und sollten bei Symptomatik individuell therapiert werden.		EK	

12.3.1.3 Uterus- und Vaginalprolaps

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.14	Ein Uterusprolaps tritt beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex abhängig von der Symphysendiastase auf. Der Uterusprolaps ist unabhängig davon, ob eine Symphysenadaptation mit oder ohne Osteotomie durchgeführt wurde. Das Risiko für einen Prolaps wird durch eine Schwangerschaft und/oder Geburt verstärkt.	ST	3	[52, 53]
12.15	Die technisch sehr anspruchsvolle operative Therapie des Vaginal- bzw. Uterusprolapses beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte nur an spezialisierten Zentren erfolgen.	B	4	[54, 55]

12.3.1.4 Sexualität und Fertilität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.16	Die Mehrzahl der befragten weiblichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist sexuell aktiv und mit ihrer Sexualität zufrieden. Das Thema Kontinenz und Zufriedenheit mit dem Erscheinungsbild des äußeren Genitales spielen eine große Rolle.	ST	3	[56-59]
12.17	Das Thema Sexualität bei weiblichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll fester Bestandteil der Nachuntersuchungen sein. Zur Erhebung der sexuellen Zufriedenheit stehen validierte Fragebögen zur Verfügung.		EK	

12.3.1.5 Schwangerschaft und Geburt

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.18	Schwangerschaften sind sowohl bei Betroffenen mit primärer Rekonstruktion als auch nach primärer oder sekundärer Harnableitung möglich. Der	ST	3	[60]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	Blasenekstrophie-Epispadie Komplex und die daraus resultierenden Operationen stellen per se keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar.			
12.19	Jede Schwangerschaft bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex soll als Risikoschwangerschaft gewertet werden.	A	3	[60]
20.20	Die Entbindung sollte in Kliniken erfolgen, die sich mit der Rekonstruktion beim Blasenekstrophie-Epispadie Komplex gut auskennen.	B	3	[60]
12.21	Bei Frauen mit Rekonstruktion der unteren Harnwege soll bei einer Sectio ein/eine urologisch erfahrene Ärzt*in in Bereitschaft oder anwesend sein.	A	4	[61-63]
12.22	Die Überwachung der sexuellen Funktion, der Ausschluss gynäkologischer Pathologien und die Fertilität sollen aktive Bestandteile der Verlaufsuntersuchungen sein.	EK		
12.23	Bei Frauen mit einem Blasenekstrophie-Epispadie Komplex und einer Rekonstruktion des unteren Harntraktes sollte zur Schonung des Beckenbodens die Entbindung mittels Sectio empfohlen werden.	B	3	[60]

12.3.2 Andrologische Aspekte (keine Empfehlungen/Statements)

12.3.2.1 Penisrekonstruktion/Penisersatz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.24	Der Aspekt des äußeren Genitale bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex hat einen wesentlichen Einfluss auf die sexuelle Zufriedenheit bei Männern.	ST	4	[64]
12.25	Auch nach mehrfachen Voroperationen können mittels den lokalen Haut und Gewebe angepassten Techniken zur Rekonstruktion des Penisschaftes, zufriedenstellende Ergebnisse bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex erzielt werden.	ST	3	[65, 66]
12.26	Eltern von und Betroffene mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex sollen über die Möglichkeit von auch	A	4	[65, 67]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	spät auftretenden Komplikationen im Rahmen der Rekonstruktion des männlichen Genitals aufgeklärt werden.			

12.3.2.2 Sexualität und Fertilität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.27	Das Fehlen kontrollierter Studien zum direkten Vergleich verschiedener Operationsverfahren (insbesondere Rekonstruktion versus Harnableitung) lässt eine valide Aussage bezüglich der Überlegenheit eines Therapieverfahrens hinsichtlich des Erhalts der sexuellen Funktionen und der Fertilität bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nicht zu.	ST	3	[58, 66, 68-71]
12.28	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex bestehen häufig Einschränkungen in der Zufriedenheit mit den sexuellen Funktionen bzw. dem Geschlechtsverkehr oder dem Aspekt des äußeren Genitales und ggf. daraus resultierende Ängste.	ST	4	[68, 71]
12.29	Männliche Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex bzw. deren Eltern sollen über ein erhöhtes Risiko für sexuelle Dysfunktionen, insbesondere für Erektions- und Ejakulationsstörungen sowie Fertilitätseinschränkungen aufgeklärt werden.	A	3	[66, 68, 69, 72]
12.30	Ab der Pubertät soll bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex eine andrologische Nachsorge mit Untersuchung des äußeren Genitales, Evaluation der sexuellen Funktionen und im Verlauf der Fertilität angeboten werden.	A	4	[73]
12.31	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Ejakulatspermien zur langfristigen Fertilitätsprotektion möglichst frühzeitig (ab der Pubertät) angesprochen werden.	B	4	[68]
12.32	Männliche Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen mit Beginn der Pubertät mit adäquaten Informationen zur sexuellen Entwicklung versorgt	A	4	[56]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	werden. Eine psychologische/sexualtherapeutische Unterstützung soll angeboten werden.			
12.33	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll bei sexuellen Funktions- und Fertilitätsstörungen eine Behandlung gemäß den entsprechenden Leitlinien erfolgen. Dabei sollen anatomische Besonderheiten (besondere Anatomie des Musculus bulbospongiosus und der Urethra, anatomische Verhältnisse nach operativer Rekonstruktion) beachtet werden.	EK		
12.34	Eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Hoden sollte insbesondere jungen Männern mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex empfohlen werden, da sie zu einer frühzeitigen Diagnosestellung eines Hodentumors führen kann.	EK		
12.35	Zum Ausschluss testikulärer Pathologien können Hoden-Sonographie-Kontrollen im Rahmen der Nachsorge bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex erfolgen.	0	4	[73]
12.36	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll bei Verdacht auf eine in situ Keimzellneoplasie bzw. einen Hodentumor eine Abklärung und ggf. Behandlung gemäß der entsprechenden Leitlinie erfolgen.	EK		

12.4 Orthopädische Aspekte bei der Nachsorge

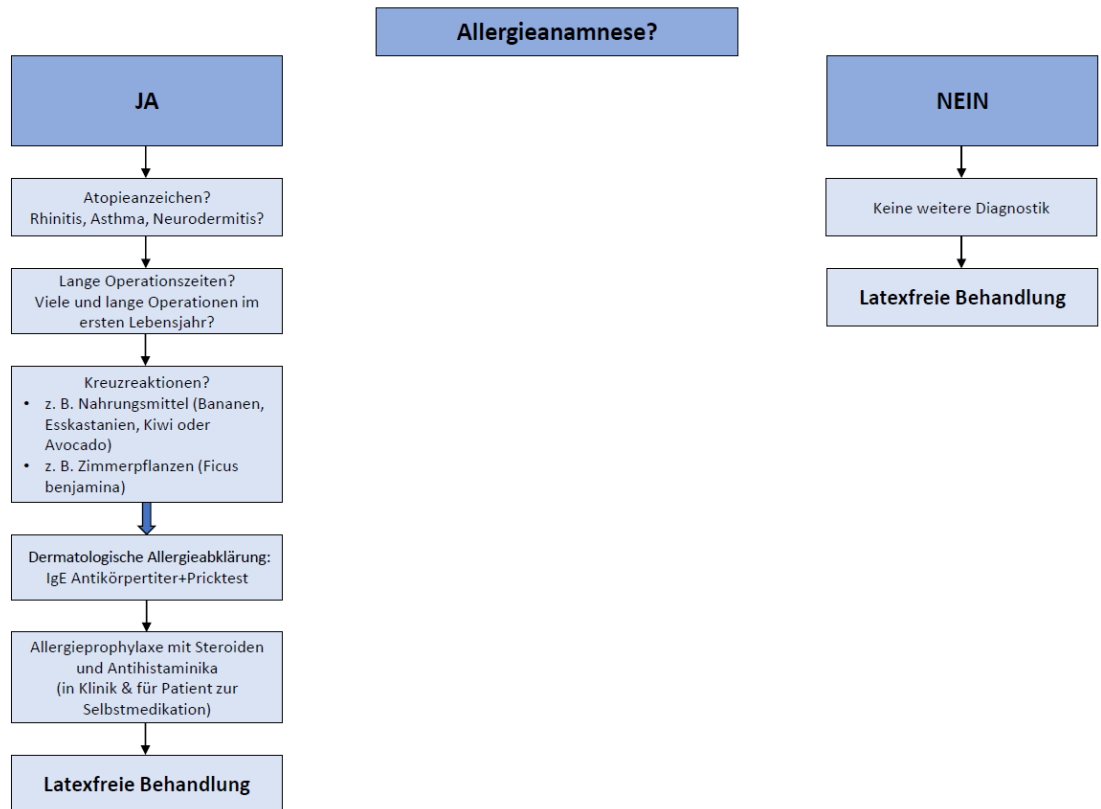
Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.37	Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex haben kein höheres Risiko für eine angeborene Hüftdysplasie. Das Risiko für eine Hüftarthrose scheint nicht erhöht zu sein.	EK		

12.5 Sekundäre Tumore

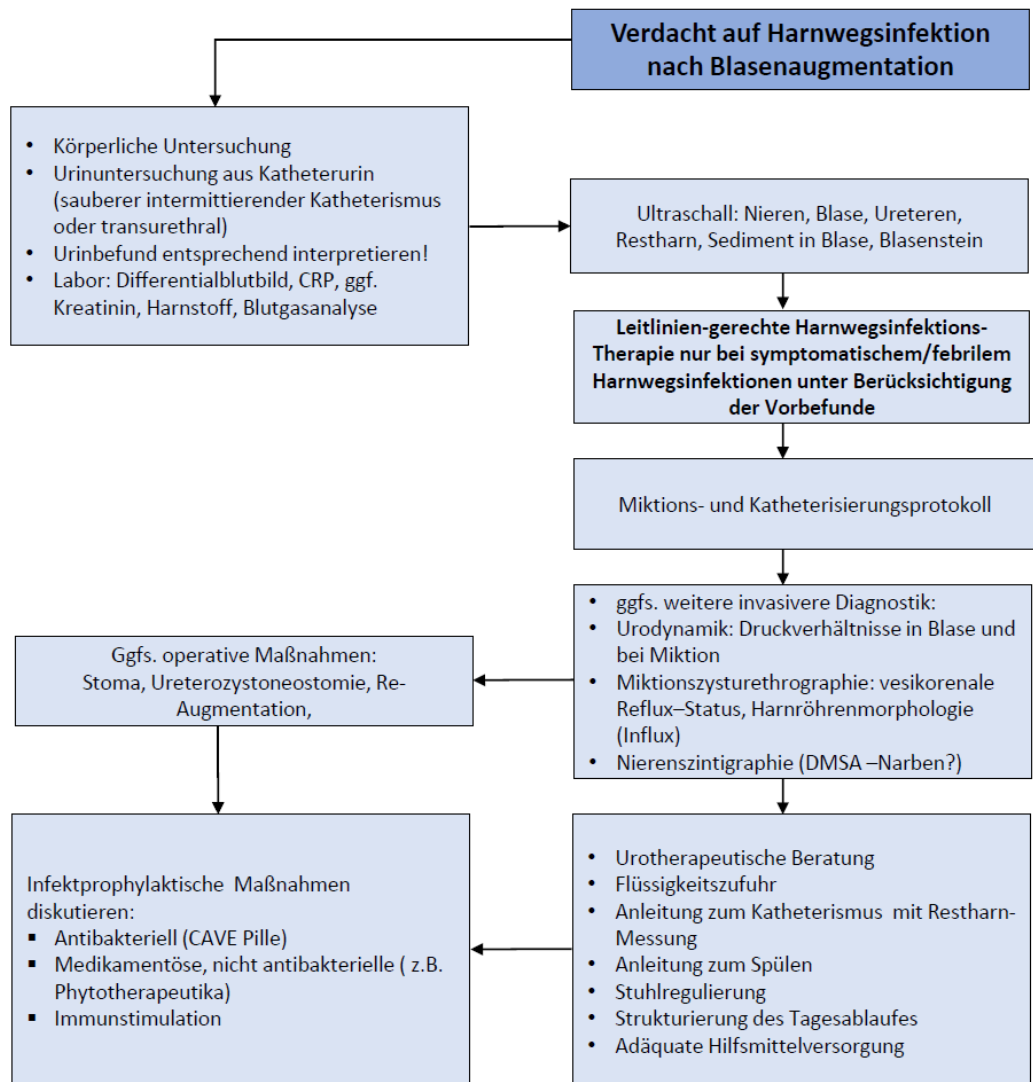
Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
12.38	Eltern und Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen über das erhöhte Risiko für einen Blasentumor informiert werden.		EK	
12.39	Eltern und Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen im Falle einer Harnableitung mit Darmsegmenten über das erhöhte Risiko einer Entwicklung eines malignen Tumors am Übergang vom Darm zum Urothel bzw. im Darmsegment informiert werden.		EK	
12.40	Bei zunehmender Dilatation des oberen Harntraktes, symptomatischer Harntransportstörung oder einer schmerzlosen Makrohämaturie soll zeitnah bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ein Tumor mittels Endoskopie, Magnetresonanztomographie/Computertomographie und ggf. Biopsie in einem Zentrum ausgeschlossen werden.		EK	
12.41	Nach Blasenaugmentation mittels Darmsegmenten sollte eine jährliche Endoskopie der Blase 10-15 Jahre nach der Augmentation zum Ausschluss eines sekundären Blasentumors empfohlen werden.		EK	
12.42	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer kontinenten analen Harnableitung soll ab dem zehnten postoperativen Jahr eine jährliche endoskopische Verlaufskontrolle der Ureterimplantationsstelle empfohlen werden.		EK	
12.43	Erfolgt bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer Implantation der Ureter in ein Darmsegment eine operative Revision (Ureterreimplantation oder Umwandlung der Harnableitung), dann soll der Ureterstumpf vollständig entfernt werden.		EK	

13. Clinical Pathways

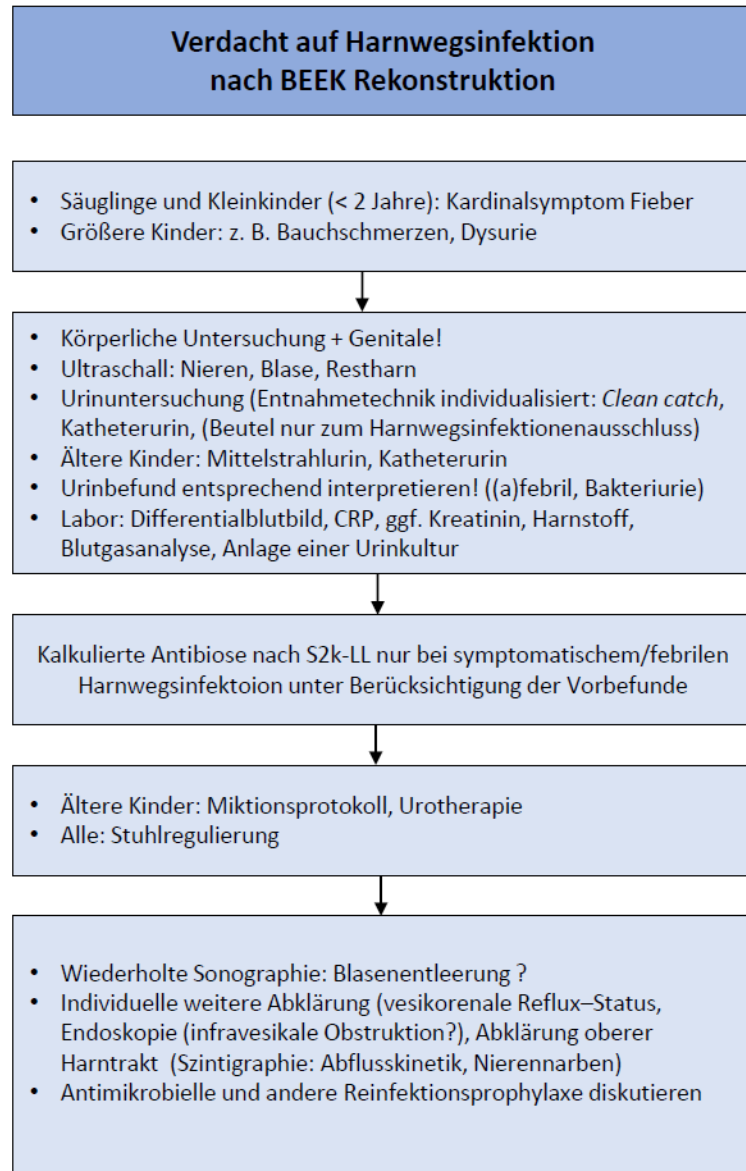
Latexallergiescreening-Tool



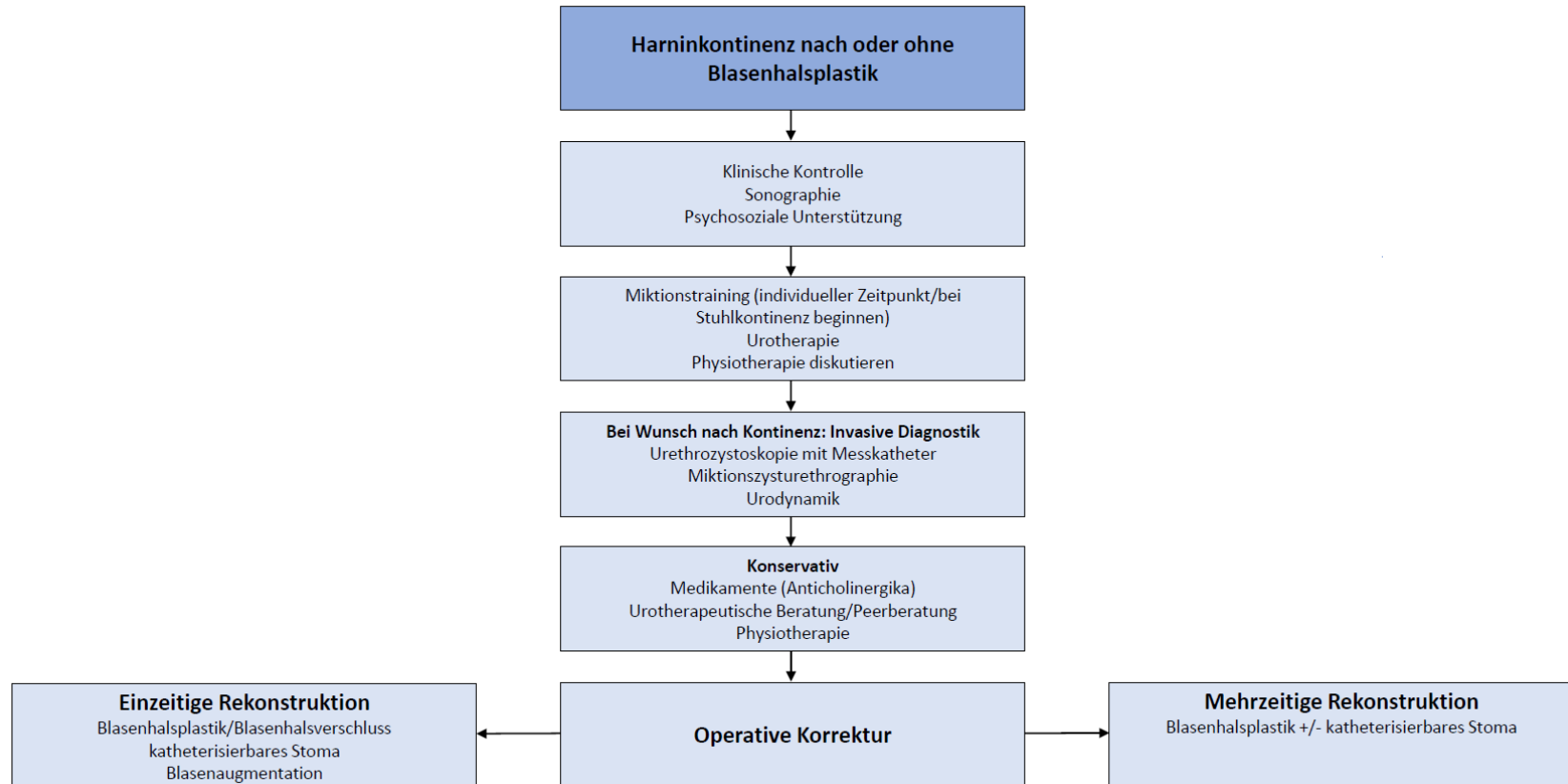
Clinical Pathway Verdacht auf Harnwegsinfektion nach Blasenaugmentation



Clinical Pathway Verdacht auf Harnwegsinfektion nach REKONSTRUKTION



Clinical Pathway Harninkontinenz



14. Forschungsbedarf

(keine Empfehlungen/Statements)

14.1 Grundlagenforschung

(keine Empfehlungen/Statements)

14.2 Klinische Forschungsfragen

(keine Empfehlungen/Statements)

14.3 Forschungsnetzwerke

(keine Empfehlungen/Statements)

14.4 Stammzelltherapie

(keine Empfehlungen/Statements)

15. Literatur

1. Lundin, J., et al., *Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene*. Mol Genet Genomic Med, 2019. **7**(6): p. e666.
2. Draaken, M., et al., *Classic bladder exstrophy: Frequent 22q11.21 duplications and definition of a 414 kb phenocritical region*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(6): p. 512-7.
3. Rieke, J.M., et al., *SLC20A1 Is Involved in Urinary Tract and Urorectal Development*. Front Cell Dev Biol, 2020. **8**: p. 567.
4. Reutter, H., et al., *Genetics of Bladder-Exstrophy-Epispadias Complex (BEEC): Systematic Elucidation of Mendelian and Multifactorial Phenotypes*. Curr Genomics, 2016. **17**(1): p. 4-13.
5. Goldman, S., et al., *Prenatal diagnosis of bladder exstrophy by fetal MRI*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(1): p. 3-6.
6. Weiss, D.A., et al., *Key anatomic findings on fetal ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of bladder and cloacal exstrophy*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(5): p. 665-671.
7. Ricci, G., et al., *Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: relationship with clinical intervention and atopic diseases*. BJU Int, 1999. **84**(9): p. 1058-62.
8. Monitto, C.L., et al., *Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients*. Anesth Analg, 2010. **110**(5): p. 1310-7.
9. Wu, W.J., et al., *Delaying primary closure of classic bladder exstrophy: When is it too late?* J Pediatr Urol, 2020. **16**(6): p. 834.e1-834.e7.
10. Bueno-Jiménez, A., et al., *Preliminary results of complete delayed primary bladder exstrophy reconstruction in male patients*. Cir Pediatr, 2020. **33**(2): p. 75-78.
11. Martin, L.D., et al., *Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery*. Paediatr Anaesth, 2019. **29**(8): p. 835-842.
12. Okonkwo, I., et al., *Continuous caudal epidural analgesia and early feeding in delayed bladder exstrophy repair: a nine-year experience*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(1): p. 76.e1-76.e8.
13. Rubenwolf, P.C., et al., *Perioperatives Schmerzmanagement bei großen plastisch-rekonstruktiven Eingriffen in der Kinderurologie*. Der Urologe, 2011. **50**(5): p. 566-572.
14. Dormans, J.P., et al., *Intraoperative latex anaphylaxis in children: classification and prophylaxis of patients at risk*. J Pediatr Orthop, 1997. **17**(5): p. 622-5.
15. Chalfant, V., et al., *An evaluation of perioperative surgical procedures and complications in classic bladder exstrophy patients Using the National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric (NSQIP-P)*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(3): p. 354.e1-354.e7.
16. Ahn, J.J., et al., *Early versus delayed closure of bladder exstrophy: A National Surgical Quality Improvement Program Pediatric analysis*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(1): p. 27.e1-27.e5.
17. Ebert, A.K., et al., *Treatment Strategies and Outcome of the Exstrophy-Epispadias Complex in Germany: Data From the German CURE-Net*. Front Pediatr, 2020. **8**: p. 174.
18. Husmann, D.A., et al., *Inguinal pathology and its association with classical bladder exstrophy*. J Pediatr Surg, 1990. **25**(3): p. 332-4.
19. Hollowell, J.G., et al., *Bladder function and dysfunction in exstrophy and epispadias*. Lancet, 1991. **338**(8772): p. 926-8.
20. Eftekharzadeh, S., et al., *Comparing the bulking effect of calcium hydroxyapatite and Deflux injection into the bladder neck for improvement of urinary incontinence in bladder exstrophy-epispadias complex*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(2): p. 183-189.
21. Pathak, P., et al., *Complete primary repair of bladder exstrophy: a systematic review*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(2): p. 149-153.

22. Arab, H.O., et al., *Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy: Critical Analysis of the Long-term Outcome*. Urology, 2018. **117**: p. 131-136.
23. Chua, M.E., et al., *Modified staged repair of bladder exstrophy: a strategy to prevent penile ischemia while maintaining advantage of the complete primary repair of bladder exstrophy*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(1): p. 63.e1-63.e7.
24. Braga, L.H., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at primary bladder exstrophy closure*. J Urol, 2010. **183**(6): p. 2337-41.
25. Inouye, B.M., et al., *How to close classic bladder exstrophy: Are subspecialty training and technique important?* J Pediatr Urol, 2018. **14**(5): p. 426.e1-426.e6.
26. Alsowayan, O., et al., *Long-term functional outcomes after bladder exstrophy repair: A single, low-volume centre experience*. Can Urol Assoc J, 2016. **10**(3-4): p. E94-8.
27. Borer, J.G., et al., *Bladder growth and development after complete primary repair of bladder exstrophy in the newborn with comparison to staged approach*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1553-7; discussion 1557-8.
28. Sujjantararat, P. and A. Chotivichit, *Surgical reconstruction of exstrophy-epispadias complex: analysis of 13 patients*. Int J Urol, 2002. **9**(7): p. 377-84.
29. Gearhart, J.P., et al., *Combined bladder closure and epispadias repair in the reconstruction of bladder exstrophy*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1182-5; discussion 1190.
30. Khandge, P., et al., *Osteotomy in the newborn classic bladder exstrophy patient: A comparative study*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(4): p. 482.e1-482.e6.
31. Baka-Ostrowska, M., et al., *Complications after primary bladder exstrophy closure - role of pelvic osteotomy*. Cent European J Urol, 2013. **66**(1): p. 104-8.
32. Haffar, A., et al., *Fixation with lower limb immobilization in primary and secondary exstrophy closure: A saving grace*. J Pediatr Urol, 2023. **19**(2): p. 179.e1-179.e7.
33. Zaman, M., et al., *Impact of pelvic immobilization techniques on the outcomes of primary and secondary closures of classic bladder exstrophy*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(4): p. 382.e1-382.e8.
34. Braga, L.H., et al., *Outcome analysis of isolated male epispadias: single center experience with 33 cases*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 1107-12.
35. Shahat, A., et al., *Is Concealed Epispadias a Rare Variant?* Urology, 2017. **109**: p. 165-170.
36. Cendron, M., et al., *Anatomic findings associated with epispadias in boys: Implications for surgical management and urinary continence*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(1): p. 42-46.
37. Arap, S., et al., *Incontinent epispadias: surgical treatment of 38 cases*. J Urol, 1988. **140**(3): p. 577-81.
38. Kiran, P.S., et al., *Management of Untreated Classical Bladder Exstrophy in Adults: A Single-Institutional Experience*. Urology, 2020. **146**: p. 293-298.
39. Baird, A.D., D. Frimberger, and J.P. Gearhart, *Reconstructive lower urinary tract surgery in incontinent adolescents with exstrophy/epispadias complex*. Urology, 2005. **66**(3): p. 636-40.
40. Berrettini, A., et al., *Substitution Phalloplasty in Patients With Bladder Exstrophy-Epispadias Complex: A Systematic Review of Techniques, Complications and Outcomes*. J Sex Med, 2021. **18**(2): p. 400-409.
41. Callens, N., et al., *Sexual quality of life after hormonal and surgical treatment, including phalloplasty, in men with micropenis: a review*. J Sex Med, 2013. **10**(12): p. 2890-903.
42. Maruf, M., et al., *Variant Presentations of the Exstrophy-Epispadias Complex: A 40-Year Experience*. Urology, 2019. **125**: p. 184-190.
43. Ramji, J., et al., *Variant of Bladder Exstrophy With an Intact Penis: Surgical Options and Approach*. Urology, 2021. **149**: p. e15-e17.
44. Leclair, M.D., et al., *One-stage combined delayed bladder closure with Kelly radical soft-tissue mobilization in bladder exstrophy: preliminary results*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(6): p. 558-564.

45. Silver, R.I., et al., *Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex*. J Urol, 1997. **158**(3 Pt 2): p. 1322-6.
46. Dellenmark-Blom, M., et al., *Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research*. Qual Life Res, 2019. **28**(6): p. 1389-1412.
47. Maruf, M., et al., *Urinary Continence Outcomes in Classic Bladder Exstrophy: A Long-Term Perspective*. J Urol, 2020. **203**(1): p. 200-205.
48. Ramji, J., et al., *Impact of bilateral ureteral reimplantation at the time of complete primary repair of bladder exstrophy on reflux rates, renogram abnormalities and bladder capacity*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(3): p. 393.e1-393.e7.
49. Jarosz, S.L., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at complete primary repair of exstrophy: Post-operative outcomes*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(1): p. 37.e1-37.e5.
50. Ellison, J.S., et al., *Long-term fate of the upper tracts following complete primary repair of bladder exstrophy*. J Pediatr Urol, 2017. **13**(4): p. 394.e1-394.e6.
51. Tourchi, A., et al., *Ureteral reimplantation before bladder neck reconstruction in modern staged repair of exstrophy patients: indications and outcomes*. Urology, 2015. **85**(4): p. 905-8.
52. Anusionwu, I., et al., *Is pelvic osteotomy associated with lower risk of pelvic organ prolapse in postpubertal females with classic bladder exstrophy?* J Urol, 2012. **188**(6): p. 2343-6.
53. Ebert, A.K., et al., *Pelvic-floor imaging using three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the long term follow-up of the bladder-exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 2010. **105**(2): p. 248-53.
54. Mathews, R.I., M. Gan, and J.P. Gearhart, *Urogynaecological and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 845-9.
55. Nakhil, R.S., et al., *Genital prolapse in adult women with classical bladder exstrophy*. Int Urogynecol J, 2012. **23**(9): p. 1201-5.
56. Holmdahl, G., et al., *Health-Related Quality of Life in Patients with the Bladder Exstrophy-Epispadias Complex and Relationship to Incontinence and Sexual Factors: A Review of the Recent Literature*. Eur J Pediatr Surg, 2020. **30**(3): p. 251-260.
57. Stein, R., et al., *Social integration, sexual behavior and fertility in patients with bladder exstrophy--a long-term follow up*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(8): p. 678-83.
58. Ebert, A., et al., *Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 1094-8.
59. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function and Fertility of Women with Classic Bladder Exstrophy and Continent Urinary Diversion*. J Urol, 2016. **196**(1): p. 140-5.
60. Bey, E., et al., *Outcomes of pregnancy and delivery in women with continent lower urinary tract reconstruction: systematic review of the literature*. Int Urogynecol J, 2021. **32**(7): p. 1707-1717.
61. Dap, M., et al., *Pregnancy outcomes among patients with prior bladder exstrophy*. Int J Gynaecol Obstet, 2017. **139**(3): p. 368-369.
62. Ebert, A.K., et al., *Pregnancy management in women within the bladder-exstrophy-epispadias complex (BEEC) after continent urinary diversion*. Arch Gynecol Obstet, 2011. **284**(4): p. 1043-6.
63. Quiroz, Y., et al., *Pregnancy in Patients With Exstrophy-Epispadias Complex: Are Higher Rates of Complications and Spontaneous Abortion Inevitable?* Urology, 2021. **154**: p. 326-332.
64. Avolio, L., et al., *The long-term outcome in men with exstrophy/epispadias: sexual function and social integration*. J Urol, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 822-5.
65. Djordjevic, M.L., et al., *Treatment for failed epispadias repair presenting in adults*. J Urol, 2013. **190**(1): p. 165-70.
66. Harris, T.G.W., et al., *Sexual health outcomes after penile reconstruction in the exstrophy-epispadias complex*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(6): p. 747-755.

67. Baird, A.D., J.P. Gearhart, and R.I. Mathews, *Applications of the modified Cantwell-Ransley epispadias repair in the exstrophy-epispadias complex*. J Pediatr Urol, 2005. **1**(5): p. 331-6.
68. Reynaud, N., et al., *Male Sexuality, Fertility, and Urinary Continence in Bladder Exstrophy-Epispadias Complex*. J Sex Med, 2018. **15**(3): p. 314-323.
69. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function, Social Integration and Paternity of Males with Classic Bladder Exstrophy following Urinary Diversion*. J Urol, 2016. **195**(2): p. 465-70.
70. Stein, R., et al., *Treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. A long-term follow-up*. Eur Urol, 1997. **31**(1): p. 58-64.
71. Traceviciute, J., et al., *Sexual Function and Quality of Life in Adult Male Individuals with Exstrophy-Epispadias Complex-a Survey of the German CURE-Network*. Urology, 2018. **112**: p. 215-221.
72. Hussain, M., et al., *Outcomes of Cystectomy with MAINZ Pouch II and Epispadias Repair in Exstrophy Epispadias Complex in Adults: A Single-centre Experience from Pakistan*. J Coll Physicians Surg Pak, 2021. **31**(10): p. 1191-1195.
73. Ebert, A.K., et al., *Testicular tumors in patients with exstrophy-epispadias complex*. J Urol, 2012. **188**(4): p. 1300-5.



S3-Leitlinie

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

Registernummer: 043-058

Version 1.0 – Stand Mai 2024

Evidenztabelle



DGU Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.



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



Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	3
1.1	Herausgeber & Federführung	3
1.2	Finanzierung der Leitlinie	3
1.3	Kontakt.....	3
1.4	Zitierweise des Dokumentes	3
1.5	Weitere Dokumente zur Leitlinie.....	3
1.6	Abkürzungsverzeichnis.....	5
2.	Schema der Evidenzklassifikation	8
3.	AG Epidemiologie	10
4.	AG Diagnostik	51
5.	AG Therapie.....	67
6.	AG Nachsorge	231
7.	Ergebnisse der Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten	285
8.	Ergebnisse der Studienregister.....	294
9.	Tabellenverzeichnis	300
10.	Literatur	301



1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1 Herausgeber & Federführung

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



1.2 Finanzierung der Leitlinie

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

1.3 Kontakt

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

1.4 Zitierweise des Dokumentes

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

1.5 Weitere Dokumente zur Leitlinie

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



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

Der Leitlinienreport ist die methodische Grundlage zu folgenden Dokumenten:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Langfassung der Leitlinie
- Methodenreport

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



1.6 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D-US	3-Dimensionaler Ultraschall
AG	Arbeitsgruppe
aPR	adjustierte Prävalenzrate (<i>adjusted Prevalence Ratio</i>)
BE	Blasenekstrophie
BEEK/BEEC	Blasenekstrophie-Epispadie Komplex (<i>Bladder-Exstrophy-Epispadias Complex</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNC	Blasenhalsverschluss (<i>Bladder Neck Closure</i>)
BNR	Blasenhalsrekonstruktion (<i>Bladder Neck Reconstruction</i>)
BNS	Blasenhalschirurgie (<i>Bladder Neck Surgery</i>)
BUR	Bilaterale Ureterreimplantation
CBE	Klassische Blasenekstrophie (<i>Classic Bladder Exstrophy</i>)
CI	Konfidenzintervall (<i>Confidence Interval</i>)
CIC	Saubere intermittierende Katheterisierung (<i>Clean Intermittent Catheterization</i>)
CNV	Kopienzahlvarianten (<i>Copy Number Variations</i>)
CPRE	Komplette primäre Rekonstruktion der Blasenekstrophie (<i>Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy</i>)
CPRE-BUR	Vollständige primäre Reparatur der Blasenekstrophie und beidseitige Reimplantation des Ureters (<i>Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy and Bilateral Ureteral Reimplantation</i>)
CT	Computertomografie
CUD	Kontinente Harnableitung (<i>Continent Urinary Diversion</i>)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
EEC	Ekstrophie-Epispadie Komplex (<i>Exstrophy-Epispadias Complex</i>)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
FSFI	Weiblicher Sexualfunktionsindex (<i>Female Sexual Function Index</i>)
h	Stunde (<i>hour</i>)
HAD	Menschliche azelluläre Haut (<i>Human Acellular Dermis</i>)
HCG	Menschliches Choriongonadotropin (<i>Humanes Choriongonadotropin</i>)
IgE	Immunoglobulin E
IIEF	Internationaler Index der Erektile Funktion



IL	Interleukin
IPS-ABNR	Innervationserhaltende Sphinkterplastik in Verbindung mit anatomischer Blasen Halsrekonstruktion (<i>Innervation Preserving Sphincteroplasty along with Anatomical Bladder Neck Reconstruction</i>)
IQR	Interquartilbereich (<i>Interquartile Range</i>)
IS/IP	interischial/interpubisch
LoE	Evidenzlevel (<i>Level of Evidence</i>)
mo	Monat
MRI/MRT	Magnetresonanztomographie (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSHQ	Fragebogen zur sexuellen Gesundheit von Männern (<i>Male Sexual Health Questionnaire</i>)
MSHQ-EjD-SF	Kurzform des Fragebogens zur sexuellen Gesundheit von Männern zur Beurteilung von Ejakulationsstörung (<i>Male Sexual Health Questionnaire Short Form for assessing Ejaculatory Dysfunction</i>)
MSRE	Mehraktige Rekonstruktionstechnik (<i>Modern-Staged Repair</i>)
NOS	Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale
OEIS	Omphalozele, Ekstrophie, Imperforate Anus und Spinale Defekte
OR	Odds Ratio
Parm	Prostata-Androgen-reguliertes muzinähnliches Protein 1 (<i>Prostate androgen-regulated mucin-like protein 1</i>)
PDA	Periduralanästhesie
POD	Postoperativer Tag (<i>Postoperative Day</i>)
PPS	Penis-Wahrnehmungswert (<i>Penile Perception Score</i>)
PR	Prävalenzratio (<i>Prevalence Ratio</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RoB	Risiko für Bias (<i>Risk of Bias</i>)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SHIM	Bestandsaufnahme der sexuellen Gesundheit für Männer (<i>Sexual Health Inventory for Men</i>)
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SRBE-BUR	Mehraktige Reparatur der Blasenektrophie mit bilateraler Ureter-Reimplantation (<i>Staged Repair of Bladder Exstrophy with Bilateral Ureteral Re-implantation</i>)
SUPER	Enukleationsresektion suburothelialer Polypen (<i>Sub-Urothelial Polyp Enucleation Resection</i>)



UAAC	Urotheliale Auto-Augmentationszystoplastik (<i>Urothelial Auto-Augmentation Cystoplasty</i>)
US	Ultraschall
UUE	Ureter-Harnröhren-Transplantation (<i>Ureteric-Urethral Engraftment</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VUR	Vesikoureteraler Reflux
wks	weeks
y	year
YDL	<i>Young-Dees-Leadbetter</i>



2. Schema der Evidenzklassifikation

Es erfolgte eine Einordnung bezüglich des Evidenzlevels aller eingeschlossenen Referenzen nach den Evidenzleveln des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 [1]. Auf eine Abwertung des Evidenzlevels aufgrund der Studienqualität, Ungenauigkeit, einem indirekten Bezug auf die Schlüsselfrage, sehr kleiner absoluter Effektstärke oder bei inkonsistenten Studien wurde verzichtet. Für eine bessere Einordnung der Evidenz wurde neben den methodischen Bemerkungen in den Evidenztabelle, eine numerische Bewertung des Risikos für Bias ausgewiesen. Hierbei gilt: Umso kleiner die Zahl, umso höher das Risiko für Bias.

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford 2011 (deutsche Übersetzung durch UroEvidence), (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011)

Frage	Schritt 1 Evidenzgrad 1*	Schritt 2 Evidenzgrad 2*	Schritt 3 Evidenzgrad 3*	Schritt 4 Evidenzgrad 4*	Schritt 5 Evidenzgrad 5*
Wie häufig ist das Problem?	Lokale und aktuelle Stichprobenerhebung (oder Volkszählung)	Systematischer Review von Erhebungen, die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale nicht-zufällige Stichprobe**	Fallserien**	Nicht anwendbar
Ist der Diagnose- oder Überwachungstest genau? (Diagnose)	Systematischer Review von Querschnittstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwendeten und verblindet durchgeführt wurden	Individuelle Querschnittstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwendeten und verblindet durchgeführt wurden	Nicht-konsequente Studien oder Studien ohne konsequent angewandten Referenzstandard**	Fallserien oder schlechte und nicht-unabhängige Referenzstandards	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was passiert, wenn wir keine Therapie anbieten/hinzufügen? (Prognose)	Systematischer Review von frühzeitig beginnenden Kohortenstudien	Frühzeitig beginnende Kohortenstudie	Kohortenstudie oder Kontrollarm eines RCTs	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder prognostische Kohortenstudien von schlechter Qualität**	Nicht anwendbar
Hilft diese Intervention?	Systematischer Review von	RCT oder Beobachtungsstudie mit	Nicht-randomisierte kontrollierte	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder	Beweisführung



Frage	Schritt 1 Evidenzgrad 1*	Schritt 2 Evidenzgrad 2*	Schritt 3 Evidenzgrad 3*	Schritt 4 Evidenzgrad 4*	Schritt 5 Evidenzgrad 5*
(Nutzen einer Behandlung)	RCTs oder "N-of-1"-Studien	dramatischen Effekt	Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie	historisch kontrollierte Studien**	aufgrund von Mechanismen
Was sind <u>häufige</u> Nachteile der Behandlung?	Systematischer Review von RCTs oder genesteten Fall-Kontroll-Studien, "N-of-1"-Studie mit Patient aus Zielpopulation oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekt	Individuelle RCTs oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudien mit dramatischen Effekten	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie mit ausreichend großer Stichprobe und ausreichend langer Nachbeobachtung	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was sind <u>seltene</u> Nachteile der Behandlung?	Systematischer Review von RCTs oder "N-of-1"-Studien	RCTs oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudien mit dramatischen Effekten			
Ist ein frühes Erkennen lohnenswert? (Screening)	Systematischer Review von RCTs	RCT	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen

* Evidenzgrad kann aufgrund der Studienqualität, Ungenauigkeit, einem indirekten Bezug auf die Schlüsselfrage, sehr kleiner absoluter Effektstärke oder bei inkonsistenten Studien herabgesetzt oder bei großer oder sehr großer Effektgröße heraufgesetzt werden

** Systematische Reviews sind im Allgemeinen einer Einzelstudie gegenüber zu bevorzugen.

Übersetzung angelehnt an [2]



3. AG Epidemiologie

Schlüsselfrage									
Ist eine genetische Untersuchung gerechtfertigt?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Kontrollgruppe	Gene	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Pitsava, 2021 [3]	Case-control study 1997-2911 USA	Exome sequencing of child-parent trios with bladder exstrophy	n=26 children with bladder eystrophy with or without epispadia (buccal) Male: 18/26	n=52 mother/father of the children (buccal)	Exome sequencing	<ul style="list-style-type: none"> • loss-of-function variants in TUBE1 (n=2) • rare missense (n=4) or nonsense variants (n=1) in WNT3, CRKL, MYH9, or LZTR1 • rare compound heterozygous loss-of-function variants in PLCH2 and CLEC4M • rare inherited missense or loss-of-function variants in additional genes applying autosomal recessive (three genes) • two genes identified may implicate disruption in cell migration (TUBE1) and adhesion (TSPAN4) processes, mechanisms proposed for bladder exstrophy <p>17 de novo missense variants in 13 children: p.T351A, p.R441C, p.T653I, p.V132M,</p>	Our study identified variants in several genes that may potentially contribute to bladder exstrophy. Our results underscore the potential role of genetic factors in the pathogenesis of BE and provide important clues for future investigations.	control group family-based Dr. Finnell was formerly in a leadership position with TeratOmic Consulting LLC, a now dissolved consulting firm. This work was also supported through Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cooperative agreements under PA #96043, PA #02081, FOA #DD09-001, FOA #DD13-003, and NOFO #DD18-001 to the Centers for Birth Defects Research and Prevention participating in	4 RoB: 7/9



						<p>p.R327H, p.E525X, p.W141fs, p.R96X, p.L225F, p.G767R, p.R2922Q, p.Y171C, p.M3124T, p.L74R, p.P847L, p.E295X, p.A373T, p.L283V, p.G279C, p.S633F</p> <p>3 de novo loss-of-function variants AKR1C2, PRRX1, PPM1D (one per child)</p> <p>X-linked recessive inheritance models p.P178A, p.R260S, p.S97P, p.S58P, p.A735T, p.A27T, p.L35V, c.1137 + 1G > A, p.A563T, p.S65R, p.T129A, p.S892A, p.S1359P</p>	<p>the National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) and/or the Birth Defects Study To Evaluate Pregnancy exposures (BD-STEPS), and the Iowa Center for Birth Defects Research and Prevention U01 DD001035 and U01 DD001223 (PAR). The University of Washington Center for Mendelian Genomics (UW-CMG) was funded by NHGRI and NHLBI grants UM1 HG006493 and U24 HG008956.</p>		
Rieke, 2020 [4]	Case-control study	We resequenced SLC20A1 in 690 individuals with BEEC including 84 individuals with cloacal exstrophy.	<p>n=690 BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> bladder exstrophy (n=564) cloacal exstrophy (n=84) <p>Male: 440/690</p>	parents	SLC20A1	<p>identified two additional monoallelic de novo variants:</p> <ul style="list-style-type: none"> phosphate transport was not compromised, suggesting that it is not a disease mechanism there was a tendency for lower levels of cleaved caspase-3, perhaps implicating 	<p>Our results suggest SLC20A1 is involved in urinary tract and urorectal development and implicate SLC20A1 as a disease-gene for BEEC.</p>	<p>control group family-based, less information about the recruitment process, number of analyzed family trios unclear</p> <p>The authors declare that the research was</p>	4 RoB: 5/9



						apoptosis pathways in the disease		conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. Funding: reported in detail in the paper	
Chen, 2020 [5]	Case-control study USA	To investigate the presence and the functional impact of ALX4 variants in patients with genitourinary defects.	n=52 ALX4 Sanger-sequenced individuals (blood) <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=11) • classic bladder exstrophy (n=30) • cloacal exstrophy (n=11) n= 7500 clinical exome-sequencing data	parents (salvia)	ALX4	BEEC <ul style="list-style-type: none"> • 1/52: p.L373F heterozygous variant • p.L373F did not alter transcriptional activity in HeLa and HEK293 cells 	Variant p.L373F (predicted pathogenic by only MutationTaster) did not affect ALX4 function in vitro.	control group family-based, less information about the recruitment process, no information about the control group No information about conflict of interest. National Institute of Digestive Diseases and Kidney, Grant/Award Number: K12DK0083014	4 RoB: 5/9
Sharma, 2019 [6]	Case-control study	We aim to examine whether aberrant DNA methylation patterns are potentially associated with classic bladder	n=10 classic bladder exstrophy (peripheral blood samples) Additionally:	n=10 age and gender matched healthy controls (peripheral blood samples)	Methylome	Classic bladder exstrophy tissues <ul style="list-style-type: none"> • 10 statistically significant CpGs (adjusted p -value < 5%) with at least 25% increase or 	In comparison to other bladder anomalies, classic bladder exstrophy tissue methylation profiles differ from those of adenocarcinoma,	information about the recruitment process and the patient characteristics,	4 RoB: 6/9



		exstrophy of the urinary bladder.	<ul style="list-style-type: none"> • 3 tissue samples of the urinary bladder (with adenocarcinoma, with primary adenocarcinoma, without adenocarcinoma) • 4 healthy tissue • 4 urothelial carcinoma samples • 2 urachal carcinoma samples 			<p>decrease of DNA methylation</p> <ul style="list-style-type: none"> • none of these CpG sites have been previously linked to bladder related phenotypes or pathways <p>ISL1 and PLAGL1 no statistically significant differences in methylation status at these loci between patients and control samples</p> <p>Using unsupervised cluster analysis, we could show that healthy tissues together with cancer tissues group separately from classic bladder exstrophy samples.</p>	adenocarcinoma with classic bladder exstrophy, urothelial carcinoma and urachal carcinoma. In this preliminary study, we did not provide any strong evidence of major DNA methylation alterations which would be suggestive for strong underlying epigenetic mechanism.	<p>The authors declare no conflict of interests.</p> <p>This work was funded by a grant of the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, RE 1723/1-3).</p>	
Arkani, 2018 [7]	Case-control study 2006 Sweden	Evaluation of the ISL1 gene in the pathogenesis of bladder exstrophy in a Swedish cohort	n=125 patient with BEEC (blood, skin)	n= 1000 Swedish genomes n=714 non-Finnish DNA samples (358 placenta tissue and 356 peripheral blood)	ISL1 gene	<ul style="list-style-type: none"> • Array-CGH analysis did not reveal any deletions or duplications in the 5q11.2 region harboring the ISL1 gene. 	we did not detect any known or likely pathogenic variants in the ISL1 gene in 125 Swedish BEEC patients, indicating that variation in the ISL1 gene is not a common genetic mechanism of BEEC development in the Swedish population	<p>representativeness of the BEEC cases unclear, comparability of cases and controls not described</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	4 RoB: 5/9



<p>Lundin, 2019</p> <p>[8]</p>	<p>Case-control study</p>	<p>The aim of this study was to search for the 22q11.2 microduplication in an unpublished cohort of Swedish BEEC patients and to further investigate the 22q11.2 region in cases without the microduplication as well as to functionally evaluate identified candidate variants.</p>	<p>n=422 BEEC patients</p>	<p>n=1219 controls (DNA samples from placentas, blood donors)</p>	<p>22q11.2 microduplication</p>	<p>BEEC development associated with the 22q11.2 duplication BEEC: 2.61% controls: 0.08% OR = 32.6 (95% CI = 4.2–253.3; p = 8.7 × 10⁻⁴)</p>	<p>In conclusion, the 22q11.2 duplication is more common among patients with intellectual disability and various congenital defects compared to normal controls (0.32%; p = 1.3 × 10⁻⁵) and even more common among BEEC patients (2.61%; p <0.00001).</p>	<p>Pooled data (cases and controls) from different cohorts, comparability of cases and controls not described, no information on recruitment period and countries</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	<p>4</p> <p>RoB: 3/9</p>
<p>Sharma, 2018</p> <p>[9]</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>We aimed to determine the molecular and functional consequences of ISL1 variants and estimate the dependence of ISL1 protein on other predicted candidates.</p>	<p>human bladder exstrophy-epispadias complex</p>		<p>ISL1</p> <ul style="list-style-type: none"> • rs9291768 • rs6874700 • c.137C > G (p.Ala46Gly) 	<ul style="list-style-type: none"> • all rsIDs showed a GWAVA score less than 0.5, which indicates that the variants are non-functional and they are likely to be associated with the disease conditions • nearest transcript start sites were 4288 and 6467 bp rs6874700 and rs9291768: This also indicates that these non-coding variants are potentially disease-associated • ISL1 protein specific N-terminal LIM domain (which harbors the variant 	<p>We investigated whether the most significantly associated variants rs9291768 and rs6874700 might constitute potential targets of the lncRNA (NONHSAT249106), residing in their close vicinity. However, the results of our analysis do not support this hypothesis. Interestingly, our analysis suggests that the ISL1 variant c.137C ></p>	<p>number of cases and case recruitment not clearly described, no statistical analysis performed</p> <p>The authors declare no conflicts of interest.</p> <p>This work was funded by a grant of the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgem</p>	<p>4</p> <p>RoB: 2/8</p>



						c.137C > G), limits its transcriptional ability, and might interfere with ISL1-estrogen receptor interactions.	G, results in decreased protein stability. In addition, by integrating multiple parameters, we provide novel insights about the involvement of ISL1 in the etiology of BEEC.	einschaft, RE 1723/1-3).	
Zhang, 2017 [10]	Case-control study Australia, German, Italy, Spain, Sweden, United Kingdom, USA	This study sought to further explore the genetics in a larger set of patients following-up on the most promising genomic regions previously reported.	n=268 classic bladder exstrophy patients n=92 classic bladder case-parent trios	n= 1,354 ethnically matched controls	ISL1	rs6874700 <u>Cases vs. controls</u> RR 1.80 (95% CI 1.44-2.25) <u>Case-parent trios</u> RR 1.61 (95% CI 1.07-2.41) <u>Cases, Controls, Case-parent trios</u> RR 1.75 (95% 1.44-2.13) p=2.2 × 10 ⁻⁰⁸	Our present association study in classic bladder exstrophy patients together with functional studies in mouse embryos and zebrafish larvae suggest ISL1 as a regulator of urinary tract development.	less information about the recruitment process The authors declare no competing financial interests. Funding: reported in detail in the paper <i>only significant results shown</i>	4 RoB: 8/9
Zhang, 2017 [11]	Case-control study Europe	We analyzed its sequence in 200 classic bladder exstrophy patients.	n=200 isolated classic bladder exstrophy patients (blood and saliva)	n=1,006 alleles	ISL1	• only five patients to be heterozygous (C/T) for rs35665267, a single nucleotide polymorphism (SNP), deposited in the SNP database (dbSNP Build 147) with a frequency for the rare T-allele among Europeans (n=1,006 alleles) of 0.0159	Although we identified two enhancer variants in five classic bladder exstrophy patients, their clinical significance seems unlikely, implying that sequence variants in the ISL1 LF-SINE	less information about case and control recruitment, comparability of cases and controls not described supported by a grant from the German Research	4 RoB: 4/9



						<ul style="list-style-type: none"> observed frequency in classic bladder exstrophy patients was 0.0125, and hence not significantly different 	enhancer are not frequently associated with classic bladder exstrophy.	Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; grant number RE1723/1-1).	
Raman, 2016 [12]	Case-control study 2000-2010 India	We aimed to establish a correlation between MTHFR gene 677 polymorphism and BEEC.	<p>n=50 BEEC patients</p> <ul style="list-style-type: none"> classical bladder exstrophy (n=42) cloacal exstrophy (n=2) epispadias (n=4) <p>Male: 44/50</p> <p>Median age: 9.5 y (4-15 y)</p>	<p>n=age- and sex matched healthy school children</p> <p>Male: 42/50</p> <p>Median age: 10 y (5-11 y)</p>	MTHFR gene	<p>MTHFR polymorphism <u>Bladder exstrophy</u> Homozygous normal (CC): 36/42 (85%) Heterozygous genotype (CT): 6/42 (15%)</p> <p><u>Epispadias</u> Homozygous normal (CC): 3/4 (75%) Heterozygous genotype (CT): 1/4 (25%)</p> <p><u>Cloacal exstrophy</u> Homozygous normal (CC): 0 Heterozygous genotype (CT): 2/2 (100%)</p> <p><u>Variant</u> Homozygous normal (CC): 1/2 (50%) Heterozygous genotype (CT): 1/2 (50%)</p> <p><u>Controls</u> Homozygous normal (CC): 46/50 (92%) Heterozygous genotype (CT): 4/50 (8%)</p>	C677T MTHFR polymorphism has a strong association with severe variety (cloacal exstrophies) of BEEC occurrence.	<p>consecutive or obviously representative series of cases unclear There are no conflicts of interest.</p> <p>Financial support and sponsorship: Nil.</p>	4 RoB: 8/9
Kolarova, 2016 [13]	Cross-sectional study	PLAGL1 Epimutation and Bladder Exstrophy: Coincidence or Concurrent Etiology?	<p>n=23 BEEC patients</p> <ul style="list-style-type: none"> epispadias (n=1) classic bladder 		PLAGL1	<ul style="list-style-type: none"> No significant differences in the DNA methylation of the not imprinted and imprinted CpG were observed 	Considering that it is highly unlikely to detect a PLAGL1 epimutation among 23 individuals given	patient recruitment not clearly described, small sample size, no statistical	4 RoB: 4/8



			<p>exstrophy (n=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cloacal exstrophy (n=12) <p>Male: 12/23</p> <p>Median age: 10 (2-17 y)</p>			<p>depending on subtype of BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 patient with classic bladder exstrophy: hypomethylation of the imprinted PLAGL1 locus in chromosome 6q24 • verified this hypomethylation by MS-MLPA and showed further the methylation loss to be caused most likely by a mosaic epimutation 	<p>the low incidence of this alteration in the population, our observations further support a link between BEEC and imprinting disorders</p>	<p>analysis performed</p> <p>The authors have no conflict of interest to declare.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	
<p>von Lowtzow, 2016</p> <p>[14]</p>	<p>Case-control study</p> <p>Bosnia, Central Europa, Croatia, Italy, Portugal, Spain, Turkey</p>	<p>The aim of the present study was to detect further BEEC-associated CNVs by performing a state-of-the-art genome-wide single nucleotide polymorphism-array based analysis in 169 BEEC patients.</p>	<p>n=169 BEEC patients (Blood or saliva)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias (n=17) • Classic bladder exstrophy (n=126) • cloacal exstrophy (n=26) <p>Male: 109/169</p>	<p>n=1307 population-based controls</p> <p>n=125 parents of the present BEEC patients (Blood or saliva)</p>	<p>CNV</p>	<p>CNVs found in regions not previously associated with BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4q26 (n=1 epispadias) • 5q22.2 (n=1 bladder exstrophy) • 13q33.1-q33.2 (n=1 bladder exstrophy) • Xq11.1-q13.1 (n=1 bladder exstrophy) • 22q11.1a (n=1 bladder exstrophy) • Xp22.31 (n=2 bladder exstrophy) <p>CNVs in regions previously associated with BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1p36.33 (n=3; 2 bladder exstrophy, 1 epispadias) • 1q41 (n=1 bladder exstrophy) • 9q34.2 (n=1 bladder exstrophy) 	<p>Around 98.5 % of cases with BEEC are isolated, and yet many of the described CNVs in this study and by others are inherited from a supposedly healthy parent. This argues either, that non-penetrance is extremely common, or that the CNVs detected are unrelated. Further research is warranted to determine the role of the presently identified CNVs in BEEC etiology. Some of these rare inherited CNVs might at least constitute</p>	<p>case recruitment not clearly described, comparability of cases and controls not described</p> <p>The authors declare that they have no competing interests.</p> <p>HR is supported by grant RE 1723/1-1 from the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG). MMN received support from the Alfred Krupp von Bohlen und</p>	<p>4</p> <p>RoB: 5/9</p>



						<ul style="list-style-type: none"> • 19q13.42 (n=1 bladder exstrophy) 	modifiers or contributors in a multifactorial mode of inheritance.	Halbach-Stiftung, and is a member of the DFG-funded Excellence Cluster Immunosensation.	
Baranowska Körberg, 2015 [15]	Case-control study 2006 Sweden	The aim of this study was to explore the mutation spectrum of the WNT gene family network in an extensive Swedish BEEC patient material using next generation sequencing technology and to evaluate the identified candidate genes in the zebrafish model.	n=95 BEEC patients • bladder exstrophy patients without the 22q11 duplication (n=20)	n=376 placenta sample controls	WNT	<p>13 variants were identified as potentially disease causing:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WNT3 • WNT6 • WNT7A • WNT8B • WNT10A • WNT11 • WNT16 • FZD5 • LRP1 • LRP10 <p>WNT3 no statistically significant difference was detected between patients and controls (Chi square 2857, P-value 0.091, permuted P-value (10,000) = 0.1547)</p> <p>Our study suggests that the function of the WNT3 p.Cys91Arg variant was altered, since RNA overexpression of mutant Wnt3 RNA does not result in embryonic lethality as seen with wild-type WNT3 mRNA.</p>	In aggregate our data support the involvement of WNT-pathway genes in BEEC and suggest that WNT3 in itself is a rare cause of BEEC.	<p>case recruitment not clearly described, no information about the control group, comparability of cases and controls not described</p> <p>The authors have declared that no competing interests exist.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	4 RoB: 2/8



						rs9890413 no statistically significant association was detected (Chi square 0.407, P-value 0.5233, permutated P-value (10,000) = 0.7847)			
Draaken, 2015 [16]	Case-control study	The aim of the present study was to identify susceptibility loci for classic bladder exstrophy.	n=110 classic bladder exstrophy patients	n=1177 controls (European)	5q11.1	ISL-1 In this region, 138 single nucleotide polymorphisms reached genome-wide significance. rs6874700 most significant marker, rs6874700, showed a P value of 6.27×10^{-11} rs9291768 RR: 2.18 [95% CI 1.75–2.71] showing the lowest P value ($p = 2.13 \times 10^{-12}$)	The present study identified the first genome-wide significant locus for classic bladder exstrophy at chromosomal region 5q11.1, and provides strong evidence for the hypothesis that ISL1 is the responsible candidate gene in this region.	case recruitment not clearly described, representativeness of the BEEC cases unclear, comparability of cases and controls not described The authors have declared that no competing interests exist. Funding: reported in detail in the paper	4 RoB: 4/9
Draaken, 2014 [17]	Case-control study	The aims of the present study were to estimate the frequency of the 22q11.21 duplication in classic bladder exstrophy patients compared with healthy controls by screening the largest	n=244 BEEC patients • n=217 classic bladder exstrophy patients	n=665 healthy controls	22q11.2 microduplication	New duplications of variable size classic bladder exstrophy: 4/217 controls: 0/665 Pooling of previous and presented data Classic bladder exstrophy: 8/305 controls: 1/1218 OR: 31.86 (95% CI 4.24-1407.97)	Our data suggest that duplication of 22q11.21 increases classic bladder exstrophy risk and implicate a phenocritical region in disease formation.	case recruitment not clearly described, pooling of cases with previous published data, comparability of cases and controls not described	4 RoB: 4/9



		classic bladder exstrophy sample to date.						Funding and conflict of interest: reported in detail in the paper	
Ramaecker, 2014 [18]	Case reports	Bladder Exstrophy-Epispadias Complex and Triple-X Syndrome: Incidental Finding or Causality?	n=2 cases Case 1: fetus (47,XXX) with bladder exstrophy with absence of the anterior bladder wall and protrusion of the posterior bladder wall Case 2: 34 y (triple-X syndrome) and classic bladder exstrophy		Triple-X Syndrome	The presence of fetal bladder exstrophy and triple-X syndrome together can be an incidental finding.	This suggests that a presumed dosage effect leads to gene overexpression of proteins involved in bladder development.	Patient recruitment not clearly described, descriptive description of all known cases (no interventions and results reported) The array-based analysis of Case 2 was supported by a grant from the German Research Foundation (DFG; RE 1723/1-1).	4 RoB: 9/10
Reutter, 2014 [19]	Case-control study Central European	We report the first study which utilizes genome-wide association methods to analyze a cohort comprising patients presenting the most common BEEC form, classic bladder exstrophy, to identify common variation associated with risk for isolated classic bladder exstrophy.	n=218 cases (blood and saliva)	n=865 controls n=78 trios in total (blood and saliva)	<ul style="list-style-type: none"> • WNT3 • WNT9b 	<ul style="list-style-type: none"> • discovery sample identified a marker near SALL1, showing genome-wide significant association with classic bladder exstrophy (not further support for this finding) • identify an association with classic bladder exstrophy across our study samples (discovery: P 5.883 1025; followup: P 	Our suggestive findings support the hypothesis that larger samples are warranted to identify association of common variation with classic bladder exstrophy.	patient recruitment not clearly described, no information about the control group, comparability of cases and controls not described The authors have declared that no competing interests exist.	4 RoB: 5/9



						<p>5 0.0025; combined: 1.09 3 1026) in a highly conserved 32 kb intergenic region containing regulatory elements between WNT3 and WNT9B</p> <ul style="list-style-type: none"> not able to replicate our findings for the WNT3-WNT9B locus (P=0.51) 		Funding: reported in detail in the paper	
<p>Darling, 2013</p> <p>[20]</p>	<p>Case-control study</p> <p>Australia, Bangladesh, Canada, China, India, Spain, USA</p>	<p>The aim of this new study is to identify TAP63 promoter sequence variations, which may contribute to up-regulation of TAP63 isoforms in patients with BEEC.</p>	<p>n=112 BEEC patients (109 buccal, 3 bladder tissue)</p>	<p>normal population frequency data</p>	<p>TAP63</p>	<ul style="list-style-type: none"> No novel sequence variation or mutation was uncovered Two known SNPs were identified allele frequency analysis was not statistically significant 	<p>Our data do not associate genetic variation within the TAP63 promoter region with an increased risk of BEEC. Our data so far suggests that only ΔNP63 promoter aberration is involved in BEEC pathogenesis.</p>	<p>patient recruitment not clearly described, no information about the control group, comparability of cases and controls not described</p> <p>No information about conflict of interest.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	<p>4</p> <p>RoB: 3/9</p>
<p>Draaken, 2013</p> <p>[21]</p>	<p>Case-control study</p> <p>Central European</p>	<p>The aim of the present study was to identify causative de novo microaberrations characterized by loss or gain of genomic material (i.e., CNV), which may contribute to the BEEC at a genome-wide level.</p>	<p>n=110 BEEC patients without 22q11.2 microduplication (blood and saliva)</p> <ul style="list-style-type: none"> epispadias (n=8) classic bladder 	<p>n=91 both parents n=15 only one parent n=4 no parent (blood and saliva)</p>	<p>19p13.12</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1 patient: de novo 0.9 Mb microduplication involving chromosomal region 19p13.12 Sanger sequencing of the complete cohort did not reveal any pathogenic alterations affecting 	<p>Our study showed classic bladder exstrophy to be associated with a 0.9 Mb 19p13.12 duplication. WISH analysis of the genes encompassed by the duplication revealed WIZ as a</p>	<p>patient recruitment not clearly described, family-based controls, not all parents participated in the control group</p>	<p>4</p> <p>RoB: 5/9</p>



			exstrophy (n=95) <ul style="list-style-type: none"> exstrophy of the cloaca (n=7) 			the coding region of WIZ.	plausible candidate to be involved in the development of the urogenital system. Our mutation screening study, however, could not confirm that mutations affecting human WIZ are a frequent cause of BEEC.	No information about conflict of interest. Funding: reported in detail in the paper	
Qi, 2013 [22]	Case-control study Germany, USA	We conducted a candidate gene association study to further investigate the role of p63 in human BEEC.	n=154 Caucasian patients with nonsyndromic BEEC (blood) <ul style="list-style-type: none"> epispadias (n=16) classic bladder exstrophy (n=130) exstrophy of the cloaca (n=8) Male-female-ratio: 99:55	their unaffected parents (blood)	<ul style="list-style-type: none"> p63 	<ul style="list-style-type: none"> rs17447782: OR 0.55; p=0.04 rs1913720: OR 0.71; p=0.04 rs6790167: OR 1.4; p=0.04 rs9865857: OR 0.68; p=0.02 rs1543969: OR 0.69; p= 0.04 rs4687100: OR 0.65; p=0.02 After correction for multiple comparisons, none of the single nucleotide polymorphisms was significant. 	The altered transmission of p63 variants in nonsyndromic BEEC patients may be suggestive of its involvement in the disease etiology.	patient recruitment not clearly described, control group family-based <i>only significant results shown</i> The authors have no conflicts of interest to declare. Funding: reported in detail in the paper	4 RoB: 6/9
Wilkins, 2012 [23]	Case-control study Australia, Bangladesh, India, Canada, China, Spain	We hypothesised that TP63 is involved in human BEEC pathogenesis	n=163 BEEC patients (foreskin)	n=285 ethnicity-matched controls	<ul style="list-style-type: none"> TP63 	<ul style="list-style-type: none"> Sequencing of the DeltaNp63 promoter showed 7 single nucleotide polymorphisms and 4 insertion/deletion polymorphisms. insertion/deletion polymorphisms were 	We found promoter sequence variants that were statistically associated with the disease and the sequence variant	less information about recruitment of cases and controls, comparability of cases and controls not described	4 RoB: 6/9



						<p>associated with an increased risk of BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-base-pair deletion was associated with an increased risk with only Caucasian patients ($p = 0.0052$ OR= 18.33) • 4-base-pair insertion was only associated with non-Caucasian patients ($p = 0.0259$ OR = 4.583) • We found a consistent and statistically significant reduction in transcriptional efficiencies of the promoter sequences containing insertion/deletion polymorphisms in luciferase assays 	<p>location varied between Caucasian and non-Caucasian patients. This is particularly important as Caucasian populations have a higher risk of BEEC. These findings provide an explanation of BECC and a base for further study of TP63 related genes in this disease.</p>	<p>(except ethnicity)</p> <p>The authors have declared that no competing interests exist.</p> <p>Funding: reported in detail in the paper</p>	
<p>Wittler, 2012 [24]</p>	<p>Case-control study European descent</p>	<p>Since the spatio-temporal localization of PARM1 corresponded to tissues which are affected in human epispadias, we sequenced PARM1 in 24 affected patients.</p>	<p>n=24 patients with epispadias Male: 14/24</p>	<p>parents</p>	<p>Parm1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • only two heterozygous variants • PARM1 gene analysis revealed no alterations in the coding region of any of the investigated patients 	<p>These findings suggest that PARM1 does not play a major role in the development of human epispadias.</p>	<p>patient recruitment not clearly described, family-based controls, not all parents participated in the control group, less information about the control group</p> <p>The authors have no conflicts of interest to declare.</p>	<p>4 RoB: 3/9</p>



								Funding: reported in detail in the paper	
Qi, 2011 [25]	Case-control study	This study provides the first expression profile of urogenital genes during bladder development and points to the high probability candidate genes for BEEC.	n=3 exstrophy bladder samples (bladder tissue) race- and gender matched: two female pairs, one male pair, all Caucasian younger than 3 y	n=3 normal bladder (bladder tissue)	Genome-wide expression profiling	<ul style="list-style-type: none"> identified 162 genes differentially expressed in both embryonic and postnatal human samples found 30% of the candidate genes to be directly associated with desmosome structure/ function or cytoskeletal assembly, pointing to desmosomal and/or cytoskeletal deregulation as an etiologic factor for BEEC 	Further findings indicate that p63, PERP, SYNPO2 and the Wnt pathway may also contribute to BEEC etiology.	case recruitment not clearly described, small sample size, No information about conflict of interest. Funding: reported in detail in the paper	4 RoB: 7/9
Reutter, 2011 [26]	Cohort study (for the comparison) 2003-2008: Europe (Austria, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and The Netherlands) 2001-2005: North America	To identify genetic and non-genetic risk factors contributing to the severity of the BEEC.	n=441 patients with BEEC <ul style="list-style-type: none"> Epispadias (n=43) classic bladder exstrophy (n=366) cloacal exstrophy (n=31) Europe: 274 North America: 167 Males: 305/441	EUROCAT survey	<ul style="list-style-type: none"> Down syndrome Ventricular septal defect Cleft lip with or without cleft palate 	Down syndrom BEEC cohort: 3/441 (0.68 %) EUROCAT survey: 13 317/11 943 497 (0.11 %) Prevalence ratio: 6.10 (95% CI 2.08; 17.77) p=0.014 Ventricular septal defect BEEC cohort: 5/438 (1.14 %) EUROCAT survey: 29 691/11 712 426 (0.25 %) Prevalence ratio: 4.47 (95% CI 1.91; 10.36) p=0.006	Further research is needed to clarify whether the prevalence of Down syndrome is genuinely increased in the BEEC population.	different recruitment frames (e.g. time, countries, settings), an adequately matched control cohort cannot be generated from the EUROCAT sample The authors declare no conflicts of interest This project has been partially supported	4 RoB: 6/9



						Cleft lip with or without cleft palate BEEC cohort: 3/438 (1.14 %) EUROCAT survey: 10 470/12 288 732 (0.09 %) Prevalence ratio: 7.98 (95% CI 2.72; 23.25) • p=0.007		through NIH grants (R01 DE016886 from the NIDCD/NIH; M01-RR00052 from the NCR/NIH) and a CMN grant (CMNSB06).	
Vlangos, 2011 [27]	Case-control study USA	The goal of this study was to identify genetic aberrations in 13 patients with Omphalocele-exstrophy of the bladder-imperforate anus-spinal defects/ cloacal exstrophy using a combination of candidate gene analysis and microarray studies.	n=13 patients with Omphalocele-exstrophy of the bladder-imperforate anus-spinal defects • patients with bladder exstrophy (n=11) (blood or buccal samples)	n=100 control samples	CNV	<ul style="list-style-type: none"> DNA gains and/or losses were detected in four patient samples tested, and a total of 11 different changes were identified. 10 of the changes were unique 1 occurred in 3 of the seven 7 tested. Recurrent change is a duplication mapping to chromosome 17q21.31 covering bases 41,521,621-41,647,903 Copy Number Variation Identified by SNP Array <u>Patient #1</u> <ul style="list-style-type: none"> 7p15.1 (Gain) 17q21.31-q21.32 (Gain) <u>Patient #2</u> <ul style="list-style-type: none"> 5q21.1 (Gain) 11p15.1 (Gain) 17q21.31-q21.32 (Gain) 22q11.1 (Gain) Xp22.31 (Loss) 	We conclude that Omphalocele-exstrophy of the bladder-imperforate anus-spinal defects a complex disorder from an etiological perspective, likely involving a combination of genetic and environmental predispositions. Based on our data, Omphalocele-exstrophy of the bladder-imperforate anus-spinal defects complex is unlikely to be caused by a recurrent chromosomal aberration.	no information about the control group, comparability of cases and controls not described supported by the Department of Pediatrics Amendt-Heller award for newborn research and a Rackham faculty research grant to CEK. CNV was supported by a postdoctoral fellowship from the Center for Genetics in Health and Medicine at the University of Michigan.	4 LoE: 2/9



						<u>Patient #9</u> <ul style="list-style-type: none"> • 17p13.2 (Gain) • 18q12.1 (Gain) • 4p15.31 (Loss) • 6q21 (Loss) <u>Patient #11</u> <ul style="list-style-type: none"> • 7p21.3 (Loss) • 17q21.31-q21.32 (Gain) 			
Ching, 2010 [28]	Case-control study Central Europe, Marocco, Panama	We compared p63 expression in cDNA samples derived from bladder tissues and lymphocytes of 15 BEEC newborns against control samples by semiquantitative PCR and quantitative real-time PCR.	n=15 BEEC newborns (bladder tissues and lymphocytes) n=22 BEEC patients <ul style="list-style-type: none"> • classic bladder exstrophy (n=18) • exstrophy of the cloaca (n=4) 	control samples	p63	<ul style="list-style-type: none"> • Tissue-specific expression of a novel and already known mRNA isoforms were established • Reproducible dysregulation of variable p63 isoforms was observed in 11/15 indicating altered gene expression • No obvious p63 gene mutations were identified in any of the patients 	Our findings strongly suggest that p63 is not only involved in embryonic formation of the urogenital and ventrocaudal anatomy but is also highly dysregulated in human BEEC bladder tissue. Since p63 has been shown to self-regulate its expression through a balance of its isoforms, the dysregulation observed may contribute to the formation of BEEC.	case and control recruitment not clearly described, comparability of cases and controls not described Conflict of interest and fundig: reported in detail in the paper.	4 RoB: 4/9
Draaken, 2010 [29]	Cross-sectional study	The Cyr61 gene exhibited the highest response to FLU in rat fetal testis, and we suggested it a promising candidate gene for epispadias in humans, because	n=20 patients with BEEC <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=11) • classic bladder exstrophy (n=8) (blood) 		CYR61 gene	<ul style="list-style-type: none"> • Examination of all CYR61 exons and their adjacent splice sites failed to reveal any mutation in the CYR61 genes from our patient samples. • 16 variants that • were detected are all common SNPs 	Our mutation screening study, however, could not confirm that mutations affecting the CYR61 gene are a frequent cause of epispadias or	patient recruitment not clearly described, small sample size, no statistical analysis performed	4 RoB: 3/8



		its protein product promotes proliferation, migration, and adhesion of endothelial cells and fibroblasts	Male: 12/20				classic bladder exstrophy, although rare mutations might be detectable in larger patient samples	No information about conflict of interest. Funding: reported in detail in the paper	
Reutter, 2010 [30]	Case-control study Iran	In the present study, genome-wide linkage analysis was performed in a recently reported consanguineous Iranian multiplex family with an affected sibling pair: a female with epispadias and a male with classic exstrophy of the bladder	siblings • female: epispadias • male: classic bladder exstrophy	parents and 2 further siblings	genome-wide linkage	7 loci with LOD scores >1.6 • 1p33 • 4q31.21-22 • 9q22.33 • 12q13.13-2 • 13q12.12-13 • 18q23 • 19q13.31-41 • Haplotype analysis showed that the affected individuals were homozygous identical by descent for all seven regions. • Two of these regions overlapped with further findings: 4q31.21-22, and 19q13.31-41	These results suggest that chromosomal regions 4q31.21-22 and 19q13.31-41 are likely to harbor genes for an autosomal recessive form of BEEC.	case and control recruitment not clearly described, family-based control group No information about conflict of interest. Supported by German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung)	4 RoB: 6/9
Ludwig, 2009 [31]	Case-control study Germany, Spain	To our knowledge, the present study represents the first approach to identify susceptibility genes involved in the etiology of the BEEC by using a genome-wide linkage scan.	n=2 classic bladder exstrophy (blood)	Two pedigrees First Family: five-generation family with nine subjects Second: five-generation family where 10 individuals could be tested	genome-wide linkage	Evidence for possible risk/modifying loci on chromosomes (LOD scores >1.50): • 2p22.1-p21 • 2p25.2-p25.1 • 4q23-q32.3 • 7q21.3-q33 • 7q34-q36.1, 14q31.1-q32.2 • 19q13.33-q13.43 was obtained	This study was the first positional approach to identify chromosomal candidate regions causally related to bladder exstrophy-epispadias complex. Our results suggest the presence of susceptibility	case and control recruitment not clearly described, family-based control group No information about conflict of interest. Funding: reported in detail in the paper	4 RoB: 6/9



							genes in the regions identified. These regions need to be confirmed in future studies.		
Reutter, 2009 [32]	Retrospective case reports 1999-2009	We suggest that exstrophy–epispadias complex represents a rare but inherent part in the spectrum of Down syndrome-associated midline defects.	n=6 cases • bladder exstrophy (n=5) • cloacal exstrophy (n=1)		trisomy 21	<ul style="list-style-type: none"> • Six cases of the co-occurrence of exstrophy–epispadias complex and Down syndrome have now been reported. The increased prevalence of Down syndrome among exstrophy–epispadias complex patients suggests that exstrophy–epispadias complex is a rare but inherent part of Down syndrome-associated midline defects. 	<i>Results correspond with the conclusion</i>	<p>descriptive description of all known cases (no interventions and results reported)</p> <p>supported by a research grant from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).</p>	4 RoB: 10/20
Hipp, 2008 [33]	Case-control study	To compare the genetic profiles of 'healthy' bladder smooth muscle cells and exstrophic smooth muscle cells to identify genes that are over- and under-expressed in exstrophic smooth muscle cells, thus providing a molecular evaluation of the quality and therapeutic potential of	n=3 newborn children (bladder tissue) Age: 1 day Male: 2/3	'healthy' bladder smooth muscle cells	genetic profiles	<p>Exstrophic smooth muscle cells</p> <ul style="list-style-type: none"> • 961 genes that are over-expressed • 432 genes that are under-expressed <p>Analysis of these signatures identified an over-expression of inflammatory genes and an under-expression of developmental genes.</p>	Our data is in concordance with previous studies and histological data showing that exstrophic smooth muscle cells are developmentally immature relative to healthy bladder smooth muscle. The clinical implication of the exstrophic smooth muscle cells genetic signature is that it provides a list of targets that can	<p>patient recruitment not clearly described, no information about the control group, comparability of cases and controls not described</p> <p>The authors declare no conflicts of interest</p> <p>This work was supported, in</p>	4 RoB: 3/9



		exstrophic smooth muscle cells tissue.					be (i) manipulated ex vivo and/or in vivo to induce differentiation (the completion of development) and (ii) used as biomarkers to explain the variability of the clinical symptoms after surgical closure.	part, by a grant from the Crown Foundation and Basic Research Program of the Korean Science & Engineering Foundation (KOSEF) # R01-2003-000-10438-0.	
Reutter, 2007 [34]	Case reports Morocco/The Netherlands	We aimed to investigate a possible genetic basis of BEEC in a consanguineous kindred of Moroccan origin with three members showing the same phenotypic expression of BEEC.	n=3 males with nonsyndromic classic bladder exstrophy (two were cousins)		chromosomal aberrations and micro-aberrations	<ul style="list-style-type: none"> Chromosome banding revealed normal karyotypes By array-CGH, one of 8000 clones was aberrant in both affected cousins: clone from 1p21.1 contained the AMY1B, AMY2B, AMY2A genes 	The aberration detected by array-CGH in both affected cousins is a known copy-number variant and most likely unrelated to the exstrophy of the bladder phenotype. Nevertheless, in this family the nonsyndromic exstrophy of the bladder could be a monogenic disorder inherited in an autosomal-recessive or X-linked fashion.	recruitment time not reported, no statistical analysis performed The authors state that there is no conflict of interest. This work was supported by the Doktor Robert Pfleger-Stiftung.	4 RoB: 18/20
Reutter, 2006 [35]	Case-control study German	We considered the suppressor of variegation, enhancer of zeste and Trithorax (SET) gene, located at chromosome 9q34, to be a good	n=33 BEEC patients	n=50 healthy Caucasian	zeste and Trithorax (SET) gene	SET analysis did not reveal either a mutation or the presence of four single-nucleotide polymorphisms (dbSNP124) already	The data obtained in this study most likely exclude the SET gene as a possible genetic cause of BEEC.	less information about case and control recruitment, comparability of cases and controls not described	4 RoB: 4/9



		candidate, as the protein encoded is involved in the regulation of cell proliferation and differentiation.				described in the database.		No information about conflict of interest and funding.	
Boyadjiev, 2004 [36]	Cross-sectional study USA	To identify genetic and nongenetic factors contributing to the risk of bladder exstrophy epispadias complex.	n=163 families with bladder exstrophy epispadias complex n=440 DNA samples • n=2 chromosomal abnormalities, 46XY, t(8;9)(p11.2; q13) and 47XYY		HLXB9	<ul style="list-style-type: none"> present in samples from normal controls and are unlikely to confer increased susceptibility to BEEC mutations of HLXB9 are not a common cause of BEEC, although changes in more distant regulatory regions or within introns of this gene cannot be excluded. 	Molecular analysis of the HLXB9 gene, which causes Currarino syndrome, did not detect mutations in the blood or bladder DNA of 10 patients with bladder or cloacal exstrophy.	<p>No random sample or whole population data, biased sampling frame: invitation via institutionally database and internet support group, no recruitment period described, small sample size, less response rate (232/815), self-reported information to drugs, alcohol and smoking</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Source of funding: Johns Hopkins – GCRC.</p>	4 RoB: 3/8



Schlüsselfrage								
Welche Risikofaktoren können die Entstehung eines BEEK begünstigen?								
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Risikofaktor(en)	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Down-Syndrom & Angeborene Fehlbildungen								
Reutter, 2011 [26]	Cohort study (for the comparison) 2003-2008: Europe (Austria, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and The Netherlands) 2001-2005: North America	To identify genetic and non-genetic risk factors contributing to the severity of the BEEC.	n=441 patients with BEEC • Epispadias (n=43) • classic bladder exstrophy (n=366) • cloacal exstrophy (n=31) Europe: 274 North America: 167 Males: 305/441	<ul style="list-style-type: none"> Down syndrome Ventricular septal defect Cleft lip with or without cleft palate 	<p>Down syndrome BEEC cohort: 3/441 (0.68 %) EUROCAT survey: 13 317/11 943 497 (0.11 %) Prevalence ratio: 6.10 (95% CI 2.08; 17.77) p=0.014</p> <p>Ventricular septal defect BEEC cohort: 5/438 (1.14 %) EUROCAT survey: 29 691/11 712 426 (0.25 %) Prevalence ratio: 4.47 (95% CI 1.91; 10.36) p=0.006</p> <p>Cleft lip with or without cleft palate BEEC cohort: 3/438 (1.14 %) EUROCAT survey: 10 470/12 288 732 (0.09 %) Prevalence ratio: 7.98 (95% CI 2.72; 23.25) p=0.007</p>	Further research is needed to clarify whether the prevalence of Down syndrome is genuinely increased in the BEEC population.	different recruitment frames (e.g. time, countries, settings), an adequately matched control cohort cannot be generated from the EUROCAT sample The authors declare no conflicts of interest This project has been partially supported through NIH grants (R01 DE016886 from the NIDCD/NIH; M01-RR00052 from the NCRR/NIH) and a CMN grant (CMNSB06).	4 RoB: 6/9
Reutter, 2009 [32]	Retrospective case reports 1999-2009	We suggest that exstrophy-epispadias complex represents a rare but inherent	n=6 cases • bladder exstrophy (n=5)	Co-occurrence down-syndrome	Six cases of the co-occurrence of exstrophy-epispadias complex and Down syndrome have now been	<i>Results correspond with the conclusion</i>	descriptive description of all known cases (no interventions and results reported)	4 RoB: 10/20



		part in the spectrum of Down syndrome-associated midline defects.	• cloacal exstrophy (n=1)		reported. The increased prevalence of Down syndrome among exstrophy-epispadias complex patients suggests that exstrophy-epispadias complex is a rare but inherent part of Down syndrome-associated midline defects.		supported by a research grant from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).	
Elterliche Risikofaktoren								
Wang, 2021 [37]	Cross-sectional study 2009-2013 China	This study aimed to survey the overall situation of birth defects among citizens of Hangzhou, China, and the risk factors of different birth defect types.	n=4349 perinatal infants with bith defects n=41 bladder exstrophy patients Average maternal age: 28.61±4.7 y Average gestational age: 232.05±49.66 days	Demographic characteristics: • Mother's age • Gravidity • Parity • Family monthly income • Education level • Sex Risk factors in early pregnancy: • Fever • Pesticide exposure • Radiation exposure	Bladder exstrophy Parity R -0.04 (p=0.008) No significant correlation: • Mother's age • Gravidity • Family monthly income • Education level • Sex <u>Radiation exposure</u> R 0.098 (p<0.001) No significant correlation: • Fever • Pesticide exposure	<i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i>	unclear if all available data were included in the analysis (data from all available medical institutions in Hangzhou), small bladder exstrophy sample The authors declare that they have no conflict of interest. This study is supported by Research Fund Project of Zhejiang Health and Family Planning Commission (no. 2017KY552) and Study on the Feasibility of Gene Screening and Precise Intervention for Hereditary Deafness in Cord Blood.	4 RoB: 6/8



Reinfeldt Engbert, 2016 [38]	Matched case-control study 1973-2011 Sweden	To describe and assess bladder exstrophy and the potential maternal risk factors, for a time period of four decades, by conducting a nationwide register study of bladder exstrophy in Sweden.	n=720 • bladder exstrophy cases (n=120) • controls (n=600)	<ul style="list-style-type: none"> • Sex • Maternal age • Parity • Assisted conception • Origin of birth • BMI • Smoking • Comorbidities 	Bladder exstrophy <i>Multivariate logistic regression</i> <u>Maternal age</u> (≥ 35 years vs. 25-29.9 y) OR 3.6 (95% CI 1.62-7.99) <u>BMI</u> (obesity vs. normal) OR 1.44 (95% CI 0.57-3.63) Smoking at any time OR 0.98 (95% CI 0.47-2.05) no significant results for <ul style="list-style-type: none"> • Parity • Assisted conception • Origin of birth • Comorbidities 	Advanced maternal age was the only significant potential maternal risk factor.	The authors have no relevant financial or nonfinancial conflicts of interest to disclose. Financial support was provided through the Regional Agreement on Medical Training and Clinical Research (ALF) between the Stockholm County Council, Karolinska Institutet, the Swedish Society of Medical Research, the Promobilia Foundation, the Swedish Society of Medicine, HRH Crown Princess Lovisa's Memorial Fund, the Samariten Foundation, the Freemasons' Fund for Children's Health, and the Swedish Research Council.	4 RoB: 9/9
Marengo, 2013 [39]	Cross-sectional study USA	Body Mass Index and Birth Defects	n=142 Epispadias cases	<ul style="list-style-type: none"> • Body Mass Index • Diabetes 	Epispadias <u>Maternal Body Mass Index</u> Mothers with diabetes <ul style="list-style-type: none"> • BMI <18.5: aPR 0.7 (95% CI 0.22-1.76) • BMI 18.5-24.9: Reference • BMI 25-29.9: aPR 1.25 (95% CI 0.84-1.86) 	Risk for birth defects was substantially increased among some obese mothers (BMI ≥ 30) (e.g., spina bifida, tetralogy of Fallot, cleft lip with or	patient recruitment not clearly described (e. g. recruitment period), small bladder exstrophy sample, self-reported maternal height, weight and	4 RoB: 3/8



					<ul style="list-style-type: none"> • BMI 30–34.9: aPR 0.57 (95% CI 0.26-1.2) • BMI 35–39.9: aPR 2.79 (95% CI 1.6-4.61) • BMI ≥40: aPR 1.56 (95% CI 0.62-3.27) <p>Mothers with any diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI <18.5: - • BMI 18.5–24.9: Reference • BMI 25–29.9: aPR 2.11 (95% CI 0.42-14.61) • BMI 30–34.9: aPR 0.68 (95% CI 0.03-6.8) • BMI 35–39.9: - • BMI ≥40: aPR 1.18 (95% CI 0.06-11.91) 	without cleft palate, hypospadias, and epispadias).	<p>diabetes status, less information about study subjects</p> <p>No information about conflict of interest.</p> <p>This project was supported in part by the CDCfunded Texas Center for Birth Defects Research and Prevention (#U01DD000494) through a cooperative agreement with the Texas Department of State Health Services (DSHS) as well as the Title V office at DSHS.</p>	
Reutter, 2011 [26]	<p>Cross-sectional study</p> <p>2003-2008: Europe (Austria, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and The Netherlands)</p> <p>2001-2005: North America</p>	To identify genetic and non-genetic risk factors contributing to the severity of the BEEC.	<p>n=441 patients with BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias (n=43) • classic bladder exstrophy (n=366) • cloacal exstrophy (n=31) <p>Europe: 274 North America: 167</p> <p>Males: 305/441</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal intake of medications and/or drugs of abuse • Maternal exposure to tobacco, alcohol, and soft drinks • Maternal exposure to toxins or medical radiation • Maternal disease • Maternal periconceptional folic acid 	<p>Maternal antacid intake</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 11/41 (27%) • Classic bladder exstrophy: 48/333 (14%) • Cloacal exstrophy: 8/28 (29%) <p>p=0.028 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy) OR: 2.14 (95% CI 0.9-5.08)</p> <p>Maternal smoking</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 3/43 (7%) • Classic bladder exstrophy: 47/347 (14%) 	Periconceptional folic acid supplementation appears to prevent the development of the severe phenotype of BEEC.	<p>different recruitment frames (e.g. time, countries, settings), self-reported exposure</p> <p><i>only significant results shown</i></p> <p>The authors declare no conflicts of interest</p> <p>This project has been partially supported through NIH grants (R01 DE016886 from the NIDCD/NIH;</p>	4 RoB: 5/8



				<p>supplementation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parental age 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloacal exstrophy: 9/29 (31 %) <p>p=0.012 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy)</p> <p>p=0.009 (Epispadias/bladder vs. cloacal exstrophy)</p> <p>OR: 3.06 (95% CI 1.32-7.09)</p> <p>Maternal exposure to chemical detergents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 0/41 (0 %) • Classic bladder exstrophy: 39/345 (11 %) • Cloacal exstrophy: 2/27 (8 %) <p>p=0.04 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy)</p> <p>OR: 0.71 (95% CI 0.16-3.12)</p> <p>Maternal medical radiation (multiple x-rays or computer tomography)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 4/43 (9 %) • Classic bladder exstrophy: 16/343 (14 %) • Cloacal exstrophy: 5/28 (18 %) <p>p=0.013 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy)</p> <p>p=0.011 (Epispadias/bladder vs. cloacal exstrophy)</p> <p>OR: 3.98 (95% CI 1.37-11.56)</p>	<p>M01-RR00052 from the NCRR/NIH) and a CMN grant (CMNSB06).</p>	
--	--	--	--	---	---	--	--



					<p>Maternal age: Mean (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 30.8 (3.5) • Classic bladder exstrophy: 29.8 (5) • Cloacal exstrophy: 27.3 (4.1) <p>p=0.008 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy) p=0.005 (Epispadias/bladder vs. cloacal exstrophy) OR: 0.89 (95% CI 0.83-0.97)</p> <p>Paternal age: Mean (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epispadias: 34.3 (5) • Classic bladder exstrophy: 32.2 (5.6) • Cloacal exstrophy: 30.3 (5.9) <p>p=0.012 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy) p=0.045 (Epispadias/bladder vs. cloacal exstrophy) OR: 0.93 (95% CI 0.87-1)</p>			
Siffel, 2011 [40]	<p>Cross-sectional study</p> <p>1980-2006</p> <p>Australie, Canada, China, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Mexico,</p>	<p>In this report we (1) provide an overview of historical aspects, embryology, etiology, clinical characteristics and genetics, epidemiology, prognosis, and treatment of bladder exstrophy, and (2) describe the current epidemiology of</p>	n=564 cases with bladder exstrophy	Maternal age	<p>Bladder exstrophy</p> <p><u>Maternal age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.52 per 100,000 births in age group <20 years to 2.69 per 100,000 births in age group ≥40 years • prevalence rates showed a significant (P<0.01) increase in prevalence by maternal age group • highest prevalence rates: 35-39 years (PR=1.76; 95% CI: 1.16-2.67) and ≥40 	<p>The higher prevalence among male cases and older mothers, especially among isolated cases are important factors to note for clinicians when assessing risk, and to include in future epidemiologic studies.</p>	<p>no random sample or whole population, biased sampling frame: variation in prevalence is most likely attributable to differences in registration of cases, different recruitment periods between the countries, less information about study subjects</p>	<p>4</p> <p>RoB: 5/8</p>



	Netherlands, United Kingdom, Slovak Republic, USA	bladder exstrophy using a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.			years (PR=1.76; 95% CI: 0.92–3.39).		No information about conflict of interest. Funding is reported in detail in the paper.	
Tinker, 2011 [41]	Case-control study 1997-2005 USA	The aim of our analysis was to examine the association between maternal reports of injuries during early pregnancy and selected major structural birth defects using population-based case-control data.	n=22402 mothers • birth defects (n=16074) • controls (n=6328)	Maternal injuries	Bladder exstrophy <u>Proportion of mothers reporting maternal injury during the periconceptional period*</u> 6.4% (3/47) <u>Association between reported maternal periconceptional injury</u> Unadjusted odds ratio: 2.5 [95% CI 0.8, 8.2] * month prior to pregnancy until the end of the third month of pregnancy	no conclusion to risk factors and bladder exstrophy	potential for selection bias: participation rate was 69.3% for cases and 66.2% for controls, comparability of cases and controls not clearly described, injuries were self-reported (blinding of interviewer unclear) No information about conflict of interest. This study was funded by the Centers for Disease Control and Prevention.	4 RoB: 4/9
Gambhir, 2008 [42]	Cross-sectional study Algeria, Austria, Croatia, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Romania,	To identify causative non-genetic and genetic risk factors to the bladder exstrophy epispadias complex.	n=214 families • 9% epispadias (n=19) • 84% classical exstrophy of the bladder (n=180) • cloacal exstrophy (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> • Parental age • Smoking Status • Alcohol exposure • Medication • Miscarriages • periconceptional folic acid supplementation • Radiation • Infections 	Parental age <u>Mean maternal age</u> Epispadias: 29.7 y Classical exstrophy 30.0 y Cloacal exstrophy: 27.9 y <u>Mean paternal age</u> Epispadias: 33.8 y Classical exstrophy: 32.7 y Cloacal exstrophy: 31.4 y <i>no significant difference</i> Smoking	Our study corroborates the hypothesis that epispadias, classical exstrophy of the bladder and cloacal exstrophy are causally related, representing a spectrum of the same developmental defect, with a small	no random sample or whole population, biased sampling frame: recruitment through various pediatric urology clinics and self help groups, small sample size, some outcomes are self-reported, response rate and	4 RoB: 3/8



	Serbia, Spain, Switzerland, Turkey, United Kingdom				<p>Epispadias and classic bladder exstrophy: 13% Cloacal exstrophy: 43% p=0.009</p> <p>Folic acid supplementation cloacal exstrophy mothers were more compliant with folic acid supplementation than mothers of the combined group of patients with epispadias/classic bladder exstrophy (p = 0.037)</p> <p>No association with parental age, maternal reproductive history or periconceptional maternal exposure to alcohol, drugs, chemical noxae, radiation or infections was found.</p>	<p>risk of recurrence within families. Embryonic exposure to maternal smoking appears to enforce the severity, whereas periconceptional folic acid supplementation does not seem to alleviate it. There is a disproportional prenatal ultrasound detection rate between severe and mild phenotypes, possibly due to the neglect of imaging of full urinary bladders with focus on neural tube defects.</p>	<p>recruitment period not described</p> <p>S.A.B is partially funded through a Children's Miracle Network Endowed Chair and through grants K23 DE00462, R03 DE016342, and R01 DE016886 from NIDCD/NIH and M01-RR00052 from NCRN/NIH</p>	
Caton, 2007 [43]	Cross-sectional study 1983-1999 USA	We examined epidemiologic trends and risk factors for bladder exstrophy and cloacal exstrophy in a large population-based dataset.	n= 4603747 live births • bladder exstrophy (n=77) • cloacal exstrophy (n=29)	<ul style="list-style-type: none"> • Conception season • Maternal residence • Plurality • Infant sex • Gestational age • Birth weight • Weight for gestational age • Maternal age • Maternal education • Prenatal care • Primary payor • Total previous live births 	<p>Bladder exstrophy <u>Conception season</u> Winter (Dec-Feb): Reference Spring (Mar-May): aPR 1.63 (0.74-3.59) Summer (Jun-Aug): aPR 2.46 (1.19-5.10) Fall (Sep-Nov): aPR 1.79 (0.83-3.86)</p>	Factors associated with bladder exstrophy included summer conception, white, non-Hispanic maternal race/ethnicity, and male sex.	<p>small sample size</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p> <p><i>only significant results for bladder exstrophy cases shown.</i></p>	4 RoB: 7/8
Boyadjiev, 2004	Cross-sectional study	To identify genetic and nongenetic factors	n=232 families with bladder	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal age • Paternal age • Tobacco 	<p>Bladder exstrophy epispadias complex Maternal age</p>	In addition to race	No random sample or whole population data,	4



[36]	USA	contributing to the risk of bladder exstrophy epispadias complex.	exstrophy epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=33) • classic bladder exstrophy (n=180) • cloacal exstrophy (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Drugs 	a trend for older mothers among those in the exstrophy epispadias complex group that was statistically different from the general population data ($p < 0.001$) <u>Paternal age</u> was greater than in the general population ($p < 0.001$) <u>Parity</u> comparing parity with the general population was marginally significant ($p = 0.08$) No significant effects: <ul style="list-style-type: none"> • tobacco • alcohol • drugs 	and advanced parental age, birth order may be a risk factor for bladder exstrophy epispadias complex.	biased sampling frame: invitation via institutionally database and internet support group, no recruitment period described, small sample size, less response rate (232/815), self-reported information to drugs, alcohol and smoking <i>the analysis also includes cloacal exstrophy cases</i> The authors declare no conflict of interest. Source of funding: Johns Hopkins – GCRC.	RoB: 3/8
Yang, 1994 [44]	Cross-sectional study 1980-1987 USA	We present comparative epidemiologic characteristics of five congenital abnormalities that have been suggested to result from midline abnormal developmental disturbances: esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula, imperforate anus with or without fistula,	n= 22 bladder exstrophy cases	Maternal age	<u>Maternal age</u> Results showed no significant trend for bladder exstrophy.	<i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i>	patient recruitment not clearly described, small sample size, less information about study subjects No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 4/8



		omphalocele, bladder exstrophy, and diaphragmatic hernia. The purpose was to assess the extent of epidemiologic similarities among these five defects.						
Swerdlow, 1988 [45]	Cross-sectional study 1974-1978 United Kingdom	Data from the England and Wales national congenital malformation notification scheme were examined for associations of male genital tract malformations.	n=3963 selected malformations in males epispadias (n=89)	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal parity • Maternal age 	<p>Epispadias <u>Maternal parity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • were not significantly related to parity • relative risk was lower for secondborn than for malformations with maternal age and with parity was firstborn boys (significant) <p><u>Maternal age</u> <20 y: RR 1.72 (95% CI 0.94-3.15) 20-24 y: RR 1.1 (95% CI 0.67-1.81) 25-29 y: 1.0 30-34 y: RR 0.78 (95% CI 0.4-1.55) ≥35 y: RR 1.31 (1.03-1.67) p<0.001</p>	<i>no conclusion to risk factors and epispadias</i>	<p>unclear if the sample is unbiased: voluntary notification by doctors and midwives, small sample sizes</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p>	4 RoB: 6/8
Anonymous, 1987 [46]	Cross-sectional study 1967-1985 Australia, Denmark, French, Italy, Mexico, Norway, Spain, Sweden, USA	Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias	n=6276038 births <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=148) • bladder exstrophy (n=208) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maternal age • Parity 	<p>Bladder exstrophy <u>Parity</u> increased risk at high parity</p> <p>Epispadias <u>Parity</u> no increased risk at high parity</p> <p>Bladder Exstrophy & Epispadias <u>Maternal age</u></p>	Both bladder exstrophy and epispadias seem to occur more frequently among infants of teenage mothers than in other age groups. The effect is not strong and barely reaches statistical significance.	<p>no random sample or whole population (partly data from the whole country, partly only from cities/regions), biased sampling frame: different recruitment periods, small sample size</p> <p>No information about conflict of</p>	4 RoB: 5/8



					There is an excess of very young mothers, just reaching statistical significance		interest and funding.	
Ethische Gruppen								
Le, 2019 [47]	Cross-sectional study 1999-2015 USA	This study estimated birth defect prevalence among the less studied non-Hispanic Asian/Pacific Islander and American Indian/Alaska Native populations in Texas relative to non-Hispanic Whites.	n=77 bladder exstrophy patients	Ethnic groups	Prevalence of bladder exstrophy <ul style="list-style-type: none"> • Non-Hispanic White (n=73): 0.32 (0.25–0.40) • Non-Hispanic Asian/Pacific Islander (n=4): 0.16 (0.04–0.40) • Any American Indian/Alaska Native: (n=0): - Adjusted prevalence ratios of bladder exstrophy <ul style="list-style-type: none"> • Non-Hispanic Asian/Pacific Islander (n=4): 0.50 (0.19–1.04) Any American Indian/Alaska Native: (n=0): - 	<i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i>	<p>small sample size, less information about study subjects</p> <p>The authors report no conflict of interest.</p> <p>Funding information: State of Texas; Office of Title V and Family Health, Texas Department of State Health Services</p>	4 RoB: 6/8
Caton, 2007 [43]	Cross-sectional study 1983-1999 USA	We examined epidemiologic trends and risk factors for bladder exstrophy and cloacal exstrophy in a large population-based dataset.	n= 4603747 live births <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=77) • cloacal exstrophy (n=29) 	Maternal race/ethnicity	Bladder exstrophy <u>Maternal race/ethnicity</u> White non-Hispanic: 3.20 (1.20–8.52) Black non-Hispanic: Reference Hispanic: 1.82 (0.59–5.62) Other: 1.45 (0.28–7.53)	Factors associated with bladder exstrophy included summer conception, white, non-Hispanic maternal race/ethnicity, and male sex.	<p>small sample size</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p> <p><i>only significant results for bladder exstrophy cases shown.</i></p>	4 RoB: 7/8
Yang, 1994 [44]	Cross-sectional study 1980-1987	We present comparative epidemiologic characteristics of five congenital abnormalities	n= 22 bladder exstrophy cases	Ethnic group	Bladder exstrophy <u>Ethnicity</u> White: Prevalence 0.41 (16/22) All other: Prevalence 0.31 (6/22)	<i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i>	<p>patient recruitment not clearly described, small sample size, less information about study subjects</p>	4 RoB: 4/8



	USA	that have been suggested to result from midline abnormal developmental disturbances: esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula, imperforate anus with or without fistula, omphalocele, bladder exstrophy, and diaphragmatic hernia. The purpose was to assess the extent of epidemiologic similarities among these five defects.			Ratio: 1.43 (95% CI 0.56-3.64) p=0.229		No information about conflict of interest and funding.	
Geschlecht								
Ebert, 2021 [48]	Cross-sectional study 2009-2011 Germany	The purpose of this study is to evaluate the live prevalence of the exstrophy-epispadias complex in Germany, to assess the male-to-female ratio, and to consider the treatment incidence of various age groups with the help of the German insurance documentation, including a representative nationwide population.	n=370 patients with exstrophy-epispadias complex • epispadias (n=126) • exstrophy (n=244)	Sex	Exstrophy (Q64.1) <u>Male-to-female ratio</u> • Adult (18 years onwards): 1.322 (range 1.247-1.394) • Children and adolescents (1-17 years): 1.597 (range 1.561 to 1.681) • below 1 year of age: 1.4 (range 1-2)	The male-to-female ratio for exstrophy is 1.4:1 for infants and 1.6:1 for all minors.	no random sample or whole population analysis The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. Funding is reported in detail in the paper.	4 RoB: 7/8



<p>Ko, 2018 [49]</p>	<p>Cross-sectional study 2008-2014 South Korea</p>	<p>The aims of this study were to estimate the recent prevalence of selected birth defects and to analyze the prevalence trends of selected birth defects during the period 2008–2014.</p>	<p>n=23 Epispadias n=19 bladder exstrophy</p>	<p>Sex</p>	<p>Prevalence per 10000 (95% CI) <u>Epispadias (Q64.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall (n=23): 0.07 (0.05–0.11) • Male (n=22): 0.13 (0.08–0.2) • Female (n=1): 0.01 (0–0.04) <p><u>Bladder exstrophy (Q64.1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall (n=19): 0.06 (0.04–0.09) • Male (n=8): 0.05 (0.02–0.1) • Female (n=11): 0.07 (0.04–0.13) 	<p><i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy/epispadias</i></p>	<p>unclear if all available data were included in the analysis (data from the Korea National Health Insurance Service), small sample size, less information about study subjects</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p>This work was supported by INHA UNIVERSITY Research Grant (2016).</p>	<p>4 RoB: 5/8</p>
<p>Reinfeldt Engbert, 2016 [38]</p>	<p>Matched case-control study 1973-2011 Sweden</p>	<p>To describe and assess bladder exstrophy and the potential maternal risk factors, for a time period of four decades, by conducting a nationwide register study of bladder exstrophy in Sweden.</p>	<p>n=720</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy cases (n=120) • controls (n=600) 	<p>Sex</p>	<p>Bladder exstrophy Male-to-female ratio: 1.14:1</p>	<p>Advanced maternal age was the only significant potential maternal risk factor.</p>	<p>The authors have no relevant financial or nonfinancial conflicts of interest to disclose.</p> <p>Financial support was provided through the Regional Agreement on Medical Training and Clinical Research (ALF) between the Stockholm County Council, Karolinska Institutet, the Swedish Society of Medical Research, the Promobilia Foundation, the Swedish Society of</p>	<p>4 RoB: 9/9</p>



							Medicine, HRH Crown Princess Lovisa's Memorial Fund, the Samariten Foundation, the Freemasons' Fund for Children's Health, and the Swedish Research Council.	
Jayachandran 2011 [50]	Cross-sectional study 1985-2008 United Kingdom	We describe the prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival of patients with bladder exstrophy-epispadias complex.	n=43 patients with bladder exstrophy-epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> bladder exstrophy (n=24) epispadias (n=13) cloacal exstrophy (n=6) 	Sex	Male-to-female ratio <ul style="list-style-type: none"> Overall: 2.2:1 bladder exstrophy: 1.6:1 epispadias: 3.3:1 cloacal exstrophy: 4:1 	<i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i>	small sample size One author supported by a Personal Award Scheme Career Scientist Award from the National Institute of Health Research (Department of Health). NorCAS is funded by the Healthcare Quality Improvement Partnership	4 RoB: 7/8
Reutter, 2011 [26]	Cross-sectional study 2003-2008: Europe (Austria, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and The Netherlands)	To identify genetic and non-genetic risk factors contributing to the severity of the BEEC.	n=441 patients with BEEC <ul style="list-style-type: none"> Epispadias (n=43) classic bladder exstrophy (n=366) cloacal exstrophy (n=31) Europe: 274 North America: 167	Sex	Overall Males: 305 Female: 135 Male-to-Female ratio: 2.3 p<0.001 Epispadias Males: 27 Female: 16 Male-to-Female ratio: 1.7 p=0.127 Classic bladder exstrophy Males: 259	Periconceptional folic acid supplementation appears to prevent the development of the severe phenotype of BEEC.	different recruitment frames (e.g. time, countries, settings), self-reported exposure The authors declare no conflicts of interest This project has been partially supported through NIH grants (R01	4 RoB: 5/8



	2001-2005: North America		Males: 305/441		Female: 107 Male-to-Female ratio: 2.4 p<0.001 Cloacal exstrophy Males: 19 Female: 12 Male-to-Female ratio: 1.6 p=0.281		DE016886 from the NIDCD/NIH; M01-RR00052 from the NCRR/NIH) and a CMN grant (CMNSB06).	
Siffel, 2011 [40]	Cross-sectional study 1980-2006 Australie, Canada, China, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, United Kingdom, Slovak Republic, USA	In this report we (1) provide an overview of historical aspects, embryology, etiology, clinical characteristics and genetics, epidemiology, prognosis, and treatment of bladder exstrophy, and (2) describe the current epidemiology of bladder exstrophy using a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.	n=564 cases with bladder exstrophy	Sex	Bladder exstrophy <u>Male-to-female ratio</u> • Overall: 1.85:1 (p<0.01) • isolated bladder exstrophy: 2.09:1 • multiple congenital anomalies: 1.26:1 p=0.02	The higher prevalence among male cases and older mothers, especially among isolated cases are important factors to note for clinicians when assessing risk, and to include in future epidemiologic studies.	no random sample or whole population, biased sampling frame: variation in prevalence is most likely attributable to differences in registration of cases, different recruitment periods between the countries, less information about study subjects No information about conflict of interest. Funding is reported in detail in the paper.	4 RoB: 5/8
Gambhir, 2008 [42]	Cross-sectional study Algeria, Austria, Croatia, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland,	To identify causative non-genetic and genetic risk factors to the bladder exstrophy epispadias complex.	n=214 families • 9% epispadias (n=19) • 84% classical exstrophy of the bladder (n=180) • cloacal exstrophy (n=15)	Sex	Male-to-female ratio Epispadias: 1.4 (11/8), Classical exstrophy: 2.8 (132/48) p=0.001 Cloacal exstrophy: 2.0 (10/5)	Our study corroborates the hypothesis that epispadias, classical exstrophy of the bladder and cloacal exstrophy are causally related, representing a spectrum of the same developmental	no random sample or whole population, biased sampling frame: recruitment through various pediatric urology clinics and self help groups, small sample size, some outcomes are self-reported,	4 RoB: 3/8



	Romania, Serbia, Spain, Switzerland, Turkey, United Kingdom					defect, with a small risk of recurrence within families. Embryonic exposure to maternal smoking appears to enforce the severity, whereas periconceptional folic acid supplementation does not seem to alleviate it. There is a disproportional prenatal ultrasound detection rate between severe and mild phenotypes, possibly due to the neglect of imaging of full urinary bladders with focus on neural tube defects.	response rate and recruitment period not described S.A.B is partially funded through a Children's Miracle Network Endowed Chair and through grants K23 DE00462, R03 DE016342, and R01 DE016886 from NIDCD/NIH and M01-RR00052 from NCRR/NIH	
Caton, 2007 [43]	Cross-sectional study 1983-1999 USA	We examined epidemiologic trends and risk factors for bladder exstrophy and cloacal exstrophy in a large population-based dataset.	n= 4603747 live births • bladder exstrophy (n=77) • cloacal exstrophy (n=29)	Sex	Infant sex Male: Reference Female: aPR 0.53 (0.33–0.87)	Factors associated with bladder exstrophy included summer conception, white, non-Hispanic maternal race/ethnicity, and male sex.	Small sample size No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 7/8
Boyadjiev, 2004 [36]	Cross-sectional study USA	To identify genetic and nongenetic factors contributing to the risk of bladder exstrophy epispadias complex.	n=232 families with bladder exstrophy epispadias complex • epispadias (n=33) • classic bladder	Sex	Male-to-Female ratio Epispadias: 2.2 Bladder exstrophy: 1.8	In addition to race and advanced parental age, birth order may be a risk factor for bladder exstrophy epispadias complex.	No random sample or whole population data, biased sampling frame: invitation via institutionally database and internet support group, no recruitment period	4 RoB: 3/8



			<p>exstrophy (n=180)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cloacal exstrophy (n=19) 				<p>described, small sample size, less response rate (232/815), self-reported information to drugs, alcohol and smoking</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Source of funding: Johns Hopkins – GCRC.</p>	
<p>Martinez-Frias, 2001 [51]</p>	<p>Cross-sectional study</p> <p>1967-1999</p> <p>Spain</p>	<p>We present the epidemiological analysis of a group of characteristics in infants with cloacal exstrophy and infants with bladder exstrophy to determine if they constitute two different entities.</p>	<p>n=28773 infants with birth defects</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=46) • cloacal exstrophy (n=11) 	Sex	<p>Sex ratio</p> <p><u>Bladder exstrophy</u></p> <p>Ratio: 1.32</p> <p>Male: 25/46</p> <p>Female: 19/46</p> <p>Intersex/Absence: 2/46</p>	<p>We posit that cloacal exstrophy and bladder exstrophy are two different expressions of a primary polytopic developmental field defect. Cloacal exstrophy, we think, represents the manifestation of an earlier hit indevelopment than bladder exstrophy, which is the milder consequence of a hit that occurs later on in embryogenesis and affects the same primary developmental field.</p>	<p>unclear if all available data were included in the analysis (only hospitals which cooperate with the program), small sample size</p> <p>No information about conflict of interest</p> <p>supported in part by a grant from the "Fundación Inocente-Inocente", and by a Grant from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo of Spain</p>	<p>4</p> <p>RoB: 6/8</p>
<p>Yang, 1994 [44]</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>We present comparative epidemiologic characteristics of</p>	<p>n= 22 bladder exstrophy cases</p>	Sex	<p>Bladder exstrophy</p> <p><u>Sex</u></p> <p>Male: Prevalence 0.32 (9/21)</p>	<p><i>no conclusion to risk factors and bladder exstrophy</i></p>	<p>patient recruitment not clearly described, small sample size, less</p>	<p>4</p> <p>RoB: 4/8</p>



	1980-1987 USA	five congenital abnormalities that have been suggested to result from midline abnormal developmental disturbances: esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula, imperforate anus with or without fistula, omphalocele, bladder exstrophy, and diaphragmatic hernia. The purpose was to assess the extent of epidemiologic similarities among these five defects.			Female: Prevalence 0.44 (12/21) Ratio: 0.72 (95% CI 0.30-1.70) p=0.768		information about study subjects No information about conflict of interest and funding.	
Anonymou s, 1987 [46]	Cross- sectional study 1967-1985 Australia, Denmark, French, Italy, Mexiko, Norway, Spaon, Sweden, USA	Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias	n=6276038 births • epispadias (n=148) • bladder exstrophy (n=208)	Sex	Bladder exstrophy <u>Female-to-Male ratio</u> 1:5 (1.1-2) Epispadias <u>Female-to-Male ratio</u> 144 male 4 female	Both bladder exstrophy and epispadias seem to occur more frequently among infants of teenage mothers than in other age groups. The effect is not strong and barely reaches statistical significance.	no random sample or whole population (partly data from the whole country, partly only from cities/regions), biased sampling frame: different recruitment periods, small sample size No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 5/8
In vitro Fertilization								
Reutter, 2011	Cross- sectional study	To identify genetic and non-genetic risk factors	n=441 patients with BEEC	Assisted reproduction	• Epispadias: 2/43 (5 %) • Classic bladder exstrophy: 5/353 (1 %)	It was impossible to determine whether assisted	different recruitment frames (e.g. time,	4 RoB:



[26]	2003-2008: Europe (Austria, France, Germany, Italy, Spain, Switzerland, and The Netherlands) 2001-2005: North America	contributing to the severity of the BEEC.	<ul style="list-style-type: none"> • Epispadias (n=43) • classic bladder exstrophy (n=366) • cloacal exstrophy (n=31) <p>Europe: 274 North America: 167</p> <p>Males: 305/441</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Cloacal exstrophy: 1/29 (18 %) <p>p=0.183 (Epispadias vs. bladder vs. cloacal exstrophy) p=0.528 (Epispadias/bladder vs. cloacal exstrophy) OR: 1.26 (95% CI 0.62-256)</p>	reproduction per se is a risk factor for the development of BEEC because no valid external data were available for comparison.	<p>countries, settings), self-reported exposure</p> <p>The authors declare no conflicts of interest</p> <p>This project has been partially supported through NIH grants (R01 DE016886 from the NIDCD/NIH; M01-RR00052 from the NCRR/NIH) and a CMN grant (CMNSB06).</p>	5/8
Wood, 2007 [52]	Case series 1997-2004 USA	To expand on a previously published analysis of children fertilized in vitro who demonstrate the cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex.	<p>n=8 patients with cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=5) • male epispadias (n=1) • cloacal exstrophy (n=2) <p>Male: 7/8</p>	in vitro fertilization	<p>Incidence of in vitro fertilization in cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex</p> <p>Expected: 0.6-1.59% Observed: 4.2-6.7% p=0.0182</p>	The incidence of in vitro fertilization in cloacal/ bladder exstrophy-epispadias complex children appears to be higher than what would be expected if there was no association between in vitro fertilization and cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex.	<p>No information about conflict of interest and funding.</p> <p><i>the analysis also includes cloacal exstrophy cases</i></p>	4 Rob: 16/20
weitere Faktoren								



Tang, 2006 [53]	Cross-sectional study 1996-2000 USA	This study addressed two questions: 1) Is there a significantly higher risk of birth defects in multiple births compared to singletons after adjusting for important covariates? and 2) which types of birth defects are more likely to occur among multiple births compared to singletons?	<ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy patients (n=37) • hypospadias and epispadias patients (n=3259) 	multiple births	Bladder exstrophy Multiple birth: 3/37 Singleton: 34/37 adjusted RR: 2.81 (95% CI 1.67–4.71) Hypospadias and Epispadias Multiple birth: 114/3259 Singleton: 3145/3259 adjusted RR: 1.33 (95% CI 1.23–1.45)	Birth defects with the five highest adjusted RRs among multiple births were: anencephalus, biliary atresia, hydrocephalus without spina bifida, pulmonary valve atresia and stenosis, and bladder exstrophy.	small sample size for bladder exstrophy No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 7/8
Swerdlow, 1988 [45]	Cross-sectional study 1974-1978 United Kingdom	Data from the England and Wales national congenital malformation notification scheme were examined for associations of male genital tract malformations.	n=3963 selected malformations in males <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=89) 	Birth weight	Epispadias <u>Birth weight</u> Risk of epispadias showed no significant relation to birth weight.	<i>no conclusion to risk factors and epispadias</i>	unclear if the sample is unbiased: voluntary notification by doctors and midwives, small sample sizes No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 6/8



4. AG Diagnostik

Schlüsselfrage									
Bringt ein zusätzliches MRT einen diagnostischen Zusatzgewinn?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Weiss, 2020 [54]	Prospective diagnostic study 2000-2018 USA	We hypothesized that there are key features seen on fetal US and fetal MRI that can distinguish between BE and OEIS, and that there are areas of diagnostic concordance and discordance between the two imaging modalities.	n=21 infants with bladder or cloacal exstrophy Median age (prenatal imaging): 25 wks (IQR 23.1-28.5 wks)	Fetal MRI n=19	Fetal US n=17	Postnatal <ul style="list-style-type: none"> • 14/21 diagnosed with BE • 7/21 diagnosed with OEIS Prenatal 100% concordance between fUS and fMRI <u>Fetal US</u> <ul style="list-style-type: none"> • 9/13 patients with BE were correctly diagnosed • 3/3 patients with cloacal exstrophy were correctly diagnosed • 4 incorrect classifications: interpreted prenatally to OEIS, were postnatally found to be classic BE 	An everting bladder plate with bowel loops posterior to the plate in classic BE may be misdiagnosed as cloacal exstrophy. Identification of the location of umbilical cord insertion relative to the abdominal wall defect, with fetal US or fetal MRI, results in the correct differentiation between BE and cloacal exstrophy.	No consecutive or random sample, unclear if imaging results were interpreted independently, only 15 patients received both US and MRI There are no conflicts of interest. No information about funding.	3 RoB: high



						<p>Fetal MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/13 patients with BE were correctly diagnosed • 6/6 patients with cloacal exstrophy were correctly diagnosed • 2 incorrect classifications: interpreted prenatally to OEIS, were postnatally found to be classic BE <p>Sensitivity fUS: 69% fMRI: 83%</p>			
Goldman, 2013 [55]	Prospective case series Brazil	We reviewed our experience with prenatal MRI of bladder exstrophy to describe our findings and correlate them with postnatal clinical presentation and surgical outcome.	n=3 female patients Mean gestational age: 27.3 wks	Fetal MRI		<ul style="list-style-type: none"> • MRI defined a lower abdominal mass prolapsing below the umbilical vessels, having the ureters ending on it in an anterior position • cloacal malformation, a cloacal exstrophy and accompanying spinal abnormalities could be excluded • renal system and oligohydramnio 	The MRI showed a detailed scenario of the abnormality with advantages over the US evaluation in regard to excluding cloacal anomalies. MRI allowed accurate sexual differentiation and may be indicated after suspected bladder exstrophy on US evaluation.	No detailed information on patient recruitment and patient characteristics, no statistical analysis The authors received no specific funding for this work. The authors declare that they have no conflicts of interest.	4 RoB: 11/20



						s could be well documented			
--	--	--	--	--	--	----------------------------	--	--	--



Schlüsselfrage								
Ist eine elektive Kaiserschnittentbindung notwendig?								
Referenz	Studien- charakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Endpunkt	Ergebnisse	Schluss- folgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/ RoB
Systematische Übersichtsarbeiten								
Bey, 2021 [56]	Systematic review n=25 studies • 1 single-center study • 3 retrospective multiple-center study • 15 retrospective single-center studies/case series • 6 case reports 1972-2020	The aim of this systematic review of the literature was to pool all the existing data regarding pregnancy and delivery in women with neurogenic bladder or bladder exstrophy who had undergone previous lower urinary tract reconstruction	n=229 women • 98 bladder exstrophy • 58 spinal dysraphism • 14 spinal cord injury • 59 other pathological conditions	Pregnancy and delivery	Bladder exstrophy • Premature delivery occurred in 16% (n=46) • in case of heavily reconstructed genitals, duplicated vagina, significant genital prolapse: discuss pros and contras with the patient: spontaneous vaginal delivery or planned c-section may be considered <u>Spontaneous vaginal delivery</u> • unless obstretrical, neurological or anesthesiologica l contra-indication	Pregnancy and vaginal delivery are possible for women with lower urinary tract reconstruction who have no obstetric or medical contraindications, except for some particular cases of bladder exstrophy.	No detailed risk of bias assessment reported for the included studies The authors declare that they have no conflicts of interest. Funding: no information given	3 RoB: low



					<ul style="list-style-type: none"> • Delivery planned in an expert center • Urologist informed and present during delivery • Artificial urinary sphincter deactivated, Foley catheter placed in uretra or/and ostomies before delivery or incision <p><u>C-section:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematic planned at 37 weeks of gestation with Urologist • Use of diathermy in case of artificial urinary sphincter • Median laparotomy, no Pfannenstiel, consider high uterine incision vs low transverse • Perform leak test before parietal closure 			
Primärstudien								
Quiroz, 2021 [57]	Retrospective case series Median follow-up: 26 y (IQR 1-48 mo)	This work reports on female patients with exstrophy-epispadie complex who	n=37 women with exstrophy-epispadie complex Mean age: 35.5 y (1-48 y)	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancies • miscarriages • urological, gynecological and obstetric 	Pregnancies (n=17) Spontaneous: 88.2% (15/17)	Exstrophy-epispadie complex patients can achieve spontaneous pregnancies but have an increased risk of miscarriage. For	Recruitment process, study population and inclusion criteria were not described in detail	4 RoB: 14/20



	Spain	<p>achieved pregnancies and was followed up at our Functional High-Risk Pregnancy Unit with the aims of establishing the characteristics of pregnancy and determining whether exstrophy-epispadie complex patients are at higher risk of spontaneous abortion and complications.</p>		<p>complications</p> <ul style="list-style-type: none"> impaired renal function newborn characteristics <p>postpartum urogynecological complications</p>	<p>In vitro fertilization: 11.8% (2/17)</p> <p>Live birth: 58.8% (10/17)</p> <p>Spontaneous abortions: 41.2% (7/17)</p> <p>50% reached term, the shortest gestation time in the preterm group being 33 weeks.</p> <p>Complications (overall)</p> <p>Urinary tract infections: 8/17 (46%)</p> <p>Intestinal occlusion: 12% (2/17)</p> <p>Uterocutaneous fistula: 12% (1/17)</p> <p>Complications (successful pregnancies)</p> <p>Urinary tract infections: 70% (7/10)</p> <p>Urinary sepsis: 10% (1/10)</p> <p>No intraoperative injuries of the urinary or gastrointestinal system occurred, nor were there any instances of damage to the</p>	<p>this reason, monitoring and control by a specialized and integrated multidisciplinary team is required to minimize complications</p>	<p>None of the authors has conflicts of interest.</p> <p>No subsidy or financial aid was received.</p>	
--	-------	--	--	--	--	---	--	--



					structures that made up the urinary diversions Postpartum complications Genital prolapses: 62.5% (5/8) Continent diversion and dry in follow-up: 85.7% (7/8) Newborns No exstrophy-epispadie complex or any other type of malformation.			
Sinatti, 2021 [58]	Retrospective case series 1990-2019 Median follow-up: 260 mo (IQR 241-328 mo) Belgium	The primary aim of this study is to evaluate long-term sexual outcomes in exstrophy-epispadias complex patients and the secondary endpoint is to assess long-term continence.	n=29 patients with exstrophy-epispadias complex Female: 13.8% (4/29) Male: 86.2% (25/29) Median age: 21 y (20-27)	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy and delivery 	Women (n=4) <ul style="list-style-type: none"> • two (67%) women who were trying to conceive children succeeded in doing so (100%) • one woman conceiving twice and the other conceiving C-section was recommended 	<i>No conclusion regarding delivery</i>	The authors report no conflict of interests. This research was funded by Research Fund for Pediatric Urology 'Gianni Eggermont fonds ter bevordering van de kinderurologie'.	4 RoB: 20/20
Canalichio, 2020 [59]	Retrospective case series 2018-2019 Worldwide	The aim of the study was to assess long-term patient-reported sexual, reproductive and continence outcomes.	n=130 women with bladder exstrophy Median age: 30 y (26-41 y)	<ul style="list-style-type: none"> • Urinary • Reproductive & gynecological outcomes • Sexual 	Pregnancy Outcomes Miscarriage: 34% (34/100) Therapeutic/elective abortion: 7% (7/100) Preterm vaginal delivery: 3% (3/100)	<i>No conclusion regarding delivery</i>	Patient recruitment via social media, anonymous and self-reported outcomes, no statistical analysis	4 RoB: 10/20



					Preterm delivery by cesarean: 19% (19/100) Term vaginal delivery: 2% (2/100) Term delivery by cesarean: 35% (35/100) Cesarean complications: 15.9% (10/63)		The authors report no conflict of interests. Funding: None	
Mallmann, 2019 [60]	Retrospective case series 2004-2018 Germany	We report on a series of 12 cases with classic bladder exstrophy diagnosed prenatally and illustrate the spectrum of prenatal ultrasound findings with comparison to prior published reports on this entity.	n= 12 fetuses with classic bladder exstrophy Male: 8/12 Average maternal age: 30 y Median diagnosis: 24+5 weeks of gestation	<ul style="list-style-type: none"> • prenatal course • postnatal outcome 	Mode of delivery 1/12 termination of pregnancy 9/11 caesarean section 2/11 vaginal birth <ul style="list-style-type: none"> • 11/12 fetuses were live born and received reconstructive surgery. Prenatally diagnosed malformations were confirmed in all children. 	<i>No conclusion regarding delivery</i>	no statistical analysis The authors declare that they have no conflict of interest. no information about funding	4 RoB: 14/20
Ebert, 2017 [61]	Prospective cohort study 2009-2014 Germany	The aim of this study was to evaluate the sexual function in adult females with exstrophy-epispadias-complex using the German valuated Female Sexual Function Index.	n=21 females <ul style="list-style-type: none"> • 11 bladder exstrophy • 4 cloacal exstrophy • 3 epispadias Age: 26 ± 5.1 y	<ul style="list-style-type: none"> • Functional outcome • Sexuality and pregnancy • Female Sexual Function Index 	Sexuality and pregnancy Delivered one baby: 14% (3/21) <ul style="list-style-type: none"> • one female reported 3 pregnancies, including 1 abortion All children: born by planned caesarean sections (50% took place with	<i>No conclusion regarding delivery</i>	Congenital anomaly of 3 females not reported, patient recruitment via self-help organizations, self-reported outcomes The authors report no conflict of interests.	3 RoB: 5/9



					attendance of a urologist)		research grant (01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009e2012. Statistical calculations are supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013e2015), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015e2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1)	
Dap, 2017 [62]	Retrospective case reports 2000-2016 France	Pregnancy outcomes among patients with prior bladder exstrophy.	n= 3 female patients who had bladder exstrophy diagnosed at birth and who presented with a pregnancy Age: 22-31 y	• Pregnancy outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Three Patients with 6 spontaneous pregnancies • 6/6 Cesarean sectio Patient 1: <ul style="list-style-type: none"> • Planned cesarean • Postpartum period: no adverse events Patient 2: First child:	Based on the results of the present study, it is suggested that women with bladder exstrophy can have a healthy reproductive life. Based on the guidelines proposed by Dy et al., close monitoring of serum creatinine, renal function, ultrasonography, and urine culture is necessary. Cesarean	Study aim not clearly defined, not described if all eligible patients were included, no statistical analysis The authors report no conflict of interests. Funding: no information given	4 RoB: 12/20



					<ul style="list-style-type: none"> • Emergency cesarean delivery owing to preterm labor • Postpartum period: Urinary incontinence <p><u>Second & third child</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Planned cesarean • Postpartum period: no adverse events <p>Patient 3: <u>First child:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Planned cesarean • Postpartum period: no adverse events <p><u>Second child</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Planned cesarean <p>Postpartum period: Artificial sphincter infection</p>	delivery should be planned and a surgeon with good knowledge of this particular anatomy should be present.		
Ebert, 2011 [63]	Prospective case reports Germany	We reported our operative experience and management during pregnancy in two BEEC patients after urinary diversion and complex functional reconstruction.	n=2 BEEC patients after urinary diversion and complex functional reconstruction Age: 26 and 17 y	• Operative delivery	<p>Case 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary section • no postoperative complications <p>Case 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • secondary section due to ongoing labor • no postoperative complications 	Though care should be intense in pregnant BEEC individuals, patients should not be discouraged to have own children. To facilitate successful pregnancy outcome operative delivery should be done as a interdisciplinary	<p>Patient recruitment not clearly described, no statistical analysis</p> <p>All authors state no financial support and no conflict of interest.</p> <p>supported by a research grant from the</p>	4 RoB: 15/20



						team work and emergency situations should be avoided by meticulous planning and counseling of the BEEC patients.	German Federal Ministry of Education and Research (Deutsches Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).	
Volkmer, 2002 [64]	Case reports 1995-2000 Germany	Pregnancy in women with ureterosigmoidostomy is a rare condition that differs in many ways from pregnancies in women with other forms of urinary diversion.	n=3 bladder exstrophy patients with ureterosigmoidostomy Age: 20-36 y	• Pregnancy and delivery	Delivery • 75% (3/4) cesarean section • 25% (1/4) vaginal Postpartum complications None Neonatal complications None	According to published reports, cesarean section is recommended in patients with former bladder exstrophy to reduce the risk of prolapse of the uterus and damage to the anal sphincter from episiotomy.	no statistical analysis performed no information about conflict of interest and funding	4 RoB: 16/20
Mantel, 2001 [65]	Case reports	Three young patients, who had bladder exstrophy, and wanted to have children, were followed-up over a period of more than 10 years.	n=3 bladder exstrophy patients Patients born between 1964 and 1967	• Pregnancy and delivery	Case 1 • spontaneous rupture of the membranes occurred at 35 weeks of gestation • cesarean section in emergency Case 2 • 36 weeks of gestation, she presented with a spontaneous labor, a rupture of the membranes,	Beyond a low fertility and a high rate of miscarriages, these pregnancies are exposed to several complications, such as premature labor, pyelonephritis, and most of all the aggravation of a prolapse. A planned cesarean section appears to be justified, in order to preserve urinary continence, often achieved after many previous surgeries.	Patient recruitment was not described, no statistical analysis was performed no information about conflict of interest and funding	4 RoB: 13/20



					and a fetus in a transverse position • cesarean section in emergency Case 3 not been able to become pregnant			
Skari, 1998 [66]	Retrospective case series 1995-1996	The aim of the present study was to examine the sensitivity of prenatal ultrasound diagnosis in neonates referred for surgery, and to test whether a prenatal versus postnatal diagnosis influenced mode of delivery and neonatal outcome of these infants.	n=36 neonates • congenital diaphragmatic hernia (n=8) • abdominal wall defects (n=12) • bladder exstrophy (n=3) • meningocele (n=13)	<ul style="list-style-type: none"> • sensitivity of ultrasound diagnosis • neonatal outcome of these infants • mode of delivery 	Bladder exstrophy <u>Proportion of cesarean deliveries</u> Prenatal diagnosis: 0 Postnatal diagnosis: 0/3	None of our three bladder exstrophy patients were diagnosed prenatally.	no information about patient characteristics, data were collected retrospectively from the referring hospitals and from a semi-structured interview with the mother, no statistical analysis no information about conflict of interest supported by grants from Dr. Alexander Malthe's Foundation and The Norwegian Research Council	4 RoB: 12/20
Schumacher, 1997 [67]	Case reports Germany	We report on our experience with pregnancies and deliveries in patients with a continent ileocecal reservoir with catheterizable	n=6 women mean age 26.8 y • 4 bladder exstrophy • 1 meningocele • 1 urogenital sinus Mean age: 26.8 y (18-33 y)	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy and delivery 	7/7 cesarean section • 1 elective • 6 chosen due to a breech presentation of the child	In women with Mainz pouch urinary diversion there appears to be no contraindication to pregnancy, while other forms of continent diversion	Patient recruitment was not described, no statistical analysis was performed no information about conflict of	4 RoB: 12/20



		stoma (Mainz pouch).			7/7 healthy children without congenital abnormalities Pregnancy Complications • 3/5 none complications • 2/5 Bilateral dilatation	await further evaluation. Urologists and obstetricians should be aware of the potential complications of this high risk pregnancy and delivery, and their interdisciplinary cooperation is essential for successful outcome.	interest and funding	
Stein, 1996 [68]	Retrospective case series 1968-1994 Mean follow-up: 16.7 y (0.2-35 y) Germany	The social integration of patients after urinary diversion, as well as their sexual behaviour and fertility, were of primary interest to this retrospective study.	n=115 patients • 95 patients with bladder exstrophy • 20 with incontinent epispadias Age at delivery: 18-32 y	• Sexual behaviour and fertility • Continence	5 women delivered 7 children • 2/5 fixation of the uterus 7/7 cesarean section Complications 6/7 none 1/7 mild upper tract dilatation and uterine prolapse	<i>No conclusion regarding delivery</i>	Patient characteristics were not described in detail, no statistical analysis was performed no information about conflict of interest and funding	4 RoB: 12/20
Kennedy, 1993 [69]	Case reports 1985-1992 USA	Pregnancy after orthotopic continent urinary diversion	n=4 bladder exstrophy Age: 19-22 y	• Pregnancy and delivery	4/4 cesarean section • 1/4 emergency sectio (secondary to ruptured membranes with the onset of premature labor) • 1/4 performed semielectively before term because • of severe cervical prolapse and	Women of childbearing age who have an orthotopically placed urinary reservoir are able to conceive and deliver healthy children free of congenital abnormalities. The current experience with four of these patients suggests that close monitoring by a high-risk obstetrician and	Study aim was not clearly described, no statistical analysis no information about conflict of interest and funding	4 RoB: 15/20



					<p>unilateral leg edema</p> <p>Postpartum complication 3/4 severe cervical prolapse persisting six months after delivery or greater and will require uterine reparative operation</p>	<p>urologist is essential for a successful gestation and delivery. Consequently, pregnancy is not contraindicated with orthotopic continent urinary diversion.</p>		
<p>Krisiloff, 1987 [70]</p>	<p>Case series</p>	<p>Our purpose is to clarify these aspects of the problem by recounting our clinical experiences to enable physicians to provide better-informed patient care to these women.</p>	<p>n=28 women with bladder exstrophy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy 	<p>7 pregnancies with 5 successful deliveries</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 abortions (spontaneous and therapeutic because of feared complications) • 4 spontaneous vaginal deliveries • 1 cesarean section because of fetal distress <p>Complications 3/5 breech deliveries 6/7 cervical and uterine prolapse 6/7 chronic urinary tract infections</p> <p>Children healthy without exstrophy or major congenital anomalies</p>	<p><i>No conclusion regarding delivery</i></p>	<p>No information about patient recruitment and patient characteristics, no statistical analysis</p> <p>no information about conflict of interest and funding</p>	<p>4</p> <p>RoB: 8/20</p>



Blakely, 1981 [71]	Case report 1946-1979 United Kingdom	It is with the obstetric and gynaecological problems of these patients that this paper is concerned.	n=16 women • 14 bladder exstrophy • 2 epispadias	<ul style="list-style-type: none"> • Obstetrics • Gynaecological problems 	5 women delivered 8 children by Caesarean section It is recommended that the decision between lower segment and classical section be made at operation.	The successful surgical repair of prolapse will make further pregnancy unwise, even though Caesarean section is used for delivery.	unclear if data collection was prospective or retrospective, no statistical analysis no information about conflict of interest and funding	4 RoB: 14/20
-----------------------	--	--	--	---	--	--	---	------------------------



Schlüsselfrage

Welche Untersuchungen sollten postnatal erfolgen?

Keine Evidenztafel erstellt, da keine Evidenz zugeordnet werden konnte.



5. AG Therapie

Schlüsselfrage									
Ist ein Blasenverschluss in den ersten 48-72 Stunden notwendig?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Morrill, 2023 [72]	Retrospektive cohort study 1990-2020	The authors aim to compare single institutional 30-day complication rates between delayed and neonatal closure of classic bladder exstrophy.	n=145 exstrophy-epispadias patients <u>Median age</u> Neonatal: 3 days (2-6 days) delayed: 202 days (111-305) <u>Male</u> Neonatal: 63/95 (66%) delayed: 41/50 (82%)	neonatal closure n=95	delayed closure n=50	30-day postoperative complication rate <u>Any complication</u> neonatal: 46/95 (48.4%) delayed: 29/50 (58%) p=0.298 <u>Complication without transfusion</u> neonatal: 33/95 (34.7%) delayed: 13/50 (26%) p=0.349 <u>Clavien I-II complications</u> neonatal: 40/95 (42.1%) delayed: 27/50 (54%) p=0.292 <u>Clavien III complications</u> neonatal: 7/95 (7.4%) delayed: 1/50 (2%)	The majority of the complications associated with delayed closure are a low Clavien-Dindo grade and easily managed during the postoperative inpatient hospital stay. Families should be counseled about the possibility of minor, conservatively managed complications and likelihood of a blood transfusion with osteotomy.	cohorts were different regarding the numbers of osteotomy The authors have no financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work. The Kwok Family Foundation of Hong Kong support the exstrophy database and laboratory research. <i>Studie wurde nach dem Suchzeitraum veröffentlicht, aber aufgrund</i>	3 RoB: 8/9



						p=0.263 <u>Clavien IV complications</u> neonatal: 3/95 (3.2%) delayed: 1/50 (2%) p=1		<i>der relevanten Ergebnisse durch die Experten hinzugefügt</i>	
Chalfant, 2022 [73]	Retrospective cohort study 2012-2019 USA Follow-up is limited to 30 days	The primary aim of this study was to determine complication rates in the classic bladder exstrophy population for bladder closure and advanced urologic reconstruction in national studies compared to single-institutional studies.	n=302 classic bladder exstrophy patients Bladder closure cohort (n=152) <u>Median age in days</u> early: 3 (IQR 2-5) delayed: 143 (IQR 52-143) <u>Male</u> early: 12/28 (42.9%) delayed: 74/124 (59.7%)	early bladder closure n=28	delayed bladder closure n=124	Operation time early: 275 min (213-352) delayed: 428 min (339-508) Osteotomy early: 7/28 (25%) delayed: 60/124 (48.3%) 30-day complications rate • for bladder closure: 30.3% • for advanced urological reconstruction: 24% • No significant differences between readmission, reoperation, cardiac arrest requiring cardiopulmonary resuscitation, wound disruption, organ/space surgical site infection, systematic sepsis,	Classic bladder exstrophy surgeries carry a higher risk of complications than is generally reported. Infectious complications occur >10% of the time in both bladder closure and advanced urologic reconstruction and should be the source of additional study given the inverse relationship infections pose to surgical success in classic bladder exstrophy patients. These data suggest that reported classic bladder exstrophy complication data may be underrepresented in the literature.	Short follow-up time No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9



						<p>unplanned reintubation, progressive renal insufficiency, superficial incisional surgical site infection, urinary tract infection and deep incisional surgical site infection</p> <p><u>Bleeding/Transfusions</u> early: 5/28 (17.9%) delayed: 81/124 (65.3)</p>			
<p>Khandge, 2021 [74]</p>	<p>Retrospective cohort study 1975-2019 USA</p>	<p>The authors hypothesize that pelvic osteotomy during exstrophy closure may be performed safely in newborns with few perioperative or post-operative negative sequelae.</p>	<p>n=286 patients with classic bladder exstrophy</p> <p>Male: 204/286 (71.3%)</p> <p><u>Median age</u> Newborn: 3 (0-28) days Delayed: 198 (30-2893) days</p>	<p>Newborn closure (≤ 28 days of life) n=186</p>	<p>Delayed Closure (> 28 days of life) n=100</p>	<p>Surgical success rates Newborn: 68.3% (127/186) Delayed: 88.0% (88/100)</p> <p>Bladder dehiscence Newborn: 12.4% (23/186) Delayed: 3.0% (3/100)</p> <p>Blood transfusion rates Newborn: 37.7% (26/69) Delayed: 42.6% (29/68) p=0.68</p>	<p>While current trends have moved toward delayed primary closures, there remains a role for osteotomy during exstrophy closure in select newborn patients and can be performed safely with few complications.</p>	<p>Insufficient information about the osteotomy groups (numbers, comparability), no consistent reporting of p-values, no follow-up reported</p> <p>The authors have no conflict of interest declared.</p> <p>The Kwok Family Foundation of Hong Kong supports the</p>	<p>3 RoB: 6/9</p>



						Orthopedic complications Newborn: 3 (2.4%) Delayed: 2 (2.3%)		exstrophy database and laboratory research.	
Bueno-Jimenez, 2020 [75]	Retrospective cohort study 2001-2018 Spain <u>Mean follow-up</u> early: 9 y delayed: 1 y	To analyze short-term results in male patients with bladder exstrophy undergoing delayed primary closure and compare them with early bladder closure as part of staged repair in our healthcare facility.	n=19 male patients BEEC Patients with malformations such as cloacal exstrophy or exstrophy variants were excluded. <u>Mean age</u> early: 25 h delayed: 58 days	early bladder closure n=13	delayed bladder closure n=6	Closure success early: 11/13 (85%) delayed: 6/6 (100%) Complications <u>Transient hydronephrosis (< 6 m)</u> early: 3/13 (23%) delayed: 2/6 (33%) <u>Maintained hydronephrosis (> 6 m)</u> early: 1/13 (8%) delayed: 1/6 (17%) <u>Repetition urinary tract infections</u> early: 5/13 (38%) delayed: 3/6 (50%)	Delayed primary reconstruction is safe as it allows for closure success without increasing complications as compared to staged repair. A long-term follow-up is required to assess urinary continence, esthetic results, and genital functionality.	small number of patients and a long-term follow-up period, especially in delayed closure patients No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9
Wu, 2020 [76]	Retrospective cohort study <u>Median follow-up</u> early: 8.00 y (1.85 -24.7 y) delayed: 6.5 y (2.24-16.8 y)	To examine consecutive bladder capacities in classic bladder exstrophy patients who had primary closures at differing ages and determine whether there is an optimal age for closure, with reference to bladder capacity.	n=166 classic bladder exstrophy patients <u>Male</u> early: 70.3% delayed: 85.7% <u>Median age at closure</u>	early bladder closure n=128	delayed bladder closure n=38	Bladder capacity first three bladder capacity measurements, the delayed group demonstrated lower bladder capacities than the	All patients in the delayed bladder closure group demonstrated a decline in bladder capacity compared to the control neonatal closure group, with significant differences in the 2nd and 4 th quartiles. Thus, closing the bladder prior to	patient recruitment was not clearly described, osteotomy was used more frequently in the delayed group, no information about loss to follow-up	3 RoB: 6/9



			early: 3.32 days (SD 4.03) delayed: 261 days (SD 260)			neonatal group (65 cc vs 43.5 cc, $p < 0.01$; 90.5 cc vs 62.0 cc, $p < 0.01$; 101 cc vs 80.0 cc, $p < 0.01$) Age at acquisition of capacity measurements no differences between the two groups Linear mixed effects model showed significantly decreased total bladder capacity in delayed closure compared to neonates. The 2nd and 4th quartile groups had the most significant decreases in capacity.	nine months of age is recommended.	The authors have no financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work. This study had no funding source.	
Inouye, 2018 [77]	Retrospective cohort study since 1975 USA	Even with contemporary management, patients still have failed primary closures. We sought to understand the role of training, surgical technique, and their impacts on outcomes of CBE closure.	n=722 patients with classic bladder exstrophy Male: 506/722 (70.2%)	early bladder closure n=559	<ul style="list-style-type: none"> • delayed bladder closure n=111 • unknown n=51 	Successful vs. failed closure (bivariate analysis) <ul style="list-style-type: none"> • early: 352/559 vs. 207/559 • delayed: 89/111 vs. 22/111 • Unknown: 35/51 vs. 16/51 $p=0.002$	We found that early time of closure, closure by an adult urologist or pediatric surgeon, closure by CPRE method, not having a concomitant osteotomy, and immobilization with spica cast or mummy wrap were associated with increased odds of failed primary closure.	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up) Funding: This study had no external funding source.	3 RoB: 6/9



						Multivariable logistic regression analysis (adjusted) <ul style="list-style-type: none"> • delayed: Reference • early: 1.56 (0.85-2.88), p=0.15 • Unknown: 0.42, 95% CI: 0.17-1.01, p=0.54 		Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.	
Ferrara, 2014 [78]	Retrospective cohort study 2000-2012 United Kingdom	This study aims to define the consequence of delayed exstrophy repair on bladder growth in bladder exstrophy patients who underwent routine delayed exstrophy repair, compared with those who underwent immediate postnatal reconstruction.	n=45 patients with bladder exstrophy Male: 25/45 <u>Mean age at cystogram</u> neonatal: 21.9 mo (SD 9.1 mo) delayed: 20 mo (SD 8.3 mo)	neonatal bladder closure n=21	elective delayed exstrophy repair n=24	Mean bladder volumes (1 y) neonatal: 72.85 (SD 28.5) ml delayed: 72.87 (SD 34.9) ml p=0.99 Vesico-ureteric reflux (1 y) neonatal: 10/21 delayed: 5/21	In the authors' experience, delayed exstrophy repair does not reduce the subsequent bladder capacities compared with neonatal exstrophy closure.	historical control group (neonatal closure: 2000-2005 vs. delayed: 2006-2012), relatively short follow-up The authors declared no conflict of interest No funding received.	4 RoB: 7/9
Baradaran, 2012 [79]	Retrospective cohort study 1970-2006 USA <u>Median follow-up</u> • early: 10.7 y (1.5-24 y) • normal template:	We examined longitudinal growth of the bladder in children who underwent delayed primary closure of bladder exstrophy due to either a small bladder template or a delayed referral, and compared bladder growth in these patients to children undergoing neonatal primary closure.	n=115 patients with classic bladder exstrophy <u>Median age at closure</u> • early: 2 days (0-27 days) • normal template: 172 days (31-676 days)	early bladder closure n=82	delayed bladder closure (more than 30 days) n=33 • small template (n=18) • normal template (n=15)	Bladder capacity no significant differences in year 1, 3 and 4 <u>2 Years (early vs. delayed)</u> • early: 110 ml (27-260 ml) • normal template: 50 ml (40-65 ml) p=0.01	Delayed primary repair of exstrophy does not compromise the rate of bladder growth. However, children born with smaller templates will have overall smaller capacities and are less likely to undergo bladder neck reconstruction.	significantly different follow-up times, high loss to follow-up in the normal template group (40%) No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 7/9



	10.8 y (4.2-28 y) • small template: 4.2 y (1.2-13.6 y)		• small template: 305 days (86-981 days) <u>Male</u> early: 58/82 delayed: 28/33			• small template: 45 ml (15-157 ml) p=0.02 <u>5 Years (early vs. delayed)</u> • early: 100 ml (37-250 ml) • normal template: 104 ml (47-145 ml) p=0.33 • small template: 70 ml (33-175 ml) p=0.04 <u>6 Years (early vs. delayed)</u> • early: 116 ml (64-400 ml) • normal template: 88 ml (70-144 ml) p=0.4 • small template: 58 ml (40-80 ml) p=0.03			
Connor, 1989 [80]	Retrospective cohort study 1945-1985 USA Follow-up 2-35 y	Our series spans 40 y during which the principles of modern treatment of bladder exstrophy were formulated and attempts to identify those procedures that have consistently proved successful in the management of this condition.	n=137 patients with classic bladder closure and primary closure <u>Sex</u> Male: 140/207 (68%) Patient age at initial presentation: 1 day-35 y	early primary closure with bladder neck closure n=40	delayed primary closure without staged reconstruction n=97	Continence <u>early closure</u> • 25/40 (62%) had an excellent result • 8/40 (20%) had a good result • 7/40 (17%) required urinary diversion • 82% of the patients achieved continence, of these 16 patients must perform clean	Based on our results and those of others we conclude that the most successful operation for bladder exstrophy is primary closure within the first 72 hours of life followed by staged reconstruction of the bladder neck.	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), continence status not always reported, unclear who measures the continence No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 5/9



						<p>intermittent catheterization</p> <p><u>delayed closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5/97 (5.1%) had excellent continence • 10/97 (10.3%) had a good result • 20/97 (20.6%) had a poor result • 62/97 (64%) totally incontinent and were managed by an external collecting device <p>Complications</p> <p><u>early closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/40 (15%) had some degree of upper tract deterioration (2/6 required subsequent operative intervention) <p><u>delayed closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 patients (26%) had upper tract deterioration, • 15 patients needed an operative intervention due to reflux or outlet obstruction 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



<p>Husmann, 1989 [81]</p>	<p>Cohort study 1964-1989 Canada Minimum follow up: 5 y</p>	<p>To determine what factors could affect the success of initial bladder closure in classical bladder exstrophy.</p>	<p>n=80 patients with classical bladder exstrophy</p>	<p>Closed with iliac osteotomy n=51</p>	<p>Closed without iliac osteotomy n=29</p>	<p>Closed with iliac osteotomy <u><72 h after birth (n=15)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 13% • requiring augmentation: 6% • continent: 73% <p><u>3-30 days (n=12)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 66% <p><u>31 days to 1 y (n=14)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 14% • requiring augmentation: 14% • continent: 71% <p><u>> 1 y (n=10)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 40% • continent: 60% <p>Closed without iliac osteotomy <u><72 h after birth (n=19)</u></p>	<p>To improve the results in staged bladder reconstruction we recommend use of perioperative antibiotics, adequate postoperative nutritional support to aid in wound healing, closure when the neonate is less than 72 h old if no iliac osteotomy is to be performed, immediate treatment of gastric distension by nasogastric drainage, secure fixation of all urinary diversion catheters with tubes exiting through the suprapubic region and careful preoperative assessment in individuals with a history of delayed closure to confirm the presence of an adequate bladder capacity.</p>	<p>comparability of cohorts unclear No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>3 RoB: 8/9</p>
-------------------------------	---	--	---	---	--	--	---	---	---------------------------



						<ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 5% • continent: 84% <p><u>3-30 days (n=6)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 16% <p><u>31 days to 1 y (n=4)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 0% • requiring augmentation: 0% • continent: 0% <p>Bladder dehiscence</p> <ul style="list-style-type: none"> • No statistical correlation could be found among the development of bladder dehiscence, age of the child at bladder closure or the performance of iliac osteotomy (p >0.5) • Individuals undergoing delayed bladder closure without 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>iliac osteotomy had no notable difference in the incidence of bladder dehiscence</p> <p>Bladder augmentation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10% of the individuals whose bladder was closed before they were 1 year old required augmentation compared to 40% whose bladder was closed after that age ($p < 0.02$) <p>Continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • in neonates whose bladder was closed before 72 h after birth the continence is not affected by the performance of iliac osteotomy ($p > 0.5$) • delayed bladder closure without iliac osteotomy had a statistically significant difference in the ability to gain urinary 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<p>continence (p <0.01)</p> <ul style="list-style-type: none"> patients excluded who underwent closure without iliac osteotomy after they were 72 h old no statistical difference in individuals undergoing early versus delayed closure (p >0.5) 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



Schlüsselfrage									
Ist eine intra- und postoperative Regionalanästhesie sinnvoll?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Bueno-Jimenez, 2020 [75]	Cohort study 2001-2018 Spain <u>Mean follow-up</u> early: 9 y delayed: 1 y	To analyze short-term results in male patients with bladder exstrophy undergoing delayed primary closure and compare them with early bladder closure as part of staged repair in our healthcare facility.	n=19 male patients BEEC Patients with malformations such as cloacal exstrophy or exstrophy variants were excluded. <u>Mean age</u> early: 25 h delayed: 58 days	early bladder closure (n=13)	delayed bladder closure (n=6)	Closure success early: 11/13 (85%) delayed: 6/6 (100%) Postoperative management protocols <u>Postoperative anesthetic strategy</u> • early: Intubation with muscle relaxation for 5 days • delayed: Extubation; Control of analgesia with epidural catheter	Delayed closure can prove advantageous as it avoids general anesthesia at a time when the newborn is still physiologically immature, and also makes immediate post-birth mother-child separation unnecessary.	small number of patients and a long-term follow-up period, especially in delayed closure patients No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9
Ebert, 2020 [82]	Cohort study 2009-2016 Germany	To evaluate the impact of reconstructive strategies and postoperative management on short- and long-term surgical outcome and complications of classical bladder exstrophy patients' comprehensive data of the multicenter German-wide Network for Congenital Uro-Rectal	Prospective cohort n=34 babies with classical bladder exstrophy Median age: 3 mo (IQR 2-4 mo) <u>Sex</u> Female: 10/34 (29%) Male: 24/34 (71%)	Staged approach • n=23 (prospective cohort) • n=60 (cross-sectional cohort)	Single-stage approach • n=11 (prospective cohort) • n=53 (cross-sectional cohort)	Peridural catheter <u>Prospective cohort</u> • Staged approach (n=23) yes: 18 (64%) no: 3 (29%) missing data: 2 (7%) • Single-stage approach (n=11) yes: 2 (33%) no: 5 (40%) missing data: 5 (40%) p=0.009 <u>Cross-sectional cohort</u> • Staged approach (n=60)	Only peridural catheters were inserted nearly twice as often in staged than in single-stage approaches in the prospectively observed group. When comparing both patient groups in general, a significantly higher frequency of peridural catheters was found in the prospectively observed than in	patient characteristics of both groups (staged approach and single-stage approach) are not separately described, no information on the length of follow-up supported by a research Grant (01GM08107) from the German Federal	3 RoB: 6/9



		malformations (CURE-Net) were analyzed.	<p>Cross-sectional cohort n=113 patients with classical bladder exstrophy</p> <p>Median age: 12 y (IQR 6-21 y)</p> <p><u>Sex</u> Female: 39/113 (35%) Male: 74/113 (65%)</p>			<p>yes: 22 (39%) no: 30 (43%) missing data: 8 (19%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single-stage approach (n=53) yes: 20 (37%) no: 23 (41%) missing data: 10 (22%) p=0.84 <p><u>Stratification for sex</u> No differences: • peridural catheters use (p=0.55)</p>	the cross-sectional cohort (p = 0.017).	<p>Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009-2012. Statistical calculations were supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013-2016), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015-2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1). http://www.cure-net.de.</p>	
Martin, 2019 [83]	Cohort study 2011-2014 USA	We reviewed our experience with infants undergoing major abdominal surgery to determine if epidural catheter use decreased anesthetic and opioid exposure and improved postoperative analgesia.	<p>n=82 infants undergoing major abdominal surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy repair (n=9) • ureteral reimplantation (n=8) • Laparotomy exploratory (n=65) 	Epidural anesthesia n=47	no epidural anesthesia n=35	<p>Bladder exstrophy repair epidural anesthesia: 9/9 no epidural anesthesia: 0/9</p> <p>Ureteral reimplantation epidural anesthesia: 8/8 no epidural anesthesia: 0/8</p> <p>Laparotomy</p>	Placement of epidural catheters in infants undergoing major abdominal surgery is associated with decreased long-acting opioid requirements intraoperatively. Epidural placement does not preclude opioid exposure however, as opioids may be administered for	<p>no information about sex, patients with epidural use are older, length of follow-up not described</p> <p>Funding for data management and statistical analysis was provided by the Seattle Children's</p>	3 RoB: 6/9



			<p><u>Median age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • epidural anesthesia : 62.0 (IQR 6.0, 177.0) • no epidural anesthesia : 5.0 (IQR 2.0, 55.0) 			<p>epidural anesthesia: 30/65 no epidural anesthesia: 35/65</p> <p>Overall <u>Mean intraoperative ET sevoflurane concentration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • epidural anesthesia: 1.7 (SD 0.6) • no epidural anesthesia: 1.5 (SD 0.6) <p>P = 0.037</p> <p><u>Median intraoperative ET sevoflurane concentration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • epidural anesthesia: 1.7 (IQR 1.3, 2.93) • no epidural anesthesia: 1.6 (IQR 1.0, 1.8) <p>P = 0.049</p> <p><u>Mean Fentanyl dose (mcg/kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • epidural anesthesia: 3.3 (SD 4.3) • no epidural anesthesia: 6.2 (SD 7.8) <p>P = 0.033</p> <p><u>Median Fentanyl dose (mcg/kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • epidural anesthesia: 2.6 mcg/kg (IQR 0,4.5) • no epidural anesthesia: 3.3 mcg/kg (IQR 2.4,5.8) <p>P = 0.019</p>	<p>indications other than nociceptive pain in the difficult-to-assess postoperative infant.</p>	<p>Hospital Faculty Research Support Award, Center for Clinical and Translational Research.</p> <p>Adrian Bosenberg is a section editor of this journal (Pediatric Anesthesia). He was not involved in the peer review of this paper.</p> <p>Mixed patient population</p>	
--	--	--	--	--	--	---	---	---	--



						<p>Morphine use</p> <ul style="list-style-type: none"> epidural anesthesia: 3 (6%) no epidural anesthesia: 9 (26%) <p>No Morphine use</p> <ul style="list-style-type: none"> epidural anesthesia: 44 (94%) no epidural anesthesia: 26 (74%) <p>P = 0.014</p> <p>Epidural anesthesia Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> no major complications most common: leaking (8/47, 17%), inadequate blockade (8/47, 17%) <p>Duration</p> <p>ranged from 0 to 5 days postoperatively (50% of infant epidurals removed by postoperative day 3)</p>			
Okonkwo, 2019 [84]	Cohort study 2007-2016 United Kingdom	This review aims to evaluate the efficacy and complication rate associated with continuous caudal epidural analgesia in the management of infants presenting for the delayed primary repair of isolated bladder exstrophy and to	n=42 classic bladder exstrophy undergoing delayed primary closure Male: 32/42 <u>Age</u> epidural: 5.6 mo (1.5-11.5 mo)	isolated caudal epidurals catheters n=27	caudal epidurals supplemented by intravenous opioids n=15	<p>Overall pain score (day one + day two)</p> <p>isolated: 18 (0-67) opioid: 53 (11-76) p=0.008</p> <p>Day one total pain score</p> <p>isolated: 8 (0-50) opioid: 15 (0-110) p=0.47</p> <p>Day two total pain score</p>	Early feeding (within the first 12 h) in delayed bladder exstrophy repair is likely to improve patient comfort and consolability without increasing the incidence of gastrointestinal complications.	patient recruitment not clearly described, length of follow-up unclear This study was supported by departmental funds. No additional external funding was utilized.	3 RoB: 7/9



		discuss the impact of early feeding in patients in this group.	opioid: 6.2 mo (2.1-17 mo)			isolated: 32 (0-117) opioid: 65 (11-172) p=0.014 Complications <u>Pruritis requiring treatment</u> isolated: 0 opioid: 25% (95% CI: 5-57) p=0.026 <u>Nausea and vomiting requiring intervention</u> isolated: 8% (95% CI: 1-25) opioid: 25% (95% CI: 5-57) p=0.3 No ileus and aspiration requiring interventions in both groups.	Intravenous opioid may be associated with increased postoperative complications that may influence perioperative outcomes.	No conflict of interest declared.	
Rubenwolf, 2011 [85]	Cohort study 2003-2010 Deutschland	Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die lumbale PDA im Hinblick auf ihre Durchführung, Effizienz, Sicherheit und mögliche Vorzüge gegenüber der rein systemischen perioperativen Analgesie zu analysieren.	n=21 Säuglinge mit kongenitale m Blasenektrophie-/Epispadiekomplex <u>Alter</u> • mit PDA: 0,25 (SD 0,17-0,38) • ohne PDA: 0,23 (SD 0,16-0,4)	Gruppe mit PDA n=15	Gruppe ohne PDA n=6	Krankenhausaufenthalt • mit PDA: 25 Tage (Spanne 21-38) • ohne PDA: 28 Tage (Spanne 24-30) Operationsdauer • mit PDA: 342 min (Spanne 240-440) • ohne PDA: 333 min (Spanne 235-500) Beatmungsdauer • mit PDA: 479 min (Spanne 330-1000) • ohne PDA: 637 min (Spanne 480-1160) Extubation nach Operationsende	Die lumbale PDA stellt im perioperativen Narkose- und Schmerzmanagement bei mittleren und großen plastisch-rekonstruktiven kinderurologischen Eingriffen im Kindesalter ein analgetisch hocheffektives und sicheres Verfahren dar. Durch den signifikant reduzierten Bedarf an Anästhetika und Analgetika begünstigt die PDA eine zeitnahe Extubation mit allen	Nachbeobachtungzeit nicht berichtet Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Keine Informationen zu Sponsorschaften	3 RoB: 8/9



						<ul style="list-style-type: none"> • mit PDA: 59 min (Spanne 5-408) • ohne PDA: 210 min (Spanne 120-600) <p>Intensivaufenthalt</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit PDA: 1,1 Tage (Spanne 0,75-2,5) • ohne PDA: 1,7 Tage (Spanne 1-3) <p>Der Zeitpunkt der ersten postoperativen Nahrungsaufnahme und des Ingangkommens der enteralen Motilität war bei Kindern mit perioperativer Periduralanästhesie kürzer als in der Gruppe ohne PDA; die beobachteten Unterschiede waren jedoch gering.</p>	weiteren Vorteilen der postoperativen Versorgung.		
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--



Schlüsselfrage									
Ist eine latexfreie Behandlung hinsichtlich unerkannter Allergien gerechtfertigt?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Monitto, 2010 [86]	Case-control study USA	In this study, we tested the hypothesis that single-nucleotide polymorphisms in genes encoding IL13 and IL18 occur at an increased frequency in natural rubber latex allergic patients with spina bifida or bladder exstrophy.	n=120 patients • spina bifida (n=40) • bladder exstrophy (n=40) • control (n=40) whole blood (3 ml)	Serology and genotyping Bladder exstrophy patients (n=40) Male: 26/40 Mean age: 18.3 ± 10.6 y	Serology and genotyping Healthy control (n=40) Male: 18/40 Mean age: 20.7 ± 11.3 y	Latex-specific IgE positive (%) Bladder exstrophy: 17/40 (42.5%) Control: 3/40 (7.7%) History of reaction to latex containing products Bladder exstrophy IgE (+): 14/17 (82%) Bladder exstrophy IgE (-): 3/23 (13%) Control atopic: 0 Control nonatopic: 0 Allele Frequencies • Sensitization (IgE antibody positivity) to natural rubber latex allergens was associated with atopic history and number of prior operations and was prevented	In patients born with spina bifida or bladder exstrophy, environmental factors seem to play a greater role in the development of natural rubber latex sensitization and overt allergic symptoms than the IL polymorphisms in IL13 and IL18 previously shown to be associated with natural rubber latex allergy in health care workers.	recruitment process not clearly described, self-reported latex allergy questionnaire, some differences between the groups (e. g. gender) <i>only results for bladder exstrophy shown</i> No information about conflict of interest. Supported by Johns Hopkins Anesthesiology and Critical Care Medicine Clinical Research grant.	4 RoB: 5/9



						<p>by the avoidance of natural rubber latex beginning at birth</p> <ul style="list-style-type: none"> • the natural rubber latex allergy phenotype was not significantly associated with promoter polymorphisms in IL13 or IL18 when comparing natural rubber latex allergic bladder exstrophy patients with nonsensitized patients and with atopic and nonatopic controls • multivariate analysis in which natural rubber latex - IgE serology and number of prior operations were included: no association between single-nucleotide polymorphisms status and natural rubber latex allergy status • association between the IL18 +113 and 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						IL18 +127 minor frequency allele and natural rubber latex - IgE-positive serology: did not persist in multiple logistic regression model when number of prior operations was considered			
Ricci, 1999 [87]	Case series Italy	To evaluate the prevalence of latex sensitization in a group of patients with bladder exstrophy, and to determine the role of associated risk factors, e.g. atopy, and the number and duration of surgical and anaesthetic procedures.	n=17 patients with bladder exstrophy <ul style="list-style-type: none"> • children (n=15) • young adults (n=2) Mean age (children): 7.9 y (2-12 y) Male: 13/17	Skin prick-tests and specific IgE		<p>Latex sensitization</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference in sex ratio • Overall: 12/17 • Symptomatic: 5/12 • asymptomatic but latex-sensitized: 7/17 • not allergic/sensitized: 5/17 <p>Intraoperative anaphylactic reaction (had led to life-threatening events) 1/17</p> <p>Latex-specific IgE titre <u>Symptomatic</u> (n=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • latex-specific IgE determined by prick test and RAST 	A third of patients with bladder exstrophy showed latex symptoms and another third had latex sensitization. Multiple surgical procedures and atopy play a major role in the development of latex hypersensitivity	<p>Patient recruitment, inclusion and exclusion criteria not clearly described, unclear how risk factors were recorded</p> <p><i>Only significant risk factors shown</i></p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p>	4 RoB: 13/20



						<ul style="list-style-type: none"> • did not correlate with a higher latex-specific IgE titre <p><u>Asymptomatic but latex-sensitized</u> (n=7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAST: positive in all • Skin-prick: 4/7 <p><u>Not allergic/sensitized</u> (n=5)</p> <p>None of the children without latex antibodies had symptoms of latex allergy</p> <p>Risk factors</p> <p><u>Total hours of operations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic: 39.4 (SD 6.6) p<0.001 • Asymptomatic but latex-sensitized: 31.1 (SD 14.4) • Not allergic/sensitized: 18 (SD 7.3) p<0.001 <p><u>Years of intermittent catheterization</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic: 5.6 (SD 2.8) p<0.007 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatic but latex-sensitized: 4.2 (SD 5.5) • Not allergic/sensitized: 0.6 (SD 1.3) p<0.007 <p><u>Number of cystographic assessments</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic: 4.8 (SD 1.3) p<0.002 • Asymptomatic but latex-sensitized: 3 (SD 2.8) • Not allergic/sensitized: 2.2 (SD 1.6) p<0.002 			
Dormanns, 1997 [88]	Cohort study 1992-1995 USA	Three groups of patients at risk for type I hypersensitivity reaction were identified, and a regimen for prophylaxis developed (based in part on protocols used in preparing patients who are allergic to radiocontrast media).	n=34513 patients who had a general anesthetic	Prophylaxis protocol <ul style="list-style-type: none"> • n=86 at risk bladder exstrophy (n=41) • myelomeningocele (n=37) • cerebral palsy (n=8) 	No prophylaxis protocol n=34427	<p>Suspected intraoperative latex anaphylaxis</p> <p><u>At risk</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient with cerebral palsy, scoliosis, multiple previous operations, a history of intraoperative latex anaphylaxis, and documented latex-antibody testing had two subsequent intraoperative anaphylactic 	It is important that patients at risk for latex allergy be identified during the preoperative evaluation. A careful preoperative history to elicit signs of latex hypersensitivity in patients considered at risk is the first step in prevention. If latex allergy is suspected, a formal investigation to include allergy consultation and latex-specific IgE test should be requested.	Comparability of cohorts unclear No information about conflict of interest and funding.	3 RoB: 7/9



						<p>reactions during in spite of pharmacologic prophylaxis and avoidance of intraoperative latex (high-risk prophylaxis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient also had allergies to pancuronium, vecuronium, atacurium, midazolam, and thiopental documented by skin testing <p><u>No prophylaxis</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • One patient has not had further surgery • One patient has two subsequent operations without signs of anaphylaxis with prophylaxis. 	anaphylaxis has decreased.		
Kwittken, 1995 [89]	Retrospective case series USA	To better understand the clinical characteristics, diagnosis, and possible prevention of immediate hypersensitivity reactions to latex in a hospitalized, pediatric patient population.	<p>n=35 cases of latex allergy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 48.6% spina bifida • 11.4% bladder exstrophy <p>primary diagnosis of bladder exstrophy (n=4) spina bifida and bladder</p>	IgE		<ul style="list-style-type: none"> • Severity of reaction (grade I vs. grade IV) could not be correlated with circulation levels of latex-specific IgE, pre-existing clinical history of latex allergy, nor the length of time latex allergy was 	Our experience indicates that the incidence of latex hypersensitivity in children is increasing, that the circumstances (patient profile, hospital location, route of exposure) in which life-threatening reactions may occur are more broad than previously reported, and that a better understanding of both	<p>No recruitment time reported, no statistical analysis</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 14/20</p>



			<p>exstrophy (n=1)</p> <p>Male: 22/35</p> <p>Mean age: 9.6 +/- 4.6 y (21 mo - 17 y)</p>			<p>clinically evident</p> <ul style="list-style-type: none"> • In vitro: 33/35 detection of latex-specific IgE • When exposure to latex occurs systemically, as through an intravenous line, premedication with steroids and antihistamines may fail to protect against anaphylaxis <p>Spina bifida & Exstrophy (n=21) vs. all others (n=14)</p> <p>More than six surgeries: 95% vs. 29%</p> <p>Atopy: 67% vs. 93%</p> <p>Previous History: 52% vs. 50%</p> <p>Patients with bladder exstrophy (n=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-47 operations • 2/5 reaction Grade I • 1/5 reaction Grade II • 2/5 reaction Grade IV 	<p>environmental sources of latex antigens and host responses to latex exposure are needed for improved prevention of serious reactions.</p>		
--	--	--	---	--	--	---	--	--	--



Schlüsselfrage									
Ist eine operative Technik zur BEEK-Behandlung überlegen?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Chalfant, 2022 [73]	Retrospective cohort study 2012-2019 USA Follow-up is limited to 30 days	The primary aim of this study was to determine complication rates in the classic bladder exstrophy population for bladder closure and advanced urologic reconstruction in national studies compared to single-institutional studies.	n=302 classic bladder exstrophy patients Advanced urologic reconstruction cohort (n=150) <u>Median age in mo</u> • Bladder augmentation: 121 (IQR 94-150) • Ureteroneocystostomy: 82 (IQR 54-113) • Mitrofanoff procedure: 114 (IQR 74-160) • Bladder neck reconstruction: 76 (IQR 54-113) <u>Male</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Bladder augmentation (n=53) • Ureteroneocystostomy (n=48) • Mitrofanoff procedure (n=34) • Bladder neck reconstruction (n=15) 		Operation time <ul style="list-style-type: none"> • Bladder augmentation: 505 min [388-640 min] • Ureteroneocystostomy: 501 min [369-643 min] • Mitrofanoff procedure: 433 min [268-572 min] • Bladder neck reconstruction: 463 min [362-558 min] 30-day complications <ul style="list-style-type: none"> • for bladder closure: 30.3% • for advanced urological reconstruction: 24% • No significant differences between readmission, reoperation, wound disruption, systematic sepsis, superficial incisional surgical site infection, urinary tract 	Classic bladder exstrophy surgeries carry a higher risk of complications than is generally reported. Infectious complications occur >10% of the time in both bladder closure and advanced urologic reconstruction and should be the source of additional study given the inverse relationship infections pose to surgical success in classic bladder exstrophy patients. These data suggest that reported classic bladder exstrophy complication data may be underrepresented in the literature.	Short follow-up time No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9



			<ul style="list-style-type: none"> • Bladder augmentation: 41/53 • Ureteroneocystostomy: 30/48 • Mitrofanoff procedure: 19/34 • Bladder neck reconstruction: 8/15 			<p>infection and deep incisional surgical site infection</p> <p><u>Bleeding/Transfusions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bladder augmentation: 2/53 (3.8%) • Ureteroneocystostomy: 9/48 (18.8%) • Mitrofanoff procedure: 0/34 (0%) • Bladder neck reconstruction: 1/15 (6.7%) <p>p=0.008</p>			
Benz, 2018 [90]	Retrospective cohort study 1993-2016 USA Mean follow-up time: 6.9 y (0.52-23.35 y)	To evaluate HAD as an adjunct during bladder neck transection by comparing surgical outcomes with other types of tissue interposition.	<p>n=147 Exstrophy-Epispadias Complex patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • cloacal exstrophy (n=22) • classic exstrophy (n=124) <p>Male: 94/147 (63.9%)</p> <p>Mean age: 11 y (4.27-53.1 y)</p>	Use of interposed tissue with bladder neck transection: <ul style="list-style-type: none"> • none (n=26) • native tissue flaps (n=40) • HAD (n=71) • HAD+native tissue flaps (n=10) 		<p>Fistula Frequency Using either HAD or native tissue flaps resulted in a lower fistulization rate than using no interposed layers (p=0.039)</p> <p><u>None</u> Classic exstrophy: 3/20 (15%) Cloacal: 2/6 (33%) Total: 5/26 (19%)</p> <p><u>Native tissue flaps</u> Classic exstrophy: 1/37 (2.7%) Cloacal: 0/3 (0%) Total: 1/40 (2.5%)</p> <p>HAD</p>	Use of soft tissue flaps and HAD is associated with decreased fistulization rates after bladder neck transection. HAD is a simple option and an effective adjunct that does not require harvesting of tissues in patients where a native flap is not feasible.	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up) No information about conflict of interest. The Kwok Family Foundation of Hong Kong supports all clinical and basic science exstrophy research.	3 RoB: 6/9



						<p>Classic exstrophy: 4/58 (7%) Cloacal: 1/12 (8%) Epispadias: 0/1 (0%) Total: 5/71 (7%)</p> <p><u>HAD+native tissue flaps</u> Classic exstrophy: 0/9 (0%) Cloacal: 1/1 (100%) Total: 1/10 (10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> The 8.8% fistulization rate when using HAD without fibrin sealant was no different than the 6.5% fistulization rate when using HAD along with fibrin sealant (p=0.695) <p>Surgical complications no statistical difference in surgical complications between the use of HAD and native flaps (8.6% vs 5%, p=0.716)</p>			
Kajbafzadeh, 2014 [91]	Retrospective cohort study 1995-2010 Iran	The purpose of this study was to represent our experience of an academic referral center for complex BEEC patients with	n=28 patients with BEEC and small bladder plate in the setting of	SUPER and UAAC technique, and subsequent bladder closure n=12	Total polyp excision along with urothelial covering n=16	<p>Mean hospital stay</p> <ul style="list-style-type: none"> SUPER and UAAC group: 21.2 days Simple polyp excision group: 20 days 	The final clinical outcome of children with bladder exstrophy polyposis is promising. The combined SUPER and UAAC technique is	self-reported continence status <i>Several factors such as multiple polyps covered small bladder</i>	3 RoB. 6/9



	<p><u>Mean follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 28.16 mo (SD=± 18.42 mo) • Simple polyp excision group: 37.18 mo (SD=± 21.53 mo) 	<p>several bladder polyps in the setting of small bladder plate surface who underwent this new technique by the name of sub-urothelial polyp enucleation resection and urothelial auto-augmentation cystoplasty.</p>	<p>bladder polyposis</p> <p><u>Male</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 8/12 (75%) • Simple polyp excision group: 10/16 (62.5%) <p><u>Mean age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 3.50 y (SD=± 2.06 y) • Simple polyp excision group: 3.25 y (SD=± 1.80 y) 			<p>Mean bladder capacity</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 190.62 ml (SD=± 38.18 ml) • Simple polyp excision group: 119.68 ml (SD=±21.71 ml) <p>p=0.04</p> <p>Continence rate</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 66.7 % • Simple polyp excision group: 31.3 % <p>p=0.03</p> <p><u>Socially continent</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 8/12 • Simple polyp excision group: 5/16 <p><u>Waiting for toilet training</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 3/12 • Simple polyp excision group: 2/16 <p><u>Incontinent</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPER and UAAC group: 1/12 • Simple polyp excision group: 9/16 <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • All children had an uneventful postoperative period with no 	<p>feasible, safe and reproducible option for BEEC patients with bladder plate polyposis. It will add one supplementary operation to the single or staged bladder reconstruction. These patients may warrant further surveillance with histopathological evaluations during the adult life.</p>	<p><i>plate, contracted bladder or the lesions engaged 80 % of bladder mucosa was considered as poor bladder plate. These patients were selected for SUPER and UAAC technique.</i></p> <p>No conflict of interest exists in relation to the submitted manuscript and there was no source of extra-institutional commercial funding or funding received from National Institutes of Health, Welcome Trust, Howard Hughes Medical Institute and others.</p>	
--	--	--	---	--	--	---	---	---	--



						<p>major complications or bladder dehiscence</p> <ul style="list-style-type: none"> • No wound infection, bladder dehiscence or prolapse <p><u>SUPER and UAAC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/12 with urethra-cutaneous/vesico-cutaneous fistula • 10/12 (83.3%) with preserved upper tracts • 2/12 (16.7%) with mild changes in upper tracts • 3/12 had low-grade bilateral VUR • 2/16 had unilateral VUR • 1/12 had high-grade bilateral reflux <p><u>Simple polyp excision group</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8/16 (50%) with preserved upper tracts • 8/16 (50%) with mild changes in upper tracts • 6/16 had low-grade bilateral VUR • 3/16 had unilateral VUR 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • 3/16 had high-grade bilateral reflux 			
Caione, 2005 [92]	Retrospective cohort study 1990-2022 Italy Follow-up: 24 mo	To stress the use of a bipolar stimulator to detect the perineal muscular complex intraoperatively, and to increase the functional results of reconstruction in exstrophy-epispadias patients.	<p>n=41 exstrophy-epispadias patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • classic bladder exstrophy (n=32) • epispadias (n=9) <p>Male: 31/41</p> <p><u>Age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exstrophy: 3 days to 6 years • Epispadias : 9 months to 16 y 	electric bipolar stimulator to detect the perineal muscular complex intraoperatively n=22	without the presented technique n=19	<p>Mean bladder capacity <u>Bladder exstrophy</u> stimulator (n=17): 78 cc (30-110 cc) control (n=15): 45 cc (10-65 cc) p<0.05</p> <p><u>Male epispadias</u> stimulator (n=5): 123 cc (50-180 cc) control (n=4): 95 cc (55-140 cc) p<0.05</p> <p>Dry intervals <u>Bladder exstrophy</u> stimulator: 11/17 control: 2/15</p> <p><u>Male Epispadias</u> stimulator: 5/5 control: 3/4</p> <p>Mean dry interval <u>Bladder exstrophy</u> stimulator (n=17): 75 min (30-120 min) control (n=15): 55 min (35-75 min) p<0.05</p> <p><u>Male epispadias</u> stimulator (n=5): 130 min (45-180 min) control (n=4): 90 min (30-140 min)</p>	Proper identification of the anterior perineal muscular complex, using a bipolar stimulator, and its reapproximation at the posterior urethra on the midline was demonstrated to be effective in increasing bladder cycling and in developing adequate bladder volume, anticipating coordinated micturition.	historical control group (1990-1995 vs. 1995-2002), age not reported No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 7/9



						<p>p<0.05</p> <p>Day time continence <u>Bladder exstrophy</u> stimulator: 3/17 control: 0/15</p> <p><u>Male Epispadias</u> stimulator: 5/5 control: 2/4</p> <p>Febrile urinary tract infection stimulator: 2/22 control: 6/19 p<0.05</p> <p>Upper tract dilatation stimulator: 8/22 control: 6/19 not significant</p> <p>Bladder neck dehiscence stimulator: 0/22 control: 3/19 p<0.05</p> <p>Male urethral fistula/stenosis stimulator: 3/16 control: 9/15 p<0.05</p> <p>Female uterus procidentia stimulator: 0/6 control: 2/4 p<0.05</p>			
Hollowell, 1991	Prospective cohort study	We are doing a prospective study to answer several	n=36 children with BEEC	<ul style="list-style-type: none"> Group A: with primary severe 		<p>Group A</p> <ul style="list-style-type: none"> 5/5 were able to initiate a detrusor 	These findings suggest that a formal bladder-neck	recruitment of the study group and	3



[93]	United Kingdom	<p>questions regarding bladder function in patients with exstrophy and epispadias. This preliminary report is concerned with the unexpected findings that conventional surgery may be based on false assumptions and that the surgery itself may adversely affect bladder function.</p>	<p>Male: 26/36</p> <p><u>Age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Group A: 3-13 y • Group B: 1.5-9 y • Group C: 6-16 y 	<p>epispadias after urethral closure but before planned BNR (n=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group B: with exstrophy after bladder and urethral closure but before surgery for continence (n=15) • Group C: who have had BNR (s) (without augmentation) but remain incontinent (secure dry intervals less than 3 h) (n=16) 		<p>contraction for voiding</p> <ul style="list-style-type: none"> • none had involuntary detrusor contractions during filling • normal upper urinary tracts <p>Group B</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/15 showed intermittent involuntary detrusor contractions that were responsible for most of the leakage of urine • 2/11 were able to initiate a detrusor contraction for voiding • 9/11 voided by abdominal straining • 3/15 with leak pressure less than 10 cm H₂O, had poor bladder capacity (mean=45 ml) • 8/15 with a leak pressure of 10-30 cm H₂O, 2/8 capacity was better (mean=120 ml) than in 6/8 with involuntary contractions (mean=80 ml). • 4/15 with a leak pressure greater than 30 cm H₂O 	<p>reconstruction may severely damage detrusor function. If this proves to be the case, other management options will need to be evaluated. Possible alternatives are endoscopic submucosal injection of collagen in the bladder neck area or the implantation of an artificial urinary sphincter without first reconstructing the bladder neck.</p>	<p>classification to the groups not described, no follow-up time reported, comparability of cohorts unclear</p> <p><i>Number of boys in group C is wrong.</i></p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	RoB: 5/9
------	----------------	---	---	--	--	---	--	---	----------



						<p>all had involuntary contractions with variable capacity (40-260 ml), 2/4 had upper urinary-tract dilatation</p> <p>Group C</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4/16 leaked only with involuntary detrusor contractions • 5/16 had minor leakage at low pressures (10-20 cm H₂O), but their major difficulty was high-pressure (55-165 cm H₂O) detrusor contractions • 7/16 the cause of incontinence was low leak pressure <p><u>Bladder capacity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5/16: <120 ml • 6/16: 120-250 ml • 5/16: 250-500 ml <p><u>Bladder function – filling:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/16: Active • 6/16: Stable <p><u>Bladder function – voiding:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/14: contractile • 12/14: acontractile 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<u>Leak pressure:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 2/16: >25 cm H20 • 8/16: 15-25 cm H20 • 6/16: <15 cm H20 			
Husmann, 1990 [94]	Retrospective cohort study Canada Mean follow-up: 10.5 y	During the continued long-term follow-up evaluation of patients with classical bladder exstrophy, a significant morbidity associated with inguinal hernias and cryptorchidism in children having this congenital anomaly has been noted. In order to assess the prevalence of these disorders in this patient population, a large series of individuals with CBE presenting for routine follow-up care at our institution were reviewed.	n=134 patients with CBE Male: 81/134 Median age (male population): <ul style="list-style-type: none"> • staged bladder reconstruction: 5 days • primary cystectomy and diversion: 3 mo 	staged bladder reconstruction n=122	primary cystectomy and urinary diversion with no attempt at staged reconstruction n=22	Comparison of male patients (n=81) <u>Diagnosis of inguinal hernia, prior to surgery:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Staged reconstruction: 11/59 (19%) • Primary cystectomy and diversion: 3/22 (13%) <p>p=0.5</p> <u>Diagnosis of inguinal hernia, less than 1 y postsurgery:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Staged reconstruction: 20/59 (34%) • Primary cystectomy and diversion: 1/22 (5%) <p>p=0.017</p> <u>Diagnosis of inguinal hernia, greater than 1 y postsurgery:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Staged reconstruction: 9/59 (15%) • Primary cystectomy and diversion: 1/22 (5%) <p>p=0.27</p>	We believe the increased incidence of herniation with this congenital anomaly is secondary to a lack of obliquity of the inguinal canal, due to pubic diastasis along with an increased elevation of intraabdominal pressure following initial closure of the abdominal wall and bladder plate. To decrease the attendant morbidity of incarcerated hernias in this population, we stress the need for careful physical examination of the inguinal region and spermatic cord prior to surgery, along with repair of the patent processus vaginalis at the time of initial repair.	patient age between the groups was different <i>Routine contralateral exploration of the inguinal region was not carried out in our patient population.</i> No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 7/9



						<p>Patients with <u>inguinal hernias</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged reconstruction: 68% • Primary cystectomy and diversion: 23% <p>p<0.001</p>			
<p>Connor, 1989 [80]</p>	<p>Retrospective cohort study 1945-1985 USA Follow-up 2-35 y</p>	<p>Our series spans 40 y during which the principles of modern treatment of bladder exstrophy were formulated and attempts to identify those procedures that have consistently proved successful in the management of this condition.</p>	<p>n=207 patients CBE</p> <p><u>Sex</u> Male: 140/207 (68%)</p> <p>Patient age at initial presentation: 1 day-35 y</p>	<p>Ureterosigmoidostomy n=40</p>	<p>Cutaneous urinary diversion n=45</p> <ul style="list-style-type: none"> • initial (n=17) • secondary (n=28) 	<p>Continence <u>Ureterosigmoidostomy</u> no information given</p> <p><u>Cutaneous urinary diversion</u> Continent diversion was performed in 7 patients as a secondary procedure and all currently are continent with clean intermittent catheterization.</p> <p>Complications <u>Ureterosigmoidostomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40/40 (100%) experienced some degree of hyperchloremic metabolic acidosis and required systemic alkalization 	<p>One also must be prepared to use some of the more innovative techniques currently available to achieve acceptable urinary continence. Long-term close follow-up is essential to ensure that renal function is protected, and since urinary continence may require many operations during a number of years, patient selection is extremely important.</p>	<p>Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), continence status not always reported, unclear who measures the continence</p> <p>No information about funding and conflict of interest. No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>3 RoB: 5/9</p>



						<ul style="list-style-type: none"> • 37/40 (92%) upper tract deterioration • 16/40 (40%) unilateral nephrectomy • 18/40 (45%) significant calculus formation • 3 patients died of causes directly related to this form of diversion <p><u>Cutaneous urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • upper tract deterioration (n=16) • stomal stenosis or persistent irritation and bleeding (n=10) • stricture at the site of the ureteroileal anastomosis (n=3) • Colon conduit: Upper tract deterioration occurred secondary to reflux (n=3/11) 			
Blasenvergrößerung									
Stewart, 2015 [95]	Retrospective cohort study 1980-2012 Median follow-up: 5 y	This study was designed to identify the incidence of surgical complications among various	n=134 patients with exstrophy-epispadias complex underwent continent	Augmentation n=106	Neobladder n=11	Complications <u>Small Bowel Obstruction</u> Augmentation: 6/106 (6%) Neobladder: 0 p=0.422	The increased risk of abdominal and pelvic abscesses in patients who receive a colon continent urinary diversion and	prospectively kept database, comparability of cohorts unclear, small neobladder group	3 RoB: 7/9



		bowel segments typically used for continent urinary diversion.	urinary diversion Male: 81/134 Median age for diversion: 7 y (2-25 y)			<p><u>Post-Op Ileus</u> Augmentation: 4/106 (4%) Neobladder: 0 p=0.516</p> <p><u>Hernia</u> Augmentation: 1/106 (1%) Neobladder: 0 p=0.906</p> <p><u>Abscess</u> Augmentation: 1/106 (1%) Neobladder: 3/11 (27%) p=0.002</p>	undergo neobladder compared to augmentation cystoplasty indicates that while surgical complications following major genitourinary reconstruction are rare, they do occur. Practitioners must be wary of potential complications that are best managed by a multi-disciplinary team approach.	No information about funding and conflict of interest.	
Kilic, 1999 [96]	Cohort study 1987-1996 Turkey Mean follow-up: 3.2 y (6 mo-8 y)	To compare the urodynamic findings and clinical outcome in different bladder augmentation techniques.	n=30 patients BEEC (n=28) <ul style="list-style-type: none"> posterior urethral valve (n=1) cloacal exstrophy (n=1) Male: 18/30 Mean age at operation: 8.1 y (1-15 y)	bladder augmentation <ul style="list-style-type: none"> colonic (n=11) gastric (n=9) ileal (n=6) ileocaecal (n=2) rectus abdominis muscle flap (n=4) 		<p>Mean capacity</p> <ul style="list-style-type: none"> colonic: 237 ± 120 ml gastric: 115 ± 86 ml ileal: 240 ± 45 ml ileocaecal: 250 ± 0 ml rectus abdominis muscle flap: 30 ± 10 ml <p>Mean compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> colonic: 20.6 ± 14 ml/cm H20 gastric: 10.7 ± 10.4 ml/cm H20 ileal: 21.6 ± 9 ml/cm H20 ileocaecal: 25.5 ± 5.5 ml/cm H20 rectus abdominis muscle flap: 5.8 ± 1.5 ml/cm H20 	Comparing these five different techniques, ileal, ileocaecal and colonic groups were in advantage to achieve high volume reservoirs, followed by the gastric group. Regarding complications; in colonic cases. mucus problems, stone formation and surgical complications related to gastrointestinal tract (intestinal obstruction, perforation) were the most common ones. Perineal dermatitis was the main complication	comparability of cohorts unclear No information about funding and conflict of interest. Two patients are not BEEC cases: 1 patient in the ileocaecal group, 1 patient with unknown group	3 RoB: 7/9



						Complications <ul style="list-style-type: none"> • colonic: 13 • gastric: 4 • ileal: 2 • ileocaecal: 1 • rectus abdominis muscle flap: 1 	in gastric eases. In the ileal group, complication rate was low. Absence of mucus production and the low postoperative complication rates were the two major advantages of rectus abdominis muscle flap technique. However, this technique is not recommended as an augmentation procedure due to its low capacity and compliance rates.		
Komplette Primärreparatur									
Ebert, 2020 [82]	Cohort study 2009-2016 Germany	To evaluate the impact of reconstructive strategies and post-operative management on short- and long-term surgical outcome and complications of classical bladder exstrophy patients' comprehensive data of the multicenter German-wide Network for Congenital Uro-Rectal malformations	Prospective cohort n=34 babies with classical bladder exstrophy Median age: 3 mo (IQR 2-4 mo) <u>Sex</u> Female: 10/34 (29%) Male: 24/34 (71%) Cross-sectional cohort n=113 patients with	Staged approach <ul style="list-style-type: none"> • n=23 (prospective cohort) • n=60 (cross-sectional cohort) 	Single-stage approach <ul style="list-style-type: none"> • n=11 (prospective cohort) • n=53 (cross-sectional cohort) 	Perioperative management Peridural catheter <u>Prospective cohort</u> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 18 (64%) no: 3 (29%) missing data: 2 (7%) • Single-stage approach (n=11) yes: 2 (33%) no: 5 (40%) missing data: 5 (40%) p=0.009 	While single-stage approaches tended to have initially more complications such as renal dilatation or urinary tract infections, additional surgery such as augmentations and stomata appeared to be similar after staged and single-stage reconstructions in the long term.	patient characteristics of both groups (staged approach and single-stage approach) are not separately described, no information on the length of follow-up supported by a research Grant (01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research	3 RoB: 6/9



		(CURE-Net) were analyzed.	<p>classical bladder exstrophy</p> <p>Median age: 12 y (IQR 6-21 y)</p> <p><u>Sex</u> Female: 39/113 (35%) Male: 74/113 (65%)</p>			<p><u>Cross-sectional cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 22 (39%) no: 30 (43%) missing data: 8 (19%) • Single-stage approach (n=53) yes: 20 (37%) no: 23 (41%) missing data: 10 (22%) p=0.84 <p><u>Stratification for sex</u> No differences: <ul style="list-style-type: none"> • peridural catheters use (p=0.55) No significant differences between both groups: <ul style="list-style-type: none"> • Postoperative intensive care observation • Wound and tissue infection • Blood transfusion • Anticholinergic medication • Low-dose antibiotic prophylaxis • Transurethral catheter in place • Discharge <p>Complications</p> </p>		<p>(Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009-2012. Statistical calculations were supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013-2016), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015-2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1). http://www.cure-net.de.</p>
--	--	---------------------------	---	--	--	---	--	--



						<p>Urinary tract dilatation after reconstruction <u>Prospective cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 11 (48%) no: 12 (52%) • Single-stage approach (n=11) yes: 6 (55%) no: 5 (45%) p=0.71 <p><u>Cross-sectional cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 11 (18%) no: 18 (30%) missing data: 31 (52%) • Single-stage approach (n=53) yes: 24 (45%) no: 19 (36%) missing data: 10 (19%) p=0.0021 <p>Urinary tract infection <u>Prospective cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 7 (30%) no: 16 (70%) • Single-stage approach (n=11) yes: 8 (73%) no: 2 (18%) missing data: 1 (9%) 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>p=0.02</p> <p><u>Cross-sectional cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 26 (43%) no: 11 (18%) missing data: 23 (38%) • Single-stage approach (n=53) yes: 35 (66%) no: 10 (19%) missing data: 8 (15%) p=0.023 <p>Disturbed bladder function</p> <p><u>Prospective cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 0 no: 20 (87%) missing data: 3 (13%) • Single-stage approach (n=11) yes: 0 no: 9 (82%) missing data: 2 (18%) p=1 <p><u>Cross-sectional cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 1 (2%) no: 22 (37%) missing data: 37 (62%) 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Single-stage approach (n=53) yes: 7 (13%) no: 27 (51%) missing data: 19 (26%) p=0.025 <p>No significant differences between both groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal deterioration after reconstruction • Unilateral nephrectomy • Epididymitis during follow-up* 			
Pathak, 2020 [97]	Systematic review 1989-2018	Does complete primary repair reduce the numbers of procedures for reconstruction of bladder exstrophy?	<p>n=11 articles</p> <p>n=236 patients with bladder exstrophy</p> <p><u>Sex</u> 153 boys 72 girls 11 sex unreported</p> <p>Timing of the primary closure: from birth to 5.6 years</p>	Complete primary repair		<ul style="list-style-type: none"> • Infants reported having closure beyond the first 72 h of life (34/236 patients) were most commonly managed with osteotomy and spica cast immobilization <p>Complications of primary closure Overall: 63 (<i>most were considered minor, including superficial infections</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • failure of the closure (n=8) • complete dehiscence (n=2) 	Complete primary repair of exstrophy has been suggested as a single procedure for the management of bladder exstrophy. Literature review suggests most patients require multiple procedures to complete reconstruction and attain continence.	No study overview, only one database used, no additional hand search, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment	4 RoB: high



						<ul style="list-style-type: none"> • fistula (n=20, 18 required fistula closure) • death (n=2) <p>Further reported surgical interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> • ureteral reimplantation (n=58) • injection of dextranomer/hyaluronidase (n=3) • hypospadias repair (n=11) • bladder neck reconstruction (n=33) • bladder neck bulking procedures (n=7) • revision of epispadias (n=10) <p>Continence status <i>not universally reported</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volitional voiding (n=34) • dry with only primary bladder closure (n=11) • bladder neck closure (n=7) • intermittent catheterization (n=6) 			
Chua, 2019 [98]	Retrospective cohort study	A comparative series of outcomes	n=21 male patients with primary	CPRE n=10	SRBE-BUR N=11	Operative outcomes	The SRBE with bilateral ureteral re-implantation is a	Penile cosmetic outcomes were	3 RoB:



	<p>2000-2014</p> <p>Canada</p> <p><u>Median follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 9.7 y (IQR 2.25-12.75y) • SRBE-BUR: 4 y (2.5-6.9 y) 	<p>between CPRE and SRBE-BUR is reported.</p>	<p>extrophy-epispadias complex</p> <p><u>Median age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 4.5 days (IQR 3-173.25 days) • SRBE-BUR: 2 days (1-4 days) 			<p><u>Median procedure time</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 580 min (IQR 540-700.25) • SRBE-BUR: 367 min (IQR 340-400) <p>p<0.0001</p> <p><u>Estimated blood loss</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 175 ml (IQR 136.25-485 ml) • SRBE-BUR: 75 (IQR 25-150 ml) <p>p=0.003</p> <p><u>Total estimated blood loss</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 175 ml (IQR 136.25-485 ml) • SRBE-BUR: 100 (IQR 65-175 ml) <p>P=0.012</p> <p>Long-term complications No statistically significant differences were noted</p> <p>Urinary continence No significant differences were noted for urinary continence rates and unplanned additional operations.</p>	<p>safe alternative for the repair of the extrophy-epispadias repair as it prevents the catastrophic complication of penile tissue loss, while having comparable long-term outcomes with the CPRE. Delaying epispadias repair avoids penile injury besides possible improvement of its overall cosmesis.</p>	<p>subjectively assessed by the respective surgeons</p> <p><i>Only significant operative outcomes shown</i></p> <p>The author group has no conflict of interest to disclose.</p> <p>No direct or indirect financial funding was associated with the work of this research study.</p>	<p>8/9</p>
--	--	---	---	--	--	--	--	--	------------



						Penile appearance SRBE-BUR had approximately 40% better penile appearance and continence rate than CPRE group.			
						Ischemic injury CPRE: 2 SRBE-BUR: 0			
						Further operation CPRE: 7/10 SRBE-BUR: 6/11			
Arab, 2018 [99]	Retrospective cohort study 1998-2012 Egypt Median follow-up: 14 y (5-19 y)	To demonstrate the long term outcome of a contemporary series of 64 children who underwent CPRE in a single tertiary referral center	n=60 with classic bladder exstrophy Median age: 9 (0.06-42 y) Male: 45/60	CPRE only	CPRE+ different continence procedures	Continence <ul style="list-style-type: none"> • CPRE only: 14/60 (23%) • CPRE+BNR: 6/10 (10%) • CPRE+BNI: 2/60 (3%) • CPRE+BNR, bladder augmentation & continent cutaneous outlet: 9/60 (15%) • CPRE+multiple BNR, bladder augmentation & continent cutaneous outlet: 29/60 (49%) • volitional voiding via urethra: 22/60 (36%) • CIC: 38/60 (64%) 	The percentage of children with classic bladder exstrophy who underwent CPRE who will achieve continence with volitional voiding via the urethra is 36%. The continence results after BNR and BNI is better in de novo cases than in redo ones. Continence in female and de novo cases are more likely to be achieved with lower number of continence procedures.	Comparability of cohorts unclear, no clear definition, continence assessment not described, No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 6/9
Inouye, 2018 [77]	Retrospective cohort study since 1975	Even with contemporary management, patients still have	n=722 patients with CBE	CPRE n=159	<ul style="list-style-type: none"> • MSRE n=406 • Unknown 	Successful vs. failed closure (bivariate analysis)	We found that early time of closure, closure by an adult urologist or	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics	3 RoB: 6/9



	USA	failed primary closures. We sought to understand the role of training, surgical technique, and their impacts on outcomes of CBE closure.	Male: 506/722 (70.2%)		n=156	<ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 92/159 vs. 67/406 • MSRE: 323/406 vs. 83/406 • Unknown: 61/156 vs. 95/406 <p>p<0.0001</p> <p>Multivariable logistic regression analysis (adjusted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSRE: Reference • CPRE: 2.05, 95% CI: 1.29-3.26, p=0.0024 Unknown: 4.81, 95% CI: 2.94-7.86, p<0.0001 	pediatric surgeon, closure by CPRE method, not having a concomitant osteotomy, and immobilization with spica cast or mummy wrap were associated with increased odds of failed primary closure.	and length of follow-up) Funding: This study had no external funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.	
Alsowayan, 2016 [100]	Retrospective cohort study 1990-2014 Saudi Arabia Mean follow-up time: 18 y±5 y	We present the long-term treatment outcomes of classic bladder exstrophy patients over 24 years in a low exstrophy-volume centre.	n=16 patients with bladder exstrophy Male: 7/16	CPRE n=10	MSRE n=6	no significant differences between the groups in dehiscence, fistula, urinary tract infections, bladder neck injection, bladder neck reconstruction + bilateral ureteric reimplantation, augmentation cystoplasty, clean intermittent catheterization, urethral voiding, anticholinergics, Hydronephrosis and uroflow Continen <u>Continent after bladder exstrophy closure only</u> CPRE: 2/10	Continence following successful BE closure only is low at 12.5%. An auxiliary continence procedure to achieve continence seems to be inevitable. Continence rate after successful auxiliary procedure rose to 93.8%. This might be at the cost of urethral voiding, which was achieved in 60%.	age not reported The authors declare no competing financial or personal interests. No information about funding	3 RoB: 8/9



						<p>MPRE: 0/6 not significant</p> <p><u>Continent at last follow-up</u> CPRE: 9/10 MPRE: 6/6 not significant</p> <p><u>Nocturnal enuresis</u> CPRE: 1/10 MPRE: 1/6 not significant</p> <p>Sexual function (n=6 sexually active) not statically significant <u>Males</u> (n=3) CPRE • 1 normal</p> <p>MPRE • 1 mild chordee & poor ejaculate • 1 mild chordee & normal ejaculate</p> <p><u>Females</u> (n=3) CPRE • 1 normal • 1 vaginoplasty</p> <p>MPRE • 1 normal with successful pregnancy</p>			
Braga, 2010 [101]	Retrospective cohort study 1997-2008 Canada	In this study we sought to compare the outcomes of children who underwent	n=38 patients with bladder exstrophy	CPRE n=23	CPRE-BUR n=15	Postop hydronephrosis grade p=0.05 I CPRE: 3/23 (13%)	Bilateral ureteral reimplantation can be safely and effectively performed during primary closure of bladder exstrophy	Significant different follow-up times between the groups	3 RoB: 8/9



	<p><u>Mean follow-up</u> CPRE: 70 mo (23–117 mo) CPRE-BUR: 34 mo (6–54 mo)</p>	<p>CPRE-BUR to those undergoing CPRE alone to appraise the impact of BUR on reducing the frequency of postoperative febrile urinary tract infections in this population.</p>	<p>Median days age at surgery Both: 3 days</p> <p><u>Male</u> CPRE: 13/23 (57%) CPRE-BUR: 5/15 (33%)</p>			<p>CPRE-BUR: 2/15 (13%)</p> <p><u>II</u> CPRE: 3/23 (13%) CPRE-BUR: -</p> <p><u>III</u> CPRE: 3/23 (13%) CPRE-BUR: -</p> <p><u>IV</u> CPRE: 1/23 (4%) CPRE-BUR: -</p> <p>Postop febrile urinary tract infections CPRE: 11/23 (48%) CPRE-BUR: 1/15 (7%) p=0.01</p> <p>Postop vesicoureteral reflux CPRE: 17/23 (74%) CPRE-BUR: - p=0.004</p>	<p>in newborns, potentially reducing postoperative febrile urinary tract infections and hydronephrosis by early correction of vesicoureteral reflux.</p>	<p>No information about funding and conflict of interest.</p>	
<p>Borer, 2005 [102]</p>	<p>Retrospective cohort study 1979-2004 USA</p>	<p>We assessed bladder growth and dynamics following CPRE compared to the staged approach.</p>	<p>n=37 patients with bladder exstrophy</p> <p>Male CPRE: 16/23 staged approach: 8/14</p>	<p>CPRE n=23</p>	<p>staged approach n=14</p>	<p>Mean % predicted bladder capacity: <i>Males</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE (n=14): 46.5 (95% CI 33.5–59.6) • staged approach (n=7): 49.4 (95% CI 29.2–69.7) <p>p=0.81</p> <p><i>Females</i></p>	<p>Within the CPRE group bladder stability was universal, and sphincter electromyography was normal suggesting no neuromuscular compromise of the pelvic floor. At early follow-up, our results suggest that percent predicted bladder capacity is</p>	<p>historical control group (1979-1996 vs. 1996-2004), comparability of cases and controls, no information to length and loss to follow-up</p> <p>No information about funding and conflict of Interest.</p>	<p>4 RoB: 4/9</p>



						<ul style="list-style-type: none"> • CPRE (n=7): 51.4 (95% CI 31.8–71.0) • staged approach (n=6): 48.1 (95% CI 26.5–69.7) <p>p=0.82</p> <p>Bladder capacity (initially)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPRE: 46.5 29.0 ml (95% CI 21.3–39.5) (increased by 28.9% per year thereafter (95% CI 17.4–41.5, p<0.001) • staged approach: 69.8 ml (95% CI 46.7–104.4) (increased by 15.0% per year thereafter (95% CI 6.2–24.5, p=0.002) <p>Compliance was 124.4% (95% CI 22.6–310.7, p=0.01) greater in the CPRE group at all times following repair</p> <p>Detrusor overactivity CPRE: 0/19 staged approach: 6/13 (46%) p=0.002</p>	equivalent irrespective of gender or management.		
Sujiantarar at, 2002	Retrospective cohort study	The aim of the present study was to analyse	n=13 patients	Single stage combined	Staged functional	Single staged approach Bladder exstrophy	The results of the present series show that	historical control	4



[103]	<p>1986-2000</p> <p>Thailand</p> <p>Mean follow-up: 47 mo (1-168 mo)</p>	<p>the results of surgical repairs of this complex by one surgeon during the last 14 years.</p>	<ul style="list-style-type: none"> classical bladder exstrophy (n=8) isolated epispadias (n=4) superior vesical fissure (n=1) <p>Male: 8/13</p> <p><u>Mean age</u> Classical bladder exstrophy: 4.4 y (1 day-14 y)</p>	<p>functional bladder closure and epispadias repair n=5</p> <ul style="list-style-type: none"> classical bladder exstrophy (n=2) isolated epispadias (n=3) 	<p>bladder closure n=4 patients with classical bladder exstrophy</p>	<p><u>Continence</u> 2/2 continent</p> <p><u>Complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> no fistula and wound dehiscence bilateral VUR (n=2) <p>Epispadias <u>Continence</u> 2/3 complete continent 1/3 partial continent</p> <p><u>Complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> no fistula was found VUR grade II (n=1) <p>Staged approach <u>Complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> urethrocutaneous fistula (n=1) urethral obstruction (n=2) Partial bladder and abdominal wall dehiscence (n=1) Bilateral VUR (n=2) 	<p>anatomical correction can be achieved with a low acceptable complication rate. Optimum results should be obtained if the surgery is carried out early in life, particularly within 72 h following birth.</p>	<p>group (single staged approach since 1999), recruitment of the study group not clearly described, Comparability of cohorts unclear (e.g. patient characteristic and follow-up time), unclear how continence was defined and measured</p> <p>No information about funding and conflict of Interest.</p>	<p>RoB: 3/9</p>
Blasenhalsrekonstruktionstechniken									
[104]	<p>Gupta, 2013</p> <p>RCT</p> <p>2004-2010</p> <p>India</p>	<p>To evaluate the outcome IPS-ABNR compared to classic YDL-BNR in exstrophy with insufficient bladder capacity</p>	<p>n=16 male patients of exstrophy bladder</p> <p><u>Mean age at repair</u></p>	<p>IPS-ABNR n=9</p>	<p>YDL-BNR n=7</p>	<p>Continence <u>IPS-ABNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0/9 persistent leakage or continuous dribbling 	<p>Innervation sparing reconstruction of sphincter with anatomical restoration of bladder neck in exstrophy patients</p>	<p>no information on random sequence generation, allocation concealment and blinding</p>	<p>2</p> <p>RoB: high</p>



		requiring detubularized-ileocystoplasty.	9.6 y (3-17 y)			<ul style="list-style-type: none"> • 7/9 dry interval for more than 3 h • 5/9 ability to initiate micturition and stop in midstream • 1/9 stricture urethra with absolute dependence on Mitrofanoff stoma <p><u>YDL-BNR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/7 incompetent bladder neck with gross incontinence • 4/7 dry interval of more than 3 h without the ability of voiding per urethra • 1/7 stricture urethra with absolute dependence on Mitrofanoff stoma <p>Urodynamic study <u>Mean bladder capacity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IPS-ABNR: 252 cc • YDL-BNR: 246 cc <p>Intraoperative complications <u>IPS-ABNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/9 excessive bleeding from the detrusor bed after excision of triangular mucosal patch 	<p>requiring augmentation cystoplasty can achieve dynamic bladder outlet resistance with adequate leak point pressure resulting in decreased chances of urinary leak. Voluntary voiding with midstream holding capacity is also achieved. Operative accidents are less likely in these patients because of better visualization of entire anatomy during dissection.</p> <p>Funding: This study had no funding source.</p> <p>Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.</p>	
--	--	--	----------------	--	--	--	--	--



						<p><u>YDL-BNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/7 injury to urethral strip at verumontanum <p>Post-operative complications</p> <p><u>IPS-ABNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/9 subcutaneous wound dehiscence occurred • 3/9 subcutaneous wound infection <p><u>YDL-BNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/7 subcutaneous wound dehiscence occurred • 4/7 subcutaneous wound infection • No overall <ul style="list-style-type: none"> ○ complete dehiscence <p>Late complications</p> <p><u>IPS-ABNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/9 Stone formation • 1/9 stricture formation <p><u>YDL-BNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/7 Stone formation • 1/7 stricture formation 			
Arap, 1988 [105]	Retrospective cohort study 1967-1984 Brazil	We present our personal experience with 38 cases of incontinent epispadias in	n=38 children with incontinent epispadias • penopubic or	BNR techniques used • Tanagho (n=8)		<p>Continence after BNR</p> <p><u>Overall</u></p> <p>Yes: 22/30 (73.3%)</p>	The results were similar with the 3 techniques.	recruitment of the study group not clearly described, comparability of cohorts unclear	3 RoB: 3/9



	Mean follow up 62 mo (5 mo-18 y)	which we used 3 basic techniques of bladder neck reconstruction with the anterior bladder wall or trigonal flap tubularization.	complete epispadias (n=35) • transitional forms between bladder exstrophy and epispadias (n=3) Male: 28/38	<ul style="list-style-type: none"> • Leadbetter (n=20) • Young-Dees (n=8) 		<p>No: 8/30 (26.7%)</p> <p><u>Tanagho</u> Yes: 5/8 (73%) No: 3/8 (27%)</p> <p><u>Leadbetter</u> Yes: 12/16 (75%) No: 4/16 (25%)</p> <p><u>Young-Dees</u> Yes: 5/6 (83%) No: 1/6 (17%)</p> <p>Complications <u>Tanagho</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bladder stones: 3 • Transient reflux: 3 • Persistent reflux: 3 <u>Leadbetter</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ureterovesical obstruction: 4 • Reflux: 5 <u>Young-Dees</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reflux: 4 </p>	(patient characteristics and length of follow-up), measurement of continence not described No information given about funding and conflict of interests.		
Vergleich von Prozeduren zur Kontinenzerrreichung									
Maruf, 2020 [106]	Retrospective cohort study 1975-2017 USA Median follow-up from the first continence	We investigated surgical approaches to urinary incontinence and long-term continence outcomes after successful bladder reconstruction in a heterogeneous	n=432 patients with CBE Male: 306/432 (70.8%) <u>Median age (range)</u>	Final continence procedures: <ul style="list-style-type: none"> • BNR alone: 162/432 (37.5%) • BNR with AC and/or continent catheterizable 		Continence Outcomes (at last follow-up) <ul style="list-style-type: none"> • Overall continence rate: 266/350 (76%, 95% CI: 71.1-80.3) • BNR: 91/142 (64.1%, 95% CI: 55.6-71.8) 	Most patients with CBE who undergo a continence procedure will be dry for more than 3 h without leakage at nighttime, but voiding volitionally per urethra may only be achieved by a quarter of	comparability of cohorts unclear, continence was patient or family reported, length of follow-up after the last continence procedure unclear (at least: 3 mo)	3 RoB: 5/9



	procedure: 7.2 y (IQR 2.3-13.7 y)	patient population with classic bladder exstrophy.	<ul style="list-style-type: none"> primary closure: 2 days (0-2.893 days) first continence procedure: 5.9 y (range 0.2-33.8 y). 	stoma: 76/432 (17.6%) <ul style="list-style-type: none"> BNC with continent catheterizable stoma: 173/432 (40.0%) 11/432 neobladder 7/432 other continent diversions 		<ul style="list-style-type: none"> BNR with AC or stoma: 38/62 (61.3%, 95% CI: 48.0-73.1) BNC with continent urinary diversion: 124/133 (93.2%, 95% CI: 87.2-96.7) Neobladder: 10/10 (100%, 95% CI: 65.5-100) Other continent urinary diversion/diversion without bladder neck procedure: 3/3 (100%, 95% CI: 31.0-100) 	patients seeking urinary continence. Urinary continence after BNR is associated with older age at evaluation. Nevertheless, a large proportion of patients undergoing BNR will end up needing BNC with continent diversion, which provides excellent results. Still, proper patient selection is integral for success of the continence procedure.	No direct or indirect commercial, personal, academic, political, religious or ethical incentive is associated with publishing this article.	
Kajbafzadeh, 2017 [107]	Retrospective cohort study 2009-2012 Iran Mean follow-up: 72 mo (SD=±6 mo)	The objective of this study is to describe a new surgical technique for obtaining eventual urinary continence at a urology center of excellence with over 20 years of experience in the reconstruction of BEEC.	n=16 female patients with BEEC Mean age: 3.48 y (SD=±1.75 y)	Single-stage bladder closure without osteotomy (group 1) n=9	UUE without osteotomy (group 2) n=7	Bladder capacity <ul style="list-style-type: none"> Group 1: 123.8 mL (SD=±19.1 mL) Group 2: 185.5 mL (SD=±22.1 mL) p=0.04 Continence <u>Complete continence</u> <ul style="list-style-type: none"> Group 1: 5/9 (55.5%) Group 2: 5/7 (71.42%) p=0.03 <u>Partial continence</u> <ul style="list-style-type: none"> Group 1: 3/9 (33.3%) Group 2: 2/7 (28.57%) p=0.04	The eventual clinical outcomes of BEEC children undergoing the UUE technique were promising. This practicable, safe, and reproducible option will add one complementary stage to the previously used reconstruction techniques.	unclear who measures the continence The authors declare no conflicts of interest and funding.	3 RoB: 8/9



						<p><u>Partial continence with episodes of nocturnal enuresis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 4/9 (44.44%) • Group 2: 2/7 (28.57%) <p><u>Frequently wet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 1/9 (11.1%) • Group 2: 0/7 (0%) <p>VUR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 0/9 (0%) • Group 2: 3/7 (42.85%) <p>VUR was successfully managed by Deflux injection.</p> <p>All patients in both groups experienced an uneventful postoperative period.</p>			
Eftekharzadeh, 2017 [108]	Retrospective cohort study 2009-2014 <u>Mean follow-up:</u> calcium: 38 mo (±5.2 mo) deflux: 33 mo (±4.1 mo)	The aim of this study was to evaluate the efficacy of the endoscopic injection of calcium hydroxyapatite into the bladder neck region of patients with urinary incontinence and BEEC.	n=37 with BEEC Male: 27/37 <u>Mean age</u> calcium: 8.09 y (± 3.5 y) deflux: 7.51 y (± 2.8 y)	endoscopic injection of calcium hydroxyapatite (5.4 ml) n=16	Deflux injection (5.1 ml) n=21	<p>Continent calcium: 11/16 (68.75%) deflux: 14/21 (66.66%)</p> <p>Degree of incontinence was improved calcium: 4/16 (25%) deflux: 5/21 (23.81%)</p> <p>No change</p>	The preliminary results of this study revealed that calcium hydroxyapatite may be applied as an affordable bulking agent in treatment of urinary incontinence in BEEC.	patient recruitment was not clearly described, self-reported continence status None of the authors has direct or indirect commercial financial incentive associating with	3 RoB: 7/9



						<p>calcium: 1/16 (6.25%) deflux: 2/21 (9.52%)</p> <p>no significant difference in continence achievement between the groups (p=0.9)</p>		<p>publishing the article and does not have any conflict of interest.</p> <p>No information about funding.</p>	
Hanna, 2017 [109]	Retrospective cohort study 1981-2014 USA	We review our experience with various strategies for management of urinary incontinence and their outcome in 61 patients born with bladder exstrophy who failed their initial repairs.	n=61 incontinent bladder exstrophy patients Age: 3-18 y	<ul style="list-style-type: none"> • Reclosure and iliac osteotomy (n=5) • Mainz II pouch (n=16) • Bladder augmentation (n=31) • Bladder substitution (n=10) 		<p>Reclosure and iliac osteotomy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voiding and dry: 3/5 • CIC every 4-5 h and dry: 1/5 • Damp/wet: 1/5 <p>Mainz pouch II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voiding and dry: 16/16 <p>Bladder augmentation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voiding and dry: 2/34 • CIC every 4-5 h and dry: 25/34 • Voiding and CIC: 4/35 • Damp/wet: 3/35 <p><u>Morbidity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stomal stenosis: 6 • Stomal prolapse: 1 • Bladder stones: 8 • Kidney stones: 4 • Hematuria/dysuria: 1 <p>Bladder substitutions</p>	<p>Following failed surgeries the majority of incontinent patients can be salvaged to become continent/dry. It would appear that the Mainz II internal diversion offers a reasonable surgical option for selected patients, especially for females and those who have endured multiple surgical failures.</p>	<p>patient recruitment not clearly described, comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), measurement of continence not described</p> <p>The authors declare no conflicts of interest and funding.</p>	3 RoB: 4/9



						<ul style="list-style-type: none"> • Voiding and dry: 2/34 • CIC every 4-5 h and dry: 25/34 • Voiding and CIC: 4/35 • Damp/wet: 3/35 <p><u>Morbidity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stomal stenosis: 1 • Bladder stones: 3 • Kidney stones: 1 • Perforation: 1 			
Capolicchio, 2001 [110]	Retrospective cohort study 1988-1998 Canada <u>Mean follow-up</u> Group 1: 6.1 y Group 2: 2 y Group 3: 3.3 y	We report on a comprehensive exstrophy population, focusing on the various procedures required for urinary continence.	n=43 patients <ul style="list-style-type: none"> • cloacal exstrophy (n=4) • classic bladder exstrophy (n=36) • complex variants (n=3) Male: 26/43	<ul style="list-style-type: none"> • Group 1 (n=9): Bladder neck reconstruction • Group 2 (n=15) bladder neck reconstruction and augmentation and/or appendicovesi costomy • Group 3 (n=19) bladder neck closure with appendicovesi costomy 		<p>Small bladder plate Group 1: 1/9 (11%) Group 2: 1/15 (7%) Group 3: 4/19 (21%)</p> <p>Dehiscence Group 1: 1/9 (11%) Group 2: 5/15 (33%) Group 3: 6/19 (32%)</p> <p>Bladder neck stenosis Group 1: 3/9 (33%) Group 2: 3/15 (20%) Group 3: 2/19 (11%)</p> <p>Initial osteotomy Group 1: 1/9 (11%)</p>	All patients with exstrophy can be rendered continent but many may require other procedures following initial bladder neck reconstruction. The adjunctive procedures necessary to achieve continence must often address the issues of inadequate bladder capacity or impaired compliance. When managing a failed BNR the type of surgical repair chosen should be carefully balanced against the potential psychological impact of multiple surgical procedures	age not reported, follow-up times different No information about funding and conflict of Interest.	3 RoB: 7/9



						<p>Group 2: 0 Group 3: 8/19 (42%)</p> <p>Continence Group 1: 5/9 (56%) Group 2: 10/15 (67%) Group 3: 19/19 (100%)</p> <p>Age at continence Group 1: 4.8 y Group 2: 8.2 y Group 3: 9.2 y</p> <p>Gender was the strongest predictor of continence (94% females vs 69% males p=0.055)</p>	and delay in the age at which continence is achieved.		
Stein, 1995 [111]	Retrospective cohort study 1968-1994 Germany Mean follow-up 16.7 y (0.2-35 y)	To determine the optimal surgical approach in achieving complete urinary continence with preservation of the upper urinary tract in the exstrophy-epispadias complex we reviewed the records of patients treated at our institution.	n=115 patients • epispadias (n=20) • bladder exstrophy (n=95)	<ul style="list-style-type: none"> • Ureterosigmoidostomy (n=32) • Sigma rectum pouch (Mainz pouch II) (n=16) • Other rectal reservoirs (n=3) • Mainz pouch I (n=30) • Modified Young-Dees augmentation (Mainz pouch) (n=3) • Sling plasty (n=2) 		<p>Continence at follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ureterosigmoidostomy: 31/32 (97%) • Sigma rectum pouch (Mainz pouch II): 15/16 (94%) • Other rectal reservoirs: 2/3 (67%) • Mainz pouch I: 29/30 (97%) • Modified Young-Dees augmentation (Mainz pouch): 2/3 (67%) • Sling plasty: 1/2 (50%) 	Our data on patients with bladder exstrophy and incontinent epispadias indicate that primary urinary diversion results in a continence rate of more than 90% with preservation of the upper urinary tract. After failure of urinary tract reconstruction individualized treatment is necessary.	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up) number of patients which were treated with sling plasty unclear (n=2 in Table 2, n=3 in the text) No information about funding and conflict of Interest.	3 RoB: 6/9



						<p>Complications</p> <p><u>Ureterosigmoidostomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/35 stenosis of the ureter • 6/35 ureteral reimplantation • 6/35 conversion to a colon conduit to preserve renal function • 2/35 acute abdominal wall dehiscence • 2/35 conversion to an ileocecal pouch due to incontinence • 2/35 nephrectomy • 1/35 ileus <p><u>Sigma rectum pouch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/16 Ureteral stenosis • 1/16 upper tract dilatation of the right kidney • 1/16 stress incontinence <p><u>Modified Young-Dees procedure with Mainz pouch augmentation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/9 reimplantation of both ureters was necessary • 4/9 obstruction of the neourethra <p><u>Sling plasty</u></p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • 1/3 complete incontinent • 2/3 stress incontinence • In all 3 patients the upper urinary tract is normal. <p><u>Colon conduit</u> primary colon conduit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • without ensuing complications and normal upper urinary tract (n=5) <p>secondary colon conduit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/12 stomal stenosis • 2/12 ureteral stenoses • 1/12 slight dilatation of the right upper tract. <p><u>Mainz pouch I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/30 necrosis of the ileum nipple • 2/30 ureteral stenoses • 2/30 stomal stenosis • serum creatinine levels of all patients were within the normal range and none had deterioration of the upper urinary tract 			
Hollowell, 1991 [112]	Retrospective cohort study 1978-1990	Surgical management of incontinence bladder exstrophy	n=86 patients with previously closed	BNR without augmentation n=32	BNR with augmentation n=47	BNR without augmentation • 20/32 failed	It is realized that there is a need for better methods of assessing the	patient recruitment not clearly described,	3 RoB: 4/9



			classic bladder exstrophy			<ul style="list-style-type: none"> • 6/32 potentially successful • 5/32 satisfactory continence • 1/32 Mitronoff procedure performed <p>BNR with augmentation <i>(n=71; 47 initial group, 20 failed without bladder augmentation, 4 who underwent primary augmentation)</i> 3/71 waiting list</p> <ul style="list-style-type: none"> • 55/68 dry • 13/68 good capacity was achieved, but additional surgery was needed <p><u>Satisfactory</u> (n=58)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 43/55 CIC/void • 5/55 Mitrofanoff • 3/55 artificial urinary sphincter • 7/55 awaiting CIC <p><u>Unsatisfactory</u> (n=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/10 awaiting artificial urinary sphincter • 1/10 awaiting Mitrofanoff • 7/10 wet/unknown 	<p>potential of the closed exstrophy bladder and more objective criteria for selection for augmentation.</p>	<p>comparability of cohorts unclear (patient characteristics, group changes and length of follow-up), continence status measurement via personal interviews</p> <p>No information about funding and conflict of Interest.</p> <p>Complications</p>	
Operationen bei Epispadias									



<p>Leclair, 2018 [113]</p>	<p>Prospective cohort study 2006-2017 France Median follow-up: 57 mo (15-132 mo)</p>	<p>Our aim was to assess the results of a surgical management using perineal approach in girls with normal bladder capacity, and Kelly radical mobilization in patients with inadequate bladder, based on the assumption that bladder capacity is a reliable marker of epispadias severity.</p>	<p>n=16 girls with primary female epispadias <u>Median age at surgery</u> <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 32 mo (14-102 mo) Kelly repair: 42 mo (8-93 mo) </p>	<p>Perineal reconstruction (girls with normal bladder) • n=7</p>	<p>Kelly repair (girls with inadequate bladder) n=11</p>	<p>Continence status <i>[Assessed at 5 years or later, after follow-up > 12 months]</i> <u>Perineal reconstruction</u> <ul style="list-style-type: none"> 4/7 (57%): dry day/night 5/7 (71%): dry by day 2/7 (29%): still wearing protections <u>Kelly repair</u> <ul style="list-style-type: none"> 3/8 (38%): dry day/night 8/8 (100%): dry by day Bladder capacity at diagnosis <i>[Percentage of expected Bladder capacity for age]</i> <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 116% (92-143%) Kelly repair: 56% (10-94%) Bladder capacity at final evaluation <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 82% (56-102%) Kelly repair: 87% (25-103%) Additional procedure </p>	<p>A tailored approach to female epispadias, based on perineal reconstruction in favorable cases, and radical soft-tissue mobilization in severe cases, seems to yield good continence outcomes in the long term.</p>	<p>Funding: This study had no funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.</p>	<p>3 RoB: 9/9</p>
--------------------------------	--	---	--	--	--	---	---	---	-----------------------



						<u>Bladder neck injection</u> <ul style="list-style-type: none"> • Perineal reconstruction: 3/7 • Kelly repair: 0/8 <u>Bladder augmentation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Perineal reconstruction: 0/7 • Kelly repair: 0/8 			
Alyami, 2017 [114]	Retrospective cohort study 2000-2013 Canada <u>Mean follow-up</u> Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 12.3 y (8-13 y) Single-stage perineal approach: 6 y (1-10 y)	The aim of the present study was to describe long-term follow-up of patients who underwent the traditional vs alternative approach.	n=12 female patients with epispadias <u>Mean age at first surgery</u> <ul style="list-style-type: none"> • Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 2.9 y (0.5-4 y) • Single-stage perineal approach: 4.3 y (1-17 y) 	Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach n=3	Single-stage perineal approach n=9	Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach Dry: 0/3 Redo-surgery: 3/3 Need for bladder augmentation: 2/3 Continence post redo-surgery: 3/3 (CIC) Single-stage perineal approach Dry: 4/9 Not toilet trained: 2/9 Incontinence: 3/9 Redo-surgery: 3/9 Need for bladder augmentation: 0/9 Continence post redo-surgery: 2/3 Complication: No major complications	Female epispadias could be successfully repaired using a single-stage modified perineal approach that achieved good continence with volitional voiding, good cosmetic results and compared favorably with the ones repaired with the Young-Dees-Leadbetter technique. The additional step of performing bladder neck tailoring to achieve a funneling configuration seemed to be useful in improving continence.	Groups are not comparable (age range, other factors unclear) No conflict of interest/funding declared.	3 RoB: 6/9
Braga, 2008 [115]	Retrospective cohort study 1994-2005	We review our results with isolated male epispadias repair,	n=33 male patients with isolated epispadias	Mitchell-Bagli operation n=12	Cantwell-Ransley operation n=21	Continence after epispadias repair <u>Penopubic epispadias</u>	Similar urinary continence rates can be achieved for male penopubic	less information to patient characteristics, it remains	3 RoB: 5/9



	<p>Canada</p> <p><u>Mean follow-up</u> Mitchell-Bagli: 70 mo (10-120 mo) Cantwell-Ransley: 80 mo (21-144 mo)</p>	<p>comparing the Cantwell-Ransley and Mitchell-Bagli procedures in regard to continence status and postoperative complications.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • glanular (n=3) • penile (n=9) • phenopubic (n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> • penopubic (n=7) • glanular and penile (n=5) 	<ul style="list-style-type: none"> • penopubic (n=14) • glanular and penile (n=7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 4/6 (67%) • Cantwell-Ransley: 0/13 (0%) <p>(p<0.01)</p> <p>Final continence status</p> <p>Phenopubic Epispadias: <u>Completely Dry/Dry More Than 4 Hours</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 5/6 (83%) • Cantwell-Ransley: 8/11 (73%) <p><u>Dry 2-4 hours/Stress Incontinence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 1/6 (17%) • Cantwell-Ransley: 3/11 (27%) <p>p=0.91</p> <p>7 patients also had nighttime continence, and no patient was dry for less than 2 hours or consistently wet.</p> <p>Complications</p> <p>Penile or glanular epispadias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 1/5 Meatal stenosis • Cantwell-Ransley: 0/7 complications 	<p>epispadias with both surgical techniques, at the expense of more bladder neck repairs following the Cantwell-Ransley procedure.</p>	<p>unclear if the two cohorts are comparable, continence status was ascertained by patient or family report, unclear why some data were not included in the analysis</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p> <p><i>no information about age of glanular and penile epispadias repair</i></p>	
--	--	---	---	--	---	---	--	--	--



						<p>Phenopubic Epispadias: <u>Overall complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 2 (29%) • Cantwell-Ransley: 8 (57%) p=0.44 <p><u>Residual dorsal curvature</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 1 (14%) • Cantwell-Ransley: 3 (21%) <p><u>Urethrocutaneous fistula</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 1 (14%) • Cantwell-Ransley: 4 (29%) <p><u>Cosmetic revision</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 0 (0%) • Cantwell-Ransley: 1 (7%) 			
Verfahren nach fehlgeschlagener Reparatur									
Gearhart, 1998 [116]	Retrospective cohort study <u>Mean follow up</u> 87 mo (6-168 mo)	We compared results in boys who underwent combined bladder closure and epispadias repair or staged reconstruction.	n=37 boys with BEEC Mean age: • Study group: 22 mo (6-68 mo)	study group n=16 boys with (combined bladder closure and epispadias repair after previous	matched control-group n=21 patients (had failed, and who underwent standard staged	Continence <u>Dry before BNR</u> • Study group: 2/16 • Control group: 0/21 <u>After BNR</u> Study group:	We recommend epispadias repair combined with bladder exstrophy closure for treating failed exstrophy closure or late initial closure. Operative	recruitment of the study and control group not clearly described No information about funding	3 RoB: 7/9



			<ul style="list-style-type: none"> Control group: 22 mo (6-62 mo) 	closure had failed)	reconstruction)	<ul style="list-style-type: none"> Dry day & night: 5/10 Dry day/occasional wet nights (1-2 per mo): 3/10 Later augmentation for incontinence 2/10-> dry on CIC <p>Control group:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dry day & night: 6/13 Collagen for stress incontinence: 2/13 - dry Later augmentation 5/13-> dry on CIC <p><u>After BNR +Augment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Study group: 1/16-> dry on CIC Control group: 0/21 <p><u>Awaiting BNR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Study group: 2/16 Control group: 0/21 <p><u>Augmentation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Study group: 1/16 awaiting Augmentation Control group: 2/21-> dry on CIC 	<p>complications and results are comparable to those in patients in whom previous exstrophy closure failed and who undergo standard staged repair.</p>	<p>and conflict of interest.</p> <p>No information on timeframe of the gathered data.</p>	
--	--	--	--	---------------------	-----------------	--	--	---	--



						<p>Complications</p> <p><u>Study group</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fistulas (n=6) • stricture (n=1) • bladder septum was resected endoscopically (n=1) <p><u>Control group</u></p> <p>urethrocutaneous fistula developed at the site of epispadias closure (n=8)</p>			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



Schlüsselfrage									
Ist ein Beckenverschluss obligat?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Abou Ela, 2020 [117]	Randomized controlled trial (with case-control study) 2016-2018 Egypt	Our aim was to evaluate the effectiveness of anterior osteotomy in the restoration of normal pelvic floor anatomy in classic bladder exstrophy repair using pelvic floor MRI as an imaging tool for evaluation.	n=20 infants with classic bladder exstrophy with no history of previous surgical operations <u>Mean age</u> • osteotomy : 5.33 mo ± 2.06 mo • no osteotomy : 11.12 mo ± 9.98 mo <u>Male</u> • osteotomy : 8/12 • no osteotomy : 4/8	complete primary repair + anterior osteotomy n=12	complete primary repair without osteotomy n=8 <u>Case-control study:</u> age & gender-matched control group, with normal pelvic anatomy n=6	RCT Mean operative time osteotomy: 4.12 ± 0.38 h no osteotomy: 2.69 ± 0.70 h p=0.001 Postoperative hemoglobin osteotomy: 10.54 ± 0.78 mg/dl no osteotomy: 10.24 ± 0.94 mg/dl p=0.259 Mean hospital stay osteotomy: 5.67 ± 2.39 days no osteotomy: 5.62 ± 3.46 days p=0.688 Osteotomy vs. no osteotomy no statistically significant difference in postoperative symphyseal diastases, puborectalis angle, ischial angle, obturator to levator angle and posterior bladder	Anterior osteotomy did not have a significant difference in the restoration of the normal pelvic floor anatomy when combined with complete primary repair of classic bladder exstrophy in newly diagnosed neonates older than three months, except for a single measurement, posterior bladder neck distance. Future studies needed to determine the effect of osteotomy on continence.	Insufficient information about the randomisation and allocation process, blinding unclear, control group with normal pelvic anatomy was recruited via hospital, different loss to follow-up rates between BEEC patients and normal pelvic patients: 20% of the BEEC group were excluded as they experienced dehiscence No conflict of interest. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public,	RCT: 2 RoB: high Case-control study: 4 NOS: 7/9



					<p>neck distance, posterior anal distance, iliococcygeus angle difference, iliac wing angle, total levator ani muscle length, anterior compartment length, posterior compartment length, muscle in anterior compartment and muscle in posterior compartment</p> <p>Complications No statistically significant difference between both groups regarding all complications.</p> <p><u>Wound infection and partial dehiscence</u> osteotomy: 5/12 no osteotomy: 1/8</p> <p><u>Postoperative fever</u> osteotomy: 2/12 no osteotomy: 3/8</p> <p><u>Mild lower limb edema</u> osteotomy: 2/12 no osteotomy: 0/8</p> <p><u>Suprapubic fistula (1 mo postoperative)</u> osteotomy: 4/12 no osteotomy: 2/8 <u>Wound dehiscence (1 mo postoperative)</u> osteotomy: 4/12</p>	commercial, or not-for-profit sectors.	
--	--	--	--	--	--	--	--



					<p>no osteotomy: 0/8</p> <p>Case-Control Study Bladder exstrophy patients (n=16) vs. patients with normal pelvic anatomy (n=6) no statistically significant difference in postoperative puborectalis angle, ischial angle, posterior anal distance, total levator ani muscle length, muscle in anterior compartment and muscle in posterior compartment</p> <p><u>Symphyseal diastases</u> BEEK: 2.96±1.07 normal: 0.52±0.13 p=0.001</p> <p><u>Obturator to levator angle</u> BEEK: 38.11±6.99 normal: 46.48±2.66 p=0.004</p> <p><u>Posterior bladder neck distance</u> BEEK: 3.78±0.54 normal: 3.18±0.43 p=0.02</p> <p><u>Iliococcygeus angle difference</u> BEEK: 3.35±0.39 normal: 2.62±0.10</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>p=0.002</p> <p><u>Iliac wing angle</u> BEEK: 1.35±0.18 normal: 0.72±0.13 p=0.001</p> <p><u>Anterior compartment length</u> BEEK: 40.5±3.96 normal: 27.67±5.56 p=0.001</p> <p><u>Posterior compartment length</u> BEEK: 59.5±3.96 normal: 72.33±5.56 p=0.001</p>			
Inouye, 2018 [77]	Cohort study since 1975 USA	Even with contemporary management, patients still have failed primary closures. We sought to understand the role of training, surgical technique, and their impacts on outcomes of CBE closure.	n=722 patients with classic bladder exstrophy Male: 506/722 (70.2%)	Concomitant osteotomy n=279	<ul style="list-style-type: none"> • no osteotomy n=371 • Unknown n=71 	<p>Successful closure (bivariate analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteotomy: 205/279 • No osteotomy: 227/371 • Unknown: 44/71 <p>p=0.0035</p> <p>Multivariable logistic regression analysis (adjusted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteotomy: Reference • No osteotomy: 1.35, 95% CI: 0.89-2.06, p=0.16 • Unknown: 0.82, 95% CI: 0.43-1.57, p=0.55 	We found that early time of closure, closure by an adult urologist or pediatric surgeon, closure by CPRE method, not having a concomitant osteotomy, and immobilization with spica cast or mummy wrap were associated with increased odds of failed primary closure.	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up) Funding: This study had no external funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.	3 RoB: 6/9
Inouye, 2016 [118]	Cohort study 1975-2016	To understand the indications and outcomes of bladder closure with	n=100 with classic bladder exstrophy	Closed with osteotomy n=38	Closed without osteotomy n=62	Failed primary closure osteotomy: 4/38 (11%)	Regardless of the type of closure undertaken,	inclusion criteria not described, significant differences	3 RoB: 6/9



	USA <u>Follow-up</u> osteotomy: 13.4 y ± 7.31 y without osteotomy: 8.9 y ± 6.65 y	and without pelvic osteotomy in patients younger than 1 mo of age.	Male: 68/100 <u>Age</u> osteotomy: 8.7 days ± 8.3 days without osteotomy: 2.9 days ± 3.1 days			without osteotomy: 5/62 (7%) p=0.466 Bladder capacity for bladder neck reconstruction osteotomy: 31/38 (82%) without osteotomy: 44/62 (71%) p=0.234	there clearly is a role for newborn classic bladder exstrophy closure without pelvic osteotomy in patients considered suitable for closure by both the pediatric urologist and orthopedic consultant.	between the groups (age, pre-closure pubic diastasis), patients receiving osteotomy had a significantly longer follow-up than non- osteotomy patients No funding received. The authors declare no conflict of interest.	
Kenawey, 2014 [119]	Case-control study 1982-2011 Canada Mean follow- up: 10 y ± 4.9 y	Can Neonatal Pelvic Osteotomies Permanently Change Pelvic Shape in Patients with Exstrophy?	n=73 children with classic bladder exstrophy n=164 normal children Male: 45/73 Mean age: 10.5 y ± 5.1 y	classic bladder exstrophy patients with pelvic osteotomy (n=52)	children without osteotomy: • Normal pelvic radiographs (n=164) • pelvic CT (n=21) classic bladder exstrophy patients without pelvic osteotomy (n=9)	Exstrophy patients • IP/IS distances did not differ significantly between patients with and without pelvic osteotomies (p = 0.567 and p = 0.892) • IS/IP ratio was significantly higher in the osteotomy group (p = 0.021) • IS/IP ratio increased with age in patients with pelvic osteotomies, whereas it decreased in those without osteotomies Normal controls • The IS/IP ratio was significantly smaller	The IS/IP ratio is a useful measure of ischio pubic rotation and can be used to characterize pelvic growth, including the phenomenon of redia stasis in patients with exstrophy. Pelvic redia stasis is a progressive increase in interpubic distance resulting from growth without loss of rotational correction, as shown by the	recruitment of controls was not clearly described, discrepancies of evaluated patients are not sufficiently described, comparability of the exstrophy groups with and without osteotomy unclear The complete Disclosures of Potential Conflicts of Interest submitted by authors.	4 RoB: 6/9



						<p>in patients with exstrophy (2.1 ± 0.7) compared with controls (13.5 ± 6.3, $p < 0.0001$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal children: the interpubic distance and the ischiopubic divergence angle had a narrow range and were constant with age, whereas the interischial distance and the IS/IP ratio increased progressively and were strongly correlated with age. • Exstrophy patients: the interpubic distance was positively correlated with the interischial distance, whereas the IS/IP ratio was lower than that in normal controls and was not correlated with age. 	<p>constancy of the IS/IP ratio with age in these patients. A better rotational position at the time of osteotomy may lead to a better pelvic shape at maturity.</p>	<p>There was no external financial support for this study.</p>	
<p>Petrarca, 2014</p> <p>[120]</p>	<p>Case-control study</p> <p>1990-2005</p> <p>Italy</p>	<p>A direct kinetic gait evaluation has never been performed, nor has the effect of pelvis dimorphism on the upper body been studied.</p>	<p>n=19 bladder exstrophy patients</p> <p>Male: 11/19</p> <p>n=25 healthy controls</p>	<p>bladder exstrophy patients n=19</p> <ul style="list-style-type: none"> • with pelvic osteotomy (n=6) • no osteotomy (n=13) 	<p>healthy controls n=25</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bladder exstrophy significantly affects kinematics and kinetics of trunk, spine, pelvis, knee and foot • Osteotomy: trunk retroversion, pelvic retroversion and rotation, hip adduction angle 	<p>Walking in patients with bladder exstrophy is accomplished by retroversion of the pelvis and deviations mainly in the spine angle in no osteotomy</p>	<p>recruitment of the control group unclear, controls only aged-matched</p> <p>The authors declared no conflict of interest.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 7/9</p>



			Age bladder exstrophy: 14 y±8 y controls: 15 y±8 y			and moment, knee flexion and its maximum power during loading response increased <ul style="list-style-type: none"> • No osteotomy: spine angle, pelvic posterior tilt, hip extension, and the external rotation of the foot progression angle increased • All the kinetics parameters analyzed in the study showed lower values in the patient group than in controls 	and in knee flexion in osteotomy.	Financial support: Scientific Direction of Bambino Gesù Childrens Hospital, IRCCS, Rome, Italy	
Baka-Ostrowska, 2013 [121]	Retrospective cohort study 1982-2006 Poland	To analyze complications after primary bladder exstrophy closure with a special consideration of the role of pelvic osteotomy.	n=100 patients with bladder exstrophy Male: 65/100	contemporary iliac osteotomy n=36	bladder was closed without osteotomy n=64	Patients operated up to 72 h of life <u>Wound dehiscence</u> without osteotomy: 13/47 with osteotomy: 1/4 p=0.7 Patients operated above 72 h of life <u>Wound dehiscence</u> without osteotomy: 11/17 with osteotomy: 6/32 p<0.002	Osteotomy performed at primary bladder exstrophy closure diminishes the risk of wound dehiscence independently of patient's age. Posterior iliac osteotomy is sufficient and safe and could be repeated if necessary.	Comparability of cohorts and length of follow-up unclear No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 6/9
Lavien, 2014 [122]	Retrospective cohort study 1974-2012 USA	The authors' aim is to determine whether pelvic osteotomy reduces the incidence of primary and recurrent inguinal	n=136 patients with classic bladder exstrophy	Primary closure with osteotomy n=73	Primary closure without osteotomy n=63	<u>Incidence of inguinal hernias identified during primary closure</u> <ul style="list-style-type: none"> • With osteotomy: 24/73 (33%) 	Patients undergoing pelvic osteotomy at the time of bladder closure have a lower	number of patients with immediate and delayed primary closure not reported,	3 RoB: 8/9



	Mean follow-up: 8 y (1 mo-35 y)	hernias in patients with classic bladder exstrophy.	Male: 98/136 (72%)			<ul style="list-style-type: none"> Without osteotomy: 20/63 (32%) <p><u>Incidence of hernia recurrence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> With osteotomy: 4/24 (17%) Without osteotomy: 11/20 (55%) <p>p=0.027</p> <p><u>Incidence of inguinal hernia following primary closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> With osteotomy: 25% Without osteotomy: 46% <p>p=0.017</p> <p><u>Risk of hernia formation after primary repair</u> (Multivariate regression analysis: OR)</p> <ul style="list-style-type: none"> Male sex: 21.649, (95 % CI: 0.006-0.375), p=0.004 Delayed primary closure: 0.487, (95 % CI: 0.130-1.826), p=0.286 <p>Osteotomy during closure: 0.046, (95 % CI: 0.086-1.001)</p>	incidence of de novo and recurrent inguinal hernia development compared to patients in whom pelvic osteotomy was omitted. Pelvic osteotomy may better correct and stabilize the obliquity of the inguinal canal. A pre-peritoneal approach to the repair of inguinal hernias in this population takes advantage of the surgical exposure afforded during bladder closure but has a higher rate of recurrence compared to a standard inguinal approach.	No information given about funding and conflict of interests.	
Kajbafzadeh, 2010 [123]	Retrospective cohort study 1995-2007	To compare intrapelvic osseous dimensions in classic bladder exstrophy patients who underwent pelvic osteotomy	n=33 classic bladder exstrophy patients Male: 18/33	osteotomy n=14	pubic approximation using metal plates n=19	<ul style="list-style-type: none"> Sacroiliac joint angle, pubococcygeal angle, ischiopubic angle, pubic diastasis, and inter-triradiate 	Our study suggests that internal fixation of pubic arch using metal plates in bladder exstrophy	patient recruitment not clearly described, age at postoperative 3D-CT vary	3 RoB: 6/9



		and pubic symphysis internal fixation, using metal plates without osteotomy by defining intrapelvic angles and distances using three-dimensional computed tomography scan.	<u>Mean age</u> osteotomy: 70.4 mo (7-180 mo) metal plates: 63.2 mo (1-156 mo)		Control group without exstrophy n=14	distance were different from controls in both techniques <ul style="list-style-type: none"> metal plates: Iliac wing angle near normal values before-after comparison revealed significant changes in iliac wing angle, sacroiliac joint angle, and pubic diastasis in both groups 	may be as effective as the currently accepted osteotomy-containing techniques from the standpoint of intrapelvic osseous dimensions and angles. Modification of our new pubic approximation technique is essential to better recapitulate the anatomy of the normal bony pelvis.	widely (1-180 mo) No information about conflict of interest. This study was supported by Deputy of Research, Tehran University of Medical Sciences.	
Castagnetti, 2008 [124]	Cohort study 2005-2006 Italy Median age at evaluation: 9.7 y (3.1-17.8 y)	This study aimed to evaluate the difference in the orthopaedic and urological functional outcomes, also using a standardized questionnaire, in a selected group of patients undergoing bladder exstrophy repair either with or without osteotomy.	n=14 consecutive bladder exstrophy patients	Osteotomy group n=8 <ul style="list-style-type: none"> soon after birth (n=5) 2 mo (n=1) 1 y (n=2) 	No osteotomy group n=6	Pubic bones dissymmetry <u>No</u> without osteotomy: 3/6 with osteotomy: 7/8 p=0.2 <u>1-1.5 cm</u> without osteotomy: 3/6 with osteotomy: 1/8 p=0.2 Bending of the spine <u>No</u> without osteotomy: 6/6 with osteotomy: 4/8 p=0.08 Trendelenburg sign	Although osteotomy is an essential step in the treatment of many bladder exstrophy patients in order to achieve a tension-free closure of the abdominal wall and bladder, our preliminary results suggest that it does not improve the eventual orthopaedic or urological outcomes of bladder exstrophy.	patients' data were partially collected retrospectively, comparability of cohorts unclear, osteotomy was performed in different centers No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 6/9



						<p><u>Positive</u> both: 0</p> <p>Thomas sign without osteotomy: 1/6 with osteotomy: 0/8 p=0.4</p> <p>Out-toeing without osteotomy: 4/6 with osteotomy: 5/8 p=1</p> <p>Bladder-neck reconstruction without osteotomy: 4/6 with osteotomy: 7/8 p=0.5</p> <p>Bladder augmentation without osteotomy: 2/6 with osteotomy: 4/8 p=0.5</p> <p>Creation of Mitrofanoff conduit without osteotomy: 2/6 with osteotomy: 4/8 p=0.5</p> <p>On clean intermittent catheterization without osteotomy: 3/6 with osteotomy: 4/8 p=0.7</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						Continent without osteotomy: 3/6 with osteotomy: 4/8 p=0.7 Pediatric Orthopedic Society of North America questionnaire No difference between group proved statistically significant			
Gugenheim, 1999 [125]	Cohort study 1974-1994 USA	This paper describes a modification of bilateral posterior iliac osteotomies in which a strip of ilium is resected subperiosteally lateral to the sacroiliac joints, allowing easier anterior closure.	n=31 BEEC patients <ul style="list-style-type: none"> Classic bladder exstrophy (n=20) Bladder and cloacal exstrophy (n=11) Age: 1 day – 32 mo	closed reduction and cast application in the newborn period n=4	<ul style="list-style-type: none"> classic bilateral posterior iliac osteotomies n=12 bilateral posterior resection osteotomies n=15 	Dehiscence <ul style="list-style-type: none"> closure without osteotomies: 1/4 classic osteotomies: 5/12 resection osteotomies; 1/15 Continenence <ul style="list-style-type: none"> closure without osteotomies: 4/4 classic osteotomies: 9/12 resection osteotomies; 9/15 No child had waddling gait.	<i>no conclusion</i>	patient recruitment not clearly described, comparability of cohorts unclear, no information about the length of follow-up No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 5/9
Husmann, 1989 [81]	Cohort study 1964-1989 Canada Minimum follow up: 5 y	To determine what factors could affect the success of initial bladder closure in classical bladder exstrophy.	n=80 patients with classical bladder exstrophy	Closed with iliac osteotomy n=51	Closed without iliac osteotomy <ul style="list-style-type: none"> n=29 	Closed with iliac osteotomy <72 h after birth (n=15) <ul style="list-style-type: none"> with dehiscence: 13% requiring augmentation: 6% continent: 73% 	To improve the results in staged bladder reconstruction we recommend use of perioperative antibiotics, adequate	comparability of cohorts unclear No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9



					<p><u>3-30 days (n=12)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 66% <p><u>31 days to 1y (n=14)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 14% • requiring augmentation: 14% • continent: 71% <p><u>> 1y (n=10)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 40% • continent: 60% <p>Closed without iliac osteotomy</p> <p><u><72 h after birth (n=19)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 5% • continent: 84% <p><u>3-30 days (n=6)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 16% <p><u>31 days to 1y (n=4)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 0% 	<p>postoperative nutritional support to aid in wound healing, closure when the neonate is less than 72 h old if no iliac osteotomy is to be performed, immediate treatment of gastric distension by nasogastric drainage, secure fixation of all urinary diversion catheters with tubes exiting through the suprapubic region and careful preoperative assessment in individuals with a history of delayed closure to confirm the presence of an adequate bladder capacity.</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • requiring augmentation: 0% • continent: 0% <p>Bladder dehiscence</p> <ul style="list-style-type: none"> • No statistical correlation could be found among the development of bladder dehiscence, age of the child at bladder closure or the performance of iliac osteotomy (p >0.5) • Individuals undergoing delayed bladder closure without iliac osteotomy had no notable difference in the incidence of bladder dehiscence <p>Continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • in neonates whose bladder was closed before 72 h after birth the continence is not affected by the performance of iliac osteotomy (p >0.5) • delayed bladder closure without iliac osteotomy had a statistically significant difference in the ability to gain urinary continence (p <0.01) 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> patients excluded who underwent closure without iliac osteotomy after they were 72 h old no statistical difference in individuals undergoing early versus delayed closure ($p > 0.5$) 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



Schlüsselfrage									
Ist die anzuwendende Technik eines Beckenverschlusses vom Alter abhängig?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Khandge, 2021 [74]	Retrospective cohort study 1975-2019 USA	The authors hypothesize that pelvic osteotomy during exstrophy closure may be performed safely in newborns with few perioperative or post-operative negative sequelae.	n=286 patients with classic bladder exstrophy Male: 204/286 (71.3%) <u>Median age</u> Newborn: 3 (0-28) days Delayed: 198 (30-2893) days	Osteotomy (Combined Approach)	Osteotomy (Posterior Approach) Osteotomy (Anterior Innominate)	Success rate <u>Overall</u> Newborn (n=142): 98 (69%) Delayed (n=86): 77 (89.5%) p<0.001 <u>Combined Approach</u> Overall: 61/66 (92.4%) Newborn: 20 (80.0%) Delayed: 41 (100%) p=0.006 <u>Posterior Approach</u> Newborn: 31 (60.8%) Delayed: 21 (72.4%) p=0.294 <u>Anterior Innominate</u> Newborn: 47 (71.2%) Delayed: 15 (93.8%) p=0.06 <u>Newborns</u> no significant difference was found in the success rates between the combined, posterior iliac, and anterior innominate approaches (p=0.02) <u>Delayed</u>	While current trends have moved toward delayed primary closures, there remains a role for osteotomy during exstrophy closure in selected newborn patients and can be performed safely with few complications.	Insufficient information about the osteotomy groups (numbers, comparability), lack of consistent reporting of p-values, no follow-up reported The authors declared no conflict of interest. The Kwok Family Foundation of Hong Kong supports the exstrophy database and laboratory research.	3 RoB: 6/9



						comparisons in success rates within the delayed cohort for combined, posterior iliac, and anterior innominate approaches (p < 0.001)			
Baka-Ostrowska, 2013 [121]	Retrospective cohort study 1982-2006 Poland	To analyze complications after primary bladder exstrophy closure with a special consideration of the role of pelvic osteotomy.	n=100 patients with bladder exstrophy Male: 65/100	contemporary iliac osteotomy n=36	bladder was closed without osteotomy n=64	<p>Age at the primary closure</p> <p><u>1st day</u> without osteotomy: 18/64 with osteotomy: 2/36</p> <p><u>2nd day</u> without osteotomy: 25/64 with osteotomy: 1/36</p> <p><u>3rd day</u> without osteotomy: 4/64 with osteotomy: 1/36</p> <p><u>4-30 days</u> without osteotomy: 8/64 with osteotomy: 11/36</p> <p><u>1-12 months</u> without osteotomy: 4/64 with osteotomy: 17/36</p> <p><u>>12 months</u> without osteotomy: 0/64 with osteotomy: 3/36</p> <p>Wound dehiscence <u>1st day</u></p>	Osteotomy performed at primary bladder exstrophy closure diminishes the risk of wound dehiscence independently of patient's age. Posterior iliac osteotomy is sufficient and safe and could be repeated if necessary.	Comparability of cohorts and length of follow-up unclear No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 6/9



						without osteotomy: 7/18 with osteotomy: 1/2 <u>2nd day</u> without osteotomy: 3/25 with osteotomy: 0/1 <u>3rd day</u> without osteotomy: 3/4 with osteotomy: 0/1 <u>4-30 days</u> without osteotomy: 5/8 with osteotomy: 4/11 <u>1-12 months</u> without osteotomy: 4/4 with osteotomy: 1/17 <u>>12 months</u> without osteotomy: 0/0 with osteotomy: 0/3 Patients operated up to 72 h of life <u>Wound dehiscence</u> without osteotomy: 13/47 with osteotomy: 1/4 p=0.7 Patients operated above 72 h of life <u>Wound dehiscence</u> without osteotomy: 11/17 with osteotomy: 6/32 p<0.002			
Husmann, 1989 [81]	Retrospective cohort study 1964-1989	To determine what factors could affect the success of initial bladder	n=80 patients with classical bladder exstrophy	Closed with iliac osteotomy n=51	Closed without iliac osteotomy n=29	Closed with iliac osteotomy <72 h after birth (n=15)	To improve the results in staged bladder reconstruction we recommend	comparability of cohorts unclear, No information about funding	3 RoB: 8/9



	Canada Minimum follow up: 5 y	closure in classical bladder exstrophy.				<ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 13% • requiring augmentation: 6% • continent: 73% <p><u>3-30 days (n=12)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 66% <p><u>31 days to 1y (n=14)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 14% • requiring augmentation: 14% • continent: 71% <p><u>> 1y (n=10)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 40% • continent: 60% <p>Closed without iliac osteotomy</p> <p><u><72 h after birth (n=19)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 10% • requiring augmentation: 5% • continent: 84% <p><u>3-30 days (n=6)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 16% • requiring augmentation: 16% • continent: 16% <p><u>31 days to 1y (n=4)</u></p>	<p>use of perioperative antibiotics, adequate postoperative nutritional support to aid in wound healing, closure when the neonate is less than 72 h old if no iliac osteotomy is to be performed, immediate treatment of gastric distension by nasogastric drainage, secure fixation of all urinary diversion catheters with tubes exiting through the suprapubic region and careful preoperative assessment in individuals with a history of delayed closure to confirm the presence of an adequate bladder capacity.</p>	and conflict of interest.	
--	--------------------------------------	---	--	--	--	---	--	---------------------------	--



						<ul style="list-style-type: none"> • with dehiscence: 0% • requiring augmentation: 0% • continent: 0% <p>Bladder dehiscence</p> <ul style="list-style-type: none"> • No statistical correlation could be found among the development of bladder dehiscence, age of the child at bladder closure or the performance of iliac osteotomy (p >0.5) • Individuals undergoing delayed bladder closure without iliac osteotomy had no notable difference in the incidence of bladder dehiscence <p>Continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • in neonates whose bladder was closed before 72 hours after birth the continence is not affected by the performance of iliac osteotomy (p >0.5) • delayed bladder closure without iliac osteotomy had a statistically significant difference in the ability to gain urinary continence (p <0.01) • patients excluded who underwent closure without iliac osteotomy after they 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



						were 72 h old no statistical difference in individuals undergoing early versus delayed closure (p >0.5)			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



Schlüsselfrage									
Wie sollte eine Genitalrekonstruktion in Abhängigkeit von Alter und Art des Defektes erfolgen?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Epispadias									
Caione, 2013 [126]	Cohort study 2000-2011 Italy Mean follow-up: 12 mo (9-16 mo)	We describe a technique of male epispadias repair to prevent resultant hypospadias.	n=48 male patients with exstrophy-epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> pure epispadias (n=12) bladder exstrophy (n=36) <u>Mean age</u> <ul style="list-style-type: none"> Modified: 15 mo (2 mo- 12 y) Standard: 14.5 mo (1 day-11 y)	Modified penile disassembly technique n=29 <i>Modified by multiple Z-plasties, which enable creation of a funnel-like bladder neck and urethral plate lengthening</i>	standard penile disassembly technique n=19	Average penile length <ul style="list-style-type: none"> Modified: 2.4 cm (2-3.4 cm) Standard: 2.6 cm (1.8-3.6 cm) Not significant Fistulas <ul style="list-style-type: none"> Modified: 3/29 (10.3%) Standard: 2/19 (10.5%) Not significant length of the urethral plate <ul style="list-style-type: none"> Modified: increased by 11 mm (6-18 mm) Standard: no significant elongation p<0.05 Creation of an intentional hypospadias <ul style="list-style-type: none"> Modified: reached the tip of the glans in all cases Standard: creation of an intentional hypospadias became necessary in 6/19 boys (31.5%) 	The modified technique was effective in obtaining appropriate meatal location without decreasing the penile length. The complication rate was not changed. Creation of resultant hypospadias at genitalia reconstruction in male epispadias should strongly be prevented.	historical control group (2000-2004 vs. 2004-2011), the follow-up period is not similar in the two groups No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 7/9



						p<0.05			
Caione, 2001 [127]	Cohort study 1984-1999 Italy	We review our experience during the last 16 y, adopting different surgical approaches for epispadias repair, and compare the results of complete penile disassembly technique with perineal muscular complex reassembly since 1995 with previous repairs.	n=58 epispadias repairs Age: 3 days to 13 y	different surgical techniques n=41 • Thiersch-Duplay urethroplasty (n=6) • tubularized reserve island flap (n=15) • onlay buccal mucosa graft (n=3) Cantwell-Ransley caverno-cavernostomy (n=17)	complete penile disassembly technique n=17	<p>Complications different techniques: 21/41 (51%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thiersch: 4/6 (66%) • reserve island flap: 11/15 (73%) • onlay buccal graft: 1/3 (33%) • Cantwell-Ransley: 5/17 (29%) <p>penile disassembly: 2/17 (11%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete penile disassembly: 1/5 (20%) • Complete penile disassembly with perineal muscular complex reassembly: 1/12 (8%) <p>Continenace <u>different techniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 41 patients underwent bladder neck plasty or bladder neck closure with catheterizable continent cutaneous stoma, and bladder augmentation or orthotopic substitution in 13 (32%) • Urethral catheterization was difficult or impossible in 8 patients (19%) <p>penile disassembly</p>	The complete penile disassembly with perineal muscular complex reassembly technique, with deeper positioning of the urethra in the perineal musculature, seems to guarantee a significant step forward in functional epispadias repair.	historical control group (in the last 5-year period the technique of disassembly of penile components was performed), unclear how cosmetic appearance was measured, Comparability of cohorts unclear, length of follow-up unclear No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 4/9



						<ul style="list-style-type: none"> • 12/17 continent (2 to 3-hour daytime dry interval) without bladder neck surgery <p>Cosmetic appearance <u>different techniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No satisfactory cosmetic appearance of the phallus and persistent significant dorsal curvature: 12 patients (29%) <p><u>penile disassembly</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Good cosmetic results of the external genitalia: 16/17 <p>Re-treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • different techniques: 4/41 (all 4 in the onlay graft group) • penile disassembly: 1/17 <p>The results in terms of surgical revisions between both groups were statistically significant (p=0.0042)</p>			
Kajbafzadeh, 1995 [128]	Cohort study 1978-1993 United Kingdom Mean follow-up: 6 y (1-15 y)	We describe the evolution of epispadias repair techniques in a pediatric urology unit during a 15-year period and the development of the modified Cantwell procedure, which is currently used	n=180 patients with epispadias • bladder exstrophy (n=86) • epispadias (n=94) Mean age of penile	<ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 2-stage repair (n=30) • Group 2: pedicled preputial tube urethroplasty with dural patch chordee 	<ul style="list-style-type: none"> • Group 3: pedicled preputial tube urethroplasty with corporeal rotation (n=40) 	<p>Initial epispadias repair result <u>Good cosmesis</u> Group 1: 40% Group 2: 55% Group 3: 63% Group 4: 84%</p> <p><u>Fistula</u> Group 1: 56%</p>	We conclude that a good cosmetic result can be achieved in almost all cases using the modified Cantwell technique as a primary procedure in	surgical techniques performed in different time periods, length of follow-up different between the groups, no statement about loss to follow-	4 RoB: 6/9



			reconstruction: 3 y (1-16 y)	correction (n=35)	Group 4: modified Cantwell epispadias repair incorporating complete tubularized intact urethral plate reverse meatal advancement, corporeal rotation and cavernocavernostomy (n=75)	Group 2: 43% Group 3: 37% Group 4: 4% <u>Stricture</u> Group 1: 17% Group 2: 17% Group 3: 15% Group 4: 5.3% <u>Dehiscence</u> Group 1: 10% Group 2: 2.8% Group 3: 2.5% Group 4: 0% <u>Radial revision</u> Group 1: 50%* Group 2: 44%* Group 3: 37%* Group 4: 16%** * Secondary modified Cantwell technique ** Skin revision only with or without fistula or stricture. The results in group 4 were much better than in any of the other groups.	experienced hands. This technique has a low complication rate and can be used as a salvage procedure following previous unsuccessful epispadias reconstruction using other techniques.	ups, cosmesis was evaluated by a combination of observation and patient/parent opinion No information about funding and conflict of interest.	
Männer									
Berrettini, 2021 [129]	Systematic review 1990-2019 Median follow-up after substitution phalloplasty: 43.5 mo (2-135 mo)	To determine whether patients with bladder exstrophy-epispadias complex might benefit from substitution phalloplasty.	n=7 studies • Case report (n=1) • Case series (n=5) • Cross-sectional (n=1)	substitution phalloplasty		Free radial forearm flap • most commonly: 89% • overall complication rate: 15% Urethroplasty • performed in 47% patients	Substitution phalloplasty in patients with bladder exstrophy-epispadias complex can achieve good functional, aesthetic, psychological,	No additional hand search, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection, data collection and risk of bias assessment	4 RoB: high



			<p>n=47 patients with BEEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (89.4%) • cloacal exstrophy (10.6%) <p>Age at surgery: 11-35 y</p>			<ul style="list-style-type: none"> • most cases (20/22) a "tube-within-the-tube" technique was performed simultaneously with the phalloplasty (20/47) • overall complication rate: 54% <p>Penile prosthesis</p> <ul style="list-style-type: none"> • performed in 68% patients • overall complication rate: 25% <p>Aesthetic, sexual, and psychological outcomes were satisfactory (no use of validated instruments for assessment)</p>	<p>and sexual outcomes. It requires multiple procedures and carries a high complication rate.</p>	<p>The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.</p> <p>The authors received no specific funding for this work.</p> <p>Studie aus SR-Suche inkludiert</p>	
<p>Harris, 2020</p> <p>[130]</p>	<p>Cohort study</p> <p>1992-2020</p> <p>USA</p> <p>Mean follow-up: 30.7 mo (0.2-194.5 mo)</p>	<p>To describe the use of additional tissue recruited for coverage after penile lengthening in male exstrophy-epispadias complex patients using either local skin from tissue expansion or extragenital skin with a skin graft and report their respective outcomes.</p>	<p>n= 50 patients with exstrophy-epispadias complex and penile reconstruction</p> <p>Mean age: 18.1 y (7-27 y)</p>	<p>local skin from tissue expansion n=27</p> <p>combination skin graft and tissue expansion n=4</p>	<p>extragenital skin with a skin graft n=19</p>	<p>Successful primary reconstruction (Figure 3 results) tissue expansion+combination: 24/31 skin graft: 15/19</p> <p>Successful secondary reconstruction (Figure 3 results) tissue expansion+combination: 5/7 skin graft: 3/4</p> <p>Successful tertiary reconstruction (Figure 3 results) tissue expansion+combination: 1/2</p>	<p>Tissue expansion and skin graft are useful techniques in providing soft tissue coverage following penile lengthening. tissue expansion is the preferred technique for primary reconstruction in a lengthening procedure. When genital skin is not expandable or coverage from tissue expansion is insufficient after</p>	<p>Combination group was not consistently assigned to a group or considered separately, it is therefore unclear whether these groups are comparable</p> <p>The authors declare that they have no relevant financial interests.</p> <p>No information about funding.</p>	<p>3</p> <p>RoB: 7/9</p>



						skin graft: - Complications <u>Tissue expansion</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infection (n = 3) • Extrusion (n = 4) • Erosion (n = 1) • Migration (n = 1) • Leak (n = 3) • Dehiscence (n = 3) • Early removal (n = 9) <u>Skin graft</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infection (n = 1) • Hematoma (n = 3) • Graft loss (n = 3, [5 grafts]) • Erections (n = 9) • Fistula (n = 5) • Chordee (n = 3) • Stricture (n = 1) • Scarring (n = 4) 	lengthening, extragenital skin (skin graft) is recruited.	<i>data for the first successful reconstruction are different (text vs. Figure 3)</i>	
Frauen									
VanderBrink, 2010 [131]	Retrospective cohort study 1976-2007 Follow-up: 3 mo-31 y	We review our experience with clitoral reconstruction in a classic bladder exstrophy epispadias complex population with an emphasis on aesthetic outcomes.	n=26 female BEEC patients <ul style="list-style-type: none"> • isolated epispadias (n=3) • classic bladder exstrophy (n=23) n=33 clitoroplasties were performed <u>Age at initial clitoroplasty</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Group 1: tularisation of skin between clitoral bodies for urethral reconstruction (n=3) • Group 2: underwent staged exstrophy reconstruction (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> • Group 3: secondary reconstructive surgery with clitoroplasty accompanied by puboplasty to reconstruct the fourchette (n=8) • total urogenital sinus mobilisation (n=3) 	Assessment of post-operative aesthetic outcome following clitoroplasty. <u>Group 1</u> (n=3) Surgeon opinion: <ul style="list-style-type: none"> • Good: 3 • Poor: 0 Parent/patient opinion: <ul style="list-style-type: none"> • Good: 3 • Poor: 0 <u>Group 2</u> (n=12) Surgeon opinion: <ul style="list-style-type: none"> • Good: 5 • Poor: 7 Parent/patient opinion: <ul style="list-style-type: none"> • Good: 9 	Excellent aesthetic outcomes can be achieved following clitoroplasty in classic bladder exstrophy epispadias complex patients using a variety of surgical techniques. During primary clitoroplasty, use of the skin between the	patient collective consists of treated persons of the senior author, Comparability between the groups unclear, different length of follow-up times between the groups The authors do not have any commercial associations or financial disclosures that	3 RoB: 5/9



			<ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 3-48 mo • Group 2: 1 day-2 mo • Group 3: 3.5-12 y • Group 4: 1-2 days 			<ul style="list-style-type: none"> • Poor: 3 <p><u>Group 3</u> (n=13) Surgeon opinion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Good: 8 • Poor: 5 <p>Parent/patient opinion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Good: 9 • Poor: 1 • No opinion: 3 <p><u>Group 4</u> (n=3) Surgeon opinion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Good: 3 • Poor: 0 <p>Parent/patient opinion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Good: 3 • Poor: 0 <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1: no urethral stricture developed • Group 2: 7/12 secondary clitoroplasty • Group 3: 3 patients partial atrophy of one or both clitoral bodies; 1 patient gap between hemi-clitoral bodies was widely separated and incapable of being joined • Group 4: no complication 	<p>clitoral bodies is expedient for reconstruction of the distal urethra, while in secondary clitoroplasty this skin should be excised to unite the clitoral bodies. Reassessment near puberty can identify poor cosmetic outcome and secondary clitoroplasty may help mitigate the psychological effects attributed to aesthetically displeasing genitalia.</p>	<p>might pose or create a conflict of interest with information presented in the submitted manuscript.</p> <p>No funding received.</p> <p><i>different numbers of patients in group 3 (abstract: 8; tables: 13)</i></p>	
Cheikhelard, 2009 [132]	Cohort study 1997-2007 France	We compared the functional results of 1-stage perineal urethrocervicoplasty and vulvoplasty vs the classic Young-Dees	n=14 patients with female epispadias <u>Median age</u>	Young-Dees procedure n=7	1-stage urethrocervicoplasty with vulvoplasty through a perineal	Daytime continence Young-Dees: 87.5% Vulvoplasty: 85% p=1 Postoperative bladder	Reconstructing the bladder neck and urethra via a perineal approach for female	historical control group (young-dees: 1996-2004; vulvoplasty since 2005), groups were	4 RoB: 5/9



	<p><u>Mean follow-up</u> Young-Dees: 8 y (2.5-13 y) Vulvoplasty: 2.5 y (1-3 y)</p>	<p>procedure for incontinent female epispadias.</p>	<p>Young-Dees: 6 y (3-13 y) Vulvoplasty: 4 y (1.5-11 y)</p>	<p>subsymphyseal approach n=7</p>	<p>capacity Young-Dees (n=5): 150 ml (110-400) Vulvoplasty (n=2): 175 ml (150-200) p=0.05</p> <p>Postoperative course</p> <ul style="list-style-type: none"> was simpler in the vulvoplasty group due to shorter drainage time and easier spontaneous voiding recovery <p>Additional surgeries Young-Dees: 5 (8 procedures) Vulvoplasty: 0 p=0.02</p> <p>Upper tract dilatation Young-Dees: 0 Vulvoplasty: 3 p=0.19</p> <p>Ureterovesical reimplantation stenosis Young-Dees: 0 Vulvoplasty: 1</p> <p>Febrile urinary tract infection Young-Dees: 4 (with 8 infections) Vulvoplasty: 2 p=0.25</p>	<p>epispadias is promising. Surgery may be performed earlier with similar continence results, less postoperative morbidity and less need for additional surgery.</p>	<p>comparable except for age at procedure, different follow-up times, missing follow-up data (e. g. postoperative bladder capacity)</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	
--	--	---	--	--	--	--	---	--



Schlüsselfrage									
Was ist das ideale Alter für die operative Korrektur der isolierten Epispadie?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Therapie(n)	Endpunkte	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Acimi, 2019 [133]	Case series 2009-2018 Algeria Mean follow-up: 61 mo	To report current results of complete penile disassembly technique in epispadias repair.	n=31 patients • bladder exstrophy (n=25) • isolated penopubic epispadias (n=7) <u>Median age of the patients:</u> • Overall: 3 y (10 mo – 6 y) • bladder exstrophy: 2-6 y • isolated epispadias : 10-20 mo	complete penile disassembly for proximal epispadias repair	• Postoperative complication • urinary continence	Median age of the patients with isolated epispadias: 10-20 mo Urinary continence • dry intervals of at least 1 h/day: 3/7 • dry intervals ≥ 3 h: 2/7 Complications • Fistula: 1/7 (14.3%) • Meatal stenosis: 1/7 (14.3%) • Glans rotation: 2/7 (28.5%) • Curvature of the penis 4/7 (57%)	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	unclear if the design is retrospective or prospective, unclear how continence status was measured, no statistical analysis The authors declare that they have no conflict of interest. No information about funding <i>unclear documentation of patients with dry intervals of at least 1 h/day (6 patients reported, only 5 patients classified)</i>	4 RoB: 14/20
Cendron, 2018 [134]	Retrospective case series 1994-2011 USA	The goal of the current study was therefore to evaluate whether the more proximal	n=26 male epispadias patients Median age of repair:	Initial imaging or endoscopic evaluation	• Corrective surgery for vesicoureteral reflux and bladder neck • Urinary continence	Median age at the time of initial epispadias repair: 10.9 mo (6-23 mo)	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	no statistical analysis performed, continence status was based on	4 RoB: 15/20



	Median follow-up: 109.1 mo (2-235.3 mo)	forms of epispadias correlated with associated extragenital anatomic anomalies seen on initial imaging or endoscopic evaluation, and whether these pre-operative findings contributed to subsequent surgical management aimed at achieving urinary continence.	10.9 mo (6-23 mo)			<p>Corrective surgery vesicoureteral reflux treated by ureteroneocystostomy alone or in conjunction with a Young-Dees-Leadbetter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penopubic: 4/14 (21%) • Penile: 3/4 (75%) • Glanular: 2/2 (100%) <p>sling or Young-Dees-Leadbetter-Politano reconstruction</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penopubic: 8/14 (38%) • Penile: 3/8 <p>Ureteroneocystostomy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penopubic: 4/14 (29%) in conjunction with bladder neck procedure • Glanular: 1/4 (25%) without bladder neck procedure <p>none underwent iliac osteotomies</p> <p>Urinary continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 17/26 (65%) • Penopubic: 9/14 (64%) • Penile: 5/8 (63%) • Glanular: 3/4 (75%) 	subjective self-assessment		
							No information about conflict of interest.	No funding reported.	



<p>Alyami, 2017 [114]</p>	<p>Retrospective cohort study 2000-2013 Canada <u>Mean follow-up</u> Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 12.3 y (8-13 y) Single-stage perineal approach: 6 y (1-10 y)</p>	<p>The aim of the present study was to describe long-term follow-up of patients who underwent the traditional vs alternative approach.</p>	<p>n=12 female patients with epispadias <u>Mean age at first surgery</u> Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 2.9 y (0.5-4 y) Single-stage perineal approach: 4.3 y (1-17 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach (n=3) • Single-stage perineal approach (n=9) 	<p>Long-term outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoperative continence • redo-surgery • Further procedures for incontinence • Need for bladder augmentation 	<p>Mean age at first surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 2.9 y (0.5-4 y) • Single-stage perineal approach: 4.3 y (1-17 y) <p>Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dry: 0/3 • Redo-surgery: 3/3 • Further procedures for incontinence: bladder neck, reconstruction, appendicovesicostomy, Bladder neck Deflux injection • Need for bladder augmentation: 2/3 • Continence post redo-surgery: 3/3 (CIC) <p>Single-stage perineal approach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dry: 4/9 • Not toilet trained: 2/9 • Incontinence: 3/9 • Redo-surgery: 3/9 • Further procedures for incontinence: Bladder neck Deflux injection • Need for bladder augmentation: 0/9 	<p><i>no conclusion to the best age for surgery</i></p>	<p>Groups are not comparable (age range, other factors unclear) No conflict of interest/funding declared.</p>	<p>3 RoB: 6/9</p>
-------------------------------	---	--	---	---	---	--	---	--	---------------------------



						<ul style="list-style-type: none"> • Continenze post redo-surgery: 2/3 <p>Complication: No major complications</p>			
Bar-Yosef, 2017 [135]	Retrospective case series 1998 – 2015 Israel Mean follow-up: 6.9 y (range 0.5 y -18 y)	To evaluate our results of epispadias repair with a modified Cantwell-Ransley technique.	n=22 male patients with EEC <ul style="list-style-type: none"> • n=16 with EEC • n=6 male patients with isolated epispadias Mean age isolated epispadias: 29 mo (7-120 mo)	<ul style="list-style-type: none"> • modified Cantwell-Ransley technique 	complications	<p>Age</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedures were performed after the age of 6 mo in isolated epispadias patients • Mean age: 29 mo (7-120 mo) <p>Complications 0/6 (0 %): there were no complications in the isolated epispadias group</p>	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	no statistical analysis performed The authors declare that they have no relevant financial interests. No information about funding	4 RoB: 15/20
Gite, 2017 [136]	Case series 2011-2016 India Follow-up: 6 mo-5 y	We evaluate here our experience with modified Cantwell-Ransley technique described by Gearhart for correction of isolated continent epispadias in adults with respect to its long-term functional outcome and complications	n=5 men with isolated continent epispadias <ul style="list-style-type: none"> • mid-penile : 2 • proximale penile: 2 • penopubic : 1 Age: 15-25 y	modified Cantwell-Ransley <ul style="list-style-type: none"> • technique described by Gearhart 	<ul style="list-style-type: none"> • long-term functional outcome complications 	<p>Age: 15-25 y</p> <p>Post-operative results</p> <ul style="list-style-type: none"> • No meatal stenosis, diverticulum, stricture, fistula, pubic diastasis or incontinence • adequate penile length <p><i>One patient had a history of repair in childhood, but exact surgical details were not known.</i></p>	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	unclear if the design is retrospective or prospective, unclear how continence status was measured, no statistical analysis There are no conflicts of interest. Financial support and sponsorship: Nil	4 RoB: 15/20
Shahat, 2017 [137]	Case series 2008-2015	To present our experience with concealed	n=51 male patients with epispadias	primary isolated male	<ul style="list-style-type: none"> • age at presentation 	Median age at presentation	Impediment and	unclear if the design is retrospective or	LoE 4



	Egypt	<p>epispadias and to estimate its actual share in the isolated male epispadias cases and its effect on the surgical outcome.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • classic epispadias (n=40) • concealed epispadias (n=11) <p>Median age at presentation : 32 mo</p>	epispadias reconstruction	<ul style="list-style-type: none"> • meatal location • incontinence • dorsal curvature • success rate • complications 	<ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 28.5 mo • Classic isolated male epispadias: 52 mo <p>$p=0.005$</p> <p>Incontinence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 21/40 (52.5%) • Classic isolated male epispadias: 1/11 (9.1%) <p>$p=0.015$</p> <p>Successful outcome after initial repair</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 31/40 (77.5%) • Classic isolated male epispadias: 9/11 (81.8%) <p>$p=1$</p> <p>Secondary procedure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 9/40 (22.5%) • Classic isolated male epispadias: 2/11 (18.2%) <p>$p=1$</p> <p>Successful outcome after secondary procedure</p>	<p>delay of diagnosis are its main clinical impacts, with insignificant effect on the surgical outcome.</p>	<p>prospective, not described, unclear how continence status was measured</p> <p>The authors declare that they have no relevant financial interests.</p> <p>No information about funding.</p>	RoB: 16/20
--	-------	--	--	---------------------------	--	--	---	---	------------



						<ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 7/9 (77.8%) • Classic isolated male epispadias: 2/2 (100%) <p>p=1</p>			
Yadav, 2017 [138]	Case series 2013-2016 India Mean follow-up: 13.17 mo (4-29 mo)	To evaluate the role of infrasympheal bladder neck plication and suspension from the pubic bone along with urethrotoplasty as a single-stage procedure for treating isolated cases of female epispadias.	n=6 patients with female epispadias Mean age: 5.91 y(3-10 y)	Combined Infrasympheal Bladder Neck Plication and Urethrotoplasty	<ul style="list-style-type: none"> • Continence • Cosmetic outcome • Postoperative complications 	<p>Age 3 y, 3.5 y, 5 y, 6 y, 8 y, 10 y</p> <p>Preoperative urinary incontinence Grade of 3: 6/6</p> <p>Postoperative continence: 5/6</p> <p>One patient (3 years) had urine leakage while playing or crying during the initial postoperative period; however, this patient became continent with a dry period of more than 3 hours after 4 months of follow-up</p> <p>Cosmetic & Complications All patients: <ul style="list-style-type: none"> • excellent cosmetic outcome no considerable postoperative complications </p>	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	unclear if the design is retrospective or prospective, not described, if all eligible patients were included, no statistical analysis was performed No information about funding and conflict of interest.	LoE 4 RoB: 12/20
Spinoit, 2016 [139]	Retrospective case series 1998-2014	The technique for primary isolated male epispadias	n=8 male patients with isolated epispadias	primary isolated male epispadias reconstruction	<ul style="list-style-type: none"> • Complications • Continence 	<p>Median age at surgery: 13 mo (7-47 mo)</p>	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	patient numbers not reported according to the severity of their	4 RoB: 13/20



	Belgium Median follow-up: 52 mo (9-120 mo)	reconstruction , based on anatomic restoration of the urethra and bladder neck, is here illustrated.	Median age at surgery: 13 mo (7-47 mo)			<p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • No early complications <p>Further surgeries</p> <ul style="list-style-type: none"> • because of complications: 2 (initially penopubic epispadias) • esthetic surgeries: 4 <p>Incontinence</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 patient with penopubic epispadias with open bladder neck 1 patient not yet reached a suitable age for potty-training 	condition, unclear how continence was defined, no statistical analysis was performed The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article. No information about funding.		
Bhat, 2015 [140]	Retrospective case series 2008-2012 Follow-up postoperatively: 1-5 y	Aim of the study was to evaluate the functional and cosmetic outcome of double breasting of bladder neck and posterior urethra with partial penile disassembly in one stage in isolated incontinent peno-pubic epispadias.	n=7 cases of primary isolated incontinent peno-pubic epispadias Mean age: 10.7 y (10 mo-16 y)	double breasting of bladder neck and posterior urethra	<ul style="list-style-type: none"> • urinary continence • cosmesis • genital function • Complications 	<p>Mean age: 10.7 y (10 mo-16 y)</p> <p>Postoperative continence: Overall: 7/7 Fully continent: 6/7 Partially continent (with dry interval of 2 h): 1/7</p> <p>Cosmesis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/7 (85.7%): excellent cosmetic outcome with complete correction of • chordee and torque and were pleased with the final appearance • 1/7 (14.3%) mild residual chordee postoperatively, relatively satisfied 	Double breasting of bladder neck and posterior urethra with sphincteroplasty and partial penile disassembly produces a reliable neourethra, complete chordee correction with emphasis on achievement of continence and near-normal-appearing penile morphology through a	not described, if all eligible patients were included, unclear how continence status and cosmetic results was measured, no statistical analysis was performed Conflict of interest: None. No information about funding.	4 RoB: 12/20



						<p>with the cosmetic result and did not require any surgical intervention</p> <p>Genital function</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/2 successful ejaculations after the surgery • Semen analysis: sluggish motility and oligospermia with adequate volume <p>Complications</p> <p>None of the patients developed fistula, stricture, wound dehiscence or necrosis</p>	single-stage surgery.		
Kibar, 2009 [141]	<p>Retrospective case series</p> <p>1996-2008</p> <p>USA</p> <p><u>Mean follow-up:</u> Bladder exstrophy: 58.2 mo Isolated epispadias: 58.6 mo</p>	To present our long-term results with complete penile disassembly for epispadias repair.	<p>n=21 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=12) • isolated epispadias (n=9; 1 penopubic epispadias , 2 midshaft epispadias , 6 distal epispadias) <p><u>Reconstruction age</u> Bladder exstrophy: 1 day-17 mo</p>	Mitchell technique	<ul style="list-style-type: none"> • Continence • Complications • Erectile function 	<p>Age: 2 mo-7 y</p> <p>Continence (4 distal epispadias, 2 midshaft epispadias)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/6 required bladder neck injection to achieve maximal continence • 6/6 were continent • 0/6 required clean intermittent catheterization <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/9 (33.3%) • all complications occurred on distal epispadias: Mild penile torsion, meatal stenosis, 	Epispadias reconstruction using the Mitchell repair can achieve total or near complete urinary continence, decreasing the morbidity of multiple procedures, and potentially allowing children to achieve continence at an earlier age.	<p>unclear how continence status and cosmetic results was measured, no statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 13/20</p>



			Isolated epispadias: 2 mo-7 y			subcoronal fistula, penile angulation • second operation: 2/3 Erectile function • 7/9 straight erections, an orthotopic meatus, and a satisfactory cosmetic appearance • 9/9 erectile function was preserved			
Braga, 2008 [115]	Retrospective cohort study 1994-2005 Canada <u>Mean follow-up</u> Mitchell-Bagli: 70 mo (10-120 mo) Cantwell-Ransley: 80 mo (21-144 mo)	We review our results with isolated male epispadias repair, comparing the Cantwell-Ransley and Mitchell-Bagli procedures in regard to continence status and postoperative complications.	n=33 male patients with isolated epispadias • glanular (n=3) • penile (n=9) • phenopubic (n=21)	• Mitchell-Bagli operation (n= 7 penopubic epispadias) Cantwell-Ransley operatin (n=14 with penopubic epispadias)	• Continence status • Postoperative complications	Phenopubic epispadias <u>Mean age at epispadias repair</u> • Mitchell-Bagli: 19.3 mo (9-42 mo) • Cantwell-Ransley: 16.8 mo (12-24 mo) followed by bladder neck procedure at age 2.5-7 y <u>Continence</u> 7 patients also had nighttime continence, and no patient was dry for less than 2 hours or consistently wet. • Completely Dry/Dry More Than 4 Hrs Mitchell-Bagli: 5/6 (83%) Cantwell-Ransley: 8/11 (73%)	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	less information to patient characteristics, it remains unclear if the two cohorts are comparable, continence status was ascertained by patient or family report, unclear why some data were not included in the analysis No information about conflict of interest and funding. <i>no information about age of glanular and penile epispadias repair</i>	3 RoB: 5/9



						<ul style="list-style-type: none"> • Dry 2-4 Hrs/Stress Incontinence Mitchell-Bagli: 1/6 (17%) Cantwell-Ransley: 3/11 (27%) p=0.91 <p><u>Complications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Mitchell-Bagli: 2 (29%) Cantwell-Ransley: 8 (57%) • Residual dorsal curvature Mitchell-Bagli: 1 (14%) Cantwell-Ransley: 3 (21%) • Urethrocutaneous fistula Mitchell-Bagli: 1 (14%) Cantwell-Ransley: 4 (29%) • Cosmetic revision Mitchell-Bagli: 0 Cantwell-Ransley: 1 (7%) 			
Mokhless, 2008 [142]	Case series Mean follow-up: 8.5 mo	The current study presents our experience in partial penile disassembly for isolated epispadias repair.	n=11 male patients with isolated primary epispadias <ul style="list-style-type: none"> • penopubic (n=2) • penile (n=6) • glanular (n=3) 	modification of Mitchell's technique <ul style="list-style-type: none"> • of partial penile disassembly 	<ul style="list-style-type: none"> • Cosmetic appearance 	<p>Age: 4-13 y</p> <p>Cosmetic appearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant dorsal chordee • transformed to subcoronal • hypospadias and were managed 6 months later (n=2) 	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	study aim and patient recruitment not clearly defined, cosmetic appearance reported by the parents No information about funding	4 RoB: 9/20



			Age: 4-13 y <u>Continence</u> • 9 continent • 2 in-continent (peno-pubic)			penopubic urethral fistula, repaired at a later stage (n=1)		and conflict of interest.	
Lottmann, 1999 [143]	Retrospective case series 1989-1997 France Mean follow-up: 3 years	We present our experience using the Cantwell-Ransley technique, particularly focusing on postoperative anatomical and functional complications.	n=40 male patients n=23 exstrophy n=17 isolated epispadias • penile (n=11) • penopubic (n=6)	Cantwell-Ransley technique	• Continence • postoperative complications	Age: 1-28 years Incidence of partial or complete failure Exstrophy: 15/23 (65%) Isolated epispadie: 6/17 (28%)	In our series the age at which the procedure was performed varied. In our experience primary epispadias repair may be performed at the end of the first year of life.	not described, if all eligible patients were included, outcome measurement not clearly described, no statistical analysis was performed <i>unclear if it was the primary procedure: only 11 patients had never undergone surgery previously</i> No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 10/20
Kajbafzadeh, 1995 [144]	Case series August 1978 – May 1993 Mean follow-up: 6 y (1-15 years)	We describe the evolution of epispadias repair techniques in a pediatric urology unit during a 15-y period and the development	n=180 male patients with epispadias and EEC n=95 EEC n=85 primary epispadias	1) 2-stage epispadias reconstruction with dissection of the corpora n=12 epispadias cases	• Cosmesis • Complications	Mean age at surgery: Patients with primary epispadias by surgical group 1) 4.8 y (n=12) 2) 4 y (n=20) 3) 3 y (n=22) 4) 3.3 y (n=40)	<i>no conclusion to the best age for surgery</i>	unclear if the design is retrospective or prospective, patient recruitment and outcome measurement not clearly described, no	4 RoB: 10/20



		of the modified Cantwell procedure, which is currently used.	<ul style="list-style-type: none"> • penile (n=13) • subsymph yseal (n=72) 	<p>2) pedicled preputial tube urethroplasty either alone or with a lyophilized human dural patch to the corpora for correction of penile deformity n=20 epispadias cases</p> <p>3) edicled preputial tube urethroplasty and corporeal rotation n=22 epispadias cases</p> <p>4) a modified Cantwell epispadias repair incorporating complete tubularized urethroplasty, cavernocavernostomy and corporeal rotation n=40 epispadias cases</p>				<p>statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	
--	--	--	--	---	--	--	--	---	--



Schlüsselfrage									
Wann ist eine operative Intervention zur Kontinenz bei isolierter Epispadie indiziert?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Bhat, 2021 [145]	Retrospective case series Reconstruction period: 2015-2018 India Follow-up: 3-18 mo	The objective of the study was to evaluate the functional and cosmetic outcome of single-stage modified partial penile disassembly repair in isolated male epispadias.	n=15 male with epispadias • Peno-pubic variant (n=9) • Penile variant (n=6)	Single-stage modified partial penile disassembly repair		Mean age: 11 y (4 mo-21 y) • Five patients with partial incontinence in the study group achieved continence after surgery.	Single-stage modified partial penile disassembly repair is an alternative to Cantwell Ransley repair with acceptable results to avoid morbidity and cost associated with multiple procedures.	not described, if all eligible patients were included, method of outcome measurement unclear, no statistical analysis was performed The authors declare that they did not receive funding for this work. The authors declare that they have no conflicts of interest.	4 RoB: 12/20
Acimi, 2019 [133]	Case series 2009-2018 Algeria Mean follow-up: 61 mo	To report current results of complete penile disassembly technique in epispadias repair.	n=31 patients • bladder exstrophy (n=25) • isolated penopubic epispadias (n=7) <u>Median age of the patients:</u>	complete penile disassembly for proximal epispadias repair		Median age of the patients with isolated epispadias: 10-20 mo Urinary continence • dry intervals of at least 1 h/day: 3/7 • dry intervals ≥ 3 h: 2/7	The complete penile disassembly remains one of the best techniques for epispadias repair. However, we noticed a reappearance of the dorsal curvature of	unclear if the design is retrospective or prospective, unclear how continence status was measured, no statistical analysis The authors declare that they have no	4 RoB: 14/20



			<ul style="list-style-type: none"> • Overall: 3 y (10 mo – 6 y) • bladder exstrophy: 2-6 y isolated epispadias: 10-20 mo 				the penis in a large number of patients treated for isolated epispadias and the impact of this technique on urinary incontinence remains uncertain.	<p>conflict of interest.</p> <p>No information about funding.</p> <p><i>unclear documentation of patients with dry intervals of at least 1 h/day (6 patients reported, only 5 patients classified)</i></p>	
Cendron, 2018 [134]	<p>Retrospective case series</p> <p>1994-2011</p> <p>USA</p> <p>Median follow-up: 109.1 mo (2-235.3 mo)</p>	<p>The goal of the current study was therefore to evaluate whether the more proximal forms of epispadias correlated with associated extragenital anatomic anomalies seen on initial imaging or endoscopic evaluation, and whether these pre-operative findings contributed to subsequent surgical management aimed at</p>	n=26 male epispadias patients	Initial imaging or endoscopic evaluation		<p>Median age at the time of initial epispadias repair: 10.9 mo (6-23 mo)</p> <p>Urinary continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 17/26 (65%) • Penopubic: 9/14 (64%) • Penile: 5/8 (63%) • Glanular: 3/4 (75%) <p>No correlation between urinary continence and either abnormal bladder neck appearance, pubic diastasis or vesicoureteral reflux could be found.</p>	<p>No correlation between urinary continence and either abnormal bladder neck appearance, pubic diastasis or vesicoureteral reflux could be found.</p>	<p>no statistical analysis, continence status was based on subjective self-assessment</p> <p>No information about conflict of interest.</p> <p>No funding reported.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 14/20</p>



		achieving urinary continence.							
Leclair, 2018 [113]	Prospective cohort study 2006-2017 France Median follow-up: 57 mo (15-132 mo)	Our aim was to assess the results of a surgical management using perineal approach in girls with normal bladder capacity, and Kelly radical soft-tissue mobilization in patients with inadequate bladder, based on the assumption that bladder capacity is a reliable marker of epispadias severity.	n=16 girls with primary female epispadias <u>Median age at surgery</u> <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 32 mo (14-102 mo) Kelly repair: 42 mo (8-93 mo) 	Perineal reconstruction (girls with normal bladder) n=7	Kelly repair (girls with inadequate bladder) n=11	<p>Continence status [Assessed at 5 years or later, after follow-up > 12 months] <u>Perineal reconstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 4/7 (57%): dry day/night 5/7 (71%): dry by day 2/7 (29%): still wearing protections <p>– <u>Kelly repair</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 3/8 (38%): dry day/night 8/8 (100%): dry by day <p>Bladder capacity at diagnosis [Percentage of expected Bladder capacity for age]</p> <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 116% (92-143%) Kelly repair: 56% (10-94%) <p>Bladder capacity at final evaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> Perineal reconstruction: 82% (56-102%) Kelly repair: 87% (25-103%) <p>Additional procedure</p>	A tailored approach to female epispadias, based on perineal reconstruction in favorable cases, and radical soft-tissue mobilization in severe cases, seems to yield good continence outcomes in the long term.	Funding: This study had no funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.	3 RoB: 9/9



						<u>Bladder neck injection</u> <ul style="list-style-type: none"> • Perineal reconstruction: 3/7 • Kelly repair: 0/8 <u>Bladder augmentation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Perineal reconstruction: 0/7 • Kelly repair: 0/8 			
Alyami, 2017 [114]	Retrospective cohort study 2000-2013 Canada <u>Mean follow-up</u> Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 12.3 y (8-13 y) Single-stage perineal approach: 6 y (1-10 y)	The aim of the present study was to describe long-term follow-up of patients who underwent the traditional vs alternative approach.	n=12 female patients with epispadias	Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach n=3	Single-stage perineal approach n=9	<u>Mean age at first surgery</u> <ul style="list-style-type: none"> • Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 2.9 y (0.5-4 y) • Single-stage perineal approach: 4.3 y (1-17 y) Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach <ul style="list-style-type: none"> • Dry: 0/3 • Redo-surgery: 3/3 • Further procedures for incontinence: bladder neck, reconstruction, appendicovesicostomy, Bladder neck Deflux injection • Need for bladder augmentation: 2/3 • Continence post redo-surgery: 3/3 (CIC) Single-stage perineal approach <ul style="list-style-type: none"> • Dry: 4/9 	Female epispadias could be successfully repaired using a single-stage modified perineal approach that achieved good continence with volitional voiding, good cosmetic results and compared favorably with the ones repaired with the Young-Dees-Leadbetter technique. The additional step of performing bladder neck tailoring to achieve a funneling configuration seemed to be useful in improving continence.	Groups are not comparable (age range, other factors unclear) No conflict of interest/funding declared.	3 RoB: 6/9



						<ul style="list-style-type: none"> • Not toilet trained: 2/9 • Incontinence: 3/9 • Redo-surgery: 3/9 • Further procedures for incontinence: Bladder neck Deflux injection • Need for bladder augmentation: 0/9 <p>Continence post redo-surgery: 2/3</p>			
Shahat, 2017 [137]	Case series 2008-2015 Egypt	To present our experience with concealed epispadias and to estimate its actual share in the isolated male epispadias cases and its effect on the surgical outcome.	n=51 male patients with epispadias <ul style="list-style-type: none"> • classic epispadias (n=40) • concealed epispadias (n=11) <p>Median age at presentation : 32 mo</p>	primary isolated male epispadias reconstruction		<p>Median age at presentation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 28.5 mo • Classic isolated male epispadias: 52 mo <p>p=0.005</p> <p>Incontinence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 21/40 (52.5%) • Classic isolated male epispadias: 1/11 (9.1%) <p>p=0.015</p> <p>Successful outcome after initial repair</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 31/40 (77.5%) • Classic isolated male epispadias: 9/11 (81.8%) <p>p=1</p> <p>Secondary procedure</p>	Impediment and delay of diagnosis are its main clinical impacts, with insignificant effect on the surgical outcome.	unclear if the design is retrospective or prospective, not described, unclear how continence status was measured	LoE 4 RoB: 16/20



						<ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 9/40 (22.5%) • Classic isolated male epispadias: 2/11 (18.2%) <p>p=1</p> <p>Successful outcome after secondary procedure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concealed epispadias: 7/9 (77.8%) • Classic isolated male epispadias: 2/2 (100%) <p>p=1</p>			
Yadav, 2017 [138]	Case series 2013-2016 India Mean follow-up: 13.17 mo (4-29 mo)	To evaluate the role of infrasympheal bladder neck plication and suspension from the pubic bone along with urethrogenitoplasty as a single-stage procedure for treating isolated cases of female epispadias.	n=6 patients with female epispadias	Combined Infrasympheal Bladder Neck Plication and Urethrogenitoplasty		<p>Mean age: 5.91 (3-10 y)</p> <p>Preoperative urinary incontinence Grade of 3: 6/6</p> <p>Postoperative continence: 5/6</p> <p>One patient (3 years) had urine leakage while playing or crying during the initial postoperative period; however, this patient became continent with a dry period of more than 3 hours after 4 months of follow-up.</p>	The present technique is simple, safe, and effective for achieving urinary continence in patients with female epispadias.	unclear if the design is retrospective or prospective, not described, if all eligible patients were included, no statistical analysis was performed	LoE 4 RoB: 12/20



<p>Spinoit, 2016 [139]</p>	<p>Retrospective case series 1998-2014 Belgium Median follow-up: 52 mo (9-120 mo)</p>	<p>The technique for primary isolated male epispadias reconstruction, based on anatomic restoration of the urethra and bladder neck, is here illustrated.</p>	<p>n=26 male patients with isolated epispadias</p>	<p>primary isolated male epispadias reconstruction</p>		<p>Median age at surgery: 13 mo (7-47 mo) Incontinence <ul style="list-style-type: none"> • 1 patient with penopubic epispadias with open bladder neck • 1 patient not yet reached a suitable age for potty-training </p>	<p>Anatomical restoration might be sufficient in isolated male epispadias to acquire continence, but inclusion of a larger series of patients is needed to support this statement.</p>	<p>patient numbers not reported according to the severity of their condition, unclear how continence was defined, no statistical analysis was performed No information about funding. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.</p>	<p>4 RoB: 13/20</p>
<p>Bhat, 2015 [140]</p>	<p>Retrospective case series 2008-2012 Follow-up postoperatively: 1-5 y</p>	<p>Aim of the study was to evaluate the functional and cosmetic outcome of double breasting of bladder neck and posterior urethra with partial penile disassembly in one stage in isolated incontinent peno-pubic epispadias.</p>	<p>n=7 cases of primary isolated incontinent peno-pubic epispadias</p>	<p>double breasting of bladder neck and posterior urethra</p>		<p>Mean age: 10.7 y (10 mo-16 y) Postoperative continence: Overall: 7/7 Fully continent: 6/7 Partially continent (with dry interval of 2 h): 1/7</p>	<p>Double breasting of bladder neck and posterior urethra with sphincteroplasty and partial penile disassembly produces a reliable neourethra, complete chordee correction with emphasis on achievement of continence and near-normal-appearing</p>	<p>not described, if all eligible patients were included, unclear how continence status and cosmetic results was measured, no statistical analysis was performed Conflict of interest None. No information about funding.</p>	<p>4 RoB: 12/20</p>



							penile morphology through a single-stage surgery.		
Kibar, 2009 [141]	Retrospective case series 1996-2008 USA <u>Mean follow-up:</u> Bladder exstrophy: 58.2 mo Isolated epispadias: 58.6 mo	To present our long-term results with complete penile disassembly for epispadias repair.	n=21 patients • bladder exstrophy (n=12) • isolated epispadias (n=9; 1 penopubic epispadias, 2 midshaft epispadias, 6 distal epispadias) <u>Reconstruction age</u> Bladder exstrophy: 1 day-17 mo Isolated epispadias: 2 mo-7 y	Mitchell technique		Reconstruction age Isolated epispadias: 2 mo-7 y Continence (4 distal epispadias, 2 midshaft epispadias) • 2/6 required bladder neck injection to achieve maximal continence • 6/6 were continent • 0/6 required clean intermittent catheterization • 0/6 required open reconstruction of the urinary tract such as augmentation, bladder neck reconstruction, or a catheterizable stoma	Epispadias reconstruction using the Mitchell repair can achieve total or near complete urinary continence, decreasing the morbidity of multiple procedures, and potentially allowing children to achieve continence at an earlier age.	unclear how continence status and cosmetic results was measured, no statistical analysis was performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 13/20
Cheikhelard, 2009 [132]	Retrospective cohort study 1997-2007 France <u>Mean follow-up</u> Young-Dees: 8 y (2.5-13 y) Vulvoplasty: 2.5 y (1-3 y)	We compared the functional results of 1-stage perineal urethrocervicoplasty and vulvoplasty vs the classic Young-Dees procedure for incontinent female epispadias.	n=14 patients with female epispadias	Young-Dees procedure n=7	1-stage urethrocervicoplasty with vulvoplasty through a perineal subsymphyseal approach n=7	Median age Young-Dees: 6 y (3-13 y) Vulvoplasty: 4 y (1.5-11 y) Daytime continence Young-Dees: 87.5% Vulvoplasty: 85% p=1	Reconstructing the bladder neck and urethra via a perineal approach for female epispadias is promising. Surgery may be performed earlier with similar continence	historical control group (young-dees: 1996-2004; vulvoplasty since 2005), groups were comparable except for age at procedure, different follow-up times, missing follow-up data (e. g.	4 RoB: 5/9



						<p>Postoperative bladder capacity Young-Dees (n=5): 150 ml (110-400) Vulvoplasty (n=2): 175 ml (150-200) p=0.05</p>	<p>results, less postoperative morbidity and less need for additional surgery.</p>	<p>postoperative bladder capacity) No information about funding and conflict of interest.</p>	
<p>Braga, 2008 [115]</p>	<p>Retrospective cohort study 1994-2005 Canada Mean follow-up Mitchell-Bagli: 70 mo (10-120 mo) Cantwell-Ransley: 80 mo (21-144 mo)</p>	<p>We review our results with isolated male epispadias repair, comparing the Cantwell-Ransley and Mitchell-Bagli procedures in regard to continence status and postoperative complications.</p>	<p>n=33 male patients with isolated epispadias</p> <ul style="list-style-type: none"> • glanular (n=3) • penile (n=9) • phenopubic (n=21) 	<p>Mitchell-Bagli operation n= 7 penopubic epispadias</p>	<p>Cantwell-Ransley operation n=14 with penopubic epispadias</p>	<p>Phenopubic epispadias <u>Mean age at epispadias repair</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitchell-Bagli: 19.3 mo (9-42 mo) • Cantwell-Ransley: 16.8 mo (12-24 mo) followed by bladder neck procedure at age 2.5-7 y <p><u>Continence</u> 7 patients also had nighttime continence, and no patient was dry for less than 2 hours or consistently wet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completely Dry/Dry More Than 4 Hrs Mitchell-Bagli: 5/6 (83%) Cantwell-Ransley: 8/11 (73%) • Dry 2-4 Hrs/Stress Incontinence Mitchell-Bagli: 1/6 (17%) Cantwell-Ransley: 3/11 (27%) p=0.91 	<p>Similar urinary continence rates can be achieved for male penopubic epispadias with both surgical techniques, at the expense of more bladder neck repairs following the Cantwell-Ransley procedure.</p>	<p>less information to patient characteristics, it remains unclear if the two cohorts are comparable, continence status was ascertained by patient or family report, unclear why some data were not included in the analysis</p> <p>No information about conflict of interest and funding.</p> <p><i>no information about age of glanular and penile epispadias repair</i></p>	<p>3 RoB: 5/9</p>



<p>Mollard, 1998 [146]</p>	<p>Case series 1971 – 1993 France Mean follow-up: 8 y (1-20 y)</p>	<p>We evaluate the long-term results of surgery for isolated (without exstrophy) male epispadias.</p>	<p>n=45 male patients with isolated epispadias • n=14 with posterior epispadias with complete urinary incontinence • n=27 with penile epispadias without incontinence • n=4 with glanular epispadias (1/4 with an intact foreskin)</p>	<p>Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction n=14 incontinent epispadias patients</p>		<p>Age • 11/14 underwent surgery between the age of 4 and 5 y • 3/14 were referred to the study hospital after surgery failed and were operated at the age of 15, 16 and 26 y Continence • 84 % (11/13) of the patients are continent • 1 patient is incontinent • 1 underwent a recent reoperation</p>	<p>Our results of surgery for incontinence associated with isolated male epispadias (84%) were better than for male exstrophy (63%).</p>	<p>unclear if the design is retrospective or prospective, no statistical analysis was performed, outcome measurement was not clearly described No information about conflict of interest and funding.</p>	<p>4 RoB: 14/20</p>
<p>Arap, 1988 [105]</p>	<p>Retrospective cohort study 1967-1984 Brazil Mean follow up 62 mo (5 mo-18 y)</p>	<p>We present our personal experience with 38 cases of incontinent epispadias in which we used 3 basic techniques of bladder neck reconstruction with the anterior bladder wall or trigonal flap tubularization.</p>	<p>n=38 children with incontinent epispadias • penopubic or complete epispadias (n=35) • transitional forms between bladder exstrophy and epispadias (n=3) Male: 28/38</p>	<p>BNR techniques used • Tanagho (n=8) • Leadbetter (n=20) • Young-Dees (n=8)</p>		<p>Patient age at initial operation 1-2 y: 5 3-4 y: 15 5-10 y: 14 >10 y: 4 Continence after BNR <u>Overall</u> Yes: 22/30 (73.3%) No: 8/30 (26.7%) <u>Tanagho</u> Yes: 5/8 (73%) No: 3/8 (27%) <u>Leadbetter</u> Yes: 12/16 (75%) No: 4/16 (25%)</p>	<p>The results were similar with the 3 techniques.</p>	<p>recruitment of the study group not clearly described, Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), measurement of continence not described No information given about funding and conflict of interests.</p>	<p>3 RoB: 3/9</p>



						<u>Young-Dees</u> Yes: 5/6 (83%) No: 1/6 (17%)		3 patients with transitional forms between bladder exstrophy and epispadias	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--



Schlüsselfrage									
Welche Rekonstruktionen sind im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter zielführend?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Berrettini, 2021 [129]	Systematic review 1990-2019 Median follow-up after substitution phalloplasty: 43.5 mo (2-135 mo)	To determine whether patients with bladder exstrophy-epispadias complex might benefit from substitution phalloplasty.	n=7 studies • Case report (n=1) • Case series (n=5) • Cross-sectional (n=1) n=47 male patients with BEEC • bladder exstrophy (89.4%) • cloacal exstrophy (10.6%) Age range at surgery: 11-35 y	Substitution Phalloplasty		Free radial forearm flap • most commonly: 89% • overall complication rate: 15% Urethroplasty • performed in 47% patients • most cases (20/22) a "tube-within-the-tube" technique was performed simultaneously with the phalloplasty (20/47) • overall complication rate: 54% Penile prosthesis • performed in 68% patients • overall complication rate: 25% Aesthetic, sexual, and psychological outcomes were satisfactory (no use of validated instruments for assessment)	Substitution phalloplasty in patients with bladder exstrophy-epispadias complex can achieve good functional, aesthetic, psychological, and sexual outcomes. It requires multiple procedures and carries a high complication rate.	No additional hand search, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection, data collection and risk of bias assessment The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article. The authors received no specific funding for this work. Studie aus SR-Suche inkludiert	4 RoB: high
Kiran, 2020 [147]	Retrospective cohort study 2000-2020	To report our single center experience in the management of untreated adult	n=26 patients with classic	Continent catheterizable pouch n=18	Noncontinent diversion n=4 (Ileal conduit)	Outcomes • Continent catheterizable pouch:	The various pouches extend the surgical options. Ileal	Comparability of cohorts unclear, self-reported continence	3 RoB: 6/9



	<p>India</p> <p>Mean follow-up: 6-6.5 y</p>	<p>classical bladder exstrophy.</p>	<p>bladder exstrophy</p> <p>Male: 19/26 (76%)</p> <p>Mean age: 25 y (18-46 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penn pouch (n=9) • Indiana pouch (n=5) • Modified Kock pouch (n=1) • Abol-Enein pouch (n=3) 	<p>Complete primary repair n=3</p>	<p>All patients are continent.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noncontinent diversion: All patients doing well and reported fully satisfied with the surgery. • Complete primary repair: All patients are continent and voiding spontaneously. <p>Mean operative time</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continent catheterizable pouch: 360 min • Noncontinent diversion: 210 min • Complete primary repair: 240 min <p>Average hospital stay</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continent catheterizable pouch: 14 days • Noncontinent diversion: 5 days • Complete primary repair: 10 days <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continent catheterizable pouch: Abdominal wall flap necrosis, Surgical site infection, Left ureteroneocystostomy • Noncontinent diversion: - 	<p>conduit may be a simple alternative to complex reconstructions in unmotivated patients with poor access to the hospital.</p>	<p>status and non-validated rating scale for satisfaction</p> <p>The authors declare that they have no relevant financial interests</p> <p>No information about funding.</p>	
--	---	-------------------------------------	---	--	------------------------------------	--	---	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Complete primary repair: Urge incontinence <p>None of the patients required osteotomy.</p>			
<p>Baird, 2005</p> <p>[148]</p>	<p>Retrospective cohort study</p> <p>USA</p> <p>Mean follow-up: 72 mo (6-259 mo)</p>	<p>This paper examines the indications for and methods of definitive reconstruction in 25 patients who entered adolescence or early adulthood with persistent urinary incontinence, and also reports on the complications encountered.</p>	<p>n=25 BEEC patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=19) • cloacal exstrophy (n=4) • epispadias (n=2) <p>Male: 20/25</p> <p>Mean age: 12.9 y (10-19 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation and Continent Stoma (n=18) • Bladder Neck Closure (n=5) • Continent Neobladder (n=1) • Mainz II Pouch (n=1) 		<p>Continence</p> <p>All 25 patients were fully continent of urine (and also of feces in the patient with a Mainz II pouch) at the last follow-up visit.</p> <p>Complications</p> <p>Overall: 9/25</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 required stoma revisions for stenosis • 1 required stoma revision for prolapse. • 4 occurred pouch stones • 1 developed vesicocutaneous fistula 	<p>Some children with exstrophy/epispadias reach adolescence and remain incontinent. For these patients, modern reconstructive techniques provide hope of continence. With careful preoperative assessment, exact surgical precision, and regular follow-up, a successful outcome can be expected in virtually all cases without the need for external urine collection devices.</p>	<p>Comparability of cohorts unclear, unclear how the continence status was determined</p> <p>no information about conflict of interest or funding.</p>	<p>3</p> <p>RoB: 6/9</p>



Schlüsselfrage								
Unterscheidet sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei den Ekstrophievarianten im Vergleich zur klassischen Ekstrophie?								
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Endpunkt/Intervention	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Ramji, 2021 [149]	Case reports India	This case series describes a group of 4 unique exstrophy variant cases who had an intact phallus, but a completely open bladder plate.	n=4 male patients Age: 3 mo to 8 y	exstrophy repair and concomitant umbilicoplasty	<p>Case 1 (8 y)</p> <ul style="list-style-type: none"> no history of prior repair bladder was closed perineal urethrostomy was created after surgery: dry-intervals of more than 3 hours <p>Case 2 (1.5 y)</p> <ul style="list-style-type: none"> bladder closure without bladder neck reconstruction after surgery: voiding via urethra with a strong stream without vesicoureteral reflux or hydronephrosis, not yet toilet-trained <p>Case 3 (14 mo)</p> <ul style="list-style-type: none"> failed bladder closure at 8th day of life right kidney: severe hydroureteronephrosis (nephrectomy) left: ureteral reimplantation concurrently with bladder closure and bladder neck tapering after surgery with 3.2 y: dribbling, dry intervals of less than 1 h, wide bladder neck, low bladder capacity, no vesicoureteral 	We believe that a detailed assessment of bladder neck prior to reconstructive repair and bladder closure would be beneficial in these cases as the extent of bladder neck involvement would affect reconstructive approach.	<p>patient recruitment not clearly described, no statistical analysis performed</p> <p>No conflict of interest declared.</p> <p>No information about funding.</p>	4 RoB: 13/20



					<p>reflux, left side: hydroureteronephrosis</p> <p>Case 4 (3 mo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary bladder closure with bladder neck tapering • after surgery with 4.3: leaking, no dry intervals, patulous bladder neck with normal bladder capacity, no hydroureteronephrosis, grade II vesicoureteral reflux (right side) <p>None of these repairs were complicated by dehiscence or fistula after bladder closure.</p>			
<p>Maruf, 2019</p> <p>[150]</p>	<p>Retrospective case series</p> <p>USA</p> <p>1975-2018</p>	<p>To investigate the diagnosis, surgical management, and outcomes in patients with variant exstrophy-epispadias complex. Variant presentations of the exstrophy-epispadias complex span a wide range of abnormalities.</p>	<p>n=44 patients with exstrophy-epispadias complex</p> <p>Male: 27/44</p>	<p>Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure • Osteotomy 	<p>Skin-covered (n=19)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure: 17/19 (89%) • Age at closure: 112 days (1-921 days) • Pelvic Osteotomy: 11/17 (65%) • Successful primary closure: 15/17 (88%) • procedure for urinary continence: 7/19 • bladder neck reconstruction: 2/19 • bladder neck transections: 5/19 • continent without continence procedure: 3/19 <p>Duplicate exstrophy (anterior-posterior) (n=3),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure: 3/3 (100%) 	<p>Variants of bladder exstrophy are rare. Proper and early recognition of these infrequent presentations is crucial for appropriate management. Surgical repair is often successful and urinary continence can be achieved in many without a continence procedure. Still, assessments of bladder quality, growth and dry intervals are necessary as some bladder exstrophy variants will require an outlet procedure and/or augmentation to be dry.</p>	<p>only one statistical analysis performed</p> <p>The authors declare that they have no relevant financial interests.</p> <p>No information about funding.</p>	<p>LoE: 4</p> <p>RoB: 16/20</p>



					<ul style="list-style-type: none"> • Age at closure: 23 days (1-246 days) • Pelvic Osteotomy: 2/3 (67%) • Successful primary closure: 3/3 (100%) • bladder neck reconstruction: 2/3 • continent without continence procedure: 1/3 <p>Duplicate bladder (side-side) (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure: 0 • Age at closure: 0 • Pelvic Osteotomy: 2/2 (50%) • Successful primary closure: 0 • continent without continence procedure: 2/2 <p>Superior vesical fissure (n=6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure: 6/6 (100%) • Age at closure: 1 days (1-7 days) • Pelvic Osteotomy: 2/6 (17%) • Successful primary closure: 6/6 (100%) • Bladder neck reconstruction: 2/6 (1 awaiting) • Dry: 5/6 (4 void spontaneously per urethra, 1 voids via stomal catheterization) <p>Epispadias with bladder prolapse (n=14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Closure: 8/14 (87%) 		
--	--	--	--	--	--	--	--



					<ul style="list-style-type: none"> • Age at closure: 287 days (169-2010 days) • Pelvic Osteotomy: 7/8 (88%) • Successful primary closure: 8/8 (100%) • Bladder neck reconstruction: 3/14 (2 of them are continent) • bladder neck transections, augmentation cystoplasty, continent urinary diversion with appendicovesicostomy : 4/14 continent per stomal catheterization <p>significant delay in median age of bladder repair in patients with epispadias and bladder prolapse when compared to the other variant subtypes (287 vs 23 days; P = 0.014)</p>			
Lowentritt, 2005 [151]	Retrospective case series USA Follow-up: 1 mo-39 y	Patients with variants of classic epispadias or bladder or cloacal exstrophy were identified. Anatomical presentation, surgical management, type of continence procedures and final outcome were evaluated.	n=25 patients with clinically significant exstrophy variants Male: 15/25 (60%) Time until primary bladder closure ranged from 1 day to 4 years.	Therapy <ul style="list-style-type: none"> • Osteotomy • Bladder neck reconstruction • Urinary diversion 	Epispadias with prolapse (n=7) <u>Osteotomy</u> <ul style="list-style-type: none"> • 2/7 osteotomy performed • 5/7 no osteotomy performed <u>Bladder neck reconstruction</u> <ul style="list-style-type: none"> • 4/7 bladder neck reconstruction performed • 2/7 not yet • 1/7 no bladder neck reconstruction performed 	The initial presentation of exstrophy variants can be confusing, often delaying initial treatment. Superior vesical fistulas permit continence without bladder neck reconstruction due to an intact urinary sphincter. Variants such as epispadias with bladder prolapse and duplicate or skin covered exstrophy should be closed at birth with standardized techniques to promote bladder growth for later bladder neck reconstruction. These	patient age not reported, no statistical analysis performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 13/20



					<p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/7 none urinary diversion • Sigmoid augmentation with continent appendicovesicostomy (n=1) • Mitrofanoff and augmentation (n=2) • Continent ileal stoma, ileal augmentation (n=1) <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4/7 continent • 2 to young for bladder neck reconstruction • 1 dry day/wet night <p>Superior vesicle fistula (n=3)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 no osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 no bladder neck reconstruction performed <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 none urinary diversion <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 continent <p>Duplicate exstrophy (n=1)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p>	<p>cases are faced with the same long-term problems as the classic presentation. Cloacal variants can present with intact anal innervation, allowing a later Pena procedure.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



					<ul style="list-style-type: none"> • bladder neck reconstruction performed <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • none urinary diversion <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dry day/wet night <p>Covered exstrophy (n=3)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 osteotomy performed • 2/3 no osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 bladder neck reconstruction performed • 2/3 not yet <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 none urinary diversion <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/3 to young for bladder neck reconstruction • 1/3 loss to follow-up <p>Covered exstrophy with sequestered bowel (n=3)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/3 osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--



					<ul style="list-style-type: none"> • 3/3 bladder neck reconstruction performed <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 Mitrofanoff and ileal augmentation <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 continent • 1/3 incontinent • 1/3 social dry/wet night <p>Duplicate bladder (n=1)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No bladder neck reconstruction performed <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • none urinary diversion <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • continent <p>Covered cloacal extrophy (n=6)</p> <p><u>Osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4/6 osteotomy performed • 2/6 no osteotomy performed <p><u>Bladder neck reconstruction</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--



					<ul style="list-style-type: none"> • 2/6 bladder neck reconstruction performed • 3/6 not yet • 1/6 no bladder neck reconstruction performed <p><u>Urinary diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/6 Augmentation with ectopic bowel, Mitrofanoff • 1/6 Ileal augmentation <p><u>Urinary continence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/6 to young for bladder neck reconstruction • 2/3 continent • 1/3 incontinent 			
Turner, 1980 [152]	Retrospective case series United Kingdom	This article concerns an even rarer anomaly, in which the usual muculoskeletal findings of exstrophy were present but the bladder was covered with skin and the urethra was intact.	n=14 cases of split symphysis <ul style="list-style-type: none"> • solitary bladder (n=11) • vesical duplication (n=3) Male: 4/14	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis • Therapy 	<p>Diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • excretory urogram • voiding cystogram <p>Therapy:</p> <p><u>Young Dees</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 male single bladder patients • continent: 2/2 <p><u>Young Dees Leadbetter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 male single bladder patients • 4 female single bladder patients • continent: 6/6 <p><u>Fistula closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 male single bladder patients • continent: 1/1 <p><u>Cystocystostomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 female double bladder patient 	If a single bladder with good or moderate capacity is present, the patient has an excellent prognosis for continence regardless of sex. A guarded prognosis in patients with bladder duplication is suggested insofar as renal damage is concerned, but continence seems to be a reasonable expectation. The risk of reflux with exstrophic variants, reinforced by the damage patterns we noted, suggest that kidneys of affected patients are significant risk and that early antibiotic coverage and antireflux management seem to be indicated.	patient age not reported, unclear how continent status was defined and measured, loss-to-follow-ups or missing data (Fig 8) not explained, no statistical analysis performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 8/20



					<ul style="list-style-type: none"> continent: 1/1 <p><u>Ureteroneocystostomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 female double bladder patient continent: 1/1 <p><u>Diversion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 female single bladder patient 1 female double bladder patient continent: no information <p>Overall results</p> <ul style="list-style-type: none"> continent: 9/14 renal units were found to be normal: 20/28 bilateral reflux: 5/14 unilateral reflux: 1/14 no reflux: 3/14 no information of reflux incidence: 5/14 			
Covered Exstrophy								
Sahoo, 1997 [153]	Case reports	We report the largest series (3 cases) of covered exstrophy along with a detailed review of the literature.	n=3 patients with covered exstrophy Male: 2/3	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis Therapy 	<p>Case 1</p> <p>Diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> clinical examination urography <p>Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anal cut-back was done <p>Case 2</p> <p>Diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> clinical examination plain x-ray urography <p>Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anal cut-back was done 	The treatment in covered exstrophy cases is simple with good results, and usually consists of plastic repair of the anterior abdominal wall defect, which is far less complex than repair of classical bladder exstrophy with epispadias.	<p>patient recruitment not described, unclear how continent status was measured, no statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	4 RoB: 10/20



					<ul style="list-style-type: none"> • After 1 mo: primary reconstruction of the anterior abdominal wall and pubic bone approximation were performed without osteotomies <p>Case 3 Diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical examination • urography <p>Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herniotomy and orchidopexy on the right side were done electively after 3 weeks. <p>All three cases were continent.</p>				
Duplicate exstrophy									
Rösch, 2003 [154]	Case reports	Während die Blasenektrophie keine sehr seltene Fehlbildung ist, sind die Variationen der Minimalformen äußerst ungewöhnlich und werden deshalb gelegentlich auch nicht erkannt.	<p>n=2 Patienten mit seltenen Varianten des Ekstrophie-Epispadie-Komplexes</p> <p>Fall 1: 24-jähriger Mann mit Pseudoekstrophie</p> <p>Fall 2: männliches Neugeborenes mit gedoppelter Ekstrophie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik • Therapie 	<p>gedoppelter Ekstrophie (Fall 2)</p> <p>Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinische Untersuchung • Sonographie • Auffüllen der Blase mit Kochsalz <p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das polypöse Gebilde wurde komplett exzidiert • postoperative Verlauf war komplikationslos. 	<p>Gedoppelte Ekstrophie:</p> <p>Finden sich außer dem oberflächlichen Gewebe keine Anomalien von Blasé und Urethra, so ist die alleinige komplette Exzision des ekstrophen Anteils bei der gedoppelten Ekstrophie ausreichend. Ansonsten kommen je nach Befund die klassischen Rekonstruktionstechniken des epispaden Genitale und ggf. für den Blasenhal zur Anwendung</p>	<p>no clear study aim reported, patient recruitment not described, inclusion and exclusion criteria unclear, no statistical analysis performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	4 RoB: 8/20	



<p>Nielsen, 1980 [155]</p>	<p>Case reports</p>	<p>Two different cases of duplicate exstrophy are presented</p>	<p>n=2 patients with duplicated bladder Case 1: boy, 1 day Case 2: boy, 1 day</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis • Therapy 	<p>Case 1 <u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examination • Pyelography • Cysto-urethrography <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • operation with 2 mo • 2 years after: no complaints, voiding stream was free, continent <p>Case 2 <u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examination • palpation • Pyelography • lapratomy <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • first operation: 6 mo • second operation: 18 mo • 6 years later: bladder muscosa with slight secretion, vesicoureteric reflux - > reimplant the ureter and excise the remnant of the bladder • 11 years: symptomefree, continent, intravenous pyelography is normal, scoliosis of the lumbar spine 	<p><i>no conclusion to diagnosis and therapy</i></p>	<p>patient recruitment not described, subjective evaluation of aesthetic endpoints, no statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>4 RoB: 9/20</p>
<p>Arap, 1986 [156]</p>	<p>Case reports</p>	<p>Three cases of duplicate exstrophy are described and the theoretical mechanisms of embryogenesis discussed.</p>	<p>n=3 cases of duplicated exstrophy Male: 2/3 Age: 37 days, 3 mo, 14 mo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis • Therapy 	<p>Case 1 <u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • physical examination • urinalysis • plain abdominal roentgenograms • intravenous pyelogram • cystourethrogram 	<p><i>no conclusion to diagnosis and therapy</i></p>	<p>patient recruitment not described, intervention not clearly described, subjective evaluation cosmetic results,</p>	<p>4 RoB: 10/20</p>



					<ul style="list-style-type: none"> • cystoscopy <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • excision of the exstrophic tissues and an abdominal wall plasty in a vertical linear fashion <p>Case 2</p> <p><u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • physical examination • abdominal roentgenography • intravenous pyelogram • urethrogram <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ablation of the ectopic bladder mucosa and, afterwards, abdominoplasty with good cosmetic results • at 3 mo: complete urinary control <p>Case 3</p> <p><u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • physical examination • retrograde cystometrogram • intravenous pyelogram • plain roentgenogram <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • surgical excision of the rudimentary ectopic bladder mucosa • plastic repair of the abdominal wall defect by bilateral groin flaps • postponed: penile reconstruction and 	<p>no statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



					surgical treatment of urinary incontinence			
Pseudoexstrophy								
Jhanwar, 2016 [157]	Case reports	This report describes two newborn girls with single perineal opening (cloaca), and pseudoexstrophy in the form of divergent pubic bones and rectus muscles, and a low-set umbilicus	n=2 newborn girls with pseudosxstrophy Case 1: 20 days, 3.1 kg Case 2: preterm 32 weeks, 1.8 kg	Therapy: Congenital Pouch Colon	<p>Case 1 <u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematological and biochemical parameters • renal function tests • Plain X-ray abdomen • Abdominal ultrasound • Lapratomy <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • divided ileostomy was constructed proximal to the colonic pouch • Postoperative recovery was uneventful <p>Case 2 <u>Diagnosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical and radiological examination • Ultrasound abdomen • Laparotomy <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meckel's diverticulum was present just 4-5 cm proximal to the cecum. • The grossly distended pouch was decompressed by a small incision on its anterior surface, which was closed subsequently. • A divided ileostomy was constructed proximal to the pouch and a suprapubic cystostomy 	<i>no conclusion to diagnosis and therapy</i>	no clear study aim reported, unclear if the design is retrospective or prospective, patient recruitment not described, no statistical analysis was performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 8/20



					per-formed with a No. 10 Fr Foley's catheter. • Postoperative recovery was uneventful			
Rösch, 2003 [154]	Case reports	Während die Blasenektrophie keine sehr seltene Fehlbildung ist, sind die Variationen der Minimalformen äußerst ungewöhnlich und werden deshalb gelegentlich auch nicht erkannt.	n=2 Patienten mit seltenen Varianten des Ekstrophie-Epispadie-Komplexes Fall 1: 24-jähriger Mann mit Pseudoektrophie Fall 2: männliches Neugeborenes mit gedoppelter Ekstrophie	• Diagnostik • Therapie	Pseudoektrophie (Fall 1) Diagnostik: • Anamnese (Kontinenz, Miktionsstörungen, Harnwegsinfekte, Operationen) • klinische Untersuchung • Sonographie • Urographie	Die Pseudoektrophie ist die mildeste Ekstrophievariante und bedarf in den allermeisten Fällen keiner operative Therapie. Die Indikation zur Osteotomie und Symphysenadaptation ist vom Ausmaß des Spaltbeckens abhängig und sollte sehr zurückhaltend gestellt werden. Es ist anzunehmen, dass die Pseudoektrophie häufiger auftritt, als sie bislang beschrieben wurde, da sie weitgehend unbekannt und meist völlig asymptomatisch ist.	no clear study aim reported, patient recruitment not described, inclusion and exclusion criteria unclear, no statistical analysis performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 8/20
Ignatoff, 1971 [158]	Case reports	Two cases of variants of bladder exstrophy are presented and discussed.	n=2 patients with incomplete exstrophy Case 1: 18 mo, girl, vesical fissure Case 2: 1 mo, boy, pseudoexstrophy	• Diagnosis • Therapy	<u>Diagnosis</u> • examination • urine culture • roentgenogram <u>Therapy</u> • herniorrhaphy	As in our other case, recognition of an anomalous complex is necessary to achieve successful repair of the presenting clinical problems, which in this patient were bilateral inguinal hernias. There have been no cases reported of pseudo-exstrophy and functional impairment of the lower urinary tract.	patient recruitment not described, inclusion and exclusion criteria unclear, no statistical analysis was performed No information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 10/20
Vesical fissure								
Ignatoff, 1971	Case reports	Two cases of variants of bladder exstrophy are	n=2 patients with incomplete exstrophy	• Diagnosis • Therapy	<u>Diagnosis</u> • examination • complete blood count	Once this variant of the epispadias-exstrophy complex is recognized,	patient recruitment not described,	4 RoB:



[158]		presented and discussed.	<p>Case 1: 18 mo, girl, vesical fissure</p> <p>Case 2: 1 mo, boy, pseudoexstrophy</p>		<ul style="list-style-type: none"> • routine urinalysis • roentgenogram • urography • cystography <p><u>Therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fistula surgically excised • bladder neck defect was closed • after surgery: voiding normal, 22 mo: continent for up to 2 hours 	<p>conservative therapy directed at obliterating the fistula generally yields a beneficial long-term result. In this case, as in similar reported cases, the existence of other concomitant features of exstrophy such as pubic diastasis, does not preclude successful closure of the urinary tract resulting in total urinary continence and preservation of renal function.</p>	<p>inclusion and exclusion criteria unclear, no statistical analysis was performed</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	10/20
-------	--	--------------------------	---	--	---	--	--	-------



Schlüsselfrage									
Welche Managementstrategien sind bei postoperativen Komplikationen zielführend?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/ RoB
Haffar, 2023 [159]	Cohort study 1974-2020	The authors hypothesize that the addition of external fixation (pelvic immobilization) inpatients with any form of limb immobilization will be associated with improved outcomes.	n=747 classic bladder exstrophy patients <u>Sex</u> Male: 508 (68%) Female: 239 (32%)	<ul style="list-style-type: none"> external fixation with no lower limb immobilization (n=33) external fixation with any form (n=184) external fixation with spica casting/mummy wrapping (n=42) spica casting with no external fixation (n=148) no form of immobilization (n=87) 		Failures <u>Total closures</u> <ul style="list-style-type: none"> external fixation with no lower limb immobilization: 11/33 (33.3%) external fixation with any form: 13/184 (7.1%) external fixation with spica casting/mummy wrapping: 14/42 (33.3%) spica casting with no external fixation: 81/148 (54.7%) no form of immobilization: 60/87 (69%) <u>Closure with osteotomy</u> <ul style="list-style-type: none"> external fixation with no lower limb immobilization: 10/31 (32.3%) external fixation with any form: 11/174 (6.3%) external fixation with spica casting/mummy wrapping: 12/39 (30.8%) spica casting with no external fixation: 30/74 (40.5%) 	The results of this study clearly suggest the use of external fixation can be protective against bladder closure failure. The use of pelvic immobilization, in addition to post-operative lower limb immobilization should be strongly considered	<p>patient characteristics for the immobilization techniques not clearly describes, The authors declare no conflict of interest.</p> <p>The Kwok Family Foundation of Hong Kong supports the exstrophy database and laboratory research</p> <p><i>Studie wurde nach dem Suchzeitraum veröffentlicht, aber aufgrund der relevanten Ergebnisse durch die Experten hinzugefügt</i></p>	3 7/9



						<ul style="list-style-type: none"> • no form of immobilization: 10/20 (50%) <p><u>Closeure without osteotomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • external fixation with no lower limb immobilization: 1/2 (50%) • external fixation with any form: 2/10 (20%) • external fixation with spica casting/mummy wrapping: 2/3 (67%) • spica casting with no external fixation: 51/74 (68.9%) • no form of immobilization: 59/67 (74.6%) <p>Successful closure associated with</p> <ul style="list-style-type: none"> • osteotomy use (p < 0.0001) • limb immobilization (p < 0.0001) <p>specifically</p> <ul style="list-style-type: none"> • combined anterior innominate with posterior vertical iliac osteotomy (p < 0.0001) • modified Buck's traction with external fixation (p < 0.0001) • immobilized with mummy wrap, spica casting, or knee immobilizers, external fixation was associated with 3.76 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						increased odds of successful closure (p = 0.0005, 95% CI 1.79-7.90)			
Morrill, 2023 [72]	Retrospective cohort study 1990-2020	The authors aim to compare single institutional 30-day complication rates between delayed and neonatal closure of classic bladder exstrophy.	n=145 exstrophy-epispadias patients <u>Median age</u> Neonatal: 3 days (2-6 days) delayed: 202 days (111-305) <u>Male</u> Neonatal: 63/95 (66%) delayed: 41/50 (82%)	neonatal closure • n=95	delayed closure n=50	30-day postoperative complication rate <u>Any complication</u> neonatal: 46/95 (48.4%) delayed: 29/50 (58%) p=0.298 <u>Complication without transfusion</u> neonatal: 33/95 (34.7%) delayed: 13/50 (26%) p=0.349 <u>Clavien I-II complications</u> neonatal: 40/95 (42.1%) delayed: 27/50 (54%) p=0.292 <u>Clavien III complications</u> neonatal: 7/95 (7.4%) delayed: 1/50 (2%) p=0.263 <u>Clavien IV complications</u> neonatal: 3/95 (3.2%) delayed: 1/50 (2%) p=1	The majority of the complications associated with delayed closure are a low Clavien-Dindo grade and easily managed during the postoperative inpatient hospital stay. Families should be counseled about the possibility of minor, conservatively managed complications and likelihood of a blood transfusion with osteotomy.	cohorts were different regarding the numbers of osteotomy The authors have no financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work. The Kwok Family Foundation of Hong Kong support the exstrophy database and laboratory research. <i>Studie wurde nach dem Suchzeitraum veröffentlicht, aber aufgrund der relevanten Ergebnisse durch die Experten hinzugefügt</i>	3 RoB: 8/9



<p>Ebert, 2020 [82]</p>	<p>Cohort study 2009-2016 Germany</p>	<p>To evaluate the impact of reconstructive strategies and post-operative management on short- and long-term surgical outcome and complications of classical bladder exstrophy patients' comprehensive data of the multicenter German-wide Network for Congenital Uro-Rectal malformations (CURE-Net) were analyzed.</p>	<p>Prospective cohort n=34 babies with classical bladder exstrophy Median age: 3 mo (IQR 2-4 mo) <u>Sex</u> Female: 10/34 (29%) Male: 24/34 (71%) Cross-sectional cohort n=113 patients with classical bladder exstrophy Median age: 12 y (IQR 6-21 y) <u>Sex</u> Female: 39/113 (35%) Male: 74/113 (65%)</p>	<p>Staged approach • n=23 (prospective cohort) • n=60 (cross-sectional cohort)</p>	<p>Single-stage approach • n=11 (prospective cohort) • n=53 (cross-sectional cohort)</p>	<p>Operations due to complications (<i>Cross-sectional cohort</i>) <u>Closure of urethral penile fistula</u> • Staged approach yes: 11 (18%) no: 49 (82%) • Single-stage approach yes: 12 (39%) no: 39 (73%) missing data: 2 (4%) p=0.64 <u>Scar correction</u> • Staged approach yes: 17 (28%) no: 43 (72%) • Single-stage approach yes: 10 (19%) no: 39 (73%) missing data: 4 (8%) p=0.38 <u>Vaginal introitus plasty</u> • Staged approach yes: 6 (38%) no: 10 (62%) • Single-stage approach yes: 6 (27%) no: 16 (73%) p=0.73 <u>Hysterectomy</u> • Staged approach yes: 0 no: 16 (100%)</p>	<p>In the cross-sectional, no significant differences occurred in regard to additional surgery between the two operative approaches.</p>	<p>patient characteristics of both groups (staged approach and single-stage approach) are not separately described, no information on the length of follow-up supported by a research Grant (01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009-2012. Statistical calculations were supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013-2016), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015-2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1).</p>	<p>3 RoB: 6/9</p>
-----------------------------	---	--	---	--	--	--	--	--	---------------------------



					<ul style="list-style-type: none"> • Single-stage approach yes: 0 no: 22 (100%) p=1 <p><u>Uterine sacropxy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach yes: 0 no: 16 (100%) • Single-stage approach yes: 1 (5%) no: 21 (95%) p=1 <p><u>Penile deflexion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach yes: 22 (58%) no: 14 (37%) missing data: 2 (5%) • Single-stage approach yes: 13 (35%) no: 22 (60%) missing data: 2 (5%) p=0.07 <p>Inguinal hernia repair Cross-sectional cohort: 52%</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly more often done in males (66%) than in females (26%) p<0.0001 • bilateral repair 76% • redo surgery: 4% • Symphysis diastasis (with inguinal hernia vs. no inguinal hernia): p=0.06 	<p>http://www.cure-net.de</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



						Prospective cohort: 44% <ul style="list-style-type: none"> Performed equally between girls (40%) and boys (46%) bilateral repair: 87% Symphysis diastasis (with inguinal hernia vs. no inguinal hernia): $p=0.76$ 			
James Sam, 2020 [160]	Retrospective cohort study 2001-2019 India Mean follow-up: 53 mo	The aim of this study is to assess the outcome of dehisced exstrophy, using a rectus abdominis muscle flap flap assisted redo closure (without pubic bone approximation) with concomitant or subsequent further reconstruction.	n= 55 children who presented with dehisced exstrophy after repair Male: 34/55 <u>Mean age</u> <ul style="list-style-type: none"> No augmentation: 12 mo augmentation: 69 mo 	no concomitant bladder augmentation n=26	no bladder augmentation n=29	No augmentation group <ul style="list-style-type: none"> Awaiting bladder augmentation/BNS: 16 dry with voiding: 2 subsequent bladder augmentation: 8 (7 dry, 1 wet) Augmentation group <ul style="list-style-type: none"> no BNS: 2 (1 dry, 1 awaiting BNS) concomitant BNS: 27 (26 dry, 1 wet) 	We present a simple and reliable method of repair of dehisced exstrophy using RAM flap with the feasibility of concomitant bladder augmentation. Dryness was achieved with stable upper tracts in 36/39 children, 27 of them with a single reconstructive attempt.	sex not reported for the groups, length of follow-up in the no augmentation group too short (16 patients awaiting further surgery) The authors declare no conflict of interests and funding.	3 RoB: 7/9
Okonkwo, 2019 [84]	Retrospective cohort study 2007-2016 United Kingdom	This review aims to evaluate the efficacy and complication rate associated with continuous caudal epidural analgesia in the management of infants presenting for the delayed primary repair of isolated	n=37 classic bladder exstrophy undergoing delayed primary closure Male: 29/37 <u>Age</u>	early feeding n=18	late feeding n=19	Overall pain score (day one + day two) Early: 26 (0-82) Late: 55.5 (0-172) $p=0.015$ Day one total pain score Early: 17.5 (0-67) Late: 31 (0-76) $p=0.156$ Day two total pain score	Early feeding (within the first 12 h) in delayed bladder exstrophy repair is likely to improve patient comfort and consolability without increasing the incidence of	patient recruitment not clearly described, length of follow-up unclear This study was supported by departmental funds. No additional	3 RoB: 7/9



		bladder exstrophy and to discuss the impact of early feeding in patients in this group.	Early: 6.9 mo (2.9-11.0) Late: 5.2 mo (1.5-17.0)			Early: 5.5 (0-50) Late: 15 (0-110) p=0.045 Complications <u>Nausea and vomiting</u> Early: 6.3% Late: 20% p=0.06 No ileus, aspiration and re-intubation aspiration in both groups	gastrointestinal complications. Intravenous opioid may be associated with increased postoperative complications that may influence peri-operative outcomes.	external funding was utilized. No conflict of interest declared. <i>In 2012, we introduced early feeding for patients with caudal epidural catheters.</i>	
Zaman, 2019 [161]	Retrospective cohort study 1975-2018 USA	This study investigates the success rates of primary and secondary bladder closures based on various immobilization techniques from a high-volume exstrophy center.	n=577 patients with classic bladder <ul style="list-style-type: none"> primary closures (n=476) secondary closures (n=101) <u>Male</u> <ul style="list-style-type: none"> Primary closure: 323/476 (67.9%) Secondary closure: 62/101 (61.4%) <u>Median age at closure</u> <ul style="list-style-type: none"> Primary closure: 2 days (1-2893 days) Repeat closure: 417 days 	Immobilization Technique <u>Primary closure</u> <ul style="list-style-type: none"> Modified Bryant's traction: 169/476 (35.5%) Modified Buck's traction with external fixation: 100/476 (21%) Spica cast: 139/476 (29.2%) Mummy wrap: 40/476 (8.45%) Other: 28/476 (5.9%) <u>Repeat closure</u>		Successful primary closure <ul style="list-style-type: none"> Overall: 343/476 (72.1%) Modified Bryant's traction: 134/169 (79.3%) Modified Buck's traction with external fixation: 95/100 (95%) Spica cast: 69/139 (49.6%) Mummy wrap: 23/40 (57.5%) Other: 22/28 (78.6%) Successful secondary closure <ul style="list-style-type: none"> Overall: 92/101 (92.1%) Modified Bryant's traction: 12/16 (75%) Modified Buck's traction with external fixation: 73/75 (97.3%) 	The findings from this study demonstrated that the success rates for primary closures were highest using modified Buck's traction with external fixation and lowest for spica casting. Similarly, for secondary closures, the best outcomes were achieved using Buck's traction and external fixation and the lowest success rates with spica casting.	recruitment of the study group not clearly described, patient characteristics for the immobilization techniques and follow-up not reported Funding: This study had no funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest. The Kwok Family Foundation of Hong Kong supported the exstrophy database and laboratory research.	3 RoB: 6/9



			(7-4142 days)	<ul style="list-style-type: none"> • Modified Bryant's traction: 16/101 (15.8%) • Modified Buck's traction with external fixation: 75/101 (74.3%) • Spica cast: 9/101 (8.9%) • Mummy wrap: 1/101 (1%) 		<ul style="list-style-type: none"> • Spica cast: 6/9 (66.7%) • Mummy wrap: 1/1 (100%) <p>Effect of immobilization (primary closure) <i>A propensity score-adjusted logistic regression</i></p> <p><u>Modified Buck's traction vs. spica casting</u> OR= 5.60, 95% CI: 1.74-23.1, p<0.008</p> <p><u>Modified Bryant's traction vs. spica casting</u> OR=1.13, 95% CI: 0.60-2.12, p=0.699</p> <p>Median length of immobilization <u>Primary closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 30 days, IQR: 28-35 days • Modified Buck's traction: 35.5 days, IQR: 30-42 days • Modified Bryant's traction: 28 days, IQR: 28-30 days <p><u>Repeat closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 42 days, IQR: 41-47 days • Modified Buck's traction: 43 days, IQR: 41-48 days • Modified Bryant's traction: 27.5 days, IQR: 25.8-31.5 days 		
--	--	--	---------------	---	--	--	--	--



						<p>Median length of hospital stay</p> <p><u>Primary closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 36 days, IQR: 32-44.8 days • Modified Buck's traction: 45 days, IQR: 37-47 days • Modified Bryant's traction: 34 days, IQR: 31-36 days <p><u>Repeat closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 45 days, IQR: 43-50 days • Modified Buck's traction: 45 days, IQR: 44-50 days • Modified Bryant's traction: 45 days, IQR: 34.5-55.5 days <p>Orthopedic complications</p> <p><u>Primary closure</u></p> <p>Overall: Four patients had a total of four complications (2.2%) related to their immobilization</p> <p>Modified Bryant's traction:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lower extremity nerve palsy (n=1) • Skin breakdown (n=1) <p>Modified Buck's traction with external fixation:</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Lower extremity nerve palsy (n=1) • Hip infection (n=1) <p><u>Repeated closure</u> Overall: four patients had a total of five complications (4.7%)</p> <p>Modified Bryant's traction:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lower extremity nerve palsy (n=1) • Skin breakdown (n=1) <p>Modified Buck's traction with external fixation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lower extremity nerve palsy (n=1) • Pin-site infection (n=1) • Readjustment (n=1) 			
Mushtaq, 2014 [162]	Retrospective cohort study 2007-2011 United Kingdom Follow-up: 12-72 mo	We describe a novel approach to neonatal bladder exstrophy closure that challenges the role of postoperative immobilization and pelvic osteotomy.	n=74 patients with primary closure without osteotomy Age at closure: 3 days (1-152 days) Males: 42/74	managed on the ward (n=48)	managed to the intensive care unit (n=26)	<p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • ward: 5 (10.4%, 1 bladder rupture, 4 urethral stenosis) • intensive care unit: 3 (11.5%, 1 bladder prolapse, 2 urethral stenosis) p=0.583 <p>Redo closure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ward: 2 (4.2%) • intensive care unit: 2 (7.7%) p=0.609 <p>Median days from closure to full oral feeding</p> <ul style="list-style-type: none"> • ward: 3 (2-13) • intensive care unit: 11 (6-27) 	Primary closure of bladder exstrophy without lower limb immobilization and osteotomy is feasible. Postoperative care on the surgical ward using epidural analgesia results in shorter hospitalization.	No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 9/9



						<p>p<0.00001</p> <p>Median days length of stay</p> <ul style="list-style-type: none"> ward: 11 (6-17) intensive care unit: 18 (14-41) <p>p<0.00001</p>			
Shnorhavian, 2010 [163]	Retrospective cohort study since 1998 USA	We hypothesized that spica casting is a safe and effective alternative to Bryant's traction after complete primary repair of exstrophy.	<p>n=39 children with complete primary repair of exstrophy</p> <p>Male: 22/39</p> <p><u>Median age at closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bryant's: 1 days Spica: 1 days Spica+osteotomy: 4 days 	Bryant's traction without osteotomy n=13	<p>spica casting without osteotomy n=14</p> <p>spica casting with osteotomy n=13</p>	<p>Mean operative time</p> <ul style="list-style-type: none"> Bryant's: 185 min Spica: 249 min Spica+osteotomy: 401 min <p>Mean estimated blood loss</p> <ul style="list-style-type: none"> Bryant's: 33.8 ml Spica: 53.2 ml Spica+osteotomy: 67.7 ml <p>Urinary incontinence</p> <ul style="list-style-type: none"> Bryant's: 12/12 Spica: 5/7 Spica+osteotomy: 3/3 <p>p=0.09</p> <p>Length of stay</p> <p>Use of Bryant's traction was associated with double the length of stay (p>0.001).</p> <p>Complications</p> <p>No correlation of major complications to the type of immobilization used.</p>	Spica casting compared to Bryant's traction is associated with shorter hospitalization following complete primary repair of exstrophy and does not have a significant difference in the rate of complications. In our longitudinal cohort study with long-term followup spica cast was safe and effective for patients with bladder exstrophy, and should be considered an acceptable method of immobilization.	<p>Median age at closure and male-female ratio in the third group were different regarding the other groups, length of follow-up not reported</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>3</p> <p>RoB: 7/9</p>



<p>Silver, 1997 [164]</p>	<p>Case-control study USA Mean follow-up: 15.3-9.9 y</p>	<p>We sought to determine the incidence of urolithiasis in patients with the exstrophy epispadias complex, associated risk factors and guidelines for the proper clinical management of this problem.</p>	<p>n=530 patients with exstrophy-epispadias complex</p>	<p>patients with exstrophy-epispadias complex and urinary tract stones classic exstrophy n=77</p>	<p>patients without stone episodes n=390</p>	<p>Risk of stone formation</p> <ul style="list-style-type: none"> • associated with augmentation cystoplasty (p <0.001) and a bladder neck procedure to increase • outlet resistance (p <0.001) • Other risk factors included urinary tract infection, foreign bodies, • vesicoureteral reflux and urinary stasis • no risk factors: acidosis or immobilization <p>Stone removal techniques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopic surgery: 32/77; recurrence: 12 (38%) • Open surgery: 27/77; recurrence: 10 (37%) • Endoscopic and open surgery: 2/77 • Extracorporeal shock wave lithotripsy: 4/77; recurrence: 3 (75%) • Stone passed: 7/77; recurrence: 5 (71%) • None: 5 	<p>These data suggest that urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex is related to risk factors associated with surgical reconstruction of this condition. Standard treatment is effective but stone recurrence remains a significant problem. Urine chemistry data may provide information to help minimize stone development in this patient population.</p>	<p>unclear why only 390 patients without stone episodes were included in the study, comparability of the groups unclear, assessment of outcome was record linkage</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	<p>4 RoB: 3/9</p>
-------------------------------	--	---	---	---	--	--	---	---	-----------------------

<p>Schlüsselfrage</p>									
<p>Welchen Einfluss hat die Rekonstruktionstechnik auf den oberen Harntrakt?</p>									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB



<p>Jarosz, 2022 [165]</p>	<p>Retrospective cohort study 2013-2019 USA <u>Mean follow-up</u> • BUR-CPRE group: 46.33 mo (SD=10.26) • CPRE group: 53.76 mo (SD=26.05)</p>	<p>We hypothesize that BUR at time of CPRE will decrease the rate of recurrent pyelonephritis, post-operative VUR, and the need for subsequent ureteral surgery.</p>	<p>n=64 patients with classic bladder exstrophy <u>Mean Age</u> • BUR-CPRE group: 3.2 mo (SD=2.01) • CPRE group: 2.12 mo (SD=1.71) <u>Male</u> • BUR-CPRE group: 10/15 (66.6%) • CPRE group: 29/49 (59.2%)</p>	<p>cephalotrigona l BUR-CPRE n=15</p>	<p>CPRE alone n=49</p>	<p>Post-Operative Outcomes <u>Recurrent pyelonephritis</u> • BUR-CPRE: 3/15 (20%) • CPRE: 17/47 (36.2%) p=0.346 <u>Post-operative VUR</u> • BUR-CPRE: 6/15 (40%) • CPRE: 39/47 (83%) p=0.002 <u>Dilating Reflux</u> • BUR-CPRE: 2/14 (14.3%) • CPRE: 14/45 (31.1%) p=0.310 <u>Subsequent Ureteral Surgery due to persistent VUR and associated recurrent pyelonephritis</u> • BUR-CPRE: 1 (6.7%) • CPRE: 17 (34.7%) p=0.048 <u>Gender and recurrent pyelonephritis</u> Female gender was found to be a significant independent predictor of recurrent pyelonephritis irrespective of BUR status (p=0.005) Sub-analysis <u>Refluxing Renal Units mean (SD)</u></p>	<p>BUR-CPRE reduces the incidence of VUR, the number of refluxing renal units, and the need for subsequent ureteral surgery. With BUR-CPRE there is a trend toward reduction in recurrent febrile urinary tract infections and dilating reflux. The reduction in recurrent pyelonephritis was most notable among male bladder exstrophy patients in our cohort. Surgeons should consider BUR-CPRE, when technically feasible, to decrease the adverse outcomes associated with recurrent pyelonephritis.</p>	<p><i>Patient selection was based on surgeon judgement that the procedure was technically feasible and that the benefits of the additional procedure outweighed the risks on an individual patient basis.</i> Funding: This study had no funding source. Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.</p>	<p>3 RoB: 8/9</p>
-------------------------------	---	--	--	---------------------------------------	------------------------	---	--	---	-----------------------



						<ul style="list-style-type: none"> • BUR-CPRE: 0.6 (0.83) • CPRE: 1.5 (0.77) <p>p=0.001</p>			
Ramji, 2021 [166]	Retrospective cohort study 2009-2019 Median follow-up: 4.4 y (IQR 2.4-6.4 y)	We aimed to determine the impact of BUR-CPRE on reflux rates, renogram findings and bladder capacity.	n=147 patients with BEEC Median age: 1.1 y (IQR 0.6-1.9 y) Male: 37/52 Median age at closure: 1.1 y (IQR 0.6-1.9 y)	BUR at the time of CPRE n=20	No BUR at time of CPRE n=28	<p>Any VUR present</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUR: 9 (45%) • No BUR: 23 (82%) <p>p=0.007</p> <p>Bilateral VUR</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUR: 4 (20%) • No BUR: 19 (68%) <p>p=0.004</p> <p>High-grade VUR (grad 4 or 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUR: 2 (10%) • No BUR: 11 (44%) <p>p= 0.016</p>	BUR-CPRE decreases the incidence and severity of VUR after CPRE, but the clinical significance of this remains unclear.	recruitment process not clearly described (e. g. location) There are no conflicts of interest and funding.	3 RoB: 7/8
Bueno-Jimenez, 2020 [75]	Retrospective cohort study 2001-2018 Spain <u>Mean follow-up</u> early: 9 y delayed: 1 y	To analyze short-term results in male patients with bladder exstrophy undergoing delayed primary closure and compare them with early bladder closure as part of staged repair in our healthcare facility.	n=19 male patients BEEC Patients with malformations such as cloacal exstrophy or exstrophy variants were excluded. <u>Mean age</u> early: 25 h delayed: 58 days	early bladder closure (n=13)	delayed bladder closure (n=6)	<p>Closure success early: 11/13 (85%) delayed: 6/6 (100%)</p> <p>Complications <u>Transient hydronephrosis (< 6 m)</u> early: 3/13 (23%) delayed: 2/6 (33%)</p> <p><u>Maintained hydronephrosis (> 6 m)</u> early: 1/13 (8%) delayed: 1/6 (17%)</p> <p><u>Repetition urinary tract infections</u> early: 5/13 (38%) delayed: 3/6 (50%)</p>	Delayed primary reconstruction is safe as it allows for closure success without increasing complications as compared to staged repair.	small number of patients and a long-term follow-up period, especially in delayed closure patients No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9
Ebert, 2020 [82]	Cohort study 2009-2016	To evaluate the impact of reconstructive strategies and	Prospective cohort n=34 babies with classical	Staged approach	Single-stage approach	<p>Complications Renal deterioration after reconstruction Prospective cohort</p>	While single-stage approaches tended to have	patient characteristics of both groups (staged)	3 RoB: 6/9



	Germany	<p>post-operative management on short- and long-term surgical outcome and complications of classical bladder exstrophy patients' comprehensive data of the multicenter German-wide Network for Congenital Uro-Rectal malformations (CURE-Net) were analyzed.</p>	<p>bladder exstrophy</p> <p>Median age: 3 mo (IQR 2-4 mo)</p> <p><u>Sex</u> Female: 10/34 (29%) Male: 24/34 (71%)</p> <p>Cross-sectional cohort n=113 patients with classical bladder exstrophy</p> <p>Median age: 12 y (IQR 6-21 y)</p> <p><u>Sex</u> Female: 39/113 (35%) Male: 74/113 (65%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • n=23 (prospective cohort) • n=60 (cross-sectional cohort) 	<ul style="list-style-type: none"> • n=11 (prospective cohort) • n=53 (cross-sectional cohort) 	<ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 0 no: 21 (91%) missing data: 2 (9%) • Single-stage approach (n=11) yes: 0 no: 10 (91%) missing data: p=1 <p><u>Cross-sectional cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 2 (3%) no: 28 (47%) missing data: 30 (50%) • Single-stage approach (n=53) yes: 4 (7%) no: 37 (70%) missing data: 12 (23%) p=0.42 <p>Unilateral nephrectomy</p> <p><u>Prospective cohort</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=23) yes: 2 (9%) no: 21 (91%) • Single-stage approach (n=11) yes: 0 no: 10 (91%) missing data: 1 (9%) p=1 <p><u>Cross-sectional cohort</u></p>	<p>initially more complications such as renal dilatation or urinary tract infections, additional surgery such as augmentations and stomata appeared to be similar after staged and single-stage reconstructions in the long term..</p>	<p>approach and single-stage approach) are not separately described, no information on the length of follow-up</p> <p>supported by a research Grant (01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009-2012. Statistical calculations were supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013-2016), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015-2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1). http://www.cure-net.de.</p>	
--	---------	--	---	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Staged approach (n=60) yes: 2 (3%) no: 58 (97%) • Single-stage approach (n=53) yes: 0 no: 49 (93%) missing data: 4 (7%) p=0.5 			
Ellison, 2017 [167]	Retrospective cohort study 1990-2017 USA Median follow-up: 9.7 y (3.9-22.3 y)	We sought to assess our long-term experience with CPRE and investigate factors that may influence upper-tract deterioration.	n=30 patients with classic bladder exstrophy Male: 17/30 Age at CPRE: • reimplant: 4.1 (SD 11.9) days • no reimplant: 2.6 (SD 2.6) days	<u>First comparison:</u> ureteral reimplant n=22 <u>Second comparison:</u> bladder neck reconstruction n=15	<u>First comparison:</u> no ureteral reimplant n=8 <u>Second comparison:</u> no bladder neck reconstruction n=15	<p>Ureteral reimplant <u>Creatinine, mg/dL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reimplant: 0.51 (0.2-1.0) • no reimplant: 0.40 (0.3-0.7) p=0.36 <p><u>eGFR, mL/min/1.73 m²</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reimplant: 105 (73-159) • no reimplant: 112 (87-131) p=0.68 <p><u>Hydronephrosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • reimplant: 12 (55%) • no reimplant: 4 (50%) p=0.83 <p>No significant differences between The Society of Fetal Urology grades, Upper Tract Dilation grades and the renal length.</p> <p>Bladder neck reconstruction <u>Creatinine, mg/dL</u></p>	<p><u>Ureteral reimplant</u> Ureteral reimplantation and the status of the lower urinary tract were not associated with differences in upper-tract outcomes.</p> <p><u>Bladder neck reconstruction</u> Neither continence status nor bladder neck reconstruction was associated with differences in measurable renal function</p>	age only reported for the ureteral reimplant groups, continence status measurement not clearly described There are no conflicts of interest and funding.	3 RoB: 7/9



						<ul style="list-style-type: none"> • bladder neck reconstruction: 0.41 (0.3-1.0) • no bladder neck reconstruction: 0.55 (0.2-0.6) <p>p=0.08</p> <p><u>eGFR, mL/min/1.73 m²</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder neck reconstruction: 110 (74-159) • no bladder neck reconstruction: 105 (87-132) <p>p=0.7</p> <p><u>Hydronephrosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder neck reconstruction: 7 (47%) • no bladder neck reconstruction: 9 (60%) <p>p=0.71</p> <p>No significant differences between The Society of Fetal Urology grades and the renal length.</p>			
Hanna, 2017 [109]	Retrospective cohort study 1981-2014 USA	We review our experience with various strategies for management of urinary incontinence and their outcome in 61 patients born with bladder exstrophy who failed their initial repairs.	n=61 incontinent bladder exstrophy patients Age: 3-18 y	<ul style="list-style-type: none"> • Reclosure and iliac osteotomy (n=5) • Mainz II pouch (n=16) • Bladder augmentation (n=31) 		<p>Bladder augmentation Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kidney stones: 4/31 <p>Bladder substitutions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kidney stones: 1/10 	<i>no conclusion for the upper urinary tract</i>	patient recruitment not clearly described, comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), measurement of	3 RoB: 4/9



				<ul style="list-style-type: none"> Bladder substitution (n=10) 				<p>continence not described</p> <p>The authors declare no conflicts of interest and funding.</p>	
Kajbafzadeh, 2017 [107]	Retrospective cohort study 2009-2012 Iran Mean follow-up: 72 mo (SD=±6 mo)	The objective of this study is to describe a new surgical technique for obtaining eventual urinary continence at a urology center of excellence with over 20 years of experience in the reconstruction of BEEC.	n=16 female patients with BEEC Mean age: 3.48 y (SD=±1.75 y)	Single-stage bladder closure without osteotomy (group 1) n=9	UUE without osteotomy (group 2) n=7	<p>VUR</p> <ul style="list-style-type: none"> Group 1: 0/9 (0%) Group 2: 3/7 (42.85%) <p>VUR was successfully managed by Deflux injection.</p> <p>All patients in both groups experienced an uneventful postoperative period.</p>	The eventual clinical outcomes of BEEC children undergoing the UUE technique were promising. This practicable, safe, and reproducible option will add one complementary stage to the previously used reconstruction techniques.	<p>unclear who measures the continence</p> <p>The authors declare no conflicts of interest and funding.</p>	3 RoB: 8/9
Alsowayan, 2016 [100]	Retrospective cohort study 1990-2014 Saudi Arabia Mean follow-up time: 18±5 y	We present the long-term treatment outcomes of classic bladder exstrophy patients over 24 years in a low exstrophy-volume centre.	n=16 patients with bladder exstrophy Male: 7/16	CPRE n=10	MSRE n=6	no significant differences between the groups in dehiscence, fistula, urinary tract infections, bladder neck injection, bladder neck reconstruction + bilateral ureteric reimplantation, augmentation cystoplasty, clean intermittent catheterization, urethral voiding, anticholinergics, Hydronephrosis and uroflow	<i>no conclusion for the upper urinary tract</i>	<p>age not reported</p> <p>The authors declare no competing financial or personal interests.</p> <p>No information about funding</p>	3 RoB: 8/9



<p>Tourchi, 2015</p> <p>[168]</p>	<p>Retrospective cohort study</p> <p>USA</p> <p>Median follow-up: 8.94 y (2-22.66 y)</p>	<p>This study evaluates a single referral center's experience in exstrophy epispadias complex patients who underwent MSRE and pre-BNR management of VUR.</p>	<p>n=199 patients with exstrophy epispadias complex</p> <p>Median age at time of closure: 3 mo (0-72 mo)</p>	<p>osteotomy n=126</p>	<p>no osteotomy n=73</p>	<p>VUR grade (multivariate analysis) History of osteotomy: OR 0.3 (CI 0.12-0.74) p=0.009</p> <p>Osteotomy was the protective factor against high-grade VUR.</p> <p>Reasons for ureteral reimplantation (n=22, 11%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pyelonephritis (n=5; 21.7%) • recurrent UTI (n=12; 52.2%) • worsening hydronephrosis (n=2; 8.7%) • deterioration of renal function (n=4; 17.4%) 	<p>Closure without osteotomy and patients who develop outlet obstruction after closure are at increased risk for developing high-grade VUR.</p>	<p>Patient recruitment not clearly described, patient characteristics not clearly described (e.g. number of male/ female), comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), loss to follow-up not reported</p> <p>The authors declare that they have no relevant financial interests.</p> <p>No information about funding.</p>	<p>3</p> <p>RoB: 4/9</p>
<p>Ferrara, 2014</p> <p>[78]</p>	<p>Retrospective cohort study</p> <p>2000-2012</p> <p>United Kingdom</p>	<p>This study aims to define the consequence of delayed exstrophy repair on bladder growth in bladder exstrophy patients who underwent routine delayed exstrophy repair, compared with those who underwent immediate postnatal reconstruction.</p>	<p>n=45 patients with bladder exstrophy</p> <p>Male: 25/45</p> <p><u>Mean age at cystogram</u> neonatal: 21.9 (9.1) mo delayed: 20 (8.3) mo</p>	<p>neonatal bladder closure n=21</p>	<p>elective delayed exstrophy repair n=24</p>	<p>VUR (1 y) neonatal: 10/21 delayed: 5/21</p>	<p>Bladder exstrophy patients who underwent a delay bladder closure showed similar cystographic capacities at the age of 1 year compared with those who underwent neonatal bladder closure.</p>	<p>historical control group (neonatal closure: 2000-2005 vs. delayed: 2006-2012), relatively short follow-up</p> <p>The authors have no conflict of interest declared.</p> <p>No funding received.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 7/9</p>



<p>Kajbafzadeh, 2014 [91]</p>	<p>Retrospective cohort study 1995-2010 Iran <u>Mean follow-up</u> • SUPER and UAAC group: 28.16 mo (SD=± 18.42 mo) • Simple polyp excision group: 37.18 mo (SD=± 21.53 mo)</p>	<p>The purpose of this study was to represent our experience of an academic referral center for complex BEEC patients with several bladder polyps in the setting of small bladder plate surface who underwent this new technique by the name of sub-urothelial polyp enucleation resection and urothelial auto-augmentation cystoplasty.</p>	<p>n=28 patients with BEEC and small bladder plate in the setting of bladder polyposis <u>Male</u> • SUPER and UAAC group: 8/12 (75%) • Simple polyp excision group: 10/16 (62.5%) <u>Mean age</u> • SUPER and UAAC group: 3.50 y (SD=± 2.06 y) • Simple polyp excision group: 3.25 y (SD=± 1.80 y)</p>	<p>SUPER and UAAC technique, and subsequent bladder closure n=12</p>	<p>Total polyp excision along with urothelial covering n=16</p>	<p>Complications • All children had an uneventful postoperative period with no major complications or bladder dehiscence • No wound infection, bladder dehiscence or prolapse <u>SUPER and UAAC</u> • 2/12 with urethra-cutaneous/vesico-cutaneous fistula • 10/12 (83.3%) with preserved upper tracts • 2/12 (16.7%) with mild changes in upper tracts • 3/12 had low-grade bilateral VUR • 2/16 had unilateral VUR • 1/12 had high-grade bilateral reflux <u>Simple polyp excision group</u> • 8/16 (50%) with preserved upper tracts • 8/16 (50%) with mild changes in upper tracts • 6/16 had low-grade bilateral VUR • 3/16 had unilateral VUR • 3/16 had high-grade bilateral reflux</p>	<p>Postoperative follow-up revealed that the outcomes were more promising in those patients who underwent reconstruction with this new technique. As an obvious consequence of satisfactory bladder dynamic and capacity, hydronephrosis was less prevalent in this group with milder upper tract changes.</p>	<p>self-reported continence status <i>Several factors such as multiple polyps covered small bladder plate, contracted bladder or the lesions engaged 80 % of bladder mucosa was considered as poor bladder plate. These patients were selected for SUPER and UAAC technique.</i> No conflict of interest exists in relation to the submitted manuscript and there was no source of extra-institutional commercial funding or funding received from National Institutes of Health, Welcome Trust, Howard Hughes Medical Institute and others.</p>	<p>3 RoB. 6/9</p>
<p>Schaeffer, 2013</p>	<p>Case-control study</p>	<p>To compare the eGFR in bladder exstrophy</p>	<p>n=57 exstrophy patients</p>	<p>glomerular filtration rate</p>	<p>glomerular filtration rate</p>	<p>Primary Closure <i>mean eGFR (SD) (ml/min/1.73 m²)</i></p>	<p>The staged reconstruction of exstrophy</p>	<p>normative values are guideline based,</p>	<p>4</p>



[169]	<p>USA</p> <p><u>Mean follow-up after BNR</u> Males (n=21): 9.3 (1.6–20.9) y. Females (n=6): 11.3 (1.6–23.5) y</p>	<p>patients with published normative GFR estimates.</p>	<p>Male: 43/57</p>	<p>of exstrophy patients</p>	<p>of normative values</p>	<p><u>0-7 days (n=20)</u> Exstrophy: 42.5 (14.5) Population: 40.6 (14.8) p=0.55</p> <p><u>8-56 days (n=20)</u> Exstrophy: 44.8 (12.0) Population: 65.8 (24.8) p < 0.0001</p> <p><u>57 days-2 y (n=9)</u> Exstrophy: 68.0 (24.8) Population: 95.7 (21.7) p=0.01</p> <p><u>>2 y (n=4)</u> Exstrophy: 108.8 (56.1) Population: 133 (27) p=0.45</p> <p>BNR <u>2-12 y (n=13)</u> Exstrophy: 137.1 (49.6) Population: 133 (27) p= 0.77</p> <p>Post-BNR follow-up <u>2-12 y (n=9)</u> Exstrophy: 124.5 (23.3) Population: 133 (27) p= 0.31</p> <p><u>Males ≥ 13 y (n=15)</u> Exstrophy: 175.6 (61.2) Population: 140 (30) p= 0.04</p> <p><u>Females ≥ 13 y (n=3)</u> Exstrophy: 128.8 (27.2) Population: 126 (22)</p>	<p>does not appear to negatively impact renal function in most patients. As eGFR detects only significant changes, surgical reconstruction may still cause more subtle renal damage.</p>	<p>comparability of cases and control values unclear</p> <p>There are no disclosures or financial conflicts associated with this study or any of the authors.</p> <p>There was not outside financial support provided for this article.</p>	<p>RoB: 5/9</p>
-------	--	---	--------------------	------------------------------	----------------------------	---	--	---	-----------------



						p= 0.87			
Braga, 2010 [101]	Retrospective cohort study 1997-2008 <u>Mean follow-up</u> CPRE: 70 mo (23-117 mo) CPRE-BUR: 34 mo (6-54 mo)	In this study we sought to compare the outcomes of children who underwent CPRE-BUR to those undergoing CPRE alone to appraise the impact of BUR on reducing the frequency of postoperative febrile urinary tract infections in this population.	n=38 patients with bladder exstrophy Median days age at surgery Both: 3 days <u>Male</u> CPRE: 13/23 (57%) CPRE-BUR: 5/15 (33%)	CPRE n=23	CPRE-BUR n=15	Postop hydronephrosis grade <u>I</u> CPRE: 3/23 (13%) CPRE-BUR: 2/15 (13%) p=0.05 <u>II</u> CPRE: 3/23 (13%) CPRE-BUR: - <u>III</u> CPRE: 3/23 (13%) CPRE-BUR: - <u>IV</u> CPRE: 1/23 (4%) CPRE-BUR: - Postop febrile urinary tract infections CPRE: 11/23 (48%) CPRE-BUR: 1/15 (7%) p=0.01 Postop VUR CPRE: 17/23 (74%) CPRE-BUR: - p=0.004	Bilateral ureteral reimplantation can be safely and effectively performed during primary closure of bladder exstrophy in newborns, potentially reducing postoperative febrile urinary tract infections and hydronephrosis by early correction of VUR.	Significant different follow-up times between the groups No information about funding and conflict of interest.	3 RoB: 8/9
Cheikhelard, 2009 [132]	Retrospective cohort study 1997-2007 France <u>Mean follow-up</u> Young-Dees: 8 y (2.5-13 y)	We compared the functional results of 1-stage perineal urethrocerivoplasty and vulvoplasty vs the classic Young-Dees procedure for incontinent	n=14 patients with female epispadias <u>Median age</u> Young-Dees: 6 y (3-13 y) Vulvoplasty: 4 y (1.5-11 y)	Young-Dees procedure n=7	1-stage urethrocerivoplasty with vulvoplasty through a perineal subsymphysea I approach n=7	Upper tract dilatation Young-Dees: 0 Vulvoplasty: 3 p=0.19 Ureterovesical reimplantation stenosis Young-Dees: 0 Vulvoplasty: 1	Reconstructing the bladder neck and urethra via a perineal approach for female epispadias is promising. Surgery may be	historical control group (young-dees: 1996-2004; vulvoplasty since 2005), groups were comparable except for age at procedure, different follow-	4 RoB: 5/9



	Vulvoplasty: 2.5 y (1-3 y)	female epispadias.					performed earlier with similar results, less postoperative morbidity and less need for addi- tional surgery.	up times, missing follow- up data (e. g. postoperative bladder capacity) No information about funding and conflict of interest.	
Sujjantarat, 2002 [103]	Retrospective cohort study 1986-2000 Thailand Mean follow- up: 47 mo (1- 168 mo)	The aim of the present study was to analyse the results of surgical repairs of this complex by one surgeon during the last 14 years.	n=13 patients • classical bladder exstrophy (n=8) • isolated epispadias (n=4) • superior vesical fissure (n=1) Male: 8/13 <u>Mean age</u> Classical bladder exstrophy: 4.4 y (1 day-14 y)	Single stage combined functional bladder closure and epispadias repair n=5 • classical bladder exstrophy (n=2) • isolated epispadias (n=3)	Staged functional bladder closure n=4 patients with classical bladder exstrophy	Single staged approach <u>Bladder exstrophy</u> • bilateral VUR (n=2) <u>Epispadias</u> • VUR grade II (n=1) Staged approach • Bilateral VUR (n=2)	The results of the present series show that anatomical correction can be achieved with a low acceptable complication rate. Optimum results should be obtained if the surgery is carried out early in life, particularly within 72 h following birth.	historical control group (single staged approach since 1999), recruitment of the study group not clearly described, Comparability of cohorts unclear (e.g. patient characteristic and follow-up time), unclear how continence was defined and measured No information about funding and conflict of Interest.	4 RoB: 3/9
Stein, 1995 [111]	Retrospective cohort study 1968-1994 Germany	To determine the optimal surgical approach in achieving complete urinary continence with preservation of the upper urinary	n=115 patients • epispadias (n=20) • bladder exstrophy (n=95)	• Ureterosig- moidostomy (n=32) • Sigma rectum pouch (Mainz)		Ureterosigmoido- stomy • 6/35 conversion to a colon conduit to preserve renal function • 2/35 nephrectomy	Our data on patients with bladder exstrophy and incontinent epispadias indicate that primary urinary	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up)	3 RoB: 6/9



	Mean follow-up 16.7 y (0.2-35 y)	tract in the exstrophy-epispadias complex we reviewed the records of patients treated at our institution.		<p>pouch II) (n=16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other rectal reservoirs (n=3) • Mainz pouch I (n=30) • Modified Young-Dees augmentation (Mainz pouch) (n=3) <p>Sling plasty (n=2)</p>		<p>Sigma rectum pouch</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/16 upper tract dilatation of the right kidney <p>Modified Young-Dees procedure with Mainz pouch augmentation <i>no information to the upper tract</i></p> <p>Sling plasty In all 3 patients the upper urinary tract is normal.</p> <p><u>Colon conduit</u> primary colon conduit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • without ensuing complications and normal upper urinary tract (n=5) <p>secondary colon conduit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/12 slight dilatation of the right upper tract. <p><u>Mainz pouch I</u> Serum creatinine levels of all patients were within the normal range and none had deterioration of the upper urinary tract</p>	diversion results in a continence rate of more than 90% with preservation of the upper urinary tract. After failure of urinary tract reconstruction individualized treatment is necessary.	number of patients which were treated with sling plasty unclear (n=2 in Table 2, n=3 in the text)	
Connor, 1989 [80]	Retrospective cohort study 1945-1985 USA	Our series spans 40 y during which the principles of modern treatment of bladder exstrophy were	n=207 patients CBE Patient age at initial	<ul style="list-style-type: none"> • Ureterosigmoidostomy (n=40) • Cutaneous urinary 		<p>Ureterosigmoidostomy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37/40 (92%) upper tract deterioration 	One also must be prepared to use some of the more innovative techniques currently	Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up),	3 RoB: 5/9



	Follow-up 2-35 y	formulated and attempts to identify those procedures that have consistently proved successful in the management of this condition.	presentation : 1 day-35 y <u>Sex</u> Male: 140/207 (68%)	diversion (n=45) • primary closure (n=137)		<ul style="list-style-type: none"> • 16/40 (40%) unilateral nephrectomy <p>Cutaneous urinary diversion</p> <ul style="list-style-type: none"> • upper tract deterioration (n=16) • stomal stenosis or persistent irritation and bleeding (n=10) • stricture at the site of the ureteroileal anastomosis (n=3) • Colon conduit: Upper tract deterioration occurred secondary to reflux (n=3/11) <p>Primary closure</p> <p><u>early closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/40 (15%) had some degree of upper tract deterioration (2/6 required subsequent operative intervention) <p><u>delayed closure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 patients (26%) had upper tract deterioration, • 15 patients needed an operative intervention due to reflux or outlet obstruction 	available to achieve acceptable urinary continence. Long-term close follow-up is essential to ensure that renal function is protected, and since urinary continence may require many operations during a number of years, patient selection is extremely important.	continence status not always reported, unclear who measures the continence No information about funding and conflict of interest.	
Husmann, 1988 [170]	Retrospective cohort study 1963-1988 Canada	To assess the long-term efficiency in preserving renal function after surgery for bladder	n=91 patients with classic bladder exstrophy	<ul style="list-style-type: none"> • Staged reconstruction (n=68) • Ileal conduits (n=11) 		<p>Complications</p> <p><u>Staged reconstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive hydronephrosis (Secondary to bladder outlet obstruction following 	Based on these results we believe that staged reconstruction of the patient with classical	Patient recruitment not clearly described and exclusion criteria not reported,	3 RoB: 4/9



	Median follow-up: 12.7 y	exstrophy, we analyzed the renal function of several patients with classical bladder exstrophy treated during the last 25 years.	Median age at closure: 10 days (1 day-5 y)	<ul style="list-style-type: none"> • Nonrefluxing colonic conduits (n=9) • Ureterosigmoidostomy (n=3) 		<p>first stage procedure): 9/68 (11.8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive hydronephrosis (Secondary to bladder outlet obstruction following second stage procedure): 7/68 (9.2%) • Persistent vesicoureteral reflux: 3/68 (4%) • Renal scarring: 10/68 (13%) • Renal insufficiency: 3/68 (4%) <p><u>Ileal conduits</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal lithiasis: 2/11 (18%) • Renal scarring: 9/11 (82%) • Renal insufficiency: 4/11 (36%) <p><u>Nonrefluxing colonic conduits</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilateral ureteroenteric reflux: 1/9 (11%) • Renal scarring: 2/9 (22.2%) • Renal insufficiency: 0% <p><u>Ureterosigmoidostomy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal scarring: 1/3 (33%) • Renal insufficiency: 0% 	bladder exstrophy offers a low risk for renal injury, an excellent chance for urinary continence and a more acceptable cosmetic appearance	<p>comparability of cohorts unclear, measurement of continence not described, follow-up times different</p> <p>No information about funding and conflict of interest.</p>	
Arap, 1988 [105]	Retrospective cohort study	We present our personal experience with	n=38 children with	BNR techniques used		<p>Complications</p> <p><u>Tanagho</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bladder stones: 3 	The results were similar with the 3 techniques.	recruitment of the study group not clearly	3



	1967-1984 Brazil Mean follow up 62 mo (5 mo-18 y)	38 cases of incontinent epispadias in which we used 3 basic techniques of bladder neck reconstruction with the anterior bladder wall or trigonal flap tubularization.	incontinent epispadias • penopubic or complete epispadias (n=35) • transitiona I forms between bladder exstrophy and epispadias (n=3) Male: 28/38	<ul style="list-style-type: none"> • Tanagho (n=8) • Leadbetter (n=20) • Young-Dees (n=8) 		<ul style="list-style-type: none"> • Transient reflux: 3 • Persistent reflux: 3 <p><u>Leadbetter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ureterovesical obstruction: 4 • Reflux: 5 <p><u>Young-Dees</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reflux: 4 	described, Comparability of cohorts unclear (patient characteristics and length of follow-up), measurement of continence not described No information given about funding and conflict of interests.	RoB: 3/9
--	--	---	--	--	--	--	---	-------------



6. AG Nachsorge

Schlüsselfrage									
Was sollte eine geschlechtsspezifische Nachsorge beinhalten?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Direkte Evidenz									
Ebert, 2010 [171]	Case-control study Germany Mean follow-up: 24 y	To investigate whether established pelvic floor variables can be used to predict the risk of uterine prolapse after surgery and to compare two different operative strategies, pelvic adaptation with functional reconstruction and an open pelvis with urinary diversion, as a congenital bony pelvis and pelvic floor defect predisposes females with BEEC to uterine prolapse.	n=24 n=19 women with BEEC • 16 classical exstrophy • 2 epispiadias • 1 cloacal exstrophy control: n= 5 age-matched controls Mean age US+MRI: 27.3 y (15.5-49 y) Mean age control: 35.4 y (29.8-41 y)	BEEC n=19 • Symphysis closure (n=12) • Open pelvis (n=7) perineal 3D-US+ MRI	Control n=5 perineal 3D-US+MRI	Symphysis diastasis, cm (MRI) Symphysis closure: 4.50 (2.40) Open pelvis: 9.04 (4.28) Control: 0.49 (0.05) Levator hiatus, cm (MRI) Symphysis closure: 4.12 (1.03) Open pelvis: 7.55 (2.39) Control: 3.17 (0.41) Levator hiatus, cm (3D-US) Symphysis closure: 4.88 (0.89) Open pelvis: 5.86 (1.03) Control: 4.20 (0.70)	This is the first study showing that perineal 3D-US is useful for pelvic floor imaging in BEEC. Established pelvic floor variables might be useful for predicting the risk of pelvic organ prolapse in BEEC.	recruitment via German self-support group, recruitment of the control group not described, no information on patient characteristics of the control group (except age) No conflict of interest reported. No information about funding.	4 RoB: 5/9



						<p>Levator angle (°) (MRI) Symphysis closure: 87.31 (16.57) Open pelvis: 101.33 (27.29) Control: 45.45 (8.75)</p> <p>Levator angle (°) (3D-US) Symphysis closure: 86.56 (17.34) Open pelvis: 104.06 (18.08) Control: 71.34 (12.53)</p> <p>Risk of prolapse 4/7 patients without pelvic reconstruction had total prolapse and only 1/12 after functional reconstruction had mild uterine prolapse (p=0.02)</p> <p>Possible predictors of the risk of prolapse no further significant correlations were detected</p>			
Sabethkis h, 2017 [172]	RCT 2000-2012 Iran	To investigate the effect of low-dose HCG administration on structural changes in the lower urinary tract in boys with	n=30 male patients with BEEC previously undergone	250 IU HCG intramuscularly 3 times per week during a 4-week period n=15	no intervention n=15	Incontinence Score improvement was significantly higher in the HCG group (P=.01)	Our preliminary results suggest the role of low-dose HCG in boys with BEEC suffering from urinary	no information on random sequence generation, allocation	2 RoB: high



	<p>Mean follow-up: 4 y</p>	<p>urinary incontinence in the setting of BEEC.</p>	<p>bladder neck reconstruction using the modified Young-Dees-Leadbetter as explained by Mollard and Mure</p> <p><u>HCG group:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/15 (40%) epispadias • 9/15 (60%) classic bladder exstrophy <p><u>Control group:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5/15 (33.3%) epispadias • 10/15 (66.6%) classic bladder exstrophy <p>Median age: 7.5 y (5.5 - 11 y)</p>			<p>Prostate Size, Bladder Capacity, and Penile Length</p> <ul style="list-style-type: none"> • total prostate size ($P < .0001$) and bladder capacity ($P < .0001$) increased significantly in all patients of the HCG group • no significant change in the control group <p>Hormonal Changes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basal serum testosterone level increased significantly after the first ($P = .001$) and last ($P < .001$) injections with no significant increase 3 months after the last injection ($P > .05$). <p>Secondary Changes and Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCG group: 2/15 single episodes of urinary tract infection • Increased penile size was the 	<p>incontinence. The data also reveal the role of prostate enlargement in the improvement of urinary incontinence. Chronic treatment with HCG increases bladder capacity that may facilitate future reconstructive surgery.</p>	<p>concealment and blinding</p> <p>No conflict of interest reported.</p> <p>No information about funding.</p>	
--	----------------------------	---	---	--	--	---	---	---	--



						<p>only observed ancillary finding</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCG group: No significant side effect on secondary sexual characteristics • All children showed normal developmental changes <p>HRQoL in the HCG group Children Before: 57.8 ± 5.83 final Follow-up: 66.6 ± 5.3 p<0.001</p> <p>Parents Before: 53.4 ± 5.06 final Follow-up: 64.2 ± 4.78 p<0.001</p>			
Ebert, 2012 [173]	Retrospective case series 2004-2009 Germany	We identified males with sonographic intratesticular abnormalities or testicular tumor in exstrophy-epispadias complex.	n=22 men with BEEC <ul style="list-style-type: none"> • 19 classical bladder exstrophy • 3 epispadias <p>Mean age: 24.8 (18.3-39.9 y)</p>	Sonographical examination		<p>Sonographical examination</p> <p>41% no pathological findings 59% single or multiple pathological findings</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral or bilateral small testicles (27.3%) • hydrocele (18.2%) • varicocele (9.1%) 	The observation of comorbid testicular tumor in males with exstrophy-epispadias complex should prompt a preventive health examination after puberty, which gives these patients the opportunity for further appropriate diagnostics and treatment if necessary. Biopsy is recommended for sonographically	recruitment via German self-support group, outcome assessment not clearly described, no statistical analysis No information about conflict of interest. Supported by Grant	4 RoB: 12/20



						<ul style="list-style-type: none"> • spermatocele (4.5%) <p>Biopsy (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • testicular intraepithelial neoplasia (n=1 bladder exstrophy) • benign testicular stromal tumors (n=2, 1 bladder exstrophy & 1 epispadias) <p>Follow-up visits: 10, 28, 68 mo</p>	detected intratesticular lesions.	01GM08107 from the German Federal Ministry of Education and Research (Deutsches Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).	
Gearhart, 1993 [174]	Case series	A total of 13 men born with classical bladder exstrophy underwent magnetic resonance imaging examination of the pelvis to evaluate the size and configuration of the prostate and pelvic organs.	n=13 men with classical bladder exstrophy Age: 25.2 y (19-38)	Magnetic resonance imaging		<ul style="list-style-type: none"> • Mean prostatic cross sectional area: 10.1 +/- 3.4 cm² • Mean estimated prostatic volume: 20.7 +/- 8.2 cc • Mean estimated prostatic weight 21.7 +/- 8.6 gm • Mean seminal vesicle length: 2.1 +/- 0.99 • Mean seminal vesicle width: 1.1 +/- 0.38 cm <p>Volume, weight and maximum cross sectional area of the prostate appear normal compared to published norms.</p>	The attainment of continence in this complex group of patients is multifactorial and prostate growth as evaluated by magnetic resonance imaging may not influence continence in these patients.	No information about patient recruitment and detailed inclusion and exclusion criteria, no statistical analysis No information about conflict of interest and funding.	4 RoB: 10/20



Indirekte Evidenz									
Weibliche Nachsorge									
<p>Holmdahl, 2020</p> <p>[175]</p>	<p>Systematic review</p> <p>2015-2019</p>	<p>The aim of this review is to summarize and discuss the latest 5 years of published reports on HRQOL in children and adults with the BEEC and its relationship to incontinence and sexual factors.</p>	<p>n=546 patients with BEEC (children & adults)</p>	<p>Outcome Sexual Function on HRQOL</p>		<p>Women and Impact of Sexual Function on HRQOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • suggests a relationship between sexual function and overall psychological wellbeing (n=1) • females with epispadias: only one-fifth patients had a lack of self-confidence and a fear of rejection in relationships (n=1) • pelvic organ prolapse causes effects on sexual function and incontinence with significant reductions in HRQOL (n=1) 	<p>Overall HRQOL in individuals born with the BEEC appears good, but urinary incontinence and sexual dysfunction may have a negative impact.</p>	<p>No information if an additional hand search was made, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment</p> <p>No conflict of interest reported.</p> <p>No information about funding.</p>	<p>4</p> <p>RoB: high</p>
<p>Alyami, 2017</p> <p>[114]</p>	<p>Retrospective cohort study</p> <p>2000-2013</p> <p>Canada</p> <p><u>Mean follow-up</u></p>	<p>The aim of the present study was to describe long-term follow-up of patients who underwent the traditional vs alternative approach.</p>	<p>n=12 female patients with epispadias</p> <p><u>Mean age at first surgery</u> Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach n=3</p>	<p>Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach n=3</p>	<p>Single-stage perineal approach n=9</p>	<p>Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach Dry: 0/3 Redo-surgery: 3/3</p>	<p>Female epispadias could be successfully repaired using a single-stage modified perineal approach that achieved good continence with volitional voiding, good cosmetic results and compared favorably with the ones</p>	<p>Groups are not comparable (age range, other factors unclear)</p> <p>No conflict of interest/funding declared.</p>	<p>3</p> <p>RoB: 6/9</p>



	Young-Dees-Leadbetter cervicoplasty bladder neck approach: 12.3 y (8-13 y) Single-stage perineal approach: 6 y (1-10 y)		approach: 2.9 y (0.5-4 y) Single-stage perineal approach: 4.3 y (1-17 y)			Need for bladder augmentation: 2/3 Continence post redo-surgery: 3/3 (CIC) Single-stage perineal approach Dry: 4/9 Not toilet trained: 2/9 Incontinence: 3/9 Redo-surgery: 3/9 Need for bladder augmentation: 0/9 Continence post redo-surgery: 2/3 Complication: • No major complications	repaired with the Young-Dees-Leadbetter technique. The additional step of performing bladder neck tailoring to achieve a funneling configuration seemed to be useful in improving continence.		
Anusionwu, 2012 [176]	Retrospective case serie USA	We investigated whether osteotomy is associated with a decreased risk of pelvic organ prolapse in females with classic bladder exstrophy.	n=67 females with classic bladder exstrophy Median age: 23 y (13-60 y) Osteotomy: 25/67 (37.3%)	Outcome Pelvic organ prolapse		Characteristics of patients with and without pelvic organ prolapse <u>Mean ± SD diastasis (cm)</u> Prolapse: 9.1 ± 3.7 No Prolapse: 6.9 ± 2.7 p=0.016 <u>Mean ± SD age (y)</u> Prolapse: 28.1 ± 12.4 No Prolapse: 25 ± 11.5 p=0.19	Osteotomy does not decrease the risk of pelvic organ prolapse in patients with classic bladder exstrophy. Rather, degree of diastasis is significantly associated with pelvic organ prolapse.	No conflict of interest reported. Supported by Award T32DK007552 from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases	4 RoB: 17/20



						<p><u>Osteotomy</u> Prolapse: 36.8% No Prolapse: 42.9% p=0.66</p> <p><u>Parous</u> Prolapse: 11.9% No Prolapse: 10% p=0.36</p> <p><u>Vaginoplasty</u> Prolapse: 45% No Prolapse: 31.9% p=0.31</p> <p>Multivariate analysis (<i>only significant results shown</i>)</p> <p><u>Diastasis (cm)</u> • OR: 1.31 (1.01–1.73) p=0.044</p>			
Nakhal, 2012 [177]	Retrospective case series 1983-2010 United Kingdom Mean follow-up: 8 y (1-15 y)	The aim of this paper is to study the incidence and risk factors for genital prolapse in adult women with bladder exstrophy and to describe the long-term outcome of the Gore-Tex wrap procedure for genital prolapse	n=52 women with bladder exstrophy Mean age: 39 y (23-63 y)	Outcome Incidence and risk factors for genital prolaps		<p>Pelvic organ prolaps 27/52 (52%)</p> <ul style="list-style-type: none"> treated surgical: 23/27 (83%) Gore-Tex wrap group: 16/23 (12 successful after first repair) Others: 7/23 (2 successful after first repair) <p>Risk factors for prolaps pregnancy: 10/27 (37%) • introitoplasty: 1/10 (4%)</p>	Prolapse is a common gynaecological complaint in adult women with bladder exstrophy and the majority will require treatment. At present the Gore-Tex wrap offers good results with a low rate of serious complications.	no statistical analysis performed No conflict of interest reported. No information about funding <i>different mean ages reported</i>	4 RoB: 15/20



Männliche Nachsorge									
Holmdahl, 2020 [175]	Systematic review 2015-2019	The aim of this review is to summarize and discuss the latest 5 years of published reports on HRQOL in children and adults with the BEEC and its relationship to incontinence and sexual factors.	n=546 patients with BEEC (children & adults)	Outcome Sexual Function on HRQOL		Men and Impact of Sexual Function on HRQOL <ul style="list-style-type: none"> no studies so far reported a significant impact of sexual function on HRQOL sexual dysfunction is common (n=4) A common concern is dissatisfaction with genital appearance and the size of the penis (n=3) HRQOL and sexual function are similar to the general population (n=2) reduced erectile function and psychological aspects of sexuality resulted in low self-esteem in terms of sexual relationships (n=1)	Overall HRQOL in individuals born with the BEEC appears good, but urinary incontinence and sexual dysfunction may have a negative impact.	No information if an additional hand search was conducted, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment No conflict of interest reported. No information about funding.	4 RoB: high
Cendron, 2018 [134]	Retrospective case series 1994-2011 USA	The goal of the current study was therefore to evaluate whether the more proximal forms of epispadias correlated with	n=26 male epispadias patients Median age of repair: 10.9 mo (6-23 mo)	Initial imaging or endoscopic evaluation		Urinary continence Overall: 17/26 (65%) Penopubic: 9/14 (64%) Penile: 5/8 (63%)	The findings highlight the importance of a thorough initial baseline evaluation for all levels of epispadias, demonstrating an	no statistical analysis, continence status was based on subjective self-assessment	4 RoB: 14/20



	Median follow-up: 109.1 mo (2-235.3 mo)	associated extragenital anatomic anomalies seen on initial imaging or endoscopic evaluation, and whether these pre-operative findings contributed to subsequent surgical management aimed at achieving urinary continence.				Glanular: 3/4 (75%) No correlation between urinary continence and either abnormal bladder neck appearance, pubic diastasis or vesicoureteral reflux could be found.	association between the level of the epispadiac urinary meatus and a widened pubic diastasis, but not bladder neck appearance. The prevalence of vesicoureteral reflux appeared higher in less severe epispadias, which may be related to greater outlet resistance and thus possibly higher backpressure, but appeared not to be associated with a worse outcome.	No information about conflict of interest. No funding reported.	
Beide Geschlechter									
Jarosz, 2022 [165]	Retrospective cohort study 2013-2019 USA <u>Follow-up:</u> BUR-CPRE: 46.33 (10.26) mo CPRE: 53.76 (26.05) mo	We hypothesize that cephalotrigonal BUR-CPRE will reduce the rate of post-operative pyelonephritis, post-operative VUR, and need for subsequent ureteral surgery.	n=64 patients with classic bladder exstrophy <u>Mean age:</u> BUR-CPRE: 3.2 (SD 2.01) mo CPRE: 2.12 (SD 1.71) <u>Gender</u> (Male): BUR-CPRE: 10/15 (66%) CPRE: 29/49 (26%)	cephalotrigonal BUR-CPRE n=15	CPRE alone n=49	Recurrent pyelonephritis <u>Gender</u> (Overall) Male: 7/38 (0%) Female: 13/24 (60%) p=0.005 <u>BUR-CPRE</u> Male: 0/10 (0%) Female: 3/5 (60%) p=0.158 <u>CPRE</u> Male: 7/29 (24.1%) Female: 10/19 (52.7%) p=0.769	Female gender was found to be a significant independent predictor of recurrent pyelonephritis irrespective of BUR status (p=0.005). The reduction in recurrent pyelonephritis was most notable among male bladder exstrophy patients in our cohort. Surgeons should consider BUR-CPRE, when technically feasible, to decrease the adverse outcomes associated with recurrent pyelonephritis.	Reasons for loss to follow up were not described No conflict of interest and funding reported.	3 RoB: 8/9



<p>Ebert, 2020 [82]</p>	<p>Cohort study 2009-2016 Germany</p>	<p>To evaluate the impact of reconstructive strategies and post-operative management on short- and long-term surgical outcome and complications of classical bladder exstrophy patients' comprehensive data of the multicenter German-wide Network for Congenital Uro-Rectal malformations (CURE-Net) were analyzed</p>	<p>Prospective cohort n=34 babies with classical bladder exstrophy Median age: 3 mo (IQR 2-4 mo) <u>Sex</u> Female: 10/34 (29%) Male: 24/34 (71%) Cross-sectional cohort n=113 patients with classical bladder exstrophy Median age: 12 y (IQR 6-21y) <u>Sex</u> Female: 39/113 (35%) Male: 74/113 (65%)</p>	<p>Staged approach • n=23 (prospective cohort) • n=60 (cross-sectional cohort)</p>	<p>Single-stage approach • n=11 (prospective cohort) • n=53 (cross-sectional cohort)</p>	<p>Post-Operative Management Stratification for sex No differences: • incidence of post-operative intensive care observation (p = 0.49) • peridural catheters use (p=0.55) • wound infection (p = 1.0) • medication such as anticholinergic drugs (p = 1.0) • antibiotic prophylaxis (p = 0.25) <u>Differences:</u> • blood transfusions (p=0.002, males more often) Blood transfusions were predominant in males after a singlestage approach (p = 0.004) compared to a staged approach (p= 0.22)</p>	<p><i>No conclusion regarding sex differences</i></p>	<p>patient characteristics of both groups (staged approach and single-stage approach) are not separately described, no information on the length of follow-up supported by a research Grant (01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) 2009-2012. Statistical calculations were supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013-2016), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015-2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE</p>	<p>3 RoB: 6/9</p>
-----------------------------	---	---	--	--	--	---	---	---	-----------------------



<p>Taskinen, 2020 [178]</p>	<p>Retrospective case series 1967-2005 Finland</p>	<p>To evaluate to what extent urinary continence develops during puberty in patients with classic bladder exstrophy and epispadias.</p>	<p>n=65 patients with epispadias or classic bladder exstrophy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37 classic bladder exstrophy • 28 epispadias <p><u>Sex</u> Classic bladder exstrophy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female: 16 • Male: 21 <p>Epispadias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female: 7 • Male: 21 <p>Median age of latest control: 19 y (IQR 17-21 y)</p>	<p>Outcome Urinary continence</p>		<p>Development of urinary continence <u>Bladder exstrophy</u> Male: 3/9 Female: 3/5 p=0.58</p> <p><u>Epispadias</u> Male: 10/13 Female: 0/4 p=0.02</p> <p>Development of urinary continence with bladder neck reconstruction Male (n=2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • became continent with volitional voiding before the age of 10 y (bladder exstrophy) • bladder augmentation at the age of 10 y <p>Female (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • daily incontinence with volitional voiding at the age of 10 y (all) • 2/3 full continent • 1/3 rare incontinence after puberty <p>Last control</p> <ul style="list-style-type: none"> • one male and one female underwent 	<p>We conclude that approximately half of incontinent classic bladder exstrophy and epispadias patients without clean intermittent catheterization can achieve continence during pubertal development. The prognosis was especially good in patients with rare incontinence and male epispadias. Accordingly, bladder augmentation should be postponed at least in patients without total incontinence</p>	<p>1723/1-1). http://www.curenet.de.</p> <p>No conflict of interest reported.</p> <p>No information about funding</p> <p><i>only sex differences reported</i></p>	<p>4 RoB: 17/20</p>
---------------------------------	--	---	--	--	--	--	--	---	-----------------------------



						<p>bladder augmentation after puberty because of persisting incontinence</p> <p><u>Clean intermittent catheterization</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 continent females with bladder exstrophy • 1 continent male with bladder exstrophy <p>Continenence or rare incontinence <u>Bladder exstrophy</u> Male: 5/21 (24%) Female: 7/16 (44%) p=0.28</p> <p><u>Epispadias</u> Male: 17/19 (89%) Female: 4/7 (57%) p=0.1</p> <p>no statistical difference between males and females neither among classic bladder exstrophy or epispadias patients</p>			
Pettersson, 2013 [179]	Prospective case series Recruitment : 1944-1961 Period end: 2010	We studied clinical outcomes, especially regarding colorectal adenocarcinoma, in patients who underwent ureterosigmoidostomy in early childhood	n=25 children 21 BEEC • 2 myelomeningocele • 1 Bladder • papillomatosis	Ureterosigmoidostomy		8 died • 5 colorectal adenocarcinoma (3 male, 2 female) • 1 ovarian carcinoma • 1 chronic obstructive	<i>No conclusion regarding sex differences</i>	No information about conflict of interest. Supported by the Anna-Lisa and Bror Björnsson	4 RoB: 19/20



	Sweden	between 1944 and 1961.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Cystovaginal fistula <p>Ureterosigmoidostomy: 3.1 y (0.5-8 y)</p> <p><u>Sex</u> Male: 13/25 Female: 12/25</p>			<p>pulmonary disease (1 male)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uremia (1 female) <p>3 alive with colorectal adenocarcinoma (3 male)</p> <p>Re-Diversion (n=20) Male: 10/13 Female: 10/12</p>		Foundation, and the Märta and Gustav Ågren Foundation.	
Gargollo, 2008 [180]	Retrospective case series 1994-2007 USA Median follow-up: 5 y (3 mo-13 y)	We present our median 5-year data on patients who have undergone complete primary repair of bladder exstrophy	<p>n=32 patients with bladder exstrophy</p> <p><u>Sex</u> Female: 9/32 (28%) Male: 23/32 (72%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=28 underwent closure within 72 hours of life n=4 underwent it after 72 hours (7 days-12 mo) 	complete primary repair of bladder exstrophy		<p>Continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative to males the females had a decreased need for bladder neck reconstruction (p=0.05). <p>Continent intervals Males: 2.1 ± 1.2 Females: 1.8 ± 1.1 p=0.55</p> <p><i>see preoperative and postoperative follow-up protocol in figure 1</i></p>	<i>No conclusion regarding sex differences</i>	no information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 16/20
Mesrobian, 1988 [181]	Case series 1918-1983 USA Follow-up: 13 y (1-61 y)	We review our experience with and long-term follow-up of 103 patients with bladder exstrophy.	<p>n=103 patients with bladder exstrophy</p> <p><u>Sex</u> Female: 40/103 (39%) Male: 63/103 (61%)</p>	<p>Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary continence • Renal function • Urinary tract infections • Malignant lesions • Associated anomalies • Mortality 		<p>Urinary continence <u>Vesical neck reconstruction</u> (n=18) Complete continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 10/18 • Female: 2/18 <p>Partial continence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 2/18 	<i>No conclusion regarding sex differences</i>	unclear if the design is retrospective or prospective, no statistical analysis no information about funding and conflict of interest.	4 RoB: 14/20



			<p>Patient age: 1 day to 52 y</p> <p>Primary closure: 32/103 Urinary diversions: 71/103</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Female: 1/18 <p>Incontinent: 3 <u>Ureterosigmoidostomy</u> (n=40) Continent of urine and stool: 33/40</p> <p>Incontinent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 5/40 • Female: 2/40 <p>Factors that led to urinary diversion after primary closure</p> <p><u>Massive reflux with hydronephrosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 1/4 • Female: 3/4 <p><u>Wound dehiscence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 0/2 • Female: 2/2 <p><u>Vesical neck contracture</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 1/1 • Female: 0/0 <p><u>Staged colon conduit (Arap)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 1/1 • Female: 0/0 <p>Factors that led to re-diversion after primary diversion</p> <p><u>Ureterosigmoidostomy: Bilateral obstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 3/8 • Female: 5/8 	<p><i>only sex differences reported</i></p>	
--	--	--	---	--	--	---	--



						<p><u>Ureterosigmoidostomy: Urinary incontinence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 0/1 • Female: 1/1 <p><u>Ureterosigmoidostomy: Colonic polyp</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 0/1 • Female: 1/1 <p><u>Cutaneous ureterostomy: Bilateral obstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 0/2 • Female: 2/2 <p><u>Heitz Boyer-Hovelacque: Urinary incontinence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 1/1 • Female: 0/1 <p><u>Heitz Boyer-Hovelacque: Bilateral obstruction</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male: 1/1 • Female: 0/1 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage

Was sollte eine geschlechtsspezifische Nachsorge beinhalten?

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Therapie(n)	Endpunkte	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Weibliche Sexualität									
Canalichio, 2021 [182]	Retrospective case series from January 1989 to	We aim to update the continence outcomes as well as describe gynecological outcomes for	n=18 females with classic bladder exstrophy	complete primary repair exstrophy	Primary outcomes: • urinary continence • vaginal stenosis	Gynecological outcomes (n=11) Menses • 54.5 % (6/11) reported painful	Vaginal stenosis and menstrual irregularities are unfortunately prevalent in this population, but both are manageable with	Outcome measurement was not clearly described	4 RoB: 17/20



	<p>December 2019 USA</p>	<p>females having undergone complete primary repair exstrophy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • postpubertal women (n=11) <p><u>Median age at last follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall: 15.9 y (IQR 13.1, 18.4) <p>Postpubertal women: 18.0 y (IQR 15.2, 21.4y)</p>		<p>Gynecological outcomes were assessed only in post pubertal patients and included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • menstrual irregularities • vaginal stenosis • ability to use a tampon • participation in penetrative intercourse 	<p>and irregular menses</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/6 (100 %) were managed with hormonal therapy <p>Vaginal stenosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6/11 (54.5 %) had vaginal stenosis • 5/6 (83 %) had painful and irregular menses that overlapped <p>Vaginal stenosis managed with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaginal dilation alone (33.3 %, 2/6) • flap vaginoplasty (66.7 %, 4/6) <p>Ability to use tampons</p> <ul style="list-style-type: none"> • yes: 3/11 (27.3 %) • not interested: 2/11 (18.2 %) • not recorded: 6/11 (54.5 %) <p>Penetrative intercourse</p> <ul style="list-style-type: none"> • yes: 4/11 (36.4 %) • no: 5/11 (45.5 %) • not recorded: 2/11 (18.2 %) 	<p>expectant surgery or medical management.</p>	<p>The authors received no specific funding for this work.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest.</p> <p><i>different median ages at last follow-up for postpubertal women reported</i></p>	
--	------------------------------	--	---	--	--	--	---	--	--



						<p>Bicornuate uterus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/11 (18.2 %) <p>Uterine prolapse</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/11 (18.2 %) <p><u>Median age at vaginal intercourse</u></p> <p>19.7 y (IQR 17.8, 21.5 y)</p>			
Ebert, 2017 [61]	Prospective cohort study 2009-2014 Germany	The aim of this study was to investigate sexual function using the standardized FSFI, and to assess the influence of bladder and vaginal reconstruction and the presence of incontinence on FSFI results.	n=21 females with exstrophy-epispadias-complex <ul style="list-style-type: none"> • 52 % (11/21) classical bladder exstrophy • 19 % (4/21) cloacal exstrophy • 14 % (3/21) Epispadias <p>Mean age: 26 y (SD = 5.1 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bladder in use (n=9) primary or secondary urinary diversion (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Functional outcome • Sexuality and pregnancy • Female Sexual Function Index 	<p>Mean FSFI</p> <p><i>Mean Bladder in use (SD) vs. mean primary or secondary urinary diversion (SD)</i></p> <p>Desire</p> <p>4.2 (0.8) vs. 3.7 (1.2), p = 0.22</p> <p>Arousal</p> <p>3.3 (1.7) vs. 4.1 (1.7), p=0.21</p> <p>Lubrication</p> <p>3.1 (2.0) vs. 5.0 (1.7), p=0.0008</p> <p>Orgasm</p> <p>2.9 (1.9) vs. 4.0 (2.1), p=0.1</p> <p>Satisfaction</p> <p>2.7 (2.0) vs. 3.6 (2.4), p=0.26</p>	The risk for sexual dysfunction seems to be lower in patients reconstructed with primary or secondary urinary diversion than patients with bladder in use. It is surprising that lubrication was better after urinary diversion than after bladder neck surgery. Incontinence and in some parts the history of an introitus plasty may play an additional role in development of sexual dysfunction in exstrophy-epispadias-complex. Although most of the female exstrophy-epispadias-complex patients lived in a committed partnership and had sexual intercourse, total FSFI values <26.55 clearly indicate a risk of sexual dysfunction. Although continence itself played a major role, females	Congenital anomaly of 3 females not reported, patient recruitment via self-help organizations, self-reported outcomes, comparability of the groups unclear	3 RoB: 5/9



						<p>Pain 3.2 (2.1) vs. 3.4 (2.2), p=0.89</p> <p>Total score 19.5 (1.9) vs. 23.7 (2.0), p=0.0012</p>	reconstructed with urinary diversion seem to have better sexual function.	(01GM08107) from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung) 2009e2012. Statistical calculations are supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), funding signs JE681/3-1 (2013e2015), EB521/2-1 and JE681/4-1 (2015e2018). HR was supported by a grant from the DFG (RE 1723/1-1). The authors declare that they have no conflicts of interest.	
Dap, 2017 [62]	Retrospective case reports 2000-2016 France	Pregnancy outcomes among patients with prior bladder exstrophy.	n= 3 female patients who had bladder exstrophy diagnosed at birth and who presented with a pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> • Enterocystoplasty (n=2) • Enterocystoplasty and artificial sphincter (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conception • Previous spontaneous abortion • Cesarean deliveries • Complications 	<p>Conception 100 % spontaneous (6/6)</p> <p>Previous spontaneous abortion</p>	Based on the results of the present study, it is suggested that women with bladder exstrophy can have a healthy reproductive life	Study aim was not clearly defined, not described, if all eligible patients were included	4 RoB: 12/20



			<ul style="list-style-type: none"> • 6 pregnancies <p>Age at first conception: 22-24 y</p>			0 %		Funding: Not reported.	
Rubenwolf, 2016 [183]	<p>Retrospective cohort study</p> <p>Reconstruction period: 1969 - 2014</p> <p>Germany</p> <p>Mean follow-up: 22.3 y (2 - 45 y)</p>	We evaluated the outcome in female patients with classic bladder exstrophy and continent urinary diversion for sexual function and fertility.	<p>n=29 women with classic bladder exstrophy</p> <p><u>Mean age:</u> 38 y (22 - 61 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • primary CUD (n=18) • secondary CUD after failed reconstruction of the exstrophic bladder (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexual function • Social integration • Maternity 	<p>Mean FSFI primary (SD) vs. secondary (SD) 27.8 (5.02) vs. 30.5 (3.7); p=0.14</p> <p>Desire 3.52 (0.9) vs. 3.8 (1.2); p=0.45</p> <p>Arousal 4.53 (1.26) vs. 5.12 (0.7); p=0.17</p> <p>Lubrication 4.52 (1.28) vs. 5.64 (0.42); p=0.01</p> <p>Orgasm 4.37 (1.68) vs. 5.23 (1.0); p=0.14</p> <p>Satisfaction 5.1 (0.75) vs. 5.16 (1.09); p=0.86</p> <p>Pain 4.9 (1.6) vs. 5.45 (1.1); p=0.33</p> <p>Pregnancy</p>	<p>Interestingly, sexual function was comparable irrespective of whether patients had undergone primary or secondary CUD, or continent cutaneous or continent anal UD.</p> <p>The sexuality and fertility of female patients with exstrophy after continent urinary diversion appears to be comparable with those in previously reported series of patients in whom the bladder was preserved. Management of sexual function, gynecologic pathologies and fertility should be an active part of long-term follow-up.</p>	<p>Comparability of the groups unclear, self-reported outcomes</p> <p>Funding: not reported.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest</p>	3 RoB: 7/9



						Primary CUD: 44 % (8/18) Secondary CUD: 27 % (3/11); p=0.6			
Amesty, 2016 [184]	Retrospective case series Treatment period: 1976–2013 Spain	To evaluate the results of its treatment in terms of continence, sexuality, and impact of incontinence on quality of life.	n=9 female patients with pure epispadias Age: 5-39 y	<ul style="list-style-type: none"> women were treated with a bladder neck reconstruction and genitoplasty, performing both procedures at the same time 	<ul style="list-style-type: none"> Urinary continence Sexuality Quality of life 	<p>Sexuality</p> <ul style="list-style-type: none"> 4/9 reported to have a normal sex life, with good self-confidence and satisfaction in their relationships 3/9 report to have adequate sexual satisfaction, however, reported to having lack of self-confidence and fear of rejection in relationships, because of her incontinence 	Patients with female epispadias have good long-term results regarding quality of life and sexuality, despite having some degree of urinary incontinence.	<p>Not described, if all eligible patients were included, self-reported outcomes were used</p> <p>Funding: not reported.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest</p>	4 RoB: 14/20
Ebert, 2011 [63]	Prospective case reports Germany	We reported our operative experience and management during pregnancy in two BEEC patients after urinary diversion and complex functional reconstruction	n=2 women with BEEC Age 17 & 26 y	<p><u>Case 1:</u> had a urinary diversion with an ileocecal pouch including pelvic adaptation done after ten previous failed abdominal surgeries</p> <p><u>Case 2:</u> had an ileum augmentation and a catheterizable Mitrofanoff</p>	<ul style="list-style-type: none"> Urological history Pregnancy Delivery course 	<p>Pregnancy complications</p> <ul style="list-style-type: none"> case 1 & 2 had bilateral mild upper tract dilatation monitored from the 8th week onward without any further clinical significance <p>Mode of delivery</p> <ul style="list-style-type: none"> case 1 & 2: cesarean section without 	An elective cesarean section is recommended in all BEEC patients irrespective of the type of reconstruction to avoid pelvic floor disorders. Surgical complications may be minimized by the type of operative approach.	<p>Patient recruitment was not clearly described</p> <p>supported by a research grant from the German Federal Ministry of Education and Research (Deutsches Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF).</p>	4 RoB: 15/20



				stoma after functional reconstruction of the exstrophic <ul style="list-style-type: none"> • bladder 		any complications case 1 & 2: No clinical and sonographic signs for prolapse occurred Abdominal incision <ul style="list-style-type: none"> • Case 1: Pfannenstiel • Case 2: Median laparotomy Case 2: In our case a midline abdominal incision allowed to push the vascular supply of the augmented ileum and the stoma positioned in the right lower abdomen away and so avoid accidental injury.		The authors declare that they have no conflicts of interest.	
Gobet, 2009 [185]	Case series Switzerland 1937-1968	We describe the long-term psychosocial and sexual outcomes of patients born with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy at our institution.	n=35 patients with bladder exstrophy Mean age: 50 y (39-67 y) Female: 4/35	Ureterosigmoidostomy according to the Mathisen technique	<ul style="list-style-type: none"> • long-term psychosocial and sexual outcomes 	Gynecological and andrological outcomes <ul style="list-style-type: none"> • Duplicated vagina/uterus: 1/4 • Uterine prolapse: 1/4 • Breast cancer: 1/4 • Early menopause (age 37): 1/4 • Premenstrual syndrome: 1/4 	A third of the followed patients in this study experienced some fertility or sexual dysfunction. Intervention in the form of counseling may help patients to discover alternative ways in which to ease these problems.	Partially self-reported outcomes (no information about the use of validated instruments), no statistical analysis was performed Financial interest and/or other relationship	4 RoB: 14/16



						<ul style="list-style-type: none"> • Salpingitis (1 episode): 1/4 <p>Sexual intercourse</p> <ul style="list-style-type: none"> • ability to achieve sexual intercourse: 3/4 • never tried: 1/4 <p>Masturbatory</p> <ul style="list-style-type: none"> • no answer: 3/4 • no masturbation; 1/4 <p>Sexual active</p> <ul style="list-style-type: none"> • yes: 3/4 • no: 1/4 <p>Age at first sexual experience vs peers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal: 2/4 • Later: 1/4 • Never: 1/4 <p>Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • After normal conception: 1/4 (delivered by cesarean section) 	<p>with Health Vision.</p> <p>Funding: not reported.</p>		
Mathews, 2003 [186]	Retrospective case series USA Mean follow-up: 14.1 y	To review of the sexual and urogynaecological issues faced by a large cohort of women with the exstrophy-epispadias complex.	n= 34 female with the exstrophy-epispadias complex • classic bladder exstrophy (n=24)	<u>Subgroup of classic bladder exstrophy on sexual function</u> (n=24) • no further genital reconstructive surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Continence • Urinary stones • Vaginal uterine and rectal prolapse • Pregnancy & complications 	Classic bladder exstrophy Satisfaction with genital reconstruction (n=16) • 10/16 satisfied • 5/16 dissatisfied • 1/16 ambivalent	Women with the exstrophy-epispadias complex after successful reconstruction can lead productive and satisfactory lives. The goal of reconstruction should be to improve	<p>Patient recruitment was not clearly described, self-reported outcome assessment (no information about the use of validated</p>	4 RoB: 8/20



			<ul style="list-style-type: none"> female epispadie (n=6) cloacal exstrophy (n=6) <p>Mean age: 24 y (13-52 y)</p>	<p>after initial bladder closure (n=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> further genital reconstruction (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> Urinary tract infections Sexual function 	<p>Pregnancy and complication</p> <p>6 women with initial closure had 11 pregnancies</p> <ul style="list-style-type: none"> 2/11 abortion 2/11 miscarriage <p>5 women delivered 7 children</p> <ul style="list-style-type: none"> 6/7 Caesarean section 1/7 vaginal delivery 7/7 healthy infants with none having exstrophy <p>1/7 pregnancies uterine prolapse occurred and required surgery because a pessary failed</p>	<p>the cosmetic and functional outcomes.</p>	<p>instruments), no statistical analysis was performed</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	
Stein, 1997 [187]	<p>Case series</p> <p>Germany</p> <p>Reconstruction period: 1968 until July 1994</p> <p>Mean follow-up: 16.7 y (0.2-35 y)</p>	<p>To determine the late outcome concerning urinary continence, late complications, sexuality, and fertility in patients with the exstrophy-epispadias complex</p>	<p>n=115 patients with exstrophy-epispadias complex</p> <ul style="list-style-type: none"> bladder exstrophy (n=95) incontinent epispadias (n=20) <p>Mean age: 20.2 y (1-48)</p> <p>Females: 41/115</p>	<ul style="list-style-type: none"> urinary diversion (n=88) modified Young-Dees procedure (n=8) sling plasty (n=3) <p>genital reconstruction alone (n=3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Renal function Continen Late complications Social development Sexual behavior Fertility 	<p>Sexual behavior</p> <p>All women engage in sexual intercourse</p> <p>Pregnancy</p> <p>5/41 women delivered children</p> <p><u>Mainz pouch I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=3 women with 4 children Fixation of the uterus: 3/3 No complications: 4/4 pregnancies 	<p>Reconstruction of the external and internal genitalia in women enables good cosmetic results; however, the risk of uterine prolapse should always be kept in mind.</p> <p>Fertility is not problematic, even in women with urinary diversion.</p>	<p>Unclear if data collection was prospective or retrospective, partially self-reported outcomes (no information about the use of validated instruments), no statistical analysis was performed</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 11/20</p>



						<ul style="list-style-type: none"> • Mode of delivery: 4/4 sectio <p><u>Colon conduit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=1 woman with 2 children • Fixation of the uterus: no • No complications: 2/2 pregnancies • Mode of delivery: 2/2 sectio <p><u>Sling plasty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=1 woman with 1 child • Fixation of the uterus: no • complications: mild upper tract, dilatation and uterine prolapse Mode of delivery: 1/1 sectio 			
Lattimer, 1978 [188]	Case series USA	Long-term followup after exstrophy closure	<p>n=17 patients with anatomically reconstructed exstrophy</p> <p>Females: 35 % (6/17)</p> <p><u>Age</u> Male: 17-30 y Female: 21-38 y</p>	<ul style="list-style-type: none"> • later ileal conduit diversion (n=8) • non-diverted (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexual experience • Marriage • Children • Work success • College attendance 	<p>Sexual function <u>Successful sexual experience</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diverted (5/5) • Non-Diverted (0/1) <p><u>Children</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diverted (2/5) Non-Diverted (0/1) 	<p>Most of these patients are healthy, attractive, well educated adults and have achieved emotional maturity and stability, despite their many problems.</p>	<p>Study aim was not defined, patient recruitment process was not reported, partially self-reported outcomes, no statistical analysis was performed</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 8/20</p>



Bennett, 1973 [189]	Retrospective case series Recruitment period: 1931-1963 USA Mean follow-up: 17.9 y (5-35 y)	The controversy concerning the appropriate procedure for the infant with exstrophy has prompted us to review our experience in 94 patients treated by ureterosigmoidostomies to determine survival, renal function, growth and development, and long-term health of these children.	n=94 children with exstrophy of the bladder Female: 26/94 Mean age at point of operation: 4.6 y	ureterosigmoidostomies	<ul style="list-style-type: none"> • Survival • Renal function • Growth • Development • Long-term health 	6 women have 8 children	The efficacy of any procedure in the treatment of a child with such a congenital anomaly must be related to the long-term results, including mortality rate, morbidity, and function.	Not described, if all eligible patients were included, outcome measurement were not clearly described, no statistical analysis was performed Funds and conflict of interest: not reported.	4 RoB: 11/20
Männliche Sexualität									
Systematische Reviews									
Berrettini, 2020 [129]	Systematic review n=7 studies <ul style="list-style-type: none"> • Case report (n=1) • Case series (n=5) • Cross-sectional (n=1) January 1st, 1990, to December 31st, 2019	We performed a systematic review of the literature with the aim of determining which technique is the best to perform in this population, and what risks and benefits there are for patients, especially in terms of psychosexual outcomes.	n=47 patients with BEEC <ul style="list-style-type: none"> • 89.4 % (42/47) bladder exstrophy • 10.6% (5/47) cloacal exstrophy Median follow-up after substitution phalloplasty: 43.5 mo (2-153 mo)	<ul style="list-style-type: none"> • Free radial forearm flap (89 %; 42/47) • Urethroplasty (47 %; 22/47) • Penile prosthesis (68 %; 32/47) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aesthetic outcomes • Sexual function • Psychological outcomes • Complications 	Aesthetic outcomes <ul style="list-style-type: none"> • Almost all the patients were satisfied with the final cosmesis and size of the phallus, and with their body image, and confirmed they would opt for phalloplasty again Sexual function <ul style="list-style-type: none"> • all the patients reported a satisfying erogenous 	Substitution phalloplasty in patients with bladder exstrophy-epispadias complex can achieve good functional, aesthetic, psychological, and sexual outcomes. It requires multiple procedures and carries a high complication rate. A concomitant urethroplasty is not mandatory because it carries a higher complication rate and most of these patients	No additional hand search was conducted, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection, data collection and risk of bias assessment The authors received no specific funding for this work. The authors declare that they have no	4 RoB: high



						<p>sensation with the ability to achieve orgasm</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 % (16/32) of the patients who underwent penile prosthesis implantation reported successful penetrative sexual intercourse and no patient complained of the inability to perform <p>Psychological outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Good psychological satisfaction was reported by almost all the patients <p>Complications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Free radial forearm flap: 15 % • Urethroplasty: 54 % <p>Penile prosthesis: 25 %</p>	<p>do not usually use their native urethra for micturition. Penile prosthesis implantation remains a technically difficult procedure with a high complication rate and might not contribute to patient satisfaction.</p> <p>It was not possible to determine whether patients with penile prosthesis had better results in terms of sexual function than those without because no clear distinction between these patients was apparent in the results.</p>	<p>conflicts of interest.</p>	
Primärstudien									
Harris, 2022 [190]	Retrospective cohort study 1997-2020 USA	The aim of this study was to assess sexual health outcomes before and after skin graft or tissue expansion assisted	n=28 male patients with exstrophy-epispadias complex, who underwent	<ul style="list-style-type: none"> • skin graft (n=14) • tissue expansion (n=6) • Phalloplasty (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient perception of penile appearance • Sexual Health 	<p>Patient perception of penile appearance</p> <p><i>PPS score ranging from 0-12 (median IQR)</i></p>	All three surgical methods improved patient perception of penile appearance and length though one third of patients remain dissatisfied, underlining	No detailed information on patient recruitment, median time after reconstruction	3 RoB: 6/9



	<p>Median time after reconstruction : 4.4 y (1.2–13.2 y)</p>	<p>lengthening and neophalloplasty.</p>	<p>penile reconstruction</p> <ul style="list-style-type: none"> • epispadias (n=4) • classical bladder • exstrophy (n=23): • cloacal exstrophy (n=1) <p>Median age at reconstruction : 18.2 y (15.1 – 23.9 y)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ejaculatory dysfunction • Satisfaction with penile length, straightness upon erection • Overall satisfaction from masturbating 	<ul style="list-style-type: none"> • Overall (n=24) Before: 4.5 (4.25) After: 7.5 (3) (p < 0.05) • Skin graft (n=12) Before: 4.5 (4.25) After: 8 (3) • Tissue expansion (n=6) Before: 7 (2.5) After: 7 (1.5) • Phalloplasty (n=6) Before: 2.5 (2.75) After: 7 (2.75) <p>There was no significant difference in postoperative PPS between surgery groups</p> <p>SHIM ranging from 5-25</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall median (n=17): 19 (IQR 6) • Skin graft (n=8): 19 (IQR 2.25) • Tissue expansion (n=5): 20 (IQR 1) • Phalloplasty (n=4): 15 (IQR 4.25) 	<p>the importance of managing expectations with routine psychological counselling.</p>	<p>was shorter in the tissue group, self-reported outcome assessment</p> <p>The authors received no specific funding for this work.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest.</p>	
--	--	---	---	--	--	---	--	---	--



						<p>no significant difference between subgroups (p=0.33)</p> <p>Erectile dysfunction (n=17) No difference (p=0.339).</p> <p>MSHQ-EjD-SF <i>ranging from 1-15</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin graft (n=10): 5 (IQR 12.5), • Tissue expansion (n=5): 15 (IQR 1) • Phalloplasty (n=6): 12 (IQR 3.5), <p>No significant difference was seen between groups (p=0.08)</p> <p>MSHQ-Bother <i>ranging from 0-5</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin graft (n=10): 1 (IQR 1.75) • Tissue expansion (n=5): 1 (IQR 1) • Phalloplasty (n=6): 0 (IQR 0.75) <p>Bother score was also noted to be</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<p>similar between groups (p=0.49)</p> <p>Masturbating satisfaction ranging from 1-5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin graft (n=14) Before: 4 (IQR 0.75) After: 4 (IQR 0.75) • Tissue expansion (n=6) Before: 4 (IQR 1.5) After: 4.5 (IQR 1.75) • Phalloplasty (n=7) Before: 4 (IQR 0.5) After: 4 (IQR 0.5) <p>Overall satisfaction with the final reconstruction result ranging from 0-3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skin graft (n=14): 2 (IQR 0.75) • Tissue expansion (n=6): 1.5 (IQR 1) • Phalloplasty (n=6): 1.5 (IQR 1.75) <p>Median satisfaction</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						between reconstructive techniques was similar (p=0.88)			
Bhat, 2021 [145]	Retrospective case series Reconstruction period: 2015-2018 India Follow-up: 3-18 mo	The objective of the study was to evaluate the functional and cosmetic outcome of single-stage modified partial penile disassembly repair in isolated male epispadias.	n=15 male with epispadias • Peno-pubic variant (n=9) • Penile variant (n=6) Mean age: 11 y (4 mo-21 y)	Single-stage modified partial penile disassembly repair	<ul style="list-style-type: none"> • Correction of curvature (chordee/penile rotation) • Cosmesis • Patient satisfaction • Continence • Complications 	Cosmesis & correction of curvature • 86.66 % (n=13) had excellent cosmetic outcome with complete correction of chordee/torque 13.44 % (n=2) had residual chordee but did not require surgery and were satisfied with the cosmetic result	Single-stage modified partial penile disassembly repair is an alternative to Cantwell Ransley repair with acceptable results to avoid morbidity and cost associated with multiple procedures. This technique aims to restore near-normal penile anatomy with satisfactory cosmesis and function.	Consecutive patient inclusion, method of outcome measurement unclear, no statistical analysis was performed The authors declare that they did not receive funding for this work. The authors declare that they have no conflicts of interest.	4 RoB: 12/20
Hussain, 2021 [191]	Case series Reconstruction period: 2004 – 2020 Pakistan Mean follow-up: 7.8 y (1 - 16 y)	To evaluate surgical outcomes and renal functions after cystectomy + MAINZ Pouch II and epispadias repair as a staged procedure in adult patients with exstrophy epispadias complex.	n=17 patients with exstrophy epispadias complex Mean age: 25.18 y (17-36 y) Male: 94.1 % (16/17)	Cystectomy and MAINZ Pouch II and epispadias repair as a two-staged procedure	<ul style="list-style-type: none"> • Renal function • Sexual function • Quality of life • Continence • Complications 	Sexuality (n=16 male) <u>Morning erections present</u> 83 % (14/16) <u>Ejaculation night emission</u> 81 % (13/16) <u>Fertility</u> 0 % (0/16)	This study concludes that cystectomy + MAINZ Pouch II and staged epispadias repair provide good results, very high patient satisfaction, and rehabilitation back to society. Cosmetic results after genital reconstruction and epispadias repair were satisfactory.	unclear if data collection was prospective or retrospective, self-reported outcomes The authors declare that they have no conflicts of interest.	4 RoB: 16/20
Thomas, 2020 [192]	Retrospective case series 1998-2001	What procedures and operations did these patients require following	n=30 patients with primary epispadias	• Modified Cantwell-Ransley (n=22)	• Neourethroplasty and final appearance	Sexual function <u>Erections with Kelly procedure</u>	This study also shows high rates of erectile and ejaculatory function;	not described, if all eligible patients were	4 RoB: 12/20



	United Kingdom Median follow-up: 18.5 y (15-27 y)	their original surgery? What were their outcomes as adults in terms of continence, cosmesis, and sexual function?	<ul style="list-style-type: none"> • peno pubic (n=24) • midshaft (n=3) • distal (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumble-Type repair (n=3) • reversed Duckett repair (n=1) no information about primry repair (n=4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bladder dynamics and continence outcomes • Sexual function 	<ul style="list-style-type: none"> • 3/4 normal erections • 1/4 poor erections: forearm flap phalloplasty as an adult, not clearly documented whether the erectile dysfunction was present before or after the Kelly procedure) <p>Children 0/30</p>	dissatisfaction with genital appearance is significant.	<p>included, no validated instruments were used for the assessment, no statistical analysis was performed</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest and they did not receive funding for this work.</p>	
Reynaud, 2018 [193]	Case series 2016 France	The primary aims of this study were to report the sexuality, infertility, and urinary incontinence outcomes in a cohort of men born with bladder exstrophy-epispadias complex. The secondary aim was to highlight some predictive factors of infertility in this population.	<p>n=38 male with bladder exstrophy-epispadias complex</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=31 classic bladder exstrophy • n=7 epispadias <p>Mean age: 32 y (18-64 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • urinary diversion (cystectomy) (n=10, 26.3 %) • reconstruction (n=25, 65.8 %) • penile surgery in adulthood • (penile implant or phalloplasty) (n=9, 23.7 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexuality • Fertility • Continence 	<p>Sexuality <u>IIEF-5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference was between the cystectomy and reconstruction groups <p><u>Erection Hardness Score ranging from 1-4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • higher for patients who had reconstruction (3.88, SE=1.07) than for patients who had cystectomy (2.78, SE=1.09, p=0.02) <p>Fertility</p> <ul style="list-style-type: none"> • no patient from the cystectomy 	Based on these data, assessment of sexuality and fertility in men with exstrophy seems highly pertinent. Early sperm storage along with genital reconstruction procedures in adulthood seem warranted interventions in the context of overall sexual medicine management of the bladder exstrophy-epispadias complex population.	<p>Study design was not clearly defined, self-reported outcome assessment (not all instruments are validated)</p> <p>The authors declare that they did not receive funding for this work.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest.</p>	4 RoB: 15/20



						<p>group had tried to conceive</p> <p>no difference was noted between the 2 techniques regarding spermatozoa concentration or the IIEF-5 total score.</p>			
Traceviciute, 2018 [194]	Case series 2009-2012 Germany	To investigate sexual function and QoL in adult male individuals with exstrophy epispadias complex.	<p>n=19 male with exstrophy epispadias complex</p> <ul style="list-style-type: none"> • 84 % (16/19) with classical bladder exstrophy • 16 % (3/19) with epispadias <p>Median age: 26 y (22-38 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • single-stage reconstruction (31.5 %; 6/19) • staged reconstruction (37 %; 7/19) • primary urinary diversion (31.5 %; 6/19) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexual function • Quality of life 	<p>Sexual Function</p> <ul style="list-style-type: none"> • The method of penile reconstruction did not seem to influence the ability of orgasms. • Primary single-stage or staged approach and those reconstructed with primary urinary diversion with respect to potential decreased erectile function or impaired satisfaction with sexual life, no differences were found. <p><u>IIEF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • primary single-stage or staged approach and those with primary urinary diversion: no 	<p>The following are authors' recommendations to physicians:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Physicians should provide the best penile reconstruction possible. (2) Physicians should support male exstrophy epispadias complex patients in psychosexual education to allow an adequate and open-minded discussion during clinical consultations. (3) During consultations for sexual problems, standardized questionnaire should be used. Penile penetration and maintenance ability should be addressed, as there is a medical treatment option for confirmed erectile dysfunction. 	<p>Recruitment via German self-help support group</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 14/20</p>



						significant differences			
Bhat, 2017 [195]	Retrospective case series Reconstruction period: 1998-2013 India Mean follow-up: 4 y (2-10 y)	To evaluate the functional and cosmetic outcome of single stage partial penile disassembly repair in isolated male epispadias.	n=50 male patients with primary epispadias repair • glanular (n=2) • penile (n=17) • peno-pubic (n=24) Mean age: 9 y (6 mo-26 y)	• Single stage partial penile disassembly repair	• Correction of curvature (chordee/penile rotation) • Cosmesis • Patient satisfaction • continence • Complications	Cosmesis (determined by the surgeons) • 93 % with excellent cosmetic outcomes • 7 % had minimal residual chordee/torque but did not require any surgery Patient satisfaction None of the patients required any surgical procedure for correction of chordee/torque and were satisfied with the cosmetic result Ejaculation All the 12 patients in the post-pubertal group reported normal erections and successful ejaculations after the surgery.	This technique tries to restore the penile anatomy nearest to normal to achieve satisfactory cosmesis.	Consecutive patient inclusion, method of outcome measurement remains unclear, no statistical analysis was performed The authors declare that they did not receive funding for this work. The authors declare that they have no conflicts of interest.	4 RoB: 12/20
Rubenwolf, 2016 [196]	Retrospective case series Reconstruction period: 1969 - 2014	We evaluated patients with classic bladder exstrophy and a history of urinary diversion for sexual function,	n=39 men with bladder exstrophy Mean age: 36 y (19 - 59 y)	• undergone continent cutaneous (n=18) • continent anal urinary	• Sexual function • Social integration • Fertility • Paternity	Sexual function Sexual function as measured by IIEF was better in patients who had undergone primary continent	Importantly despite acceptable results regarding sexual function and fertility, particularly in men who have undergone primary urinary	Men who had undergone primary urinary diversion were significantly younger than those who had	4 RoB: 15/20



	Germany Mean follow-up: 23.8 y (2 - 45 y)	social integration and paternity.		diversions (n=15) • incontinent cutaneous urinary diversions (n=6)		anal diversion compared to continent cutaneous and incontinent diversion (not statistically significant) Fertility <u>Paternity</u> primary urinary diversion: 72 % secondary urinary diversion: 28 % p <0.05	diversion, the present study is not a plea for primary urinary diversion in patients with exstrophy. Modern reconstructive concepts should be applied whenever possible to further improve the cosmetic and functional results of exstrophy repair. Sexual function, sexual satisfaction, and fertility of males with exstrophy and a history of urinary diversion appear to be at least comparable to reported series of men in whom the bladder had been preserved. However, our findings confirm that sexual function in males with exstrophy is impaired across all dimensions, and thus followup should include assessment of sexuality and genital function. Surgical revision may be considered in men with persistent chordee, uncorrected epispadias and unacceptable cosmetic appearance of the genitalia.	undergone secondary urinary diversion, self-reported data Funding: Not reported. The authors declare that they have no conflicts of interest	
Djordjevic, 2013 [197]	Case series Reconstruction period:	Our aim was to present a radical approach for correction of all	n=13 male patients who underwent redo surgery	Patients were operated in a two-stage procedure	• Pre-/postoperative penis	• 10/13 patients have completely straightened	Complete penile disassembly enables full correction of all deformities, primarily	Patient recruitment was not clearly described,	4 RoB: 10/20



	<p>January 2006 and January 2011</p> <p>Serbia</p> <p>Mean follow-up: 33 mo (12 – 60 mo)</p>	<p>penile deformities in patients after epispadias repair in childhood.</p>	<p>due to failed epispadias repair in childhood</p> <p>Age: 13-22 y</p> <p>Median number of previous repairs: 2.2 (1-5)</p> <p>All patients had severe dorsal curvature and short penile urethra before redo surgery</p>	<ul style="list-style-type: none"> • First stage: included penile disassembly and grafting procedure for complete straightening and lengthening of the penis • Second stage: included reconstruction of the penile urethra using buccal mucosa graft and scrotal hairless skin flap 	<p>length in erection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Residual penile curvature • Sexual activity • Voiding function 	<p>and lengthened penis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/13 patients manifested mild curvature that did not require further treatment • 9 patients were sexually active and reported satisfactory sexual intercourse 	<p>marked dorsal curvature, and short penile shaft. Radical approach in redo epispadias repair is necessary to achieve functionally and aesthetically satisfactory result, but it should be performed only by experienced and skillful team in highly specialized surgical centers.</p>	<p>inclusion and exclusion criteria not clearly described, method of outcome measurement unclear, no statistical analysis was performed</p> <p>This article is supported by the Ministry of Science, Republic of Serbia.</p> <p>The authors declare that they have no conflicts of interest</p>	
<p>Djordjevic, 2013</p> <p>[198]</p>	<p>Retrospective case series</p> <p>Reconstruction period: February 2006 to June 2011</p> <p>Serbia</p> <p>Mean follow-up: 33 mo (14 – 78 mo)</p>	<p>We evaluated the results of 1-stage and multistage penile reconstruction in adults with complications after multiple failed epispadias repairs.</p>	<p>n=23 male who underwent penile disassembly for repeat epispadias repair</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14/23 isolated penopubic epispadias • 9/23 bladder exstrophy <p>Mean age: 27 y (17 to 41 y)</p>	<p>Surgical treatment included penile disassembly with complete straightening and lengthening of the penis, followed by urethral lengthening</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cosmesis • Quality of sexual life and satisfaction 	<p>Cosmesis</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19/23 patients with satisfactory cosmesis with no residual curvature • 4/23 cases mild curvature did not require additional correction <p>Penis length as measured during erection</p> <ul style="list-style-type: none"> • penis was lengthened in all patients by a 	<p>Complete penile disassembly enables full correction of all abnormalities, resulting in satisfactory penile lengthening and straightening. A radical approach to repeat epispadias repair is necessary to achieve functionally and esthetically satisfying outcomes, especially in terms of sensation, erection, orgasm and ejaculation.</p>	<p>Patient recruitment was not clearly described, inclusion and exclusion criteria not clearly described, no statistical analysis was performed</p> <p>Supported by the Ministry of Science, Republic of Serbia</p>	<p>4</p> <p>RoB: 12/20</p>



						<p>mean of 3.9 cm (2.7 - 6.69 cm)</p> <p>Erectile function</p> <ul style="list-style-type: none"> All 21 sexually active patients reported good erectile function (IIEF score 25 or greater of 30) Ejaculatory function was low in four patients (score 5-7 of 10) <p>Sexual function</p> <ul style="list-style-type: none"> Sexual desire, and intercourse and overall satisfaction scores were adequate in all patients <p>Satisfaction with surgical outcome</p> <ul style="list-style-type: none"> 87 % (20/23) were satisfied and did not regret the decision to undergo this type of surgery 	Conflict of interest: not reported.		
Gobet, 2009 [185]	Case series Switzerland 1937-1968	We describe the long-term psychosocial and sexual outcomes of patients born with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy	n=35 patients with bladder exstrophy Mean age: 50 y (39-67 y) Male: 21/35	Ureterosigmoidostomy according to the Mathisen technique	<ul style="list-style-type: none"> long-term psychosocial and sexual outcomes 	<p>Andrological</p> <ul style="list-style-type: none"> Epididymitis (1 episode): 3/21 Recurrent epididymitis: 4/3 <p>Erection</p>	A third of the followed patients in this study experienced some fertility or sexual dysfunction. Intervention in the form of counseling may help patients to discover alternative	Partially self-reported outcomes (no information about validated instruments), no statistical analysis was performed	4 RoB: 14/16



		my at our institution.				<ul style="list-style-type: none"> • able to achieve erection: 20/21 • use of medication: 2/21 • normal erection until he • underwent renal replacement therapy: 1/21 <p>Ejaculation</p> <ul style="list-style-type: none"> • able to ejaculate: 15/21 • incomplete ejaculation: 3/21 • never experienced ejaculation: 3/21 <p>Masturbatory</p> <ul style="list-style-type: none"> • masturbatory activities throughout life: 20/21 • no masturbation; 1/21 <p>Sexual active</p> <ul style="list-style-type: none"> • yes: 19/21 • no: 2/21 <p>Age at first sexual experience vs peers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal: 12/21 • Later: 4/21 • Never: 2/21 • Unknown: 3/21 	ways in which to ease these problems.	<p>Financial interest and/or other relationship with Health Vision.</p> <p>Funding: not reported.</p>	
--	--	------------------------	--	--	--	---	---------------------------------------	---	--



						Children Overall: 7 <ul style="list-style-type: none"> • After normal conception: 4/21 • Assisted reproduction: 2/21 Normal conception+ assisted reproduction: 1/21			
Ebert, 2008 [199]	Case series Germany/other European centers <u>Mean follow-up</u> Germany (n=16): 19 y (12.2-29.4 y) Europe (n=5): Median 1.2 y	The complications of early reconstructive surgery, however, seem to be disastrous to fertility. Therefore, we evaluated the long-term genital and reproductive function of functionally reconstructed male patients with exstrophy-epispadias complex.	n=21 male with exstrophy-epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> • 85.7 % (18/21) with exstrophy • 14.3 % (3/21) with epispadias 	<ul style="list-style-type: none"> • single-stage reconstruction (n=17) • staged approach (n=1) • primarily undergone urinary diversion (n=2) • external genital reconstruction of epispadias (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Genital and reproductive function 	Erections All patients reported erections Ejaculation 94.1 % of patients with exstrophy-epispadias complex report normal ejaculation after single-stage reconstruction with consequent placement of the colliculus seminalis in the posterior urethra	Single-stage reconstruction with consequent placement of the colliculus seminalis in the posterior urethra results in normal ejaculation in 94.1 % of patients with EEC. Because of the severely impaired sperm quality and hormonal findings, patients with exstrophy-epispadias complex should be offered adequate diagnostic and treatment options.	Recruitment via German self-help support group, no inclusion or exclusion criteria reported, less patient characteristics reported Funds and conflict of interest: not reported.	4 RoB: 11/20
Baird, 2005 [200]	Retrospective case series USA Mean follow-up: 88 mo	This is an evaluation and update of the long-term results of using the modified Cantwell-Ransley technique for epispadias repair.	n=129 patients with exstrophy-epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> • classic bladder exstrophy (n=97) • complete epispadias (n=32) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantwell-Ransley technique 	<ul style="list-style-type: none"> • Fistula and stricture • Soft tissue infection • Cosmetic outcome and sexual function 	Cosmetic outcome and sexual function <ul style="list-style-type: none"> • 120/129 cosmetically acceptable penis • 1/129 unacceptably short penis since his 	The modified Cantwell-Ransley technique for epispadias repair produces durable functional and cosmetic results, and fewer major complications than seen with other repairs.	recruitment process and outcome measurement not clearly described, no statistical analysis was performed Funds and conflict of	4 RoB: 10/20



			<p><u>Mean age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • at primary repair: 19 mo • at secondary repair: 23 mo 			<p>corrective surgery</p> <p>Sexually active (n=15) all: straight erections, able to have orgasms and ejaculate without difficulty</p>		interest: not reported.	
Stein, 1997 [187]	Case series Germany Reconstruction period: 1968 until July 1994 Mean follow-up: 16.7 y (0.2-35 y)	To determine the late outcome concerning urinary continence, late complications, sexuality, and fertility in patients with the exstrophy-epispadias complex	<p>n=115 patients with exstrophy-epispadias complex</p> <ul style="list-style-type: none"> • bladder exstrophy (n=95) • incontinent epispadias (n=20) <p>Mean age: 20.2 y (1-48)</p> <p>Males: 74/115</p>	<ul style="list-style-type: none"> • urinary diversion (n=88) • modified Young-Dees procedure (n=8) • sling plasty (n=3) • genital reconstruction alone (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Renal function • Continence • Late complications • Social development • Sexual behavior • Fertility 	<p>Erection</p> <ul style="list-style-type: none"> • All except 1 man, who had a necrosis of the penis after primary bladder closure, achieved erection <p>Ejaculation</p> <ul style="list-style-type: none"> • No patient with reconstruction of the external genitalia can ejaculate normally or has fathered children • 5 who did not undergo genital reconstruction had normal ejaculation and 2 have fathered 4 children 	The risk of infertility after genital reconstruction in males is extremely high.	unclear if data collection was prospective or retrospective, partially self-reported outcomes (no information about validated instruments), no statistical analysis was performed Funds and conflict of interest: not reported.	4 RoB: 11/20
Avolio, 1996 [201]	Case series Recruitment period: 1970 – 1995	We report our results with the long-term follow-up of cosmetic appearance, sexual function, fertility	n=29 male with bladder exstrophy and/or epispadias	Initial form of treatment in 25 bladder exstrophy patients:	<ul style="list-style-type: none"> • Sexual function • Social integration • Fertility 	<p>Impression of genitalia</p> <p><i>Subgroup patients with bladder exstrophy (n=25)</i></p>	Our long-term review demonstrates that reconstructive surgery in patients with an epispadiac penis can result in a successful	self-reported satisfaction outcomes, no statistical analysis was performed	4 RoB: 12/20



	<p>USA</p> <p>Mean follow-up: 17 y (4-24 y)</p>	<p>potential and social integration of 29 men with bladder exstrophy (25) and/or epispadias (4) who underwent reconstruction of the external genitalia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • n=25 bladder exstrophy • n=4 epispadias (2 peno-pubic, 2 mid-shaft) <p>Mean age: 25 y (18-53 y)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bladder closure (n=7) • Ureterosiem oidostomy (n=11) • Ileal conduit (n=6) • colon conduit (n=1) 		<p><u>Bladder closure (n=7)</u> Poor: 2/7 Fair: 2/7 Good: 3/7</p> <p><u>Urinary Diversion (n=15)</u> Poor: 2/15 Fair: 5/15 Good: 8/15</p> <p>Sexual activity <u>Bladder closure (n=7)</u> Present: 6/7 Absent: 1/7</p> <p><u>Urinary Diversion (n=15)</u> Present: 11/15 Absent: 4/15</p> <p>Orgasm <u>Bladder closure (n=7)</u> Present: 7/7</p> <p><u>Urinary Diversion (n=15)</u> Present: 15/15</p> <p>Erection <u>Bladder closure (n=7)</u> Straight: 4/7 Curved: 3/7</p> <p><u>Urinary Diversion (n=18)</u> Straight: 12/18 Curved: 6/18</p> <p>Ejaculation</p>	<p>cosmetic appearance, suitable genital function and potential for preservation of fertility. An encouraging finding of our study was that men with bladder exstrophy or epispadias seem to do well despite what appears to be a severe sexual handicap. The evidence of overall successful social integration is an important consideration, since whatever the surgical outcome in a child without a normal social life overall treatment can be considered to have failed.</p>	<p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	
--	---	---	--	---	--	--	--	--	--



						<p><u>Bladder closure</u> (n=7) Straight: 6/7 Curved: 1/7</p> <p><u>Urinary Diversion</u> (n=18) Straight: 16/18 Curved: 2/18</p> <p>Fertility potential (n=8 exstrophy patients)</p> <p><u>Case 1 (18 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ureterosigmoidostomy • Urethral Opening: Apex • Vol. (ml): 0.7 • Sperm Count (millions/ml.): 200 • Motility and Viability: 50 % <p><u>Case 2 (18 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ureterosigmoidostomy • Urethral Opening: Apex • Vol. (ml): 1.0 • Sperm Count (millions/ml.): 7 • Motility and Viability: 50 % <p><u>Case 3 (20 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<p>Ureterosigmoido stomy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urethral Opening: Apex • Vol. (ml): 0.22 • Sperm Count (millions/ml.): 7 • Motility and Viability: 65 % <p><u>Case 4 (23 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Colon conduit • Urethral Opening: Apex • Vol. (ml): 0.9 • Sperm Count (millions/ml.): 16 • Motility and Viability: 20 % <p><u>Case 5 (24 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ileal conduit • Urethral Opening: Base • Vol. (ml): 2.8 • Sperm Count (millions/ml.): 43 • Motility and Viability: 45 % <p><u>Case 6 (28 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ureterosigmoido stomy • Urethral Opening: Base • Vol. (ml): 2.8 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Sperm Count (millions/ml.): 45 • Motility and Viability: 65 % <p><u>Case 7 (29 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ileal conduit • Urethral Opening: Apex • Vol. (ml): 1.0 • Sperm Count (millions/ml.): 41 • Motility and Viability: 65 % <p><u>Case 8 (28 y)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary Diversion: Ileal conduit • Urethral Opening: Anejaculatory • Vol. (ml): - • Sperm Count (millions/ml.): 40 • Motility and Viability: 65 % 			
Kramer, 1986 [202]	Case series Recruitment period: 1946 - January 1984 USA Follow-up: 1-30 y	We report our results with long-term follow-up of the cosmetic appearance, sexual function and fertility potential in 70 male patients with epispadias who underwent reconstruction of the external genitalia.	n=70 male patients with epispadias • 42/70 classic peno-pubic • 19/70 penile epispadias 9/70 glandular epispadias	• 1-stage or multistage urethroplasty with release of dorsal skin chordee as the only attempt to achieve penile lengthening (n=57)	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative cosmetic appearance • Postoperative genital function in postpubertal patients • Intercourse • Ejaculation • Children 	<p>Postoperative cosmetic appearance % <i>straight appearance</i> [vs. <i>curved</i>]</p> <p><u>peno-pubic epispadias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • release of dorsal skin chordee only: 61 % (20/33) 	Meticulous attention to the technical aspects of reconstructive surgery usually can result in a gratifying cosmetic appearance, normal genital function and preservation of fertility potential in most patients.	Consecutive patient inclusion and method of outcome measurement unclear, less patient characteristics reported, no statistical analysis was performed, loss to follow-up not	4 RoB: 7/20



				<ul style="list-style-type: none"> • V-Y elongation of the penis with partial mobilization of the curura of the laterally based rhomboid flaps to provide dorsal skin coverage (n=10) • V incision for exposure of the cura and laterally based rhomboid flaps to provide dorsal skin coverage (n=3) 		<ul style="list-style-type: none"> • penile elongation by V-Y plasty: 86 % (6/7) • penile elongation by rhomboid flaps: 100 % (2/2) <p><u>penile epispadias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • release of dorsal skin chordee only: 47 % (7/15) • penile elongation by V-Y plasty: 67 % (2/3) • penile elongation by rhomboid flaps: 100 % (1/1) <p><u>glandular epispadias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • release of dorsal skin chordee only: 100 % (8/8) • penile elongation by V-Y plasty: 100 % (1/1) <p>Postoperative genital function in postpubertal patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intercourse <u>peno-pubic epispadias</u> release of dorsal skin chordee only (n=32): 	<p>Our long-term follow-up in this large series of patients confirms those earlier observations. All 56 of our post pubertal patients have adequate erections and 41 have experienced satisfactory intercourse. 29 patients are married and 19 have fathered children.</p>	<p>clearly described</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	---	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Satisfactory: 26/32 • Unsatisfactory: 4/32 • No attempt: 2/32 <p>penile elongation by V-Y plasty (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactory: 1/3 • No attempt: 2/3 <p>penile elongation by rhomboid flaps (n=2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No attempt: 2/2 <p><u>penile epispadias</u> release of dorsal skin chordee only (n=10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactory: 9/10 • Unsatisfactory: 1/10 <p>penile elongation by V-Y plasty (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactory: 2/3 • No attempt: 1/3 <p>penile elongation by rhomboid flaps (n=1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No attempt: 1/1 <p><u>glandular epispadias</u></p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						<p>release of dorsal skin chordee only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactory: 3/5 • Unsatisfactory: 1/5 • No attempt: 1/5 <p>Ejaculation <u>peno-pubic epispadias</u></p> <p>release of dorsal skin chordee only (n=32):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 24/32 • Retrograde: 0/32 • Nonejaculatory: 8/32 <p>penile elongation by V-Y plasty (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 2/3 • Retrograde: 0/3 • Nonejaculatory: 1/3 <p>penile elongation by rhomboid flaps (n=2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 1/2 • Retrograde: 0/2 • Nonejaculatory: 1/2 <p><u>penile epispadias</u></p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>release of dorsal skin chordee only (n=10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 9/10 • Retrograde: 0/10 • Nonejaculatory: 1/10 <p>penile elongation by V-Y plasty (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 2/3 • Retrograde: 1/3 • Nonejaculatory: 0/3 <p>penile elongation by rhomboid flaps (n=1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antegrade: 1/1 • Retrograde: 0/1 • Nonejaculatory: 0/1 <p>Children</p> <p><u>peno-pubic epispadias</u> 12 had fathered children</p> <p><u>penile epispadias</u> 5 had fathered children</p> <p><u>glandular epispadias</u> 2 had fathered children</p>			
Mesrobian, 1986 [203]	Case series Recruitment period: 1924 through 1984	We report our results with long-term followup of the cosmetic appearance, sexual function and fertility potential in	n=53 male with exstrophy of the bladder	<ul style="list-style-type: none"> • n=35/53 had urinary diversion • n=18/53 had successful primary 	<ul style="list-style-type: none"> • Cosmetic appearance • Sexual function • Fertility 	<p>Cosmetic appearance</p> <p><u>Straight penis</u> Urethroplasty only (n=5): 23 % Penile elongation (n=19): 86 %</p>	It is apparent from our long-term review that surgery in boys with bladder exstrophy can result in a gratifying cosmetic appearance, normal genital function	Patient recruitment was not clearly described, no detailed information on patient	4 RoB: 7/20



	<p>USA</p> <p>Mean follow-up: 19 y (1-56 y)</p>	<p>a group of 53 male patients with bladder exstrophy who underwent reconstructive surgery on the external genitalia.</p>		<p>bladder closure</p> <p>Surgical reconstruction of the external genitalia consisted of penile elongation, urethroplasty or a combination of both:</p> <ul style="list-style-type: none"> • with single-stage or multistage urethroplasty was done, with release of dorsal skin chordee as the only attempt to achieve penile elongation (n=22) • patients with penile elongation (13/22 urethroplasty, 9/22 without urethroplasty) • patients with V-Y elongation of the penis was done with partial mobilization of the crura of the 	<ul style="list-style-type: none"> • Penile elongation with urethroplasty: 11/19 • Penile elongation without urethroplasty: 8/19 <p>Genital function (n=23 postpubertal patients)</p> <p><u>Satisfactory intercourse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Release of skin chordee only: 12/20 • Penile elongation by V-Y plasty: 2/3 <p>Potency was preserved in all patients interviewed.</p>	<p>and preservation of fertility potential in most patients.</p>	<p>characteristics, self-reported satisfaction outcomes, no statistical analysis was performed</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	
--	---	---	--	--	--	--	---	--



				<p>corpora cavernosa from the pubic rami before or at the time of urethroplasty (n=16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • penile lengthening and straightening by use of rhomboid flaps (n=6) 					
Lattimer, 1978 [188]	Case series USA	Long-term followup after exstrophy closure	<p>n=17 patients with anatomically reconstructed exstrophy</p> <p>Male: 65 % (11/17)</p> <p><u>Age</u> Male: 17-30 y Female: 21-38 y</p>	<ul style="list-style-type: none"> • later ileal conduit diversion (n=8) • non-diverted (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexual experience • Marriage • Children • Work success • College attendance 	<p>Sexual function <u>Successful sexual experience</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diverted (3/3) • Non-Diverted (4/11) <p><u>Children</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diverted (0/3) • Non-Diverted (0/11) 	<p>Most of these patients are healthy, attractive, well educated adults and have achieved emotional maturity and stability, despite their many problems.</p>	<p>Study aim and patient recruitment were not defined, partially self-reported outcomes, no statistical analysis was performed</p> <p>Funds and conflict of interest: not reported.</p>	<p>4</p> <p>RoB: 8/20</p>
Bennett, 1973 [189]	Retrospective case series Recruitment period: 1931-1963 USA Mean follow-up: 17.9 y (5-35 y)	The controversy concerning the appropriate procedure for the infant with exstrophy has prompted us to review our experience in 94 patients treated by ureterosigmoidostomies to determine survival, renal	<p>n=94 children with exstrophy of the bladder</p> <p>Male: 68/94</p> <p>Mean age at point of operation: 4.6 y</p>	Ureterosigmoidostomies	<ul style="list-style-type: none"> • Survival • Renal function • Growth • Development • Long-term health 	3 males have 5 children	The efficacy of any procedure in the treatment of a child with such a congenital anomaly must be related to the long-term results, including mortality rate, morbidity, and function.	<p>Not described, if all eligible patients were included, outcome measurement was not clearly described, no statistical analysis was performed</p>	<p>4</p> <p>RoB: 11/20</p>



		function, growth and development, and long-term health of these children.						Funds and conflict of interest: not reported.	
Beide Geschlechter									
Ebert, 2005 [204]	Retrospective case series Reconstruction period: 1983 - 1994 Germany Mean follow-up: 11.1 y (6 - 18 y)	We report the psychosocial and psychosexual development of children and adolescents with the exstrophy-epispadias complex after complete functional repair using the Erlangen single stage technique.	n=100 patients with exstrophy-epispadias complex <ul style="list-style-type: none"> patients with exstrophy (n=91) patients with third degree epispadias (n=9) Mean age: 14.5 y <u>Sex</u> Exstrophy: 69/91 Epispadias: 7/9 male	complete functional repair using the Erlangen single stage technique	<ul style="list-style-type: none"> Psychosocial and psychosexual development 	Psychosexual development of adolescents > 15 y (n=41) <ul style="list-style-type: none"> Expressed heterosexuality Boys: 100 % Girls: 100 % Never undressed in front of anyone Boys: 43.8 % Girls: 33.3 % Never showered or undressed in a gym class or athletics Boys: 90.6 % Girls: 44.4 % Never masturbated Boys: 25 % Girls: 55.6 % Rarely masturbated Boys: 37.5 % Girls: 33.3 % Peer contact with opposite sex Boys: 84.4 % Girls: 88.9 % 	Despite favorable surgical outcome, all clinicians should respect the distinctive concerns of patients with exstrophy-epispadias complex regarding their sexuality and fertility, and provide adequate professional information about normal sexual development. In our preliminary study nearly all patients with exstrophy-epispadias complex expressed anxiety concerning genital appearance, sexual activity, social life and the future. Discussion of anxiety and psychosexual distress during consultation with the pediatric urologist may be insufficient, and, thus, additional psychological assistance should be available during childhood and adolescence. Anatomical integrity alone may not necessarily ensure	not described, if all eligible patients were included, self-reported outcomes (no information about the use of validated instruments), no statistical analysis was performed Funds and conflict of interest: not reported.	4 RoB: 10/20



						<ul style="list-style-type: none"> • Dated Boys: 65.6 % Girls: 77.8 % • Girlfriend/boyfriend Boys: 56.3 % Girls: 55.6 % • Petting Boys: 50 % Girls: 77.8 % • Sexual intercourse Boys: 40.6 % Girls: 55.6 % • Anxiety concerning sexual intercourse Boys: 59.4 % Girls: 55.6 % • Anxiety concerning partnership Boys: 50 % Girls: 55.6 % • Problems in answering questionnaire (2 of 28 questions) Boys: 6.3 % Girls: 11.1 % <p>Genital function and appearance <u>Boys (n=31)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erection: 96.9% 	acceptable body image and self-esteem.		
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



						<ul style="list-style-type: none"> • Ejaculation: 84.4% • Pain during erection: 25.8% • Epididymitis: 31.3% • Acceptable penile appearance: 21.9% • Acceptable penile size: 6.3% <p><u>Girls (n=9)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Menstrual period: 100% • Genital pain: 22.2% • Acceptable genital appearance: 33.3% • Desire to have children: 100% <p>Satisfaction with genital appearance in adolescents</p> <p>Satisfaction with reconstruction</p> <ul style="list-style-type: none"> • Very good: Boys: 0 % Girls: 11.1 % • Good: Boys: 15.6 % Girls: 22.2 % • Regular: Boys: 15.6 % Girls: 22.2 % • Poor: 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--



						Boys: 15.6 % Girls: 11.1 % • Bad: Boys: 6.3 % Girls: 0 % • Very bad: Boys: 9.4 % Girls: 11.1 % • No comment: Boys: 37.5 % Girls: 22.2 %			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



7. Ergebnisse der Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Teilnehmer	Fragestellung	Ergebnis	Kritische Bewertung
Epidemiologie					
Toobaie, 2019 [205]	n=41 studies 21 countries 2006-2017	Patients with correctible congenital anomalies	We hypothesize that significant discrepancies exist between directly reported low-income country data and surrogate high-income country disease burden estimates of correctible congenital anomalies.	Bladder exstrophy • Mean prevalence: 2 per 10,000 children Hypospadias/Epispadias • Mean prevalence: 34 (SD 39) per 10,000 children • Mean incidence: 11 (SD 19) per 10,000 children	3 No information if efforts were made to minimise error in the data collection or in the risk of bias assessment
Risikofaktor: Krebs					
Husman, 2009 [206]	n=8 articles	n=21 patients that had bladder cancer or adenomatous polyps develop following augmentation for congenital anomalies n=3 patients with extrophy	To review the incidence and risks of bladder cancer following gastrointestinal augmentations done for congenital anomalies in childhood	n=3 patients with extrophy • Colon: Adenocarcinoma T3 N2 M0 after 32 y • Ileum: Adenocarcinoma T3 N2 M0 after 47 y • Ileum: Adenocarcinoma T3 N2 M0 after 22 y	4 Only one database used, no search date, no information if an additional hand search was made, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment
Ragu, 2016 [207]	n=12 articles within the last 20 years	n=23 patients (21 literature search, 2 authors institution) with bladder exstrophy patients with enteric colonic or neorectal bladder diversion n=22 adenocarcinoma patients n=1 carcinoid tumour patient	The aim of this paper is to review the published literature on neoplasia after urinary diversion as well as the current recommendations for follow-up and management of these patients.	• Median age at urinary diversion: 3 (range 1-13) years • Cancer diagnosis after urinary diversion still in place (n = 18): median 31 (range 5-55) years • Cancer diagnosis after incomplete excision of ureteric stump when re-diverted (n = 5): 21 years (range 1-30) • long-term outcomes of 15 patients: 10 died, 5 were disease-free at 3 y • Patients with enteric diversion for bladder exstrophy, including those with subsequent	4 no unambiguous search date, no information if an additional hand search was made, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment



				reconstruction, are at risk of adenocarcinoma during adulthood: adequate surveillance is important	
Schwangere und Gebärende					
Bey, 2021 [56]	n=25 studies <ul style="list-style-type: none"> • 1 single-center study • 3 retrospective multiple-center study • 15 retrospective single-center studies/case series • 6 case reports 1972-2020	women with neurogenic bladder or bladder exstrophy who had undergone previous lower urinary tract reconstruction n= 229 women representing 292 pregnancies n=98 women had bladder exstrophy	The aim of this systematic review of the literature was to pool all the existing data regarding pregnancy and delivery in women with neurogenic bladder or bladder exstrophy who had undergone previous lower urinary tract reconstruction	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy and vaginal delivery are possible for women with lower urinary tract reconstruction who have no obstetric or medical contraindications, except for some particular cases of bladder exstrophy. • these high-risk pregnancies and deliveries should be managed by a specialist multidisciplinary team • in case of heavily reconstructed genitals, duplicated vagina, significant genital prolapse: discuss pros and contras with the patient • Spontaneous vaginal delivery: unless obstretrical, neurological or anesthesiological contra-indication • Systematic Planned C-section at 37 weeks of gestation with Urologist 	3 No detailed risk of bias assessment shown for the included studies
Psychosoziale Aspekte					
Dellenmark-Blom, 2019 [208]	n=21 studies <ul style="list-style-type: none"> • children and adolescents (n=5) • adults only (n=5) • integrated age populations (n=11) Median sample size: 24 cases from inception to May	Patients with BEEC	This study aimed to review the literature on generic and disease-specific life HRQOL in BEEC patients, and methodologies used	<ul style="list-style-type: none"> • Impaired physical or general health has been described (n=9 articles) • diminished mental health (n=11 articles) • restricted social health (n=10 articles) • sexual health/functioning or body perception impairments (n=13 articles) • Urinary incontinence was the most common factor related to worse HRQOL (n=12 articles) • HRQOL was better than healthy norms (n=6 articles) • the pooled estimate of the effect of BEEC indicated worse HRQOL for 	4 No additional hand search, no risk of bias assessment



				<p>children and adults (0 > effect sizes < 0.5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thirty-six HRQOL assessments were used, none developed and validated for BEEC 	
<p>Diseth, 1999 [209]</p>	<p>n= 10 studies 1968-1999</p>	<p>n=365 patients with BEEC (children, adolescents and adults)</p>	<p>We present some general biopsychosocial aspects along with an overview of reports published over the past three decades to elucidate the mental, psychosocial, familial, and social implications BEEC.</p>	<p>Studies of somatic function</p> <ul style="list-style-type: none"> • report satisfactory longterm urinary control (67-82%) • unsatisfactory urinary control (75-100%) in children without urinary diversion • 75% of males have some form of ejaculation • High incidence of scarce or absent sperm and about 50% infertility in male patients • 50-60% of male patients are dissatisfied with their penile appearance [or bothered by their insufficient penile length and chordea <p>Studies of mental health, psychosocial functioning, or quality of life</p> <p>Children/Adolescents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • problems were related to urinary incontinence and to the appearance of the genitalia or sexual function • more psychological problems than the average child • children tended to have more severe behavioral and developmental problems, body image distortion, and self-esteem problems than children with other anomalies <p>Adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> • more positive picture • strikingly normal and well-adjusted 	<p>4</p> <p>only one database used, no additional hand search, no information about if efforts were made to minimise error in the data collection and study selection, no risk of bias assessment</p>
<p>Holmdahl, 2020 [175]</p>	<p>n=16 articles between January 1, 2015 and December 31, 2019</p>	<p>n=546 patients with BEEC (children & adults)</p>	<p>The aim of this review is to summarize and discuss the latest 5 years of published reports on HRQOL in children and adults with the</p>	<p>Generic HRQOL</p> <p>Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • better self-reported HRQOL in children with the BEEC than among 	<p>4</p> <p>No information if an additional hand search was made, no</p>



			<p>BEEC and its relationship to incontinence and sexual factors.</p>	<p>other pediatric chronic health conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> • children's self-reported HRQOL was more positive than the answers from the parent-proxy questionnaires <p>Adults</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQOL did not differ from that in the general population <p>HRQOL and Relationship to Incontinence</p> <ul style="list-style-type: none"> • it was concluded that in males, urinary leakage has a tendency to significantly reduce HRQOL • urinary incontinence was the main reason for reducing HRQOL and 84% of the incontinent women reported a moderate-to-severe impact on their sex life • females with epispadias: a low impact of incontinence on HRQOL was found • high rate of incontinence and lower urinary tract symptoms still resulted in a relatively low to some degree of bother • incontinence rate of 63%, satisfaction was still relatively high, with 46% reporting no interference by continence status on their daily life <p>HRQOL and Relationship to Sexual Factors</p> <ul style="list-style-type: none"> • paternity and maternity rates are lower compared with the general population, there are no reports during recent years on the impact on HRQOL <p>Women and Impact of Sexual Function on HRQOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • suggests a relationship between sexual function and overall psychological wellbeing 	<p>information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment</p>
--	--	--	--	--	--



				<ul style="list-style-type: none"> • females with epispadias: only one-fifth patients had a lack of self-confidence and a fear of rejection in relationships • pelvic organ prolapse causes effects on sexual function and incontinence with significant reductions in HRQOL <p>Men and Impact of Sexual Function on HRQOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • no studies so far reported a significant impact of sexual function on HRQOL • sexual dysfunction is common <p>A common concern is dissatisfaction with genital appearance and the size of the penis</p>	
Hu, 2020 [210]	<p>n=25 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 cohort studies • 11 cross-sectional studies • 1 case-control study <p>Between 1995 and 2019</p>	<p>n=6520 patients</p> <p>17 patients with bladder exstrophy (n=1 retrospective cohort study)</p>	<p>The purpose of this review is to systematically summarize the literature evaluating the impact of multiple surgeries on psychosocial development in children with complex congenital birth defects and identify any existing gaps in knowledge</p>	<p>Bladder exstrophy</p> <ul style="list-style-type: none"> • the global number of surgical procedures is significantly related to patient relations with family 	<p>3</p> <p>No additional hand search reported, no information if efforts were made to minimise error in selection or in the risk of bias assessment</p>
Operative Techniken					
Sarikaya, 2017 [211]	<p>n=15 articles</p> <p>2008-2016</p>	<p>276 patients with neophallus creation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 191 female-to-male transgender • 9 disorder of sex development/micropenis • 16 penile trauma/amputation • 9 ambiguous genitalia • 40 exstrophy and/or epispadias • 11 other problems 	<p>This study was designed for reviewing the literature for phalloplasty articles and comparing the results and complications of this surgery.</p>	<p>Exstrophy and/or epispadias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radial forearm free-flap (n=16) • Total phallic reconstruction with radial artery based forearm free flap phalloplasty (n=16) • Radial forearm free-flap or Anterolateral thigh flap (n=4) <p><u>Massanyi et al.</u> (n=10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transferred flap survived in all 10 patients <p><u>Garaffa et al.</u> (n=16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 93% were fully satisfied with phallic cosmesis and size 	<p>4</p> <p>No additional hand search, no information if efforts were made to minimise error in the study selection or data collection, no risk of bias assessment</p>



				<ul style="list-style-type: none"> • patient had distal part loss due to acute thrombosis <p><u>Timsit et al.</u> (n=6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 complications in the postoperative period 	
<p>Markiewicz, 2007</p> <p>[212]</p>	<p>n=57 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urethral Stricture Reconstruction (n=22) • Urethral Stricture Reconstruction+ Hypospadias/Epispadias (n=7) • Hypospadias/Epispadias (n=17) <p>January 1966 through August 1, 2006</p>	<p>1,353 cases involving oral mucosa based urethroplasty for the repair of defects associated with urethral stricture and hypospadias/epispadias</p>	<p>We provide the reader with a critical, nonbiased, systematic review of current and precedent literature regarding the use of oral mucosa in the reconstruction of urethral defects associated with stricture and hypospadias/epispadias.</p>	<p>The Use of Oral Mucosa in Hypospadias/Epispadias Reconstruction</p> <ul style="list-style-type: none"> • epispadias defect repair was found to only account for less than 1% of current oral mucosa graft • oral mucosa graft urethroplasties were performed for primary and secondary reconstruction. • Average success rate was 66.5% • Only tube grafts with a success rate of 52.7% (n=5) • only onlay grafts with a success rate of 80.4% (362 cases) (p<0.001) (n=5) • ventral placement of the oral mucosa graft onlay, success rate was reported to be 80.4% (n=4) • only dorsal onlay for hypospadias/epispadias repair had a success rate of 87.3% (p= 0.234) (n=1) • Multistage urethroplasty with a success rate of 81.6% (n=2) • single stage oral mucosa graft urethroplasty the success rate was 78% (n=15) • labial harvest in 288 cases with a success rate of 71.5% (n=10) • buccal harvest with an 86.9% success rate (p <0.001) (n=7) • common recipient site complications of oral mucosa graft urethroplasty were fistula formation (9.7%), stricture (4.1%) and meatal stenosis (3.2%) 	<p>4</p> <p>no information if efforts were made to minimise error in the data collection, no risk of bias assessment</p>
<p>Berrettini, 2021</p>	<p>n=7 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case report (n=1) • Case series (n=5) 	<p>n=47 patients with BEEC</p> <p>89.4% bladder exstrophy</p>	<p>To determine whether patients with bladder exstrophy-epispadias</p>	<p>Free radial forearm flap</p> <ul style="list-style-type: none"> • most commonly: 89% • overall complication rate: 15% 	<p>4</p>



[213]	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-sectional (n=1) <p>January 1st, 1990, to December 31st, 2019</p>	<p>10.6% cloacal exstrophy</p> <p>Median follow-up after substitution phalloplasty: 43.5 mo (2-135 mo)</p>	<p>complex might benefit from substitution phalloplasty.</p>	<p>Urethroplasty</p> <ul style="list-style-type: none"> • performed in 47% patients • most cases (20/22) a “tube-within-the-tube” technique was performed simultaneously with the phalloplasty (20/47) • overall complication rate: 54% <p>Penile prosthesis</p> <ul style="list-style-type: none"> • performed in 68% patients • overall complication rate: 25% <p>Aesthetic, sexual, and psychological outcomes were satisfactory (no use of validated instruments for assessment)</p>	<p>No additional hand search, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection, data collection and risk of bias assessment</p>
<p>Pathak, 2020</p> <p>[214]</p>	<p>n=11 articles</p> <p>1989-2018</p>	<p>n=236 patients with complete primary repair of the bladder exstrophy</p> <p>153 boys 72 girls 11 sex unreported</p> <p>Timing of the primary closure: from birth to 5.6 years</p>	<p>Does complete primary repair reduce the numbers of procedures for reconstruction of bladder exstrophy?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infants reported having closure beyond the first 72 h of life (34/236 patients) were most commonly managed with osteotomy and spica cast immobilization • Complications of primary closure: 63 • Most were considered minor, including superficial infections • failure of the closure (n=8), complete dehiscence (n=2), fistula (n=20, 18 required fistula closure), death (n=2) • Further reported surgical interventions: ureteral reimplantation (n=58), injection of dextranomer/hyaluronidase (n=3), hypospadias repair (n=11), bladder neck reconstruction (n=33), bladder neck bulking procedures (n=7), revision of epispadias (n=10) • Continence status not universally reported: Volitional voiding (n=34), dry with only primary bladder closure (n=11), bladder neck closure (n=7), intermittent catheterization for bladder-emptying (n=6) 	<p>4</p> <p>No study overview, only one database used, no additional hand search, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection or data collection, no risk of bias assessment</p>
Gesundheitsprobleme/Krankheitslast					
Yousef, 2019	n=36 publications (+ 1 own retrospective study)	n=2864 surgical procedures in 13 African countries	The purpose of this study was to estimate the unmet	Bladder exstrophy (n=3 articles+1 own study)	4



[215]			burden of surgically correctable congenital anomalies in African low- and middle-income countries	<u>Egypt</u> Mean surgical delay: 0.99 y Surgical backlog: 84 number of cases Unmet prevalent need: 77 DALY <u>Ethiopia</u> Mean surgical delay: 5.48 y Surgical backlog: 575 number of cases Unmet prevalent need: 529 DALY <u>Nigeria</u> Mean surgical delay: 0.11 y Surgical backlog: 26 number of cases Unmet prevalent need: 24 DALY	No additional hand search, no risk of bias assessment
Musleh, 2021 [216]	n=12 retrospective studies (2 multicenter, 10 monocenter) between 1960 and September 2020	n=191 patients with cloacal exstrophy Patients age: 10-34 y	This systematic review aims to define the prevalence of long-term active medical problems affecting cloacal exstrophy patients after the first decade of life.	Prevalence <ul style="list-style-type: none"> • urinary incontinence: 9.1% to 85% • Sexual function issues related to vaginal anomalies: 8.3% to 71.3% • uterine anomalies: 14.3% to 71% • gender identity issues: 11.1% to 66.7% • abnormality of the upper urinary tract: 14.3% to 48% • chronic kidney disease: 15% to 87.1% • vaginal anomalies: 8.3% to 71.3% • sexual activity: 17.9% (overall) • female gender assignment at birth: 44.4% to 85.7% • gender reassignment: 38.5% • Impairment of ambulatory capacity: 13.8 • no documented history of paternity • successful pregnancy: 4.1% • miscarriage: 4.1% • psychological well-being: significantly higher levels of depression among gender reassigned patients. 	4 the used risk of bias assessment is not the appropriate instrument for all included studies, no information if efforts were made to minimise errors in the risk of bias assessment
Genderidentität					
Meyer-Bahlburg, 2005	1966-2004	N=77 female-raised 46,XY persons	This review addresses the long-term gender outcome of gender	Cloacal Exstrophy of the Bladder <ul style="list-style-type: none"> • The difference in gender outcome between female- and maleraised 	4



[217]		<p>n=16 patients with penile agenesis</p> <p>n=51 patients with cloacal exstrophy</p> <p>n=3 patients with classical bladder exstrophy</p> <p>n=7 patients who suffered a traumatic loss of the penis in infancy or early childhood</p>	<p>assignment of persons with intersexuality and related conditions.</p>	<p>patients with cloacal exstrophy is highly significant ($\leq .001$)</p> <p>Classical Exstrophy of the Bladder</p> <ul style="list-style-type: none"> • The difference in gender outcome between the male- and female-raised groups also goes into the expected direction, but cannot be statistically tested because of the small sample size of the female-raised group. <p>The findings clearly indicate an increased risk of later patient-initiated gender re-assignment to male after female assignment in infancy or early childhood, but are nevertheless incompatible with the notion of a full determination of core gender identity by prenatal androgens.</p>	<p>no information if efforts were made to minimise errors in the study selection and data collection, no risk of bias assessment</p>
-------	--	---	---	--	--



8. Ergebnisse der Studienregister

Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
Laufende Studien				
NCT04580186	Outcome Of Classic Bladder Exstrophy Repair	Estimated Study Completion Date: December 30, 2022 Recruitment Status: Not yet recruiting	n=10 patients with bladder exstrophy prospective, observational Intervention: bladder exstrophy repair	No results available
NCT04729582	Autologous Muscle Stem Cell Therapy for Treatment of Congenital Urinary Incontinence in Epispadias Patients (MUST)	Estimated Study Completion Date: April 2025 Recruitment Status: Not yet recruiting	n=21 patients with Epispadias and Urinary Incontinence randomized placebo-controlled clinical trial Intervention: Primary human muscle stem cells (Satori-01) vs Placebo	No results available
NCT03061084	Prospective Cohort of Transitional Urology Patients	Estimated Study Completion Date: December 31, 2025 Recruitment Status: Recruiting	n=200 participants with Spina Bifida, Myelomeningocele, Meningocele, Bladder Exstrophy, Genitourinary Congenital Anomalies or Cloacal Exstrophy prospective, observational Outcome: Quality of life changes	No results available
NCT04626167	Concomitant Renal and Urinary Bladder Allograft Transplantation	Estimated Study Completion Date: January 1, 2026	n=30 participants with Chronic Kidney Diseases, Chronic Kidney Diseases, Bladder Absence, Posterior Urethral Valve, Neurogenic Bladder, Bladder	No results available



Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
		Recruitment Status: Recruiting	Exstrophy, Bladder Outlet Obstruction, Kidney Failure or Transplant single-arm, interventional Intervention: Concomitant Renal and Urinary Bladder Allograft Transplantation	
NCT03698721	Urothelium Tissue Engineering Using Biopsies From Transurethral Resection of Prostate	Estimated Study Completion Date: October 2026 Recruitment Status: Not yet recruiting	n=365 participants with Spina Bifida, Urothelial Neoplasm, Neurogenic Bladder, Bladder Exstrophy or Hypospadias prospective, observational Intervention: Transurethral Resection of Prostate	No results available
NCT04935918	Evaluation of the safety and efficacy of adjustable continence therapy balloons in bladder extrophy and incontinent epispadias patients	Estimated Study Completion Date: April 2028 Recruitment Status: Recruiting	n=7 patients with bladder exstrophy single-arm, interventional Intervention: adjustable continence therapy	No results available
CTRI/2020/04/02 4590	To examine the two techniques of using curved shaped device in kids for inserting tube in windpipe	Estimated Study Completion Date: not available Recruitment Status: not available	n=76 patients with acquired deformity of musculoskeletal system, Anorectal fistula, Bilateral inguinal hernia, Congenital chordee, Congenital deformity of hip, Congenital malformation of kidney, Disease of stomach and duodenum, xstrophy of urinary bladder, Hypospadias, Undescended testicle,	No results available



Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
			Unilateral inguinal hernia, Unspecified appendicitis or Urethral disorder randomized controlled clinical trial intubated with restricted glottic view vs. intubated with complete glottic view	
IRCT20161126855 4N2	The use of two different wraps in reducing the number and size of polyps in patients with bladder exstrophy	Estimated Study Completion Date: not available Recruitment Status: not available	n=10 patients with bladder exstrophy randomized controlled clinical trial non-adherent film (Plastic Wrap) (PVDC) vs. non-adherent film (Plastic Wrap) (LDPE)	No results available
Abgeschlossene Studien mit Resultaten				
NCT01878500	Navigation of the Pelvic Floor in Bladder Exstrophy Using Pre-operative MRI	Estimated Study Completion Date: December 31, 2020 Recruitment Status: Completed	n=48 patients with bladder exstrophy single-arm, interventional Intervention: Intraoperative stereotactic imaging with VectorVision	<u>Success or Failure of Exstrophy Closure:</u> 44 (3 patients did not represent bladder closures and were subsequently excluded from final analysis) <u>Urinary Continence:</u> data not collected <u>Operative Time:</u> 619 (503 to 647) min <u>Length of Hospital Stay:</u> 50 (45 to 54) days



Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
				<p><u>Peri-operative Complications as Assessed by the Total Number of Transfusions: 26</u></p> <p><u>Subjective Improved Identification of the Pelvic Floor Anatomy During Bladder Exstrophy Closure as Reported by the Surgeon: 44</u></p> <p><u>Total Number of Post-operative Complications: 10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade I: 3 • Grade II 3 <p>Grade IIIb: 4</p>
Abgeschlossene Studien ohne Resultate				
NCT00863070	Biomechanical Assessment of Level Gait in Patient's Status Post Bladder Exstrophy	<p>Estimated Study Completion Date: March 2013</p> <p>Recruitment Status: Completed</p>	<p>n=6 patients with bladder exstrophy</p> <p>prospective</p> <p>Outcome: Gait Testing and Analysis, Demographic Data, Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</p>	No results available
NCT02192801	Kidney Function in Patients With Bladder Exstrophy	<p>Estimated Study Completion Date: April 2016</p> <p>Recruitment Status: unknown</p>	<p>n=30 patients with bladder exstrophy</p> <p>prospective cohort study</p> <p>Outcome: Renal function</p>	No results available



Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
NCT03145415	Comparison of Pudendal Nerve Block and Caudal Block for Hypospadias in Young Children	Estimated Study Completion Date: April 30, 2018 Recruitment Status: unknown	n=60 patients with Hypospadias and Epispadias randomized controlled clinical trial Intervention: Caudal block vs. Bilateral Pudendal block	No results available
NCT02075216	Transurethral Myoblast Injection for Urinary Incontinence in Children With Bladder Exstrophy	Estimated Study Completion Date: December 2016 Recruitment Status: unknown	n=50 patients with bladder exstrophy single-arm, interventional Intervention: Transurethral Myoblast Injection	No results available
NCT01011777	Muscle Derived Cell Therapy for Bladder Exstrophy Epispadias Induced Incontinence	Estimated Study Completion Date: January 23, 2020 Recruitment Status: Terminated (Due to participants withdrawal prior to anticipated end of study.)	n=30 patients with bladder exstrophy phase I study, single-arm, interventional Intervention: Muscle derived cell therapy	No results available
NCT02759705	Bladder Exstrophy (FIVES FertIility Vesical Exstrophy Sexuality) (FIVES)	Estimated Study Completion Date: May 2018 Recruitment Status: Withdrawn (no staff available to do the research)	patients with bladder exstrophy Prospective, observational Outcome: Fertility	No results available
NCT03685955	Efficacy of Amniotic Membranes in Complex	Estimated Study Completion Date: March 2021	patients with Hypospadias, Hypospadias and Epispadias and Other Penile Anomalies, Fistula, Urinary Fistula, Bladder Exstrophy and Epispadias	No results available



Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
	Genitourinary Reconstruction	Recruitment Status: Withdrawn (Lack of supporting staff)	Complex or Bladder and Bladder Neck Disorders (Excluding Calculi) Prospective, observational Intervention: Amniotic membranes	



9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabelle 2:	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford 2011	8



10. Literatur

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group, *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011.
2. Dolle, K. and G. Schulte-Körne, *Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(50): p. 854-60.
3. Pitsava, G., et al., *Exome sequencing of child-parent trios with bladder exstrophy: Findings in 26 children*. American Journal of Medical Genetics. Part A, 2021. **185**(10): p. 3028-3041.
4. Rieke, J.M., et al., *SLC20A1 Is Involved in Urinary Tract and Urorectal Development*. Frontiers in Cell & Developmental Biology, 2020. **8**: p. 567.
5. Chen, C.H., et al., *Variants in ALX4 and their association with genitourinary defects*. Andrology, 2020. **8**(5): p. 1243-1255.
6. Sharma, A., et al., *Classic bladder exstrophy and adenocarcinoma of the bladder: Methylome analysis provide no evidence for underlying disease-mechanisms of this association*. Cancer Genetics, 2019. **235-236**: p. 18-20.
7. Arkani, S., et al., *Evaluation of the ISL1 gene in the pathogenesis of bladder exstrophy in a Swedish cohort*. Human Genome Variation, 2018. **5**: p. 18009.
8. Lundin, J., et al., *Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene*. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019. **7**(6): p. e666.
9. Sharma, A., et al., *Towards a Central Role of ISL1 in the Bladder Exstrophy-Epispadias Complex (BEEC): Computational Characterization of Genetic Variants and Structural Modelling*. Genes, 2018. **9**(12): p. 05.
10. Zhang, R., et al., *ISL1 is a major susceptibility gene for classic bladder exstrophy and a regulator of urinary tract development*. Scientific Reports, 2017. **7**: p. 42170.
11. Zhang, R., et al., *Role of the LF-SINE-Derived Distal ISL1 Enhancer in Patients with Classic Bladder Exstrophy*. Journal of Pediatric Genetics, 2017. **6**(3): p. 169-173.
12. Raman, V.S., M. Bajpai, and A. Ali, *Bladder exstrophy-epispadias complex and the role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism: A case control study*. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 2016. **21**(1): p. 28-32.
13. Kolarova, J., et al., *PLAGL1 epimutation and bladder exstrophy: Coincidence or concurrent etiology?* Birth Defects Research, 2016. **106**(8): p. 724-8.
14. von Lowtzow, C., et al., *CNV analysis in 169 patients with bladder exstrophy-epispadias complex*. BMC Medical Genetics, 2016. **17**(1): p. 35.
15. Baranowska Korberg, I., et al., *WNT3 involvement in human bladder exstrophy and cloaca development in zebrafish*. Human Molecular Genetics, 2015. **24**(18): p. 5069-78.
16. Draaken, M., et al., *Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy*. PLoS Genetics, 2015. **11**(3): p. e1005024.
17. Draaken, M., et al., *Classic bladder exstrophy: Frequent 22q11.21 duplications and definition of a 414 kb phenocritical region*. Birth Defects Research, 2014. **100**(6): p. 512-7.
18. Ramaekers, P., et al., *Bladder exstrophy-epispadias complex and triple-X syndrome: incidental finding or causality?* Birth Defects Research, 2014. **100**(10): p. 797-800.
19. Reutter, H., et al., *Genome-wide association study and mouse expression data identify a highly conserved 32 kb intergenic region between WNT3 and WNT9b as possible susceptibility locus for isolated classic exstrophy of the bladder*. Human Molecular Genetics, 2014. **23**(20): p. 5536-44.



20. Darling, T., et al., *No TAP63 promoter mutation is detected in bladder exstrophy-epispadias complex patients*. Journal of Pediatric Surgery, 2013. **48**(12): p. 2393-400.
21. Draaken, M., et al., *Isolated bladder exstrophy associated with a de novo 0.9 Mb microduplication on chromosome 19p13.12*. Birth Defects Research, 2013. **97**(3): p. 133-9.
22. Qi, L., et al., *Candidate gene association study implicates p63 in the etiology of nonsyndromic bladder-exstrophy-epispadias complex*. Birth Defects Research, 2013. **97**(12): p. 759-63.
23. Wilkins, S., et al., *Insertion/deletion polymorphisms in the DELTANp63 promoter are a risk factor for bladder exstrophy epispadias complex*. PLoS Genetics, 2012. **8**(12): p. e1003070.
24. Wittler, L., et al., *Murine expression and mutation analyses of the prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 (Parm1) gene, a candidate for human epispadias*. Gene, 2012. **506**(2): p. 392-5.
25. Qi, L., et al., *Genome-wide expression profiling of urinary bladder implicates desmosomal and cytoskeletal dysregulation in the bladder exstrophy-epispadias complex*. International Journal of Molecular Medicine, 2011. **27**(6): p. 755-65.
26. Reutter, H., et al., *Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America and Europe*. Journal of Pediatrics, 2011. **159**(5): p. 825-831.e1.
27. Vlangos, C.N., et al., *Comprehensive genetic analysis of OEIS complex reveals no evidence for a recurrent microdeletion or duplication*. American Journal of Medical Genetics. Part A, 2011. **155A**(1): p. 38-49.
28. Ching, B.J., et al., *p63 (TP73L) a key player in embryonic urogenital development with significant dysregulation in human bladder exstrophy tissue*. International Journal of Molecular Medicine, 2010. **26**(6): p. 861-7.
29. Draaken, M., et al., *Embryonic expression of the cysteine rich protein 61 (CYR61) gene: A candidate for the development of human epispadias*. Birth Defects Research, 2010. **88**(7): p. 546-50.
30. Reutter, H., et al., *Evidence for linkage of the bladder exstrophy-epispadias complex on chromosome 4q31.21-22 and 19q13.31-41 from a consanguineous Iranian family*. Birth Defects Research, 2010. **88**(9): p. 757-61.
31. Ludwig, M., et al., *Genome-wide linkage scan for bladder exstrophy-epispadias complex*. Birth Defects Research, 2009. **85**(2): p. 174-8.
32. Reutter, H., et al., *Possible association of Down syndrome and exstrophy-epispadias complex: report of two new cases and review of the literature*. European Journal of Pediatrics, 2009. **168**(7): p. 881-3.
33. Hipp, J., et al., *Microarray analysis of exstrophic human bladder smooth muscle*. BJU International, 2008. **101**(1): p. 100-5.
34. Reutter, H., et al., *Genome-wide analysis for micro-aberrations in familial exstrophy of the bladder using array-based comparative genomic hybridization*. BJU International, 2007. **100**(3): p. 646-50.
35. Reutter, H., et al., *Bladder exstrophy-epispadias complex: Investigation of suppressor of variegation, enhancer of zeste and Trithorax (SET) as a candidate gene in a large cohort of patients*. Scandinavian Journal of Urology & Nephrology, 2006. **40**(3): p. 221-4.
36. Boyadjiev, S.A., et al., *Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families*. BJU International, 2004. **94**(9): p. 1337-43.
37. Wang, Q.Q., et al., *Epidemiology of birth defects in Eastern China and the associated risk factors*. Medical Science Monitor, 2021. **27** (no pagination).
38. Reinfeldt Engberg, G., et al., *Maternal and fetal risk factors for bladder exstrophy: A nationwide Swedish case-control study*. Journal of pediatric urology, 2016. **12**(5): p. 304.e1-304.e7.



39. Marengo, L., N.H. Farag, and M. Canfield, *Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008*. Maternal & Child Health Journal, 2013. **17**(10): p. 1898-907.
40. Siffel, C., et al., *Bladder exstrophy: an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature*. American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics, 2011. **157C**(4): p. 321-32.
41. Tinker, S.C., et al., *Maternal injuries during the periconceptional period and the risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2011. **25**(5): p. 487-496.
42. Gambhir, L., et al., *Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex*. Journal of Urology, 2008. **179**(4): p. 1539-43.
43. Caton, A.R., et al., *Epidemiology of bladder and cloacal exstrophies in New York State, 1983-1999*. Birth Defects Research, 2007. **79**(11): p. 781-7.
44. Yang, P., et al., *Comparative epidemiology of selected midline congenital abnormalities*. Genetic Epidemiology, 1994. **11**(2): p. 141-54.
45. Swerdlow, A.J. and D. Melzer, *The value of England and Wales congenital malformation notification scheme data for epidemiology: Male genital tract malformations*. Journal of Epidemiology and Community Health, 1988. **42**(1): p. 8-13.
46. Anonymous, *Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: a communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*. Teratology, 1987. **36**(2): p. 221-7.
47. Le, M.T., et al., *The prevalence of birth defects among non-Hispanic Asian/Pacific Islanders and American Indians/Alaska Natives in Texas, 1999-2015*. Birth Defects Research, 2019. **111**(18): p. 1380-1388.
48. Ebert, A.K., et al., *A Prevalence Estimation of Exstrophy and Epispadias in Germany From Public Health Insurance Data*. Frontiers in Pediatrics, 2021. **9**: p. 648414.
49. Ko, J.K., et al., *Trends in the prevalences of selected birth defects in Korea (2008-2014)*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018. **15**(5) (no pagination).
50. Jayachandran, D., et al., *Register based study of bladder exstrophy-epispadias complex: prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival*. Journal of Urology, 2011. **186**(5): p. 2056-60.
51. Martinez-Frias, M.L., et al., *Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary developmental field defect*. American Journal of Medical Genetics, 2001. **99**(4): p. 261-9.
52. Wood, H.M., D. Babineau, and J.P. Gearhart, *In vitro fertilization and the cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex: A continuing association*. Journal of Pediatric Urology, 2007. **3**(4): p. 305-310.
53. Tang, Y., et al., *The risk of birth defects in multiple births: a population-based study*. Maternal & Child Health Journal, 2006. **10**(1): p. 75-81.
54. Weiss, D.A., et al., *Initial Experience of Pediatric Urology Consortium in Taking Care of Children with Bladder Exstrophy: the Search for the Holy Grail*. Current Bladder Dysfunction Reports, 2020. **15**(3): p. 166-172.
55. Goldman, S., et al., *Prenatal diagnosis of bladder exstrophy by fetal MRI*. Journal of pediatric urology, 2013. **9**(1): p. 3-6.
56. Bey, E., et al., *Outcomes of pregnancy and delivery in women with continent lower urinary tract reconstruction: systematic review of the literature*. International Urogynecology Journal, 2021. **32**(7): p. 1707-1717.
57. Quiroz, Y., et al., *Pregnancy in Patients With Exstrophy-Epispadias Complex: Are Higher Rates of Complications and Spontaneous Abortion Inevitable?* Urology, 2021. **154**: p. 326-332.
58. Sinatti, C., et al., *Long-term sexual outcomes in patients with exstrophy-epispadias complex*. International Journal of Impotence Research, 2021. **33**(2): p. 164-169.



59. Canalichio, K.L., et al., *Patient-reported outcomes in adult females with bladder exstrophy: A study of long-term sexual, reproductive and urinary outcomes using social media*. Journal of pediatric urology, 2020. **16**(5): p. 567.e1-567.e7.
60. Mallmann, M.R., et al., *Isolated bladder exstrophy in prenatal diagnosis*. Archives of Gynecology & Obstetrics, 2019. **300**(2): p. 355-363.
61. Ebert, A.K., et al., *Evaluation of sexual function in females with exstrophy-epispadias-complex: A survey of the multicenter German CURE-Net*. Journal of pediatric urology, 2017. **13**(2): p. 183.e1-183.e6.
62. Dap, M., et al., *Pregnancy outcomes among patients with prior bladder exstrophy*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2017. **139**(3): p. 368-369.
63. Ebert, A.K., et al., *Pregnancy management in women within the bladder-exstrophy-epispadias complex (BEEC) after continent urinary diversion*. Archives of Gynecology & Obstetrics, 2011. **284**(4): p. 1043-6.
64. Volkmer, B.G., et al., *Pregnancy in women with ureterosigmoidostomy*. Urology, 2002. **60**(6): p. 979-82.
65. Mantel, A., et al., *Bladder exstrophy: gynecological and obstetrical characteristics with reference to three cases*. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology, 2001. **94**(2): p. 296-300.
66. Skari, H., et al., *Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1998. **77**(6): p. 635-42.
67. Schumacher, S., et al., *Pregnancy after Mainz pouch urinary diversion*. Journal of Urology, 1997. **158**(4): p. 1362-4.
68. Stein, R., et al., *Social integration, sexual behaviour and fertility in patients with bladder exstrophy - A long-term follow up*. European Journal of Pediatrics, 1996. **155**(8): p. 678-683.
69. Kennedy, W.A., 2nd, et al., *Pregnancy after orthotopic continent urinary diversion*. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1993. **177**(4): p. 405-9.
70. Krisiloff, M., et al., *Pregnancy in women with bladder exstrophy*. Journal of Urology, 1978. **119**(4): p. 478-9.
71. Blakeley, C.R. and W.G. Mills, *The obstetric and gynaecological complications of bladder exstrophy and epispadias*. British Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1981. **88**(2): p. 167-73.
72. Morrill, C.C., et al., *Complications of delayed and newborn primary closures of classic bladder exstrophy: Is there a difference?* J Pediatr Urol, 2023.
73. Chalfant, V., et al., *An evaluation of perioperative surgical procedures and complications in classic bladder exstrophy patients Using the National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric (NSQIP-P)*. Journal of pediatric urology, 2022. **18**(3): p. 354.e1-354.e7.
74. Khandge, P., et al., *Osteotomy in the newborn classic bladder exstrophy patient: A comparative study*. Journal of pediatric urology, 2021. **17**(4): p. 482.e1-482.e6.
75. Bueno-Jimenez, A., et al., *Preliminary results of complete delayed primary bladder exstrophy reconstruction in male patients*. Cirugia Pediatrica, 2020. **33**(2): p. 75-78.
76. Wu, W.J., et al., *Delaying primary closure of classic bladder exstrophy: When is it too late?* Journal of pediatric urology, 2020. **16**(6): p. 834.e1-834.e7.
77. Inouye, B.M., et al., *How to close classic bladder exstrophy: Are subspecialty training and technique important?* Journal of pediatric urology, 2018. **14**(5): p. 426.e1-426.e6.
78. Ferrara, F., et al., *Delayed exstrophy repair (DER) does not compromise initial bladder development*. Journal of pediatric urology, 2014. **10**(3): p. 506-10.
79. Baradaran, N., et al., *Delayed primary repair of bladder exstrophy: ultimate effect on growth*. Journal of Urology, 2012. **188**(6): p. 2336-41.
80. Connor, J.P., et al., *Long-term followup of 207 patients with bladder exstrophy: an evolution in treatment*. Journal of Urology, 1989. **142**(3): p. 793-5; discussion 795-6.



81. Husmann, D.A., G.A. McLorie, and B.M. Churchill, *Closure of the exstrophic bladder: an evaluation of the factors leading to its success and its importance on urinary continence*. Journal of Urology, 1989. **142**(2 Pt 2): p. 522-4; discussion 542-3.
82. Ebert, A.K., et al., *Treatment Strategies and Outcome of the Exstrophy-Epispadias Complex in Germany: Data From the German CURE-Net*. Frontiers in Pediatrics, 2020. **8**: p. 174.
83. Martin, L.D., et al., *Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery*. Paediatric Anaesthesia, 2019. **29**(8): p. 835-842.
84. Okonkwo, I., et al., *Continuous caudal epidural analgesia and early feeding in delayed bladder exstrophy repair: a nine-year experience*. Journal of pediatric urology, 2019. **15**(1): p. 76.e1-76.e8.
85. Rubenwolf, P.C., et al., *Perioperative pain management in major reconstructive surgery in pediatric urology - A plea for continuous epidural anesthesia*. [German]. Urologe - Ausgabe A, 2011: p. 1-6.
86. Monitto, C.L., et al., *Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients*. Anesthesia & Analgesia, 2010. **110**(5): p. 1310-7.
87. Ricci, G., et al., *Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: relationship with clinical intervention and atopic diseases*. BJU International, 1999. **84**(9): p. 1058-62.
88. Dormans, J.P., et al., *Intraoperative latex anaphylaxis in children: Classification and prophylaxis of patients at risk*. Journal of Pediatric Orthopaedics, 1997. **17**(5): p. 622-625.
89. Kwittken, P.L., et al., *Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E*. Pediatrics, 1995. **95**(5): p. 693-9.
90. Benz, K.S., et al., *The Role of Human Acellular Dermis in Preventing Fistulas After Bladder Neck Transection in the Exstrophy-epispadias Complex*. Urology, 2018. **117**: p. 137-141.
91. Kajbafzadeh, A.M., A. Turchi, and N. Sabekish, *Sub-urothelial polyp enucleation resection and urothelial auto-augmentation cystoplasty: a simple method for bladder exstrophy-epispadias complex reconstruction in bladder plate polyposis*. Pediatric Surgery International, 2014. **30**(6): p. 669-76.
92. Caione, P., et al., *Anterior perineal reconstruction in exstrophy-epispadias complex*. European Urology, 2005. **47**(6): p. 872-7; discussion 877-8.
93. Hollowell, J.G., et al., *Bladder function and dysfunction in exstrophy and epispadias*. Lancet, 1991. **338**(8772): p. 926-8.
94. Husmann, D.A., et al., *Inguinal pathology and its association with classical bladder exstrophy*. Journal of Pediatric Surgery, 1990. **25**(3): p. 332-4.
95. Stewart, D., et al., *Pediatric surgical complications of major genitourinary reconstruction in the exstrophy-epispadias complex*. Journal of Pediatric Surgery, 2015. **50**(1): p. 167-70.
96. Kilic, N., et al., *Bladder augmentation: urodynamic findings and clinical outcome in different augmentation techniques*. European Journal of Pediatric Surgery, 1999. **9**(1): p. 29-32.
97. Pathak, P., et al., *Complete primary repair of bladder exstrophy: a systematic review*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(2): p. 149-153.
98. Chua, M.E., et al., *Modified staged repair of bladder exstrophy: a strategy to prevent penile ischemia while maintaining advantage of the complete primary repair of bladder exstrophy*. Journal of pediatric urology, 2019. **15**(1): p. 63.e1-63.e7.
99. Arab, H.O., et al., *Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy: Critical Analysis of the Long-term Outcome*. Urology, 2018. **117**: p. 131-136.
100. Alsowayan, O., et al., *Long-term functional outcomes after bladder exstrophy repair: A single, low-volume centre experience*. Canadian Urological Association Journal, 2016. **10**(3-4): p. E94-8.



101. Braga, L.H., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at primary bladder exstrophy closure*. Journal of Urology, 2010. **183**(6): p. 2337-41.
102. Borer, J.G., et al., *Bladder growth and development after complete primary repair of bladder exstrophy in the newborn with comparison to staged approach*. Journal of Urology, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1553-7; discussion 1557-8.
103. Sujjantararat, P. and A. Chotivichit, *Surgical reconstruction of exstrophy-epispadias complex: analysis of 13 patients*. International Journal of Urology, 2002. **9**(7): p. 377-84.
104. Gupta, A., et al., *Bladder exstrophy: Comparison of anatomical bladder neck repair with innervation preserving sphincteroplasty versus Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction*. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 2013. **18**(2): p. 69-73.
105. Arap, S., et al., *Incontinent epispadias: surgical treatment of 38 cases*. Journal of Urology, 1988. **140**(3): p. 577-81.
106. Maruf, M., et al., *Urinary Continence Outcomes in Classic Bladder Exstrophy: A Long-Term Perspective*. Journal of Urology, 2020. **203**(1): p. 200-205.
107. Kajbafzadeh, A.M., S. Sabetkish, and N. Sabetkish, *Ureteric-urethral engraftment as a new surgical technique for management of incontinence in bladder exstrophy complex: A retrospective cohort*. International Journal Of Surgery, 2017. **46**: p. 158-163.
108. Eftekhazadeh, S., et al., *Comparing the bulking effect of calcium hydroxyapatite and Deflux injection into the bladder neck for improvement of urinary incontinence in bladder exstrophy-epispadias complex*. International Urology & Nephrology, 2017. **49**(2): p. 183-189.
109. Hanna, M.K. and I. Bassiouny, *Challenges in salvaging urinary continence following failed bladder exstrophy repair in a developing country*. Journal of pediatric urology, 2017. **13**(3): p. 270.e1-270.e5.
110. Capolicchio, G., et al., *A population based analysis of continence outcomes and bladder exstrophy*. Journal of Urology, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2418-21.
111. Stein, R., et al., *Urinary diversion in bladder exstrophy and incontinent epispadias: 25 years of experience*. Journal of Urology, 1995. **154**(3): p. 1177-81.
112. Hollowell, J.G. and P.G. Ransley, *Surgical management of incontinence in bladder exstrophy*. British Journal of Urology, 1991. **68**(5): p. 543-8.
113. Leclair, M.D., et al., *Primary female epispadias: Perineal approach or Kelly repair?* Journal of pediatric urology, 2018. **14**(1): p. 33-39.
114. Alyami, F., et al., *Long-term follow-up after traditional versus modified perineal approach in the management of female epispadias*. Journal of pediatric urology, 2017. **13**(5): p. 497.e1-497.e5.
115. Braga, L.H., et al., *Outcome analysis of isolated male epispadias: single center experience with 33 cases*. Journal of Urology, 2008. **179**(3): p. 1107-12.
116. Gearhart, J.P., et al., *Combined bladder closure and epispadias repair in the reconstruction of bladder exstrophy*. Journal of Urology, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1182-5; discussion 1190.
117. Aboul Ela, W., et al., *Assessment of the anterior osteotomy role in the restoration of normal pelvic floor anatomy for bladder exstrophy patients using pre and postoperative pelvic floor MRI*. Journal of pediatric urology, 2020. **16**(6): p. 835.e1-835.e9.
118. Inouye, B.M., et al., *Newborn exstrophy closure without osteotomy: Is there a role?* Journal of pediatric urology, 2016. **12**(1): p. 51.e1-4.
119. Kenaway, M., et al., *Can neonatal pelvic osteotomies permanently change pelvic shape in patients with exstrophy? Understanding late rediastasis*. Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume, 2014. **96**(16): p. e137.
120. Petrarca, M., et al., *Gait analysis in bladder exstrophy patients with and without pelvic osteotomy: a controlled experimental study*. European journal of physical & rehabilitation medicine., 2014. **50**(3): p. 265-74.



121. Baka-Ostrowska, M., et al., *Complications after primary bladder exstrophy closure - role of pelvic osteotomy*. Central European Journal of Urology, 2013. **66**(1): p. 104-8.
122. Lavien, G., et al., *Impact of pelvic osteotomy on the incidence of inguinal hernias in classic bladder exstrophy*. Journal of Pediatric Surgery, 2014. **49**(10): p. 1496-9.
123. Kajbafzadeh, A.M., et al., *Three-dimensional anatomy of the pelvic bone in bladder exstrophy: comparison between patients managed with osteotomy and pubic symphysis internal fixation using metal plates*. Urology, 2010. **76**(4): p. 934-41; discussion 941.
124. Castagnetti, M., et al., *Comparison of musculoskeletal and urological functional outcomes in patients with bladder exstrophy undergoing repair with and without osteotomy*. Pediatric Surgery International, 2008. **24**(6): p. 689-93.
125. Gugenheim, J.J., et al., *Bilateral posterior pelvic resection osteotomies in patients with exstrophy of the bladder*. Clinical Orthopaedics & Related Research, 1999(364): p. 70-5.
126. Caione, P., et al., *Penile repair in patients with epispadias-exstrophy complex-can we prevent resultant hypospadias?* Journal of Urology, 2013. **189**(3): p. 1061-5.
127. Caione, P. and N. Capozza, *Evolution of male epispadias repair: 16-year experience*. Journal of Urology, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2410-3.
128. Kajbafzadeh, A.M., P.G. Duffy, and P.G. Ransley, *The evolution of penile reconstruction in epispadias repair: a report of 180 cases*. Journal of Urology, 1995. **154**(2 Pt 2): p. 858-61.
129. Berrettini, A., et al., *Substitution Phalloplasty in Patients With Bladder Exstrophy-Epispadias Complex: A Systematic Review of Techniques, Complications and Outcomes*. Journal of Sexual Medicine, 2021. **18**(2): p. 400-409.
130. Harris, T.G.W., et al., *Utility of Skin Grafting and Tissue Expansion in Penile Reconstruction for the Exstrophy-Epispadias Complex*. Urology, 2020. **136**: p. 231-237.
131. VanderBrink, B.A., J.A. Stock, and M.K. Hanna, *Aesthetic aspects of reconstructive clitoroplasty in females with bladder exstrophy-epispadias complex*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS, 2010. **63**(12): p. 2141-5.
132. Cheikhelard, A., et al., *Female epispadias management: perineal urethrocervicoplasty versus classical Young-Dees procedure*. Journal of Urology, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1807-11.
133. Acimi, S. and M.A. Acimi, *Complete penile disassembly in epispadias repair*. International Urology & Nephrology, 2019. **51**(4): p. 579-583.
134. Cendron, M., et al., *Anatomic findings associated with epispadias in boys: Implications for surgical management and urinary continence*. Journal of pediatric urology, 2018. **14**(1): p. 42-46.
135. Bar-Yosef, Y., et al., *Results of Epispadias Repair Using the Modified Cantwell-Ransley Technique*. Urology, 2017. **99**: p. 221-224.
136. Gite, V.A., et al., *Modified Cantwell-Ransley repair for isolated continent epispadias in adult: Our experience*. Indian Journal of Plastic Surgery, 2017. **50**(1): p. 68-73.
137. Shahat, A., et al., *Is Concealed Epispadias a Rare Variant?* Urology, 2017. **109**: p. 165-170.
138. Yadav, S.S., et al., *Single-stage Female Epispadias Repair by Combined Infrasympyseal Bladder Neck Plication and Urethrogenitoplasty: A Novel Technique*. Urology, 2017. **100**: p. 240-245.
139. Spinoit, A.F., et al., *Isolated Male Epispadias: Anatomic Functional Restoration Is the Primary Goal*. BioMed Research International, 2016. **2016**: p. 6983109.
140. Bhat, A., et al., *Double breasting of bladder neck and posterior urethra for continence in isolated peno-pubic epispadias*. International Urology & Nephrology, 2015. **47**(5): p. 789-95.
141. Kibar, Y., et al., *Long-term results of penile disassembly technique for correction of epispadias*. Urology, 2009. **73**(3): p. 510-4.



142. Mokhless, I., et al., *Partial penile disassembly for isolated epispadias repair*. Urology, 2008. **71**(2): p. 235-8.
143. Lottmann, H.B., M. Yaqouti, and Y. Melin, *Male epispadias repair: surgical and functional results with the Cantwell-Ransley procedure in 40 patients*. Journal of Urology, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1176-80.
144. Kajbafzadeh, A.M., P.G. Duffy, and P.G. Ransley, *The evolution of penile reconstruction in epispadias repair: a report of 180 cases*. Journal of urology, 1995. **154**(2 Pt 2): p. 858-861.
145. Bhat, D.A., et al., *Modified partial penile disassembly repair for improved functional and cosmetic outcome in isolated male epispadias*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS, 2021. **74**(10): p. 2637-2644.
146. Mollard, P., T. Basset, and P.Y. Mure, *Male epispadias: experience with 45 cases*. Journal of Urology, 1998. **160**(1): p. 55-9.
147. Kiran, P.S., et al., *Management of Untreated Classical Bladder Exstrophy in Adults: A Single-Institutional Experience*. Urology, 2020. **146**: p. 293-298.
148. Baird, A.D., D. Frimberger, and J.P. Gearhart, *Reconstructive lower urinary tract surgery in incontinent adolescents with exstrophy/epispadias complex*. Urology, 2005. **66**(3): p. 636-40.
149. Ramji, J., et al., *Variant of Bladder Exstrophy With an Intact Penis: Surgical Options and Approach*. Urology, 2021. **149**: p. e15-e17.
150. Maruf, M., et al., *Variant Presentations of the Exstrophy-Epispadias Complex: A 40-Year Experience*. Urology, 2019. **125**: p. 184-190.
151. Lowentritt, B.H., et al., *Variants of the exstrophy complex: a single institution experience*. Journal of Urology, 2005. **173**(5): p. 1732-7.
152. Turner Jr, W.R., et al., *Variants of the exstrophic complex*. Urologic Clinics of North America, 1980. **7**(2): p. 493-501.
153. Sahoo, S.P., et al., *Covered exstrophy: a rare variant of classical bladder exstrophy*. Scandinavian Journal of Urology & Nephrology, 1997. **31**(1): p. 103-6.
154. Rosch, W.H., et al., *Rare variations in exstrophy-epispadias complex. [German]*. Urologe - Ausgabe A, 2003. **42**(3): p. 387-389.
155. Nielsen, O.H., R. Nielsen, and T. Parvinen, *Duplicate exstrophy of the bladder*. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae, 1980. **69**(1): p. 32-6.
156. Arap, S. and A.M. Giron, *Duplicated exstrophy: report of three cases*. European Urology, 1986. **12**(6): p. 451-4.
157. Jhanwar, P., et al., *Congenital Pouch Colon associated with Pseudoexstrophy: Report of Two Cases*. Aps Journal of Case Reports, 2016. **7**(1): p. 9.
158. Ignatoff, J.M., et al., *Incomplete exstrophy of the bladder*. Journal of Urology, 1971. **105**(4): p. 579-582.
159. Haffar, A., et al., *Fixation with lower limb immobilization in primary and secondary exstrophy closure: A saving grace*. J Pediatr Urol, 2023. **19**(2): p. 179.e1-179.e7.
160. James Sam, C., et al., *Management and outcome in dehiscence exstrophy with a simplified bladder re-closure and further reconstruction*. Journal of pediatric urology, 2020. **16**(6): p. 836.e1-836.e8.
161. Zaman, M., et al., *Impact of pelvic immobilization techniques on the outcomes of primary and secondary closures of classic bladder exstrophy*. Journal of pediatric urology, 2019. **15**(4): p. 382.e1-382.e8.
162. Mushtaq, I., et al., *Primary bladder exstrophy closure in neonates: challenging the traditions*. Journal of Urology, 2014. **191**(1): p. 193-7.
163. Shnorhavorian, M., et al., *Spica casting compared to Bryant's traction after complete primary repair of exstrophy: safe and effective in a longitudinal cohort study*. Journal of Urology, 2010. **184**(2): p. 669-73.
164. Silver, R.I., et al., *Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex*. Journal of Urology, 1997. **158**(3 SUPPL.): p. 1322-1326.
165. Jarosz, S.L., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at complete primary repair of exstrophy: Post-operative outcomes*. Journal of pediatric urology, 2022. **18**(1): p. 37.e1-37.e5.



166. Ramji, J., et al., *Impact of bilateral ureteral reimplantation at the time of complete primary repair of bladder exstrophy on reflux rates, renogram abnormalities and bladder capacity*. Journal of pediatric urology, 2021. **17**(3): p. 393.e1-393.e7.
167. Ellison, J.S., et al., *Long-term fate of the upper tracts following complete primary repair of bladder exstrophy*. Journal of pediatric urology, 2017. **13**(4): p. 394.e1-394.e6.
168. Tourchi, A., et al., *Ureteral reimplantation before bladder neck reconstruction in modern staged repair of exstrophy patients: indications and outcomes*. Urology, 2015. **85**(4): p. 905-8.
169. Schaeffer, A.J., et al., *Preservation of renal function in the modern staged repair of classic bladder exstrophy*. Journal of pediatric urology, 2013. **9**(2): p. 169-73.
170. Husmann, D.A., G.A. McLorie, and B.M. Churchill, *A comparison of renal function in the exstrophy patient treated with staged reconstruction versus urinary diversion*. Journal of Urology, 1988. **140**(5 Pt 2): p. 1204-6.
171. Ebert, A.K., et al., *Pelvic-floor imaging using three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the long term follow-up of the bladder-exstrophy-epispadias complex*. BJU International, 2010. **105**(2): p. 248-53.
172. Sabetkish, N., et al., *Low-dose Human Chorionic Gonadotropin Stimulation Test as a Prognostic Incontinent Indicator in Boys With Bladder Exstrophy-epispadias Complex*. Urology, 2017. **101**: p. 133-138.
173. Ebert, A.K., et al., *Testicular tumors in patients with exstrophy-epispadias complex*. Journal of Urology, 2012. **188**(4): p. 1300-5.
174. Gearhart, J.P., et al., *Prostate size and configuration in adults with bladder exstrophy*. Journal of Urology, 1993. **149**(2): p. 308-10.
175. Holmdahl, G., et al., *Health-Related Quality of Life in Patients with the Bladder Exstrophy-Epispadias Complex and Relationship to Incontinence and Sexual Factors: A Review of the Recent Literature*. European Journal of Pediatric Surgery, 2020. **30**(3): p. 251-260.
176. Anusionwu, I., et al., *Is pelvic osteotomy associated with lower risk of pelvic organ prolapse in postpubertal females with classic bladder exstrophy?* Journal of Urology, 2012. **188**(6): p. 2343-6.
177. Nakhil, R.S., et al., *Genital prolapse in adult women with classical bladder exstrophy*. International Urogynecology Journal, 2012. **23**(9): p. 1201-5.
178. Taskinen, S., J. Suominen, and E. Makela, *Development of Late Continence in Bladder Exstrophy and Epispadias Patients*. Urology, 2020. **144**: p. 194-197.
179. Pettersson, L., et al., *Half century of followup after ureterosigmoidostomy performed in early childhood*. Journal of Urology, 2013. **189**(5): p. 1870-5.
180. Gargollo, P.C., et al., *Prospective followup in patients after complete primary repair of bladder exstrophy*. Journal of Urology, 2008. **180**(4 Suppl): p. 1665-70; discussion 1670.
181. Mesrobian, H.G., P.P. Kelalis, and S.A. Kramer, *Long-term followup of 103 patients with bladder exstrophy*. Journal of Urology, 1988. **139**(4): p. 719-22.
182. Canalichio, K.L., et al., *Long-term urological and gynecological outcomes following complete primary repair in females with bladder exstrophy*. Journal of pediatric urology, 2021. **17**(5): p. 608.e1-608.e8.
183. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function and Fertility of Women with Classic Bladder Exstrophy and Continent Urinary Diversion*. Journal of Urology, 2016. **196**(1): p. 140-5.
184. Amesty, M.V., et al., *Quality of Life in Female Epispadias*. European Journal of Pediatric Surgery, 2016. **26**(3): p. 277-81.
185. Gobet, R., et al., *Long-term followup (37 to 69 years) in patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: psychosocial and psychosexual outcomes*. Journal of Urology, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1819-23.
186. Mathews, R.I., M. Gan, and J.P. Gearhart, *Urogynaecological and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex*. BJU International, 2003. **91**(9): p. 845-9.



187. Stein, R., et al., *Treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. A long-term follow-up.* European Urology, 1997. **31**(1): p. 58-64.
188. Lattimer, J.K., et al., *Long-term followup after exstrophy closure: late improvement and good quality of life.* Journal of Urology, 1978. **119**(5): p. 664-6.
189. Bennett, A.H., *Exstrophy of bladder treated by ureterosigmoidostomies. Lone term evaluation.* Urology, 1973. **2**(2): p. 165-8.
190. Harris, T.G.W., et al., *Sexual health outcomes after penile reconstruction in the exstrophy-epispadias complex.* Journal of pediatric urology, 2022. **23**: p. 23.
191. Hussain, M., et al., *Outcomes of Cystectomy with MAINZ Pouch II and Epispadias Repair in Exstrophy Epispadias Complex in Adults: A Single-centre Experience from Pakistan.* Jcsp, Journal of the College of Physicians & Surgeons - Pakistan, 2021. **31**(10): p. 1191-1195.
192. Thomas, J.S., et al., *Long-term outcomes in primary male epispadias.* Journal of pediatric urology, 2020. **16**(1): p. 80.e1-80.e6.
193. Reynaud, N., et al., *Male Sexuality, Fertility, and Urinary Continence in Bladder Exstrophy-Epispadias Complex.* Journal of Sexual Medicine, 2018. **15**(3): p. 314-323.
194. Traceviciute, J., et al., *Sexual Function and Quality of Life in Adult Male Individuals with Exstrophy-Epispadias Complex-a Survey of the German CURE-Network.* Urology, 2018. **112**: p. 215-221.
195. Bhat, A., et al., *Functional and cosmetic outcome of partial penile disassembly repair in isolated male epispadias patients.* African Journal of Urology, 2017. **23**(3): p. 240-244.
196. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function, Social Integration and Paternity of Males with Classic Bladder Exstrophy following Urinary Diversion.* Journal of Urology, 2016. **195**(2): p. 465-70.
197. Djordjevic, M., et al., *Epispadias repair after failed surgery in childhood.* European Journal of Pediatric Surgery, 2013. **23**(1): p. 67-71.
198. Djordjevic, M.L., et al., *Treatment for failed epispadias repair presenting in adults.* Journal of Urology, 2013. **190**(1): p. 165-70.
199. Ebert, A.K., et al., *Genital and Reproductive Function in Males After Functional Reconstruction of the Exstrophy-Epispadias Complex-Long-Term Results.* Urology, 2008. **72**(3): p. 566-569.
200. Baird, A.D., J.P. Gearhart, and R.I. Mathews, *Applications of the modified Cantwell-Ransley epispadias repair in the exstrophy-epispadias complex.* Journal of pediatric urology, 2005. **1**(5): p. 331-6.
201. Avolio, L., et al., *The long-term outcome in men with exstrophy/epispadias: sexual function and social integration.* Journal of Urology, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 822-5.
202. Kramer, S.A., H.G. Mesrobian, and P.P. Kelalis, *Long-term followup of cosmetic appearance and genital function in male epispadias: review of 70 patients.* Journal of Urology, 1986. **135**(3): p. 543-7.
203. Mesrobian, H.G., P.P. Kelalis, and S.A. Kramer, *Long-term followup of cosmetic appearance and genital function in boys with exstrophy: review of 53 patients.* Journal of Urology, 1986. **136**(1 Pt 2): p. 256-8.
204. Ebert, A., et al., *Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex.* Journal of Urology, 2005. **174**(3): p. 1094-8.
205. Toobaie, A., et al., *Incidence and prevalence of congenital anomalies in low- and middle-income countries: A systematic review.* Journal of Pediatric Surgery, 2019. **54**(5): p. 1089-1093.
206. Husmann, D.A., *Malignancy after gastrointestinal augmentation in childhood.* Therapeutic Advances in Urology, 2009. **1**(1): p. 5-11.
207. Ragu, R., et al., *Carcinoma arising in enteric diversion or rectal neobladder for bladder exstrophy.* Techniques in Coloproctology, 2016. **20**(11): p. 745-752.
208. Dellenmark-Blom, M., et al., *Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic*



- review of the literature and recommendations for future research. Quality of Life Research, 2019. 28(6): p. 1389-1412.*
209. Diseth, T.H., R. Emblem, and A. Schultz, *Mental health, psychosocial functioning, and quality of life in patients with bladder exstrophy and epispadias - an overview. World Journal of Urology, 1999. 17(4): p. 239-48.*
 210. Hu, A.C., et al., *The Effect of Multiple Surgeries on Psychosocial Outcomes in Pediatric Patients: A Scoping Review. Annals of Plastic Surgery, 2020. 85(5): p. 574-583.*
 211. Sarikaya, S. and D.J. Ralph, *Mystery and realities of phalloplasty: a systematic review. Turkish Journal of Urology, 2017. 43(3): p. 229-236.*
 212. Markiewicz, M.R., et al., *The Oral Mucosa Graft: A Systematic Review. Journal of Urology, 2007. 178(2): p. 387-394.*
 213. Berrettini, A., et al., *Substitution Phalloplasty in Patients With Bladder Exstrophy-Epispadias Complex: A Systematic Review of Techniques, Complications and Outcomes. J Sex Med, 2021. 18(2): p. 400-409.*
 214. Pathak, P., et al., *Complete primary repair of bladder exstrophy: a systematic review. Journal of pediatric urology, 2020. 16(2): p. 149-153.*
 215. Yousef, Y., et al., *Delayed access to care and unmet burden of pediatric surgical disease in resource-constrained African countries. Journal of Pediatric Surgery, 2019. 54(4): p. 845-853.*
 216. Musleh, L., et al., *Long-term active problems in patients with cloacal exstrophy: A systematic review. Journal of Pediatric Surgery, 2021. 04: p. 04.*
 217. Meyer-Bahlburg, H.F., *Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. Archives of Sexual Behavior, 2005. 34(4): p. 423-38.*



S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie

und Nachsorge des Blasenektrophie-

Epispadie Komplex (BEEK)

Registernummer: 043-058

Version 1.0 – Stand Mai 2024

Leitlinienreport





Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1	Herausgeber & Federführung	4
1.2	Autorin des Leitlinienreports	4
1.3	Finanzierung der Leitlinie	4
1.4	Kontakt	4
1.5	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.6	Weitere Dokumente zur Leitlinie	4
1.7	Gültigkeitsdauer der Leitlinie	5
1.8	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	7
2.1	Adressat*innen	7
2.2	Zielsetzung	7
3.	Zusammensetzung der Leitlinien-gruppe	8
3.1	Koordination und Redaktion	8
3.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
3.3	Methodische Begleitung	11
4.	Fragestellungen und Gliederung	12
5.	Methodisches Vorgehen	14
5.1	Systematische Literaturrecherchen	14
5.1.1	Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten	14
5.1.2	Suche nach Primärstudien	16
5.1.3	Bewertung des Risikos für Bias	36
5.1.4	Suche in klinischen Studienregistern	37
5.2	Schema der Evidenzklassifikation	38
5.3	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	40
5.3.1	Schema der Empfehlungsgraduierung	40
5.3.2	Festlegung des Empfehlungsgrades	40
5.3.3	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	41
6.	Reviewverfahren und Verabschiedung	43
7.	Faktoren für die Qualitätssicherung	43
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	52
9.	Verbreitung und Implementierung	52
10.	Tabellenverzeichnis	54
11.	Abbildungsverzeichnis	55



12.	Anlage	56
13.	Literatur	65



1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1 Herausgeber & Federführung

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



1.2 Autorin des Leitlinienreports

Dr. Julia Lackner, Berlin (UroEvidence, DGU, Berlin)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

1.5 Zitierweise des Leitlinienreports

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

1.6 Weitere Dokumente zur Leitlinie

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

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

Der Leitlinienreport ist die methodische Grundlage zu folgenden Dokumenten:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Langfassung der Leitlinie
- Evidenztabelle

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

1.7 Gültigkeitsdauer der Leitlinie

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

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

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

1.8 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEEK	Blasenekstrophie-Epispadie Komplex
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
NOS	<i>Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1 Adressat*innen

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

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

2.2 Zielsetzung

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

3. Zusammensetzung der Leitlinien- gruppe

3.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 2: Koordination und Redaktion

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

3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Raimund Stein <i>Universitätsklinikum Mannheim</i>
Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU	Prof. Dr. Wolfgang Rösch <i>Klinik St. Hedwig Regensburg</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert)
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e. V. (DGA)	Dr. Bettina Scheffer <i>Universitätsklinikum Münster</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Sabine Kliesch)
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e. V. (DGKCH)	PD Dr. Barbara Ludwikowski <i>Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Maximilian Stehr)
Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH	Prof. Dr. Maximilian Stehr <i>Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg</i>

	(Stellvertr. PD Dr. Barbara Ludwikowski)
Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. (GPN)	Prof. Dr. Bärbel Lange-Sperandio <i>Ludwig-Maximilians-Universität München</i> (Stellvertr. Dr. Raphael Schild)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	PD Dr. Udo Vester <i>Helios Klinikum Duisburg</i>
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)	Prof. Dr. Heiko Reutter <i>Universitätsklinikum Erlangen</i>
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM)	PD Dr. Dietmar Schlembach <i>Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin</i>
Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e.V.	Julia Petschallies (Stellvertr. Prof. Dr. Heiko Reutter)
CURE-Net Konsortium	Prof. Dr. Ekkehart Jenetzky <i>Universität Witten/Herdecke</i> (Stellvertr. Dr. Nadine Zwink-Zimmermann)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	Prof. Dr. Katharina Rall <i>Universitätsklinikum Tübingen</i>

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe & Leitung	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Epidemiologie <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Heiko Reutter 	Prof. Dr. Ekkehart Jenetzky Prof. Dr. Maximilian Stehr Prof. Dr. Raimund Stein
AG Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> • PD Dr. Dietmar Schlembach • PD Dr. Ludwikowski 	Prof. Dr. Heiko Reutter Prof. Dr. Wolfgang Rösch
AG Therapie BEEK <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Wolfgang Rösch • Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert 	Julia Petschallies Prof. Dr. Maximilian Stehr

AG Therapie Epispadie <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert 	PD Dr. Barbara Ludwikowski Julia Petschallies Prof. Dr. Raimund Stein
AG Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Raimund Stein 	Prof. Dr. Ekkehart Jenetzky Prof. Dr. Bärbel Lange-Sperandio PD Dr. Barbara Ludwikowski Julia Petschallies Prof. Dr. Katharina Rall Dr. Bettina Scheffer
AG Patientenleitlinie	Julia Petschallies Prof. Dr. Heiko Reutter

Tabelle 5: Externe Berater

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

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

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

Unser Dank gilt weiterhin den angehörten Fachexpert*innen:

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

Die angehörten Fachexpert*innen haben ihrem Fach entsprechende Textpassagen gelesen und ggf. fachliche Anmerkungen gemacht, wenn die Mandatsträger*innen fachspezifische Fragen nicht umfassend beantworten

konnten. Ein Einfluss auf die Erstellung von Empfehlungen/Statements sowie die finale Formulierung der Hintergrundtexte war nicht gegeben.

3.3 Methodische Begleitung

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

4. Fragestellungen und Gliederung

Entwicklung der Schlüsselfragen

Durch die Steuergruppe der Leitlinie wurde im Vorfeld zum Kick-Off-Treffen am 29.03.2022 ein Vorschlag für mögliche Schlüsselfragen sowie relevante Endpunkte auf Basis der gefundenen systematischen Übersichtsarbeiten erarbeitet. Die finale Konsentierung der Schlüsselfragen wurde von der Leitliniengruppe definiert. Insgesamt sind 28 Schlüsselfragen entstanden, zu denen die Leitlinie Stellung nehmen sollte. 20 Schlüsselfragen wurden durch eine *de novo*-Recherche und acht durch Expertenkonsens beantwortet.

Tabelle 6: Schlüsselfragen

Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	
1.	Welche Risikofaktoren können die Entstehung eines BEEK begünstigen?
2.	Ist eine genetische Untersuchung gerechtfertigt?
Präpartale Diagnostik und Management	
3.	Bringt ein zusätzliches MRT einen diagnostischen Zusatzgewinn?
4.	Ist eine elektive Kaiserschnittentbindung notwendig?
5.	Wie sollte die Beratung strukturiert werden? *
Postnatale Diagnostik	
6.	Ist eine intensivmedizinische Behandlung, Notfallverlegung in ein Zentrum oder eine Notfalloperation notwendig? *
7.	Welche Untersuchungen sollten postnatal erfolgen?
Managementstrategien postnatal	
8.	Ist ein Blasenverschluss in den ersten 48-72 Stunden notwendig?
9.	Ist eine intra- und postoperative Regionalanästhesie sinnvoll?
10.	Ist eine latexfreie Behandlung hinsichtlich unerkannter Allergien gerechtfertigt?
Operative Techniken	
11.	Ist eine operative Technik zur BEEK-Behandlung überlegen?
12.	Ist ein Beckenverschluss obligat?
13.	Ist die anzuwendende Technik eines Beckenverschlusses vom Alter abhängig?

14.	Wie sollte eine Genitalrekonstruktion in Abhängigkeit von Alter und Art des Defektes erfolgen?
15.	Was ist das ideale Alter für die operative Korrektur der isolierten Epispadie?
16.	Wann ist eine operative Intervention zur Kontinenz bei isolierter Epispadie indiziert?
17.	Welche Rekonstruktionen sind im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter zielführend?
18.	Unterscheidet sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei den Ekstrophievarianten im Vergleich zur klassischen Ekstrophie?
19.	Welche Managementstrategien sind bei postoperativen Komplikationen zielführend?
20.	Welchen Einfluss hat die Rekonstruktionstechnik auf den oberen Harntrakt?
Nachkontrollen	
21.	Soll eine psychologische Mitbetreuung angeboten werden? *
22.	Wer soll die Nachkontrollen übernehmen? *
23.	Was sollte eine geschlechtsspezifische Nachsorge beinhalten?
24.	Welchen Stellenwert hat die Physiotherapie im Management des BEEK? *
Kontinenzkonzepte	
25.	Gibt es einen optimalen Zeitpunkt Kontinenz anzustreben? *
26.	Welche Schulungen sollen vor der Rekonstruktion angeboten werden? *
Langzeitoutcome	
27.	Sollte die Nachsorge interdisziplinär oder problembezogen bestritten werden? *
28.	Hat die Rekonstruktionsmethode Auswirkungen auf die psychosexuelle Entwicklung/Sexualität/Fertilität/Geburt?
* Für diese Schlüsselfragen wurde keine systematische Recherche durchgeführt.	

5. Methodisches Vorgehen

5.1 Systematische Literaturrecherchen

5.1.1 Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Die Evidenzgenerierung erfolgt schrittweise. In einem ersten Schritt erfolgte die Suche nach aggregierter Evidenz. Die Suche erfolgte am 28.01.2022 in den Datenbanken Cochrane Library, Embase, KSR Evidence und Medline. Eingeschlossen wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache ab 1969 ein. Im Folgenden sind die Suchstrategien dargestellt:

Cochrane Library:

#	Suche
1	[mh "Bladder Exstrophy"]
2	[mh "Epispadias"]
3	ex?troph*:ti,ab,kw
4	epispadias:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kw.
4	Epispadias.tw,kw.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp animals/ not humans/
7	5 not 6
8	limit 7 to yr="1969 -Current"
9	limit 8 to (english or german)

#	Suche
10	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
11	9 and 10

KSR:

#	Suche
1	"Epispadias"
2	ex?troph*
3	#1 or #2

Ingesamt wurden 15 systematische Reviews identifiziert (s. Abbildung 1: PRISMA Systematische Übersichtsarbeiten).

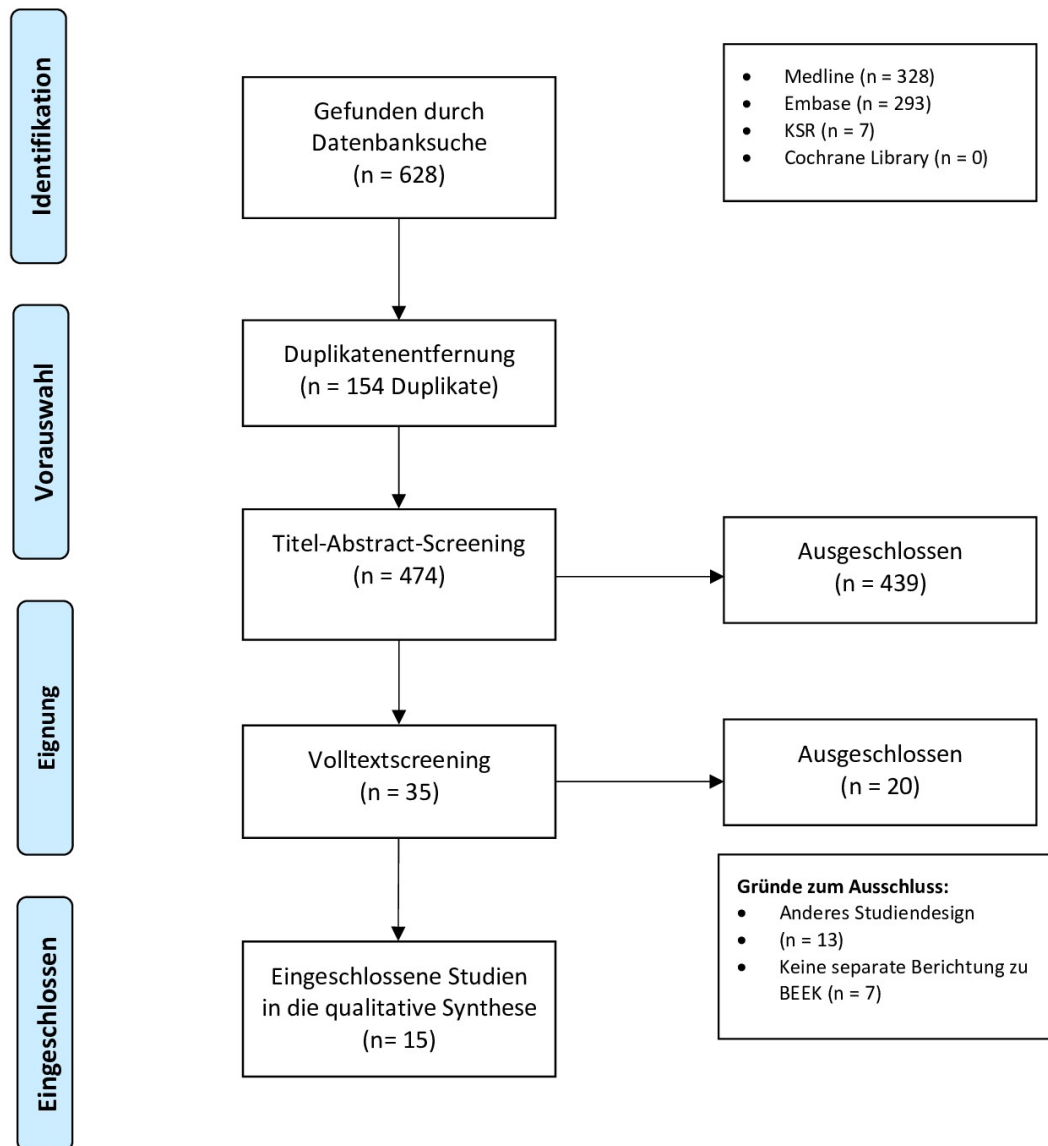


Abbildung 1: PRISMA Systematische Übersichtsarbeiten

5.1.2 Suche nach Primärstudien

Im zweiten Schritt erfolgte die Suche nach Primärstudien. Eingeschlossen wurden alle Publikationstypen (n>2) in deutscher und englischer Sprache ab 1969 ein. Durchsucht wurden die Cochrane Library für Trials (Suchstrategie wie in [Kapitel 5.1.1](#)), Embase und Medline. Die Auswahl der zu extrahierenden Treffer erfolgte in den Arbeitsgruppen (AGs) und durch UroEvidence. Die Extraktion der Daten in die Evidenztabelle erfolgte durch UroEvidence.

AG Epidemiologie

Für die Arbeitsgruppe Diagnostik wurde am 26.04.2022 die Primärliteratursuche für folgende Schlüsselfragen durchgeführt:

- Welche Risikofaktoren können die Entstehung eines BEEK begünstigen?
- Ist eine genetische Untersuchung gerechtfertigt?

Im Folgenden sind die Suchstrategien dargestellt:

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kw.
4	Epispadias.tw,kw.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Prevalence/
7	exp Epidemiology/
8	exp Risk Factors/
9	exp Chromosomes/
10	exp DNA Copy Number Variations/
11	exp Genes/
12	exp Genome-Wide Association Study/
13	exp Whole Exome Sequencing/
14	exp Exome/
15	prevalence.tw,kf.
16	epidemiolog*.tw,kf.
17	risk factor*.tw,kw
18	chromosom*.tw,kf.

#	Suche
19	(Copy Number Variation* or CNV).tw,kw.
20	(gene or genes or genetic or genome* or nongenetic or non-genetic).tw,kf.
21	(predispos* or familial or hereditary).tw,kf.
22	Disease causing variants.tw,kw.
23	(Genome-Wide Association Stud* or GWAS).tw,kw.
24	Exome.tw,kf.
25	(Vertebrate* adj2 model*).tw,kf.
26	exp Down Syndrome/
27	Down Syndrome.tw,kw.
28	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29	5 and 28
30	exp animals/ not humans/
31	29 not 30
32	limit 31 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA (Abbildung 2: PRISMA AG Epidemiologie) ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt.

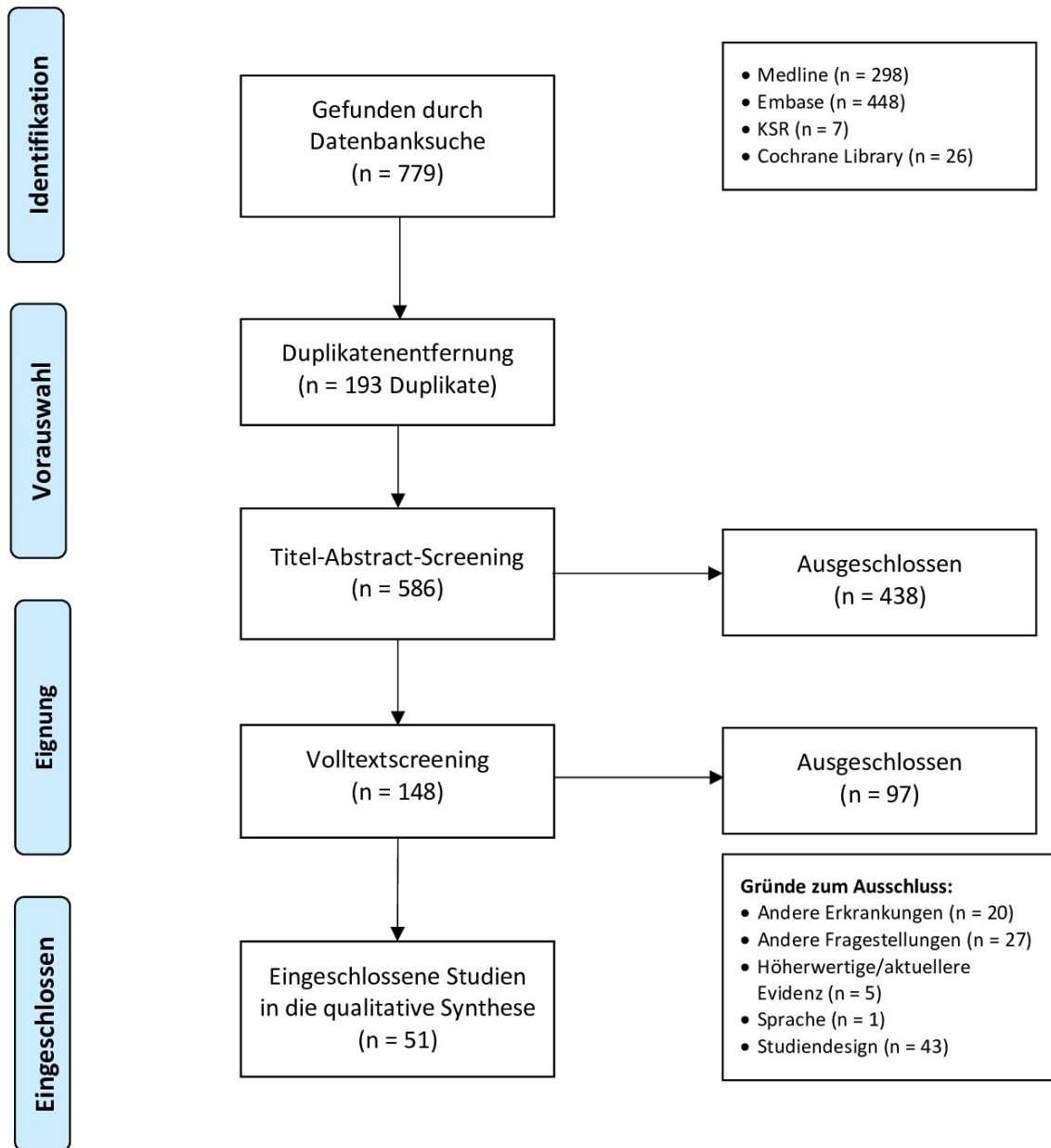


Abbildung 2: PRISMA AG Epidemiologie

AG Diagnostik

Für die Arbeitsgruppe Diagnostik wurde am 25.04.2022 die Primärliteratursuche für folgende Schlüsselfragen durchgeführt:

- Bringt ein zusätzliches MRT einen diagnostischen Zusatzgewinn?
- Ist eine elektive Kaiserschnittentbindung notwendig?
- Welche Untersuchungen sollten postnatal erfolgen?

Im Folgenden sind die Suchstrategien dargestellt:

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kw.
4	Epispadias.tw,kw.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Magnetic Resonance Imaging/
7	exp Prenatal Diagnosis/
8	exp Ultrasonography/
9	exp Delivery, Obstetric/
10	exp Cesarean Section/
11	(magnetic resonance imaging or MRI).tw,kw.
12	(prenatal adj2 counsel?ing).tw,kf.
13	(delivery or sectio* or c?esar#an or c?esar#en).tw,kf.
14	((neonatal* or neo-natal* or prenatal* or pre-natal* or postnatal* or post-natal*) and diagnos*).tw,kf.
15	(ultrasound* or ultrason*).tw,kw.
16	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17	5 and 16
18	exp animals/ not humans/
19	17 not 18
20	limit 19 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt (s. Abbildung 3).

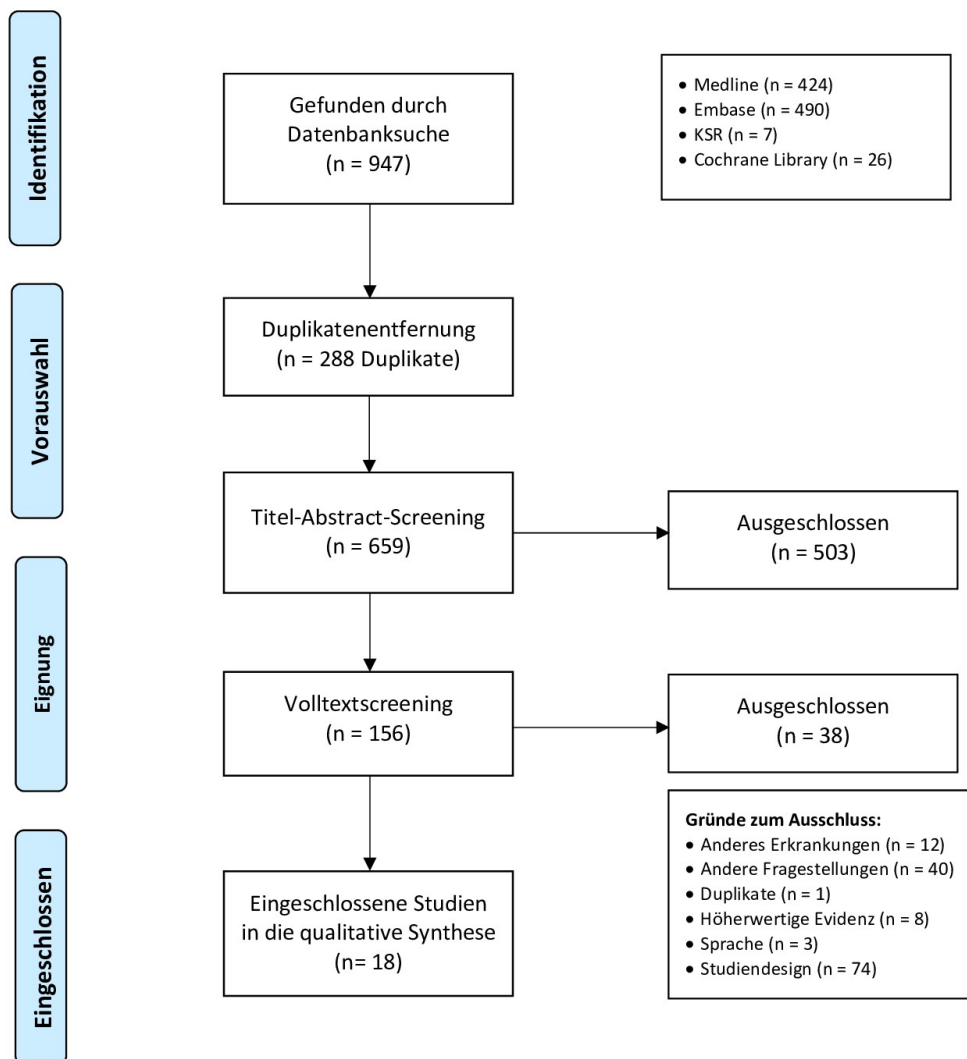


Abbildung 3: PRISMA AG Diagnostik

AG Therapie BEEK & AG Therapie Epispadie

Für die AG Therapie BEEK und die AG Therapie Epispadie wurde eine Hauptsuche am 08.08.2022 durchgeführt. Für diese wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst. Die Suche wurde ab 1986 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, RCTs, systematische Reviews und Metaanalysen. Aggregierte Evidenz wurde ausschließlich über die Datenbanken Cochrane Library und KSR Evidence nach der oben genannten Suchstrategie (s. 5.1.1) gesucht. Folgende Schlüsselfragen bildeten die Grundlage der Suchstrategie:

- Ist eine intra- und postoperative Regionalanästhesie sinnvoll?
- Welche Managementstrategien sind bei postoperativen Komplikationen zielführend?
- Ist ein Blasenverschluss in den ersten 48-72 Stunden notwendig?
- Ist eine operative Technik zur BEEK-Behandlung überlegen?

- Ist ein Beckenverschluss obligat?
- Ist die anzuwendende Technik eines Beckenverschlusses vom Alter abhängig?
- Wie sollte eine Genitalrekonstruktion in Abhängigkeit von Alter und Art des Defektes erfolgen?
- Welche Rekonstruktionen sind im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter zielführend?
- Welchen Einfluss hat die Rekonstruktionstechnik auf den oberen Harntrakt?

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 4: PRISMA AG Therapie Hauptsuche) dargestellt.

Embase (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kf.
4	Epispadias.tw,kf.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Anesthesia/
7	exp Pain Management/
8	(anesthesia or pain management or epidural catheter or analgesia).tw,kf.
9	(intraoperative* or postoperative* or post-operative* or perioperative* or peri-operative*).tw,kf.
10	exp Postoperative Complications/
11	exp Reconstructive Surgical Procedures/
12	exp Urologic Surgical Procedures/
13	exp Osteotomy/
14	exp Urinary Incontinence/
15	(closure and (initial or delayed)).tw,kf.

#	Suche
16	(staged adj2 (reconstructi* or repair*)).tw,kf.
17	((Surgical or surger* or bladder neck) and (procedure* or training* or reconstructi* or repair*)).tw,kf.
18	osteotom*.tw,kw.
19	(urogynecolog* or vaginoplast* or vulvoplast*).tw,kf.
20	urethral reconstruction*.tw,kw.
21	Mitchell*.tw,kf.
22	Cantwell-Ransley.tw,kf.
23	Kelly.tw,kf.
24	(continen* or incontinen* or voiding).tw,kw.
25	Penile length*.tw,kw.
26	6 or 7 or 8
27	9 and 26
28	9 or 10 or 27
29	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 28
30	5 and 29
31	exp animals/ not humans/
32	30 not 31
33	limit 32 to ((english or german) and yr="1986 -Current")
34	exp methodology/ or search*.tw. or review.pt.
35	33 not 34
36	limit 35 to (conference abstracts or "preprints (unpublished, non-peer reviewed)")
37	35 not 36
38	("case report" or ("two cases" or "three cases" or "four cases")).ti.

#	Suche
39	37 not 38

Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kf.
4	Epispadias.tw,kf.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Anesthesia/
7	exp Pain Management/
8	exp Analgesia/
9	(anesthesia or pain management or epidural catheter or analgesia).tw,kf.
10	(intraoperative* or postoperative* or post-operative* or perioperative* or perioperative*).tw,kf.
11	exp Postoperative Complications/
12	6 or 7 or 8 or 9
13	10 and 12
14	10 or 11 or 13
15	exp Reconstructive Surgical Procedures/
16	exp Urologic Surgical Procedures/
17	exp Osteotomy/
18	exp Urinary Incontinence/
19	(closure and (initial or delayed)).tw,kf.
20	(staged adj2 (reconstructi* or repair*)).tw,kf.

#	Suche
21	((Surgical or surger* or bladder neck) and (procedure* or training* or reconstructi* or repair*)).tw,kf.
22	osteotom*.tw,kw.
23	(urogynecolog* or vaginoplast* or vulvoplast*).tw,kf.
24	urethral reconstruction*.tw,kw.
25	Mitchell*.tw,kf.
26	Cantwell-Ransley.tw,kf.
27	Kelly.tw,kf.
28	(continen* or incontinen* or voiding).tw,kw.
29	Penile length*.tw,kw.
30	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31	5 and 30
32	exp animals/ not humans/
33	31 not 32
34	limit 33 to (yr="1986 -Current" and (english or german))
35	exp methodology/ or search*.tw. or review.pt.
36	34 not 35
37	limit 36 to (comment or editorial or letter)
38	36 not 37
39	("case report" or ("two cases" or "three cases" or "four cases")).ti.
40	38 not 39

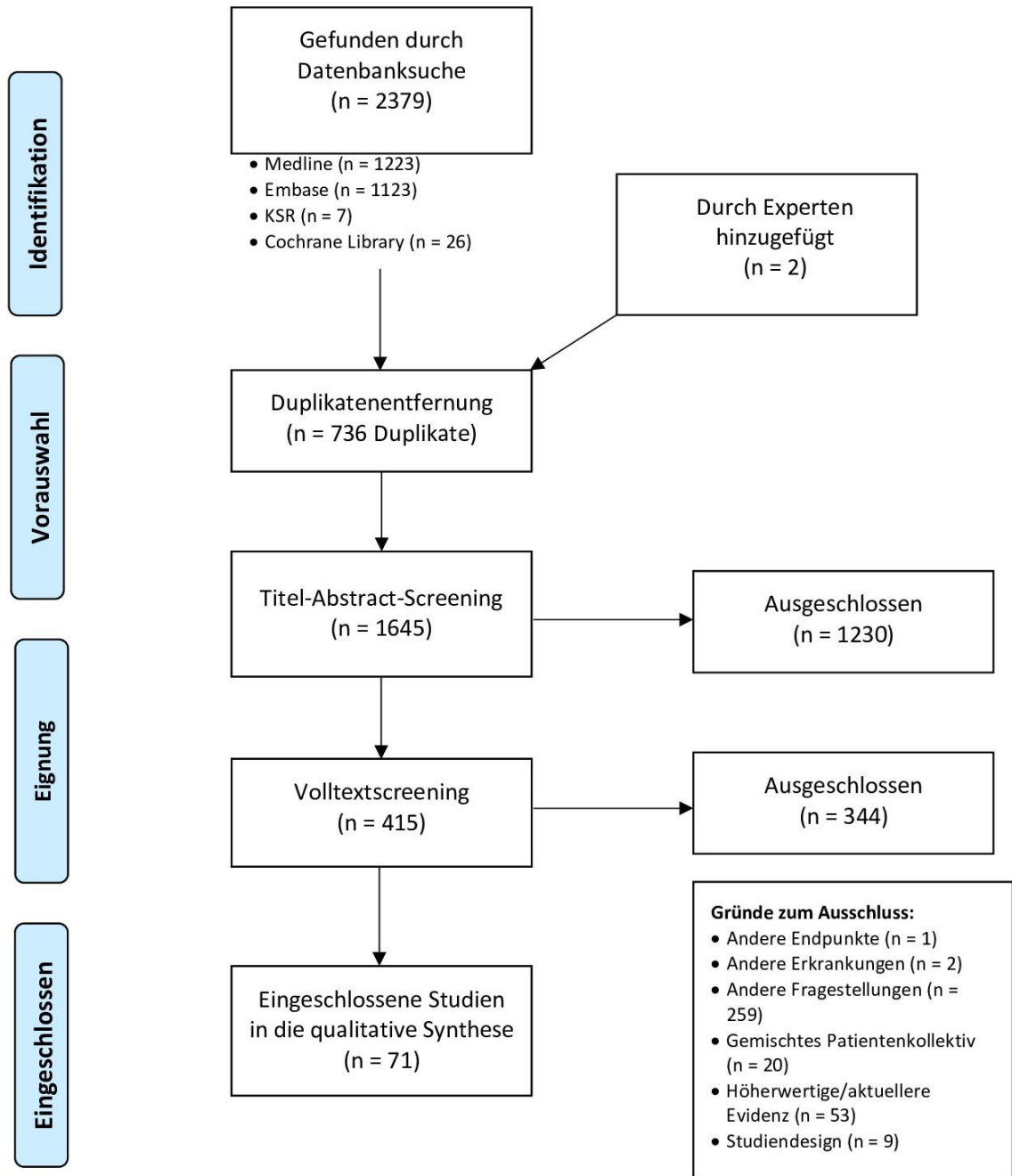


Abbildung 4: PRISMA AG Therapie Hauptsuche

Für die beiden Therapie-AGs wurden weiterhin drei spezifische Primärliteratursuche durchgeführt.

Am 22.08.2022 wurde nach folgender Fragestellung gesucht:

- Ist eine latexfreie Behandlung hinsichtlich unerkannter Allergien gerechtfertigt?

Im Folgenden ist die Suchstrategien dargestellt:

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kw.
4	Epispadias.tw,kw.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	latex.kf,tw.
7	exp Latex/
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp animals/ not humans/
11	9 not 10
12	limit 11 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA (Abbildung 5: PRISMA AG Therapie Latex) ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt.

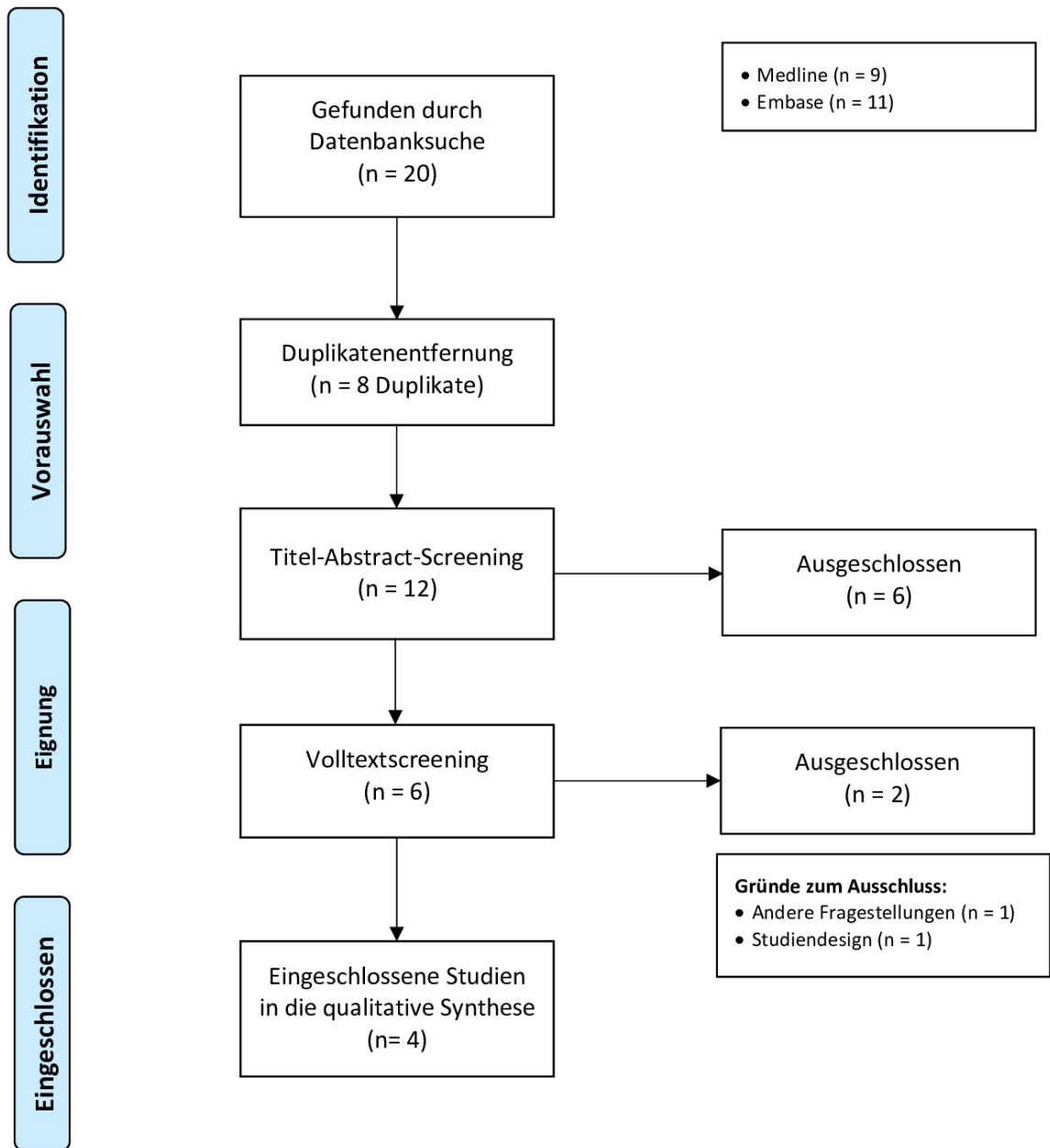


Abbildung 5: PRISMA AG Therapie Latex

Am 09.09.2022 wurde nach folgender Fragestellung gesucht:

- Unterscheidet sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei den Ekstrophievarianten im Vergleich zur klassischen Ekstrophie?

Im Folgenden ist die Suchstrategien dargestellt:

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	pseudo-ex?trophy.tw,kw.
2	Pseudoex?trophy.tw,kw.
3	duplicate ex?trophy.tw,kw.
4	duplicate bladder ex?trophy.tw,kw.
5	Ex?trophy variant*.tw,kw.
6	Ex?trophy-Epispadias Complex Variant*.tw,kw.
7	covered ex?trophy.tw,kw.
8	covered bladder ex?trophy.tw,kw.
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10	vesical fissure.tw,kf.
11	vesical fistula.tw,kf.
12	inferior fistula.tw,kf.
13	inferior fissure.tw,kf.
14	10 or 11 or 12 or 13
15	bladder.tw,kf.
16	exp Urinary Bladder/
17	15 or 16
18	14 and 17
19	9 or 18
20	exp animals/ not humans/
21	19 not 20
22	limit 21 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt.

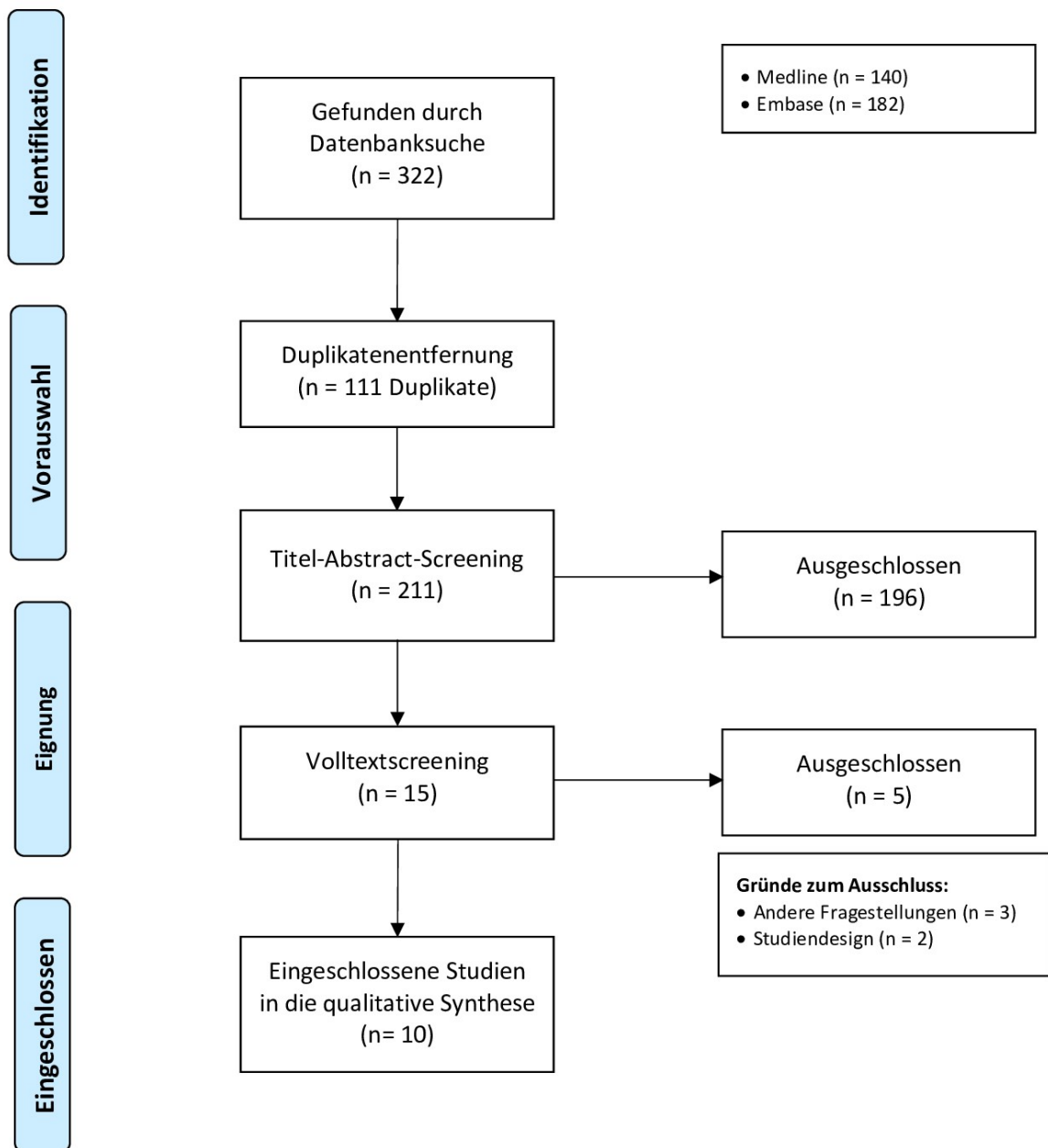


Abbildung 6: PRISMA AG Therapie BEEK-Varianten

Für die Fragen zur isolierten Epispadie wurden die Einschlusskriterien leicht verändert. Hier wurden Fallserien mit weniger als fünf Patient*innen nicht berücksichtigt. Die Suchen zur isolierten Epispadie erfolgten am 01.06.2022. Die Schlüsselfragen lauteten wie folgt:

- Was ist das ideale Alter für die operative Korrektur der isolierten Epispadie?
- Wann ist eine operative Intervention zur Kontinenz bei isolierter Epispadie indiziert?

Im Folgenden sind die Suchstrategien dargestellt:

Cochrane Library (Trials):

#	Suche
1	epispadias:ti,ab,kw
2	[mh "Epispadias"]
3	#1 or #2

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	Epispadias.tw,kf.
2	exp Epispadias/
3	1 or 2
4	isolated.tw,kf.
5	3 and 4
6	exp animals/ not humans/
7	5 not 6
8	limit 7 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA (Abbildung 7: PRISMA AG Therapie isolierte Epispadie) ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt.

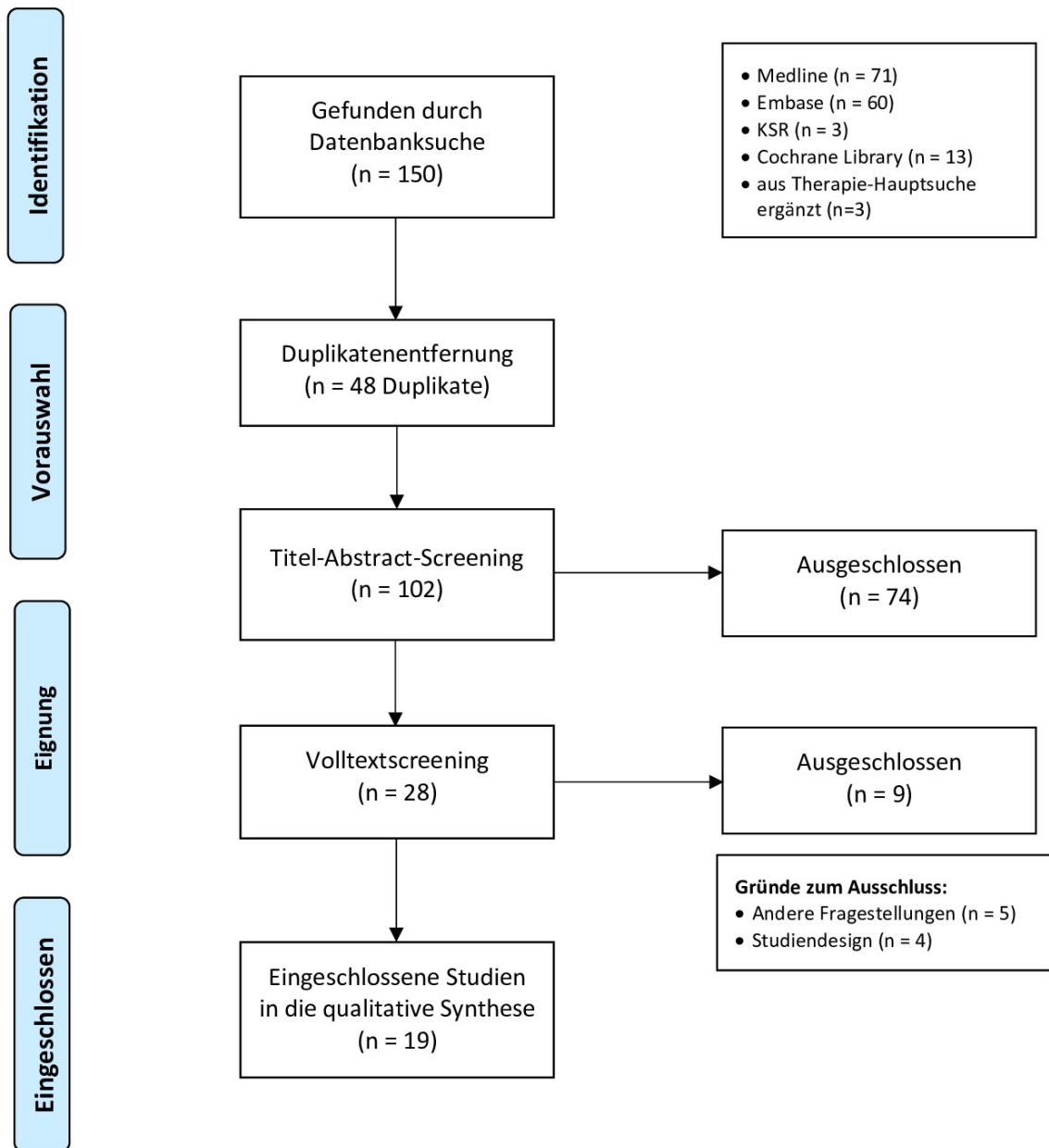


Abbildung 7: PRISMA AG Therapie isolierte Epispadie

AG Nachsorge

Für die AG Diagnostik wurde am 09.05.2022 die Primärliteratursuche für folgende Schlüsselfragen durchgeführt:

- Was sollte eine geschlechtsspezifische Nachsorge beinhalten?
- Hat die Rekonstruktionsmethode Auswirkungen auf die psychosexuelle Entwicklung/Fertilität/Geburt?

Im Folgenden sind die Suchstrategien dargestellt:

Embase & Medline (via OVID):

#	Suche
1	exp Bladder Exstrophy/
2	exp Epispadias/
3	ex?troph*.tw,kw.
4	Epispadias.tw,kw.
5	1 or 2 or 3 or 4
6	exp Sexuality/
7	exp Fertilization/
8	exp Fertility/
9	exp Pregnancy/
10	exp Delivery, Obstetric/
11	exp Cesarean Section/
12	exp Psychosexual Development/
13	exp Puberty/
14	exp Sexual Behavior/
15	exp infertility/
16	exp Sexual Dysfunction, Physiological/
17	Sexual*.tw,kf.
18	sex Behavior.tw,kw.
19	(Pregnan* or Gestation).tw,kw.
20	(fertili* or infertili*).tw,kw.
21	(delivery or sectio* or c?esar#an or c?esar#en).tw,kf.
22	((Psychosexual or pubertal or sexual) adj1 development*).tw,kw.
23	pubert*.tw,kw.

#	Suche
24	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25	exp Reconstructive Surgical Procedures/
26	exp Osteotomy/
27	(closure and (initial or delayed or bladder neck)).tw,kf.
28	urinary diversion.tw,kw.
29	((Surgical or surger* or staged or abdominal wall or primary) and (procedure* or bladder neck or training* or reconstructi* or repair*)).tw,kf.
30	osteotom*.tw,kw.
31	(urogynecolog* or vaginoplast* or vulvoplast*).tw,kf.
32	exp Pregnancy Complications/
33	exp Pregnancy Outcome/
34	(Pregnancy and (Complication* or Outcome*)).tw,kf.
35	exp Urologic Surgical Procedures/
36	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37	exp "Quality of Life"/
38	(quality of life or QoL).tw,kf.
39	exp Urinary Incontinence/
40	(continen* or incontinen* or voiding).tw,kw.
41	exp Follow-Up Studies/
42	((long term or longterm) adj2 (outcome* or follow-up or followup or result* or complication* or effect* or consequence*)).tw,kf.
43	exp Treatment Outcome/
44	exp Patient Satisfaction/
45	(satisfaction or well-beeing).tw,kf.

#	Suche
46	((Treatment or patient reported) adj1 (Outcome* or impact*)).tw,kw.
47	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	exp Penile Erection/
49	exp Ejaculation/
50	exp Gender Identity/
51	((genital or peni*) and (function* or deviation*)).tw,kf.
52	((gender or sex) adj1 (specific or associated or identity or role)).tw,kf.
53	exp Neoplasms/
54	(cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumo?r*).tw,kf.
55	malignanc*.tw,kf.
56	reflux.tw,kf.
57	exp Renal Insufficiency, Chronic/
58	((renal or kidney) adj2 (disease* or Insufficienc* or failure*)).tw,kf.
59	48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
60	24 and 36
61	5 and 24 and 36
62	59 or 24
63	47 and 62
64	5 and 47 and 62
65	61 or 64
66	exp animals/ not humans/
67	65 not 66
68	limit 67 to (yr="1969 -Current" and (english or german))

Im PRISMA (Abbildung 8: PRISMA AG Nachsorge) ist die Auswahl der Literatur zu den Fragestellungen dargestellt.

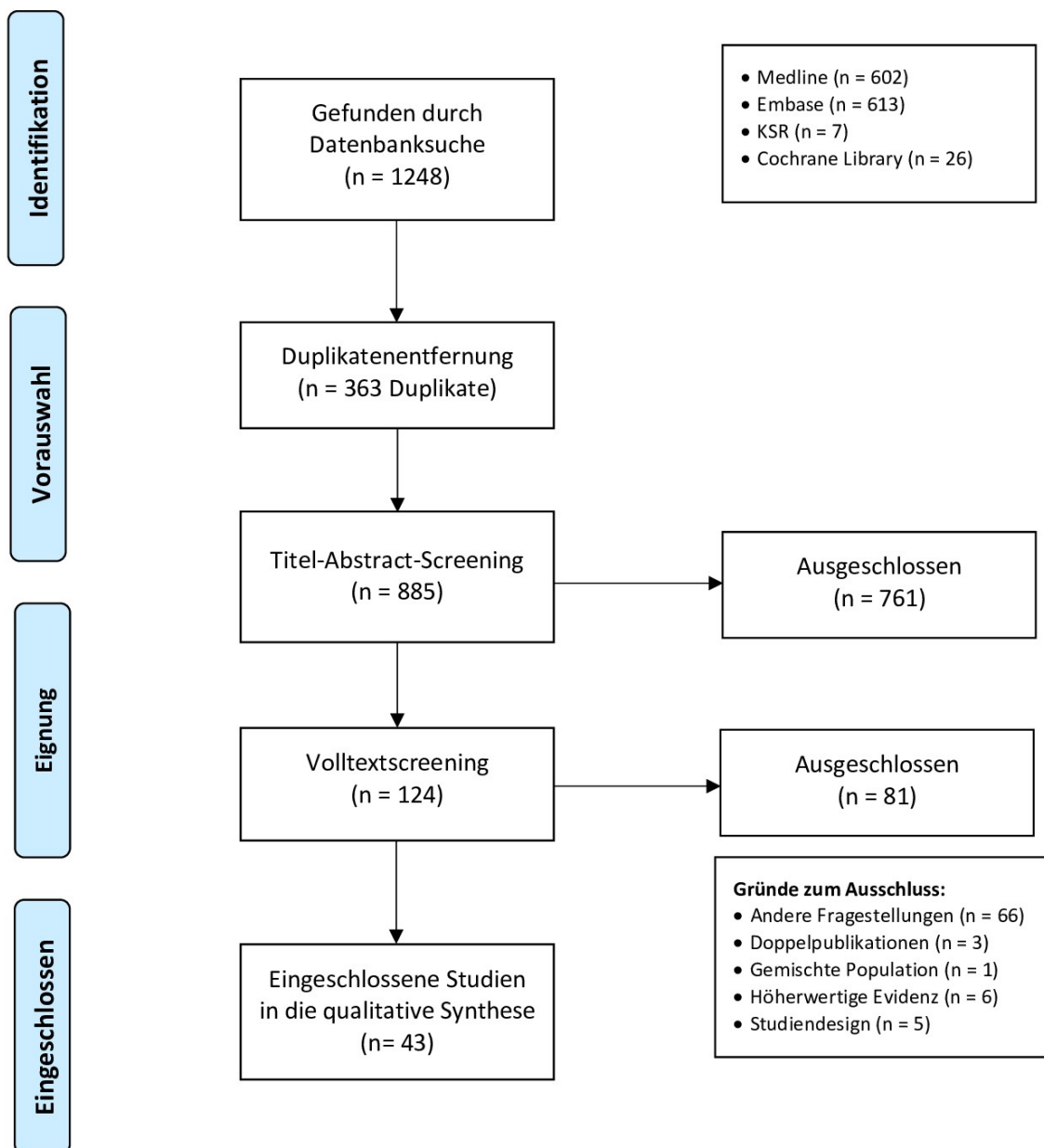


Abbildung 8: PRISMA AG Nachsorge

5.1.3 Bewertung des Risikos für Bias

Für die Bewertung des Risikos für Bias wurde für randomisierte kontrollierte Studien das Cochrane Risk of Bias tool [1], für Diagnosestudien das QUADAS-2-Tool [2], für Querschnittstudien ein Prävalenz- und Inzidenztool von Loney et al. [3] sowie für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien die Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) [4] verwendet. Für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde die Bewertung mit Hilfe des ROBIS-Tools [5] vorgenommen.

Für Fallserien wurde von UroEvidence ein eigenes Instrument entwickelt, welches an die Publikation von Guo et al. (2016) angelehnt ist und sich bereits in weiteren Leitlinienprojekten der DGU bewährt hat [6].

Das Instrument besteht aus den sieben Domänen „Studienziel“, „Studiendesign“, „Studienpopulation“, „Interventionen und Co-Interventionen“, „Endpunkte“, „Ergebnisse und Schlussfolgerungen“ sowie „Interessenkonflikte und Finanzierung“ mit zehn Fragestellungen. Insgesamt beinhaltet es 30 Items.

Für die Bewertung der Antwortmöglichkeiten wird folgendes Schema empfohlen:

- 2 Punkte für jede „ja“-Antwort
- 1 Punkt für jede „teilweise“-Antwort
- 0 Punkte für jede „nein“- oder „unklar“-Antwort

Insgesamt können maximal 20 Punkte erzielt werden. Ein Schwellenwert, welcher eine Bewertung zwischen hohem und niedrigem Risiko vornimmt, wurde nicht ermittelt.

Tabelle 5: Bewertungsinstrumente

Studiendesign	Instrument	Quelle
Diagnostische Studien	QUADAS-2-Tool	Whiting et al. 2011
Fall-Kontroll-Studien	NOS	Wells et al.
Fallserien	UroEvidence Tool	Guo et al. 2016
Kohortenstudien	NOS	Wells et al.
Querschnittstudien	Inzidenz-/Prävalenztool	Loney et al. 1998
Randomisierte kontrollierte Studien	RoB Tool Cochrane	Higgins et al. 2011
Systematische Reviews und Metaanalysen	ROBIS-Tool	Whiting et al. 2016

5.1.4 Suche in klinischen Studienregistern

Zur Identifikation von unveröffentlichten, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse, erfolgte am 26.01.2022 eine Suche in den klinischen Trialregistern <https://clinicaltrials.gov> und <https://trialssearch.who.int/>. Als Suchbegriffe wurden „Bladder exstrophy“ und „Epispadias“ verwendet. Hierbei konnten 16 relevante Ergebnisse identifiziert werden. Eine Übersicht der laufenden und abgeschlossenen Studien findet sich im Evidenztabellendokument.

5.2 Schema der Evidenzklassifikation

Es erfolgte eine Einordnung bezüglich des Evidenzlevels aller eingeschlossenen Referenzen nach den Evidenzleveln des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 [7]. In der Bezeichnung des Evidenzlevels der Empfehlungen und Statements wurde das jeweils höchste Evidenzlevel ausgewählt, auch wenn im Hintergrundtext mehrere Quellen mit unterschiedlichen Evidenzleveln zitiert wurden. Auf eine Abwertung des Evidenzlevels aufgrund der Studienqualität, Ungenauigkeit, einem indirekten Bezug auf die Schlüsselfrage, sehr kleiner absoluter Effektstärke oder bei inkonsistenten Studien wurde verzichtet. Für eine bessere Einordnung der Evidenz wurde neben den methodischen Bemerkungen in den Evidenztabelle, eine numerische Bewertung des Risikos für Bias ausgewiesen. Hierbei gilt: Umso kleiner die Zahl, umso höher das Risiko für Bias.

Empfehlungen und Statements werden nur als evidenzbasiert bezeichnet, wenn diese anhand einer Schlüsselfrage systematisch gesucht wurden. Alle anderen Empfehlungen und Statements sind als konsensbasiert einzustufen, auch wenn Literatur in den Hintergrundtexten aufgeführt ist.

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford 2011 (deutsche Übersetzung durch UroEvidence) (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011)

Frage	Schritt 1 (Evidenzgrad 1*)	Schritt 2 (Evidenzgrad 2*)	Schritt 3 (Evidenzgrad 3*)	Schritt 4 (Evidenzgrad 4*)	Schritt 5 (Evidenzgrad 5*)
Wie häufig ist das Problem?	Lokale und aktuelle Stichprobenerhebung (oder Volkszählung)	Systematischer Review von Erhebungen, die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale nicht-zufällige Stichprobe**	Fallserien**	Nicht anwendbar
Ist der Diagnose- oder Überwachungstest genau? (Diagnose)	Systematischer Review von Querschnittstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwenden und verblindet durchgeführt wurden	Individuelle Querschnittstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwenden und verblindet durchgeführt wurden	Nicht-konsequente Studien oder Studien ohne konsequent angewandten Referenzstandard**	Fallserien oder schlechte und nicht-unabhängige Referenzstandards	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was passiert, wenn wir keine Therapie anbieten/hinzufügen? (Prognose)	Systematischer Review von frühzeitig beginnenden Kohortenstudien	Frühzeitig beginnende Kohortenstudie	Kohortenstudie oder Kontrollarm eines RCTs	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder prognostische Kohorten-	Nicht anwendbar

Frage	Schritt 1 (Evidenzgrad 1*)	Schritt 2 (Evidenzgrad 2*)	Schritt 3 (Evidenzgrad 3*)	Schritt 4 (Evidenzgrad 4*)	Schritt 5 (Evidenzgrad 5*)
				studien von schlechter Qualität**	
Hilft diese Intervention? (Nutzen einer Behandlung)	Systematischer Review von RCTs oder "N-of-1"-Studien	RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was sind <u>häufige</u> Nachteile der Behandlung?	Systematischer Review von RCTs oder genesteten Fall-Kontroll-Studien, "N-of-1"-Studie mit Patient aus Zielpopulation oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekt	Individuelle RCTs oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudien mit dramatischen Effekten	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie mit ausreichend großer Stichprobe und ausreichend langer Nachbeobachtung	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was sind <u>seltene</u> Nachteile der Behandlung?	Systematischer Review von RCTs oder "N-of-1"-Studien	RCTs oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudien mit dramatischen Effekten			
Ist ein frühes Erkennen lohnenswert? (Screening)	Systematischer Review von RCTs	RCT	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen

* Evidenzgrad kann aufgrund der Studienqualität, Ungenauigkeit, einem indirekten Bezug auf die Schlüsselfrage, sehr kleiner absoluter Effektstärke oder bei inkonsistenten Studien herabgesetzt oder bei großer oder sehr großer Effektgröße heraufgesetzt werden

** Systematische Reviews sind im Allgemeinen einer Einzelstudie gegenüber zu bevorzugen.

Übersetzung angelehnt an [8]

5.3 Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.3.1 Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 7: Verwendete Empfehlungsgrade aus dem Regelwerk der AWMF), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 7: Verwendete Empfehlungsgrade aus dem Regelwerk der AWMF 2020

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung	kann erwogen werden/ kann verzichtet werden

5.3.2 Festlegung des Empfehlungsgrades Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen/ Statements

Die Empfehlungen und Statements der Leitlinie wurden von den einzelnen AGs ausgearbeitet und anschließend der gesamten Leitliniengruppe vorgelegt und von dieser konsentiert.

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs führt in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“)).

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

5.3.3 Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Für die Verabschiedung von Empfehlungen galten die Konsensregeln gemäß AWMF-Regelwerk [9].

Insgesamt wurden von den AGs 134 Empfehlungen und Statements formuliert. 93 Empfehlungen und Statements wurden in einem zweiphasigen Abstimmungsverfahren strukturiert konsentiert. Das heißt, es wurde über diese Empfehlungen und Statements vor der Konsensuskonferenz via Vorabstimmung votiert. Diese Vorabstimmung hatte zum Ziel, die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Grundsätzlich wurden mit starkem Konsens (>95 %) angenommene Empfehlungen/Statements ohne relevante inhaltliche Kommentare als verabschiedet gewertet. Erreichten die Empfehlungen und Statements einen ≤ 95 %-igen Konsens, so wurden sie mit den 41 nicht-vorabgestimmten Empfehlungen und Statements in der zweitägigen Konsensuskonferenz am 05. und 06. Mai 2023 erneut abgestimmt. Die Konsensuskonferenz wurde durch Frau Dr. Nothacker von der AWMF moderiert. Alle Verfahren der Konsensusfindung folgen dem AWMF-Regelwerk [9] gemäß dem Verfahren einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem National Institute of Health-Typ:

- Vorstellung des Kapitels und der Empfehlungen durch die AG-Leiter
- gegebenenfalls inhaltliche Klärung und Aufnahme von Änderungsvorschlägen
- Abstimmung aller Vorschläge
- falls kein Konsens > 75 % erzielt wurde, erneute Diskussion und Abstimmung.

Abstimmungsberechtigt waren die jeweiligen Mandatsträger (in ihrer Abwesenheit der jeweilige Stellvertreter bzw. ein Mandatsträger mit Stimmrechtsübertragung) der Fachgesellschaften und Arbeitskreise, die Leitlinienkoordinatorin und die Patientenvertreterin. Insgesamt waren 12 Stimmberechtigte anwesend. Von der Abstimmung ausgeschlossen waren die Methodiker*innen von UroEvidence und der AWMF. Für die Abstimmung wurde das Konferenztool für Abstimmungen von Vevox (<https://www.vevox.com/>) genutzt.

131 Empfehlungen und Statements konnten im starken Konsens verabschiedet werden. Sonder- oder Minderheitsvoten als Lösung für Meinungsverschiedenheiten zu bilden, war nicht erforderlich. Eine Empfehlung musste zurückgestellt werden, da eine inhaltliche Prüfung im Rahmen der Konsensuskonferenz nicht möglich war. Diese wurde im Oktober/November 2023 ebenfalls mit starkem Konsens konsentiert. Insgesamt wurden somit 132 Empfehlungen verabschiedet. Von diesen waren 67 evidenzbasiert.

Tabelle 8: Festlegung hinsichtlich der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

6. Reviewverfahren und Verabschiedung

Diese Leitlinie sowie der Leitlinienreport, das Evidenztabellendokument und die Patientenleitlinie wurden nach Fertigstellung im Vier-Augen-Prinzip von Mitarbeitenden des AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement abschließend auf formale Erfüllung der Kriterien für S3-Leitlinien nach AWMF-Regelwerk [9] begutachtet.

Die Konsultationsphase dauert vier Wochen und endete am 12.03.2024. Redaktionelle Änderungen bezüglich Rechtschreibung, Grammatik und Nummerierungen wurden in der Leitlinie eingearbeitet. Die inhaltlichen Kommentare sowie der Umgang der Leitliniengruppe mit diesen sind in Tabelle 9: Inhaltliche Kommentare der Konsultationsphase dargestellt.

Abschließend wurde die finale Version der Leitlinie im Mai 2024 durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

7. Faktoren für die Qualitätssicherung

Protektive Faktoren um das Risiko auf Verzerrung dieser Leitlinie zu senken waren folgende:

- Systematische Recherche zu vorab formulierten Schlüsselfragen
- Auswahl der identifizierten Literatur durch eine/n Mediziner*in und eine Methodikerin
- Erhebung des Risikos für Bias und Klassifikation des Levels of Evidence
- Strukturierte Konsensusfindung mit externer und unabhängiger Moderation
- Externe Begutachtung in der Konsultationsphase durch Fachinteressierte und die Methodikerinnen der AWMF

Tabelle 9: Inhaltliche Kommentare der Konsultationsphase

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Umsetzung
Allgemein		I did not see clearly a paragraph on transition but I might have overlooked it.		Zu Beginn des Langzeitoutcome-Kapitels wurde ein entsprechender Text ergänzt (S. 126 f.).
Allgemein	Mutter und Kind (S. 25) Mutter und Kind (S. 28) Mutter und Kind (S. 41)	Auf der anderen Seite wird immer von "Mutter und Kind" geredet, da gehört heute aber auch "Vater und Kind" dazu.		Der Begriff „Mutter und Kind“ wurde entsprechend erweitert. Auf elternzentriertes Bonding, oder Bonding mit der, die werdende Mutter begleitende Person wurde explizit hingewiesen. Entsprechende Literatur wurde ergänzend auf S. 28 eingefügt.
4.3/ S. 23	Bei der Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden.	Bei der freiwilligen Wahrnehmung des Iib-Screenings durch die Schwangere im II. Trimenon und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden. Eine Bilddokumentation bei	Nach Mutterschaftsrichtlinie ist die Inanspruchnahme des Iib-Screenings nicht obligat sondern auf Wunsch (informierte Entscheidung). In dem Routine Ultraschall zwischen 18+0 und 21+6 SSW ist im Iia-Screening die Darstellbarkeit der Harnblase nicht integriert. Daher ist diese Präzisierung notwendig. Weiterhin sieht	Im Hintergrundtext wurde folgender Absatz ergänzt: <i>Die aktuelle Ultraschallvereinbarung im Iib-Screening sieht die Bilddokumentation unauffälliger Befunde nicht vor, wohl aber die schriftliche Dokumentation. Eine Bilddokumentation ist lediglich bei auffälligen Befunden vorgesehen.</i>

		unauffälliger fetaler Blase ist nicht notwendig.	die aktuelle Ultraschallvereinbarung im Iib-Screening die Bilddokumentation unauffälliger Befunde nicht vor, wohl aber die schriftliche Dokumentation. Eine Bilddokumentation ist lediglich bei auffälligen Befunden vorgesehen.	
4.4/ S. 23	Ist bei der Routine-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon eine fetale Blasenfüllung nicht darstellbar, soll eine kurzfristige Kontrolluntersuchung durch eine*n DEGUM II/III-Ultraschaller*in durchgeführt werden.	Ist bei der Routine-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon eine fetale Blasenfüllung nicht darstellbar, soll eine kurzfristige Kontrolluntersuchung durch eine*n besonders qualifizierte Ultraschaller*in durchgeführt werden.	DEGUM-Stufen oder Qualifikationen sind willkürlich festgelegte Qualifikationsnormen durch die DEGUM und finden sich weder im KV-System noch im ÄK-System so wieder. Hier werden die Qualifikationen entweder durch Zeugnisse bescheinigt oder Fähigkeiten und Fertigkeiten durch Prüfungen unter den entsprechenden Voraussetzungen bei der zuständigen Ärztekammer erworben (Schwerpunkt	In der Empfehlung wurde folgende redaktionelle Ergänzung vorgenommen: <i>„/geeignet fortgebildete Ultraschaller*in“</i> Im Hintergrundtext wurde folgende Passage ergänzt: <i>Wichtig ist festzustellen, dass DEGUM-Stufen oder Qualifikationen durch die DEGUM festgelegte Qualifikationsnormen sind, welche durch Zeugnisse bescheinigt sind oder als Fähigkeiten und Fertigkeiten durch Prüfungen unter den entsprechenden Voraussetzungen bei der zuständigen Ärztekammer erworben wurden. Auch ohne eine erworbene DEGUM-Stufe kann somit ein/eine</i>

			Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin)	<i>Pränataldiagnostiker*in mit entsprechenden Zeugnissen und Weiterbildung die Blasendarstellung vornehmen.</i>
Seite 25	Die fetale Harnblase ist in aller Regel ab der 11. SSW darstellbar. Während die Darstellung der fetalen Harnblase beim Routine-Ultraschallscreening nicht gefordert ist,	Die fetale Harnblase ist in aller Regel ab der 11. SSW darstellbar. Während die Darstellung der fetalen Harnblase beim Routine-Ultraschallscreening nach der Mutterschaftsrichtlinie im ersten Trimenon nicht gefordert ist,	Präzisierung, da die Darstellbarkeit im Routine-Ultraschallscreening, bei freiwilliger Inanspruchnahme des Iib-Teiles sehr wohl gefordert ist.	Der Formulierungsvorschlag wurde im Hintergrundtext übernommen.
Seite 25	Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien [73] und nach den Empfehlungen der DEGUM zur Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon [75, 76] soll sowohl bei der Routine- als auch bei der spezialisierten Ultraschalluntersuchung	Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien [73] und nach den Empfehlungen der DEGUM zur Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon [75, 76] soll sowohl bei der Routine- als auch bei der spezialisierten Ultraschalluntersuchung	S. o. und Mutterschaftsrichtlinie	Der Textvorschlag wurde modifiziert im Hintergrundtext aufgenommen: <i>Hierbei ist zu beachten, dass das Iib-Screening freiwillig ist (Recht auf Nichtwissen) und die Darstellung der Harnblase im Iia-Screening nicht inkludiert ist.</i>

	die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden.	die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden. Sofern die Schwangere bei der Routine Untersuchung das IIb-Screening wahrnimmt, da die Inanspruchnahme des IIb-Screenings freiwillig ist und das IIa-Screening die Darstellbarkeit der Harnblase nicht inkludiert.		
Seite 25	Ist eine Blasendarstellung innerhalb von 30-60 min nicht möglich, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine urogenitale Fehlbildung vorliegt, weshalb kurzfristige Kontrollen, am besten in einem Zentrum für Pränataldiagnostik oder bei einer versierten DEGUM II/III-Pränataldiagnostiker*in erfolgen sollen [72,	Ist eine Blasendarstellung innerhalb von 30-60 min nicht möglich, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine urogenitale Fehlbildung vorliegt, weshalb kurzfristige Kontrollen, am besten in einer Einrichtung, spezialisiert für Pränataldiagnostik erfolgen sollen [72, 77, 78].	Zentrum bedeutet unerschwinglich am oder im Krankenhaus. Die meisten Einrichtungen, die auf Pränataldiagnostik spezialisiert sind finden sich jedoch rein im ambulanten Sektor. Die Spezialisierung nach DEGUM ist nicht die einzige Qualifikation zum Nachweis von besonderen Fähigkeiten und Fertigkeiten im pränatalen Ultraschall. Hier finden sich vergleichbare	Im Hintergrundtext wurde Zentrum mit „/einer Einrichtung“ ergänzt.

	77, 78].		Qualifikationen im KV-Bereich durch Zeugnisse erworben oder im ÄK-Bereich durch die Prüfung zur Speziellen Geburtshilfe und Pränatalmedizin. Siehe auch Begründung zu oben.	
S. 27	e-UROGEN	ERN eUROGEN	Oomen 2022 EUR UROL 2022	redaktionell Änderung in der gesamten Leitlinie umgesetzt
Kapitel 5		Gestolpert bin ich darüber, dass in Kap. 5 (Peer group, Betroffenenverein) nur ein Merksatz vorhanden ist, und der empfiehlt, diese Selbsthilfegruppe bei Forschungsvorhaben einzubeziehen. Gibt es wirklich keinen anderen Wert dieser Gruppe im Rahmen der Leitlinie?		Die weiteren Aufgaben und wichtigen Aktivitäten der Selbsthilfegruppen sind in den Hintergrundtexten ausführlich erläutert (z. B. Hintergrundinformationen 5.1).
5/ S. 29f.		andere Selbsthilfegruppen je nach Begleitfehlbildung erwähnen, u.a. SoMA e.V. bei Kloakenekstrophie	Kloakenekstrophie wird mehrmals in der Leitlinie erwähnt und wegen weiterer Komorbiditäten, die in der SoMA vermehrt vorkommen, ist sie eine	Auf Seite 30 wurde eingefügt: <i>Weitere Hilfestellung können auch, je nach Begleitfehlbildung, weitere Selbsthilfegruppen in Deutschland oder dem angrenzenden Ausland geben, wie die SOMA e.V. (<a 879="" 891="" 899"="" 917="" data-label="Page-Footer" href="https://www.soma-</i></td> </tr> </table> </div> <div data-bbox=">48</i>

			weitere mögliche Anlaufstelle für Betroffene und Fachpersonal.	<i>ev.de/) und die Selbsthilfegruppe Kloakenekstrophie (https://www.kloakenekstrophie.org/).</i>
S. 51	8.6 Urodynamisch..	und miction cystographic		Der Hinweis wurde im Hintergrundtext eingearbeitet und ein Verweis auf das entsprechende Kapitel eingefügt: <i>Zudem sind zusätzlich zur urodynamischen Abklärung der Blasenfunktion auch eine nicht-invasive Urodynamik und je nach klinischer Symptomatik eine Miktionszysturethrographie zu überlegen (siehe Kapitel 8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte).</i>
S. 53	8.10 Antirefluxplastic	als kein Harnabflussstoring vorliegt		Inhaltlich ist eine Harntransportstörung nach dem Primärverschluss mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen dilatierenden Reflux zurückzuführen. Bei klinischer Symptomatik ist eine UCN notwendig. Dies wird durch die aufgeführte Literatur von Tourchi et al. und Braga et al. belegt.
8.1.1/ S. 55		Bei fehlendem Blasengewebe ist die Anlage einer Neoblase notwendig.	Eine Neoblase wurde nicht erwähnt.	Die Leitlinie bezieht sich auf eine klassische Blasenekstrophie. Blasengewebe ist immer vorhanden, weshalb hier eine Neoblase nicht erwähnt wurde. Bei sehr kleinen Blase kann ein

				Stück Ileum zum Gelingen des Primärverschlusses beitragen (siehe 8.1.2 Hintergrundtext und Literatur 181).
12.1/ S. 130		Bei einer Blasenaugmentation besteht die Gefahr einer Metabolische Azidose und bedarf deswegen der regelmäßigen Kontrolle des Base excess.	Die metabolische Azidose wurde nicht erwähnt.	<p>Ein Abschnitt wurde hierzu auf S. 133 ergänzt:</p> <p>Mögliche Komplikationen nach Blasenaugmentation oder Harnableitung</p> <p><i>Vor allem in kontinenten Reservoirs aber auch inkontinenten Ableitungen kann es zu ableitungsspezifischen Komplikationen kommen. Diese Komplikationen werden in der Leitlinie bewusst nicht dargestellt. Neben den operativen Komplikationen sind auch metabolische Komplikationen/Konsequenzen nach Inkorporation von Darmsegmenten in den Harntrakt möglich. Sie sind damit nicht krankheitsspezifisch. In Hinblick auf das weitere Management wird auf die Leitlinien S2k Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie und EAU Guideline Pediatric Urology (3.13. Management of neurogenic bladder und 3.13.4.6 Bladder augmentation) verwiesen.</i></p>

<p>12.3.2.2/ S. 155</p>	<p>Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse bei Betroffenen mit BEEK, auch nach erfolgter rekonstruktiver Therapie, ist die Implantation einer Schwellkörper-Prothese mit besonderen Herausforderungen verbunden.</p>	<p>Nachsatz dazu: Bei schlecht ausgebildeter Beckenbodenmuskulatur aufgrund des Spaltbeckens kann die Anbringung der Pumpe für die Phalloplastik schwierig oder gar nicht möglich sein.</p>	<p>Es ist wichtig, dies zu erwähnen, im Hinblick auf das Operationsziel.</p>	<p>Im Hintergrundtext wurde folgender Satz ergänzt: <i>Die Anlage einer Penisprothese bei Menschen mit Blasenektrophie stellt auch aufgrund der besonderen Beckenbodenanatomie eine besondere Herausforderung dar und wird daher nur in ausgewiesenen Zentren in Europa angeboten.</i></p>
-----------------------------	--	---	--	--

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Beim Kick-off Treffen am 29.03.2022 wurde beschlossen, dass eine Arbeitsgruppe geschaffen wird, welche die Interessenkonflikte sichten und ein Management zum Umgang von Interessenkonflikten innerhalb der Leitlinie festlegen soll (Mitglieder: Prof. Ebert, Prof. Stein, Dr. Lackner). Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden mit dem AWMF Formblatt erhoben. Diese wurden von der Arbeitsgruppe gesichtet und in einer Videokonferenz besprochen.

Folgende Kriterien und Konsequenzen zum Management der Interessenkonflikte wurden nach AWMF-Regelwerk [9] festgehalten:

- Als GERING wurden bezahlte Vorträge, industrielle Drittmittelforschung und bezahlte Vorträge bis <10.000 € pro Jahr pro Firma eingeordnet. Als Konsequenz bei einem geringen Interessenkonflikt erfolgte die Limitierung von Leitungsfunktionen.
- Als MODERAT wurden die Advisory Board Tätigkeit und bezahlte Gutachtertätigkeit eingeordnet. Bei einem moderaten Interessenkonflikt erfolgte ebenfalls die Limitierung von Leitungsfunktionen sowie eine Enthaltung bei der Abstimmung zu themenrelevanten Empfehlungen und Statements.
- Als HOCH wurde eingestuft, wenn das Haupteinkommen aus Medizinprodukten-/Pharmaindustrie stammt oder Patent- oder Aktienbesitz vorliegt. Bei einem hohen Interessenkonflikt erfolgte ein Ausschluss aus den Beratungen der Leitliniengruppe. Ausschließlich schriftliche Anfragen waren möglich.

Die Bewertung der Formulare zeigte, dass ein geringer und ein moderater Interessenkonflikt in der Leitliniengruppe vorlag. Die Ergebnisse und der Umgang mit den entsprechenden Interessenkonflikten ist unter [Anlage 11](#) dargestellt.

9. Verbreitung und Implementierung

Die Publikation erfolgt primär über die Websites der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. und der AWMF. Darüber hinaus soll die Leitlinie über Kongresse und Fachzeitschriften bekannt gemacht werden. Eine Vorstellung wird auf dem Jahreskongress der DGU 2024 erfolgen. Ebenfalls werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen, vor allem spezifisch kinderurologischen Fortbildungen (Jahrestagung des Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie (Akademie der Deutschen Urologen) und der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie (Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie) <https://ja-ku.de/>), den jährlichen Fachtagungen der teilnehmenden Fachgesellschaften sowie der Tagung der Selbsthilfegruppe und dem CURE-Net Treffen (alle zwei Jahre) vorgestellt. Die Leitlinie kann als Basis für CME-zertifizierten Fort- und Weiterbildungen genutzt werden.

Zur Leitlinie wird nach der finalen Publikation eine Laienversion (Patient*innenleitlinie) erstellt und ebenfalls frei verfügbar sein. Es ist geplant, dass die medizinische Leitlinie, inklusive Methodenreport, und die Patient*innenleitlinie in englische Sprache übersetzt werden.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Abkürzungsverzeichnis	6
Tabelle 2:	Koordination und Redaktion	8
Tabelle 3:	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
Tabelle 4:	Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	9
Tabelle 5:	Bewertungsinstrumente	37
Tabelle 6:	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford 2011	38
Tabelle 7:	Verwendete Empfehlungsgrade aus dem Regelwerk der AWMF 2020	40
Tabelle 8:	Festlegung hinsichtlich der Konsensusstärke	42
Tabelle 9:	Inhaltliche Kommentare der Konsultationsphase	44

11. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: PRISMA Systematische Übersichtsarbeiten	16
Abbildung 2: PRISMA AG Epidemiologie	19
Abbildung 3: PRISMA AG Diagnostik	21
Abbildung 4: PRISMA AG Therapie Hauptsuche	26
Abbildung 5: PRISMA AG Therapie Latex	28
Abbildung 6: PRISMA AG Therapie BEEK-Varianten	30
Abbildung 7: PRISMA AG Therapie isolierte Epispadie	32
Abbildung 8: PRISMA AG Nachsorge	36

12. Anlage

Ergebnisse der Interessenkonflikteerklärungen

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/ oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Ebert, Anne-Karolin	Nein	Nein	Jannsen; DGU Akademie, Solution Akademie	Nein	Eine kombinierte Phase 1 Erstanwendungs- und Phase 1/2a randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Prüfung der autologen Muskelstammzelltherapie (Satori-01) in der Behandlung der Harninkontinenz bei Kindern mit isolierter Epispadie.[THE MuST-TRIAL] MUST-E101 (Akronym: MUST und ICD-10: Q64.0) EudraCT-Nummer: 2021-002004-13 Sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin	Nein	Mitglied: Mitglied in den Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Member of the European Society of Paediatric Urology; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der SHG-BE (Blasenekstrophieselbsthilfegruppe) und der SOMA* e.V. (Selbsthilfegruppe der anorektalen Malformationen).	keine (keine), keine
Prof. Dr. Jenetzky, Ekkehart	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Selbsthilfeorganisation für Menschen mit Anorektalfehlbildungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: - FieberApp Register - Fehlbildungs Register (CURE, GREAT, ARM-Net) - ADHS, Depression, Anorexie, Wissenschaftliche	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: ambulante Sozialpädiatrie	
Dr. Lackner, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, UroEvidence	keine (keine), keine
Prof. Dr. Lange-Sperandio, Bärbel	Nein	Alexion	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN-Mitglied ESPN-Mitglied , IPNA-Mitglied	keine (keine), keine
PD Dr. Ludwikowski, Barbara	Nein	SOMA*	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandmitglied DGKCH, Mitglied: ESPU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie	keine (keine), keine
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund	Nein	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	
Petschallies, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Erste Vorstandsvorsitzende Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e.V.	keine (keine), keine
Rall, Katharina	Nein	Nein	Merck Serono, Merck Serono	Nein	BMG, multizentrische Studie Storz Medizinprodukte	Nein	Mitglied: AWMF-Registernummer 015/052 Leitlinienklasse S2k, Weibliche Genitale Fehlbildungen, 2020, Mitglied: AWMF S2k-Leitlinie Varianten der Geschlechtsdifferenzierung, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Optimierung der Diagnostik, Therapie und Versorgung bei weiblichen genitalen Fehlbildungen - Ursachen weiblicher genitaler Fehlbildungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Diagnostik und Therapie weiblicher genitale Fehlbildungen - Kinderschutz - Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	keine (keine), keine
Prof. Dr. Reutter, Heiko	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied SHG Blasenekstrophie Epispadie e.V.,	keine (keine), keine



Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innen-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter der Abteilung für Neonatologie und Päd.-Int. am Universitätsklinikum Erlangen Mitglied der GNPI	
Prof. Dr. Rösch, Wolfgang	Nein	Farco-Pharma	Nein	Nein	combined phase 1 and 1/2a clinical trial evaluating the safety and efficacy of an autologous muscle stem cell therapy in the treatment of urinary incontinence in isolated epispadias (BMBF gefördert)	Nein	Mitglied: none, Wissenschaftliche Tätigkeit: Paediatric Urology in general bladder exstrophy posterior urethral valves neurogenic bladder dysfunction, Wissenschaftliche Tätigkeit: idem, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	VESOXX (gering), geteilte AG-Leitungsfunktion
Dr. Scheffer, Bettina	Nein	Nein	Trainer für Schulungen von Eltern von Söhnen mit Klinefeltersyndrom im Rahmen des Programmes Empower-DSD	Autorin Kapitel männliche Infertilität und ungewollte Kinderlosigkeit in Elsevier Essentials Männermedizin	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträgerin DGA für Kapitel Reproduktion der S2k-LL geschlechtsangleichende chirurg. Maßnahmen bei Geschlechtsinkongruenz, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geschlechtsinkongruenz / Fertilität, Wissenschaftliche Tätigkeit: fertilitätserhaltende Operation: testikuläre Spermiextraktion andrologische Sprechstunde, Schwerpunkt Fertilitätsprotektion bei	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innen-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Transpersonen	
Dr. Schild, Raphael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, GPN (wissenschaftliche Fachgesellschaft), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Nierentransplantation, Angeborene Nierenerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Nierentransplantation, Angeborene Nierenerkrankungen, CKD bei Kindern, Dialyse bei Kindern, Akutes Nierenversagen	keine (keine), keine
PD Dr. med. Schlembach, Dietmar	IQWIG	ROCHE	Jenapharm, Weiterbildungsinstitut für Medizinberufe, CSL Behring, Milupa, Jenapharm, Hexal, CSL Behring, Norgine	Nein	Universität Jena (DFG)	Nein	Mitglied: DGGG: Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Mitglied im Vorstand der DGGG der AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin) (zeitweilig Vorstandsmitglied), Mitglied: DGPGM: Dt. Gesellschaft für Pränatale Medizin und Geburtshilfe (Vorstandsmitglied), Mitglied: DGPM: Dt. Gesellschaft für Perinatale Medizin (Mitglied), Mitglied: DEGUM: Dt. Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (Mitglied), Mitglied: EFCNI: European	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Foundation for the Care of the Newborn Infant (Vorsitzender des Aufsichtsrates), Mitglied: Qualitätsverbund Babylothe e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwangerschaftskomplikationen, Geburtshilfe, Pränatalmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwangerschaftskomplikationen, Geburtshilfe, Pränatalmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Koordinator AWMF-LL 015/063, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Koordinator AWMF-LL 015/018, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Durchführung Kurs Dopplersonografie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Veranstalter Dt.-Österreichisches Pränatalsymposium (jährlich), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildung: Herausforderungen in der Geburtshilfe (alle 2 Jahre)	
Prof. Dr. Stehr, Maximilian	Nein	SOMA*	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: DGKCH DGU ESPU IPSO, Wissenschaftliche	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Kinderurologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Stein, Raimund	Farco Pharma	Seit 2010 Mitglied wissenschaftlicher Beirat der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie, Seit 9/2014 Mitglied wissenschaftlicher Beirat ASBH**	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Seit 1992 Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Seit 1999 International Member of the American Urological Association, Mitglied: Seit 1999 Corresponding member of the Society of Paediatric Urology, Mitglied: Seit 2001 Active member of the European Association of Urology, Mitglied: 2001-2020 Full member of the Société Internationale d' Urologie, Mitglied: Seit 2003 Ordinary member of the European Society of Paediatric Urology, Mitglied: 2007-2021 Mitglied der Leitlinienkommission der EAU on Pediatric Urology, Mitglied: Seit 2010 Mitglied wissenschaftlicher Beirat der SHG-BE, Mitglied: 2010-2019 Member of the Educational Committee of the ESPU, Mitglied: Seit 2014 Mitglieder des Arbeitskreises "Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Störungen der sexuellen	Pharmakotherapie der Blase (moderat), Abstimmungsenthaltung/ Doppelabstimmung

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Differenzierung (DSD)" des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, Mitglied: Seit 8/2014 Member of the Society of Pediatric Urology Surgeons (SPUS), Mitglied: Seit 9/2014 Mitglied wissenschaftlicher Beirat ASBH**, Mitglied: Seit 1/2019 Program Director Certified Paediatric Urology Training Programme within the UEMS in Mannheim, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinder, Jugend- und rekonstruktive Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinder, Jugend- und rekonstruktive Urologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seit 1/2019 Program Director Certified Paediatric Urology Training Programme within the UEMS in Mannheim	
Streng-Baunemann, Anne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Medizinstrafrecht und öffentliches Gesundheitsrecht, Thema: Corona-Triage (engl.: Medical criminal law and health care law, topic: the "triage" of COVID-19-patients)	keine (keine), keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innen-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Vester, Udo	Nein	Desitin Pharma	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ DEGUM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderneurologie und -urologie	keine (keine), keine
Weiberg, Janine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	keine (keine), keine
Dr. Zwink-Zimmermann, Nadine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine (keine), keine

*SOMA: Selbsthilfe für Menschen mit Anorektal-Fehlbildungen und Morbus Hirschsprung

**ASBH: Arbeitsgemeinschaft Spina Bifida und Hydrocephalus e. V.

13. Literatur

1. Higgins, J., Green, S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.
2. Whiting, P.F., A. W. Rutjes, M. E. Westwood, S. Mallett, J. J. Deeks, J. B. Reitsma, M. M. Leeflang, J. A. Sterne, and P. M. Bossuyt, *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*. *Ann Intern Med*, 2011. 155(8): 529-36.
3. Loney, P.L., et al., *Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem*. *Chronic Dis Can*, 1998. 19(4): p. 170-6.
4. Wells GA, S.B., O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P, *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*.
5. Whiting, P., et al., *ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed*. *J Clin Epidemiol*, 2016. 69: p. 225-34.
6. Guo, B., et al., *A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist*. *J Clin Epidemiol*, 2016. 69: p. 199-207.e2.
7. OCEBM Levels of Evidence Working Group, *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011.
8. Dolle, K. and G. Schulte-Körne, *Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. *Dtsch Arztebl International*, 2013. 110(50): p. 854-60.
9. AWMF, *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien, 2020. 2. Auflage 2020.

Patient*innenleitlinie - Blasenektrophie-Epispadie Komplex

Version 1.0 – Mai 2024



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





Inhaltsverzeichnis

Impressum	6
Herausgeber	6
Kontaktinformationen	6
Redaktionsgremium	6
Redaktion und Koordination	6
Externe Beratung	6
Illustrationen	6
Finanzierung der Patient*innenleitlinie	7
Aktualität und Gültigkeitsdauer	7
Stand der Patient*innenleitlinie	7
1. Was ist eine Patient*innenleitlinie und was bietet sie?	8
1.1. Warum Sie sich auf die Aussagen dieser Patient*innenleitlinie verlassen können	8
1.2. Soll-, Sollte-, Kann-Empfehlungen – was bedeutet das?	9
2. Auf einen Blick	11
3. Was ist BEEK? Was ist Epispadie und Blasenekstrophie? Welche anderen besonderen Formen gibt es darüber hinaus?	13
3.1. Formen des BEEK	13
3.1.1. Epispadie	14
3.1.2. Klassische Blasenekstrophie	15
3.1.3. Blasenekstrophie-Varianten	17
4. Wie entsteht BEEK?	19
5. Gibt es Risikofaktoren, die BEEK bei Neugeborenen wahrscheinlicher machen? ...	20
5.1. Allgemeine Risikofaktoren	20
5.2. Genetische Risikofaktoren	21
6. Untersuchungen und Beratung vor der Geburt	23
6.1. Vorgeburtliche Untersuchungen	23
6.1.1. Was sind Hinweise auf das Vorliegen einer Blasenekstrophie?	23
6.1.2. Ab welchem Zeitpunkt kann der BEEK in der Schwangerschaft diagnostiziert werden?	23
6.2. Vorgeburtliche Beratung und Begleitung	25
6.3. Planung der Geburt und Wahl der Geburtsklinik	26
7. Versorgung nach der Geburt	28



7.1.	Direkt nach der Geburt	28
7.1.1.	Ist ein Bonding nach der Geburt möglich?	28
7.1.2.	Abklemmen der Nabelschnur	28
7.2.	Untersuchungen nach der Geburt	29
7.2.1.	Neugeborenen Untersuchungen	29
7.2.2.	Latexfreie Untersuchungen und Behandlungen	30
7.3.	Beratung der Eltern nach einer Erstdiagnose	31
7.4.	Ist es möglich, das Neugeborene zu stillen?	32
7.5.	Was ist beim Windelwechseln und der Pflege der Blasenplatte zu beachten?	32
7.6.	Entlassung nach der Geburt	32
8.	Informationen zu notwendigen und möglichen Operationen	34
8.1.	Operationstechniken zur Behandlung der Blasenektrophie	34
8.1.1.	Modern staged repair (MRSE)	34
8.1.2.	Erlanger / Regensburger Technik	35
8.1.3.	Complete primary repair (CPRE)	36
8.1.4.	Radical soft tissue mobilization (RSTM)	36
8.1.5.	Was ist eine primäre Harnableitung?	37
8.2.	Merkmale der Rekonstruktionskonzepte	38
8.2.1.	Erste große Operation: Zeitpunkt des Blasenverschlusses	38
8.2.2.	Anzahl der Rekonstruktionsschritte	39
8.2.3.	Verschluss des Beckens	40
8.3.	Was bedeutet Immobilisation?	42
8.4.	Schmerzmanagement	43
8.5.	Aufklärung zu möglichen Komplikationen	44
8.6.	Was passiert nach einem fehlgeschlagenen Blasenverschluss?	44
8.7.	Was ist eine sekundäre Harnableitung?	45
9.	Rekonstruktion der äußerlich sichtbaren Genitale	46
9.1.	Wie ist das operative Vorgehen bei der Epispadie?	46
9.1.1.	Was passiert bei der operativen Rekonstruktion der Epispadie bei Jungen?	46
9.1.2.	Hormonelle Behandlung vor der Epispadierekonstruktion	47
9.2.	Angeborene Leistenbrüche	47
9.3.	Weibliche Genitale	48





10.	Inkontinenz bei Personen mit BEEK	50
10.1.	Was bedeutet Inkontinenz?	50
10.2.	Beurteilung der Harnkontinenzsituation – welche Untersuchungen sind erforderlich?	51
10.3.	Behandlungsansätze bei Inkontinenz	52
11.	Partnerschaft, Sexualleben und Familienplanung	56
11.1.	Gibt es für Betroffene mit BEEK Besonderheiten in der Partnerschaft und dem Sexualleben?	56
11.1.1.	Aspekte der männlichen Sexualität und Fruchtbarkeit.....	56
11.1.2.	Sexualleben von Frauen mit BEEK.....	58
11.1.3.	Informationen für schwangere Frauen mit BEEK	59
11.1.4.	Informationen zur Geburtsplanung von Frauen mit BEEK	59
11.2.	Was gibt es bei der Familienplanung von Menschen mit BEEK zu beachten?	60
12.	Wie ist die Nachsorge von Betroffenen mit BEEK organisiert?	61
12.1.	Nachsorgepass zur Unterstützung einer fächerübergreifenden Nachsorge	61
12.2.	Sozialmedizinische Nachsorge	61
12.3.	Psychologische Unterstützung	62
12.4.	Was ist in der Phase der Transition (Übertritt) von der Kinder- und Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin zu beachten?	63
12.5.	Erweiterte medizinische Nachsorgen	63
12.5.1.	Kontrolle der Blasenfunktion	63
12.5.2.	Kontrolle der Nierenfunktion.....	63
12.5.3.	Was wird bei einem nachgewiesenen VUR empfohlen?.....	64
12.5.4.	Wie ist das Vorgehen bei einem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion nach einer Rekonstruktion?	64
12.5.5.	Nachsorge im Bereich der Orthopädie.....	65
12.5.6.	Sekundäre Tumore	66
12.5.7.	Spezifische Nachsorge für Männer mit BEEK	66
12.5.8.	Spezifische Nachsorge für Frauen mit BEEK.....	68
13.	Was können Sie selbst tun?	69
13.1.	Wie und wann erkläre ich meinem Kind, was BEEK bedeutet?	69
13.2.	Schule, Freizeit und Sport	72
13.3.	Pubertät.....	72
14.	Forschungsprojekte	74





15.	Welche Rechte habe ich als betroffene Person oder als Elternteil bzw. Zugehörige/r?	76
15.1.	Verlängerte Mutterschutzfrist	76
15.2.	Kann eine Begleitperson mit ins Krankenhaus aufgenommen werden?	77
15.3.	Feststellung eines Grades einer Behinderung	77
15.4.	Feststellung eines Pflegegrades	78
15.5.	Werden Hilfsmittel wie Inkontinenzprodukte von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen?	79
15.6.	Wie beantrage ich für mein Kind einen Kindergarten-/Kita-/Krippen-Integrationsplatz?	79
16.	Beratung, Unterstützung und Austausch	80
16.1.	Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V.	80
16.2.	Weitere Informationen und Anlaufstellen	82
16.2.1.	SoMA e.V.	82
16.2.2.	Association for the Bladder Exstrophy Community	82
16.2.3.	Selbsthilfegruppe Kloakenektrophie (KE)	83
16.2.4.	Europäische Referenznetzwerk für urogenitale Besonderheiten	83
16.2.5.	Inkontinenz Selbsthilfe e. V.	84
17.	Literatur	85
18.	An der Erstellung der medizinischen Leitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	87
19.	Leser*innenmeinung - was können wir besser machen?	88
20.	Wörterbuch	90
21.	Anhang: Informationsblatt für Kindergärten und Schulen zum BEEK	95



Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Kontaktinformationen

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin

Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin

Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de
Internet: www.urologenportal.de

Redaktionsgremium

- Prof. Dr. med. Anne-Karoline Ebert (Universitätsklinikum Ulm)
- Julia Petschallies (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.)
- Prof. Dr. med. Heiko Reutter (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V., Universitätsklinikum Erlangen)
- Dr. Franziska Wolff (UroEvidence, DGU, Berlin)

Redaktion und Koordination

- Dr. Franziska Wolff (UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Berlin)

Externe Beratung

- Diplom-Psychologin Agnes Bauer (Universitätsklinikum Ulm)
- Barbara Elting (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V.)
- Amber Freier (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V.)

Illustrationen

- Dr. med. Patrick Rebacz, www.Visionom.de



Finanzierung der Patient*innenleitlinie

Das dieser Patient*innenleitlinie zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen „01VSF21009“ gefördert. Der Innovationsfonds unterstützt seit 2020 die Entwicklung und Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Patient*innenversorgung ein besonders wichtiger Bedarf besteht.

Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiten ehrenamtlich ohne Honorar. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch Mitarbeiterinnen der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

Aktualität und Gültigkeitsdauer

Die Inhalte dieser Patient*innenleitlinie basieren auf der „S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK)“, AWMF-Registernummer: 043-058, (Stand Mai 2024). Die Handlungsempfehlungen der medizinischen Leitlinie wurden deckungsgleich übernommen. Es werden nur Aussagen zu Nutzen und Schaden gegeben, die aus Studien stammen, die im Rahmen der medizinischen Leitlinie bereits bewertet wurden. Falls praktische Zusatzinformationen gegeben werden, werden die Quellen dazu transparent dargestellt.

Die Medizin entwickelt sich stetig weiter. Die Informationen in dieser Patient*innenleitlinie geben den Wissensstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der ärztlichen Leitlinie wieder. Im Rahmen der Aktualisierungsplanung der ärztlichen Leitlinie wird abgeschätzt, ob auch die Patient*innenversion der Leitlinie überarbeitet werden soll.

Stand der Patient*innenleitlinie

Mai 2024



1. Was ist eine Patient*innenleitlinie und was bietet sie?

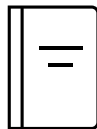
Liebe*r Leser*in,

diese Patient*innenleitlinie richtet sich zuallererst an Menschen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) sowie deren Eltern und Zugehörige. Sie soll Ihnen wichtige Informationen über diese angeborene Besonderheit, den Verlauf und Hinweise für das alltägliche Leben mit BEEK geben. Zudem kann sie als Informationsmaterial für weitere Personenkreise herangezogen werden, wie beispielsweise Kita-Erzieher*innen oder Lehrer*innen.

Diese Patient*innenleitlinie kann das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt nicht ersetzen. Sie finden hier jedoch zusätzliche Informationen, Hinweise und Hilfsangebote, die Ihnen im Arztgespräch und im Alltag eine Hilfestellung geben können.

Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V. hat sich zudem gemäß den Erfahrungen von Betroffenen als wertvolle Informationsquelle erwiesen. Die Selbsthilfegruppe bietet Menschen mit BEEK und deren Eltern und Zugehörigen Beratungsangebote und die Möglichkeit zum individuellen Austausch. Die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe finden Sie ab Seite 80 in Kapitel 16 „Beratung, Unterstützung und Austausch“.

1.1. Warum Sie sich auf die Aussagen dieser Patient*innenleitlinie verlassen können



Grundlage für diese Patient*innenleitlinie ist die ärztliche S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex“. Diese medizinische Leitlinie enthält Handlungsempfehlungen für verschiedene Berufsgruppen, die an der Versorgung von Menschen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex beteiligt sind.

Die medizinische Leitlinie wurde von einer Expert*innengruppe im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) erstellt. An der Erstellung der S3-Leitlinie waren Mitglieder verschiedener Fachgesellschaften und die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V. beteiligt. Eine Auflistung der teilnehmenden medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen, finden Sie auf Seite 87.

Die Handlungsempfehlungen beruhen auf dem derzeit besten verfügbaren medizinischen Wissen. Die Empfehlungen einer Leitlinie sind jedoch keine rechtlich verbindliche Vorgabe zum medizinischen Vorgehen. Jeder Mensch hat seine eigene Erkrankung, Krankengeschichte und eigene Wünsche. In begründeten Fällen ist es der Ärztin oder dem Arzt möglich von den Empfehlungen einer Leitlinie abzuweichen.

Die Handlungsempfehlungen einer Leitlinie sind für Fachleute formuliert und sind daher nicht immer für jeden gleich gut verständlich. Eine Patient*innenleitlinie versucht diese Empfehlungen in eine allgemeinverständliche Form zu übertragen.

1.2. Soll-, Sollte-, Kann-Empfehlungen – was bedeutet das?

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat ein Stufen-Schema entwickelt, wobei S3-Leitlinien die höchste Qualitätsstufe darstellen. Die Empfehlungen einer S3-Leitlinie beruhen soweit wie möglich auf fundierten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die wissenschaftlichen Grundlagen für die medizinische Leitlinie sind nach ihrer Qualität zu bewerten und entsprechend zu berücksichtigen.



Manche dieser Erkenntnisse sind eindeutig und durch aussagekräftige Studien abgesichert. Andere wurden in Studien beobachtet, die keine sehr zuverlässigen Ergebnisse liefern. Manchmal gibt es in unterschiedlichen Studien auch widersprüchliche Ergebnisse.

Alle Daten werden einer kritischen Wertung durch die Expert*innengruppe unterzogen. Dabei geht es auch um die Frage: Wie bedeutsam ist ein Ergebnis aus Sicht der Betroffenen? Das Resultat dieser gemeinsamen Abwägung spiegelt sich in den Empfehlungen der Leitlinie wider: Je nach Datenlage und Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es unterschiedlich starke Empfehlungen. Das wird auch in der Sprache ausgedrückt:

„**soll**“ (starke Empfehlung): Nutzen beziehungsweise Risiken sind eindeutig belegt und/oder sehr bedeutsam, die Ergebnisse stammen eher aus sehr gut durchgeführten Studien;

„**sollte**“ (Empfehlung): Nutzen beziehungsweise Risiken sind belegt und/oder bedeutsam, die Ergebnisse stammen eher aus gut durchgeführten Studien;

„**kann**“ (offene Empfehlung): Die Ergebnisse stammen entweder aus weniger gut durchgeführten Studien oder die Ergebnisse aus zuverlässigen Studien sind nicht eindeutig oder der belegte Nutzen ist nicht sehr bedeutsam.

Manche Fragen sind für die Versorgung wichtig, wurden aber nicht in Studien untersucht. In solchen Fällen kann die Expert*innengruppe aufgrund ihrer eigenen Erfahrung gemeinsam ein bestimmtes Vorgehen empfehlen, das sich in der Praxis als hilfreich erwiesen hat. Das nennt man einen Expertenkonsens.

Bei der Erstellung der medizinischen Leitlinie wird diese Wortwahl beibehalten. Wenn in der Patient*innenleitlinie steht, die Ärztin oder der Arzt **soll**, **sollte** oder **kann** auf die eine oder andere Art und Weise vorgehen, dann wird damit genau der Empfehlungsgrad der medizinischen Leitlinie wiedergegeben.



Beruhet die Empfehlung nicht auf Studiendaten, sondern auf Expert*innenmeinung, schreiben wir: „nach Meinung der Expert*innengruppe...“.

Wörterbuch

Am Ende dieser Patient*innenleitlinie befindet sich ein Wörterbuch, in dem Fremdwörter und Fachbegriffe näher erläutert werden.



2. Auf einen Blick

BEEK beschreibt eine sehr seltene angeborene Besonderheit, die in verschiedenen Ausprägungen und Schweregraden auftritt. Immer betroffen ist dabei das Urogenitalsystem, d. h. die Harnorgane und die Geschlechtsorgane.

Bei der Epispadie sind der Penis bzw. das Genitale, die Harnröhre und oft der Schließmuskel betroffen. Die sogenannte klassische Blasenektrophie zeichnet sich durch eine Öffnung der Bauchwand, des Beckens, der Harnblase und der Harnröhre aus. Bei der schwersten Form, der kloakalen Ekstrophie, ist zudem der Enddarm und die Wirbelsäule mit den Nervensträngen betroffen.

Eine Epispadie tritt in etwa bei 2,4 von 100.000 Geburten auf. Eine klassische Blasenektrophie kommt bei etwa einem von 37.000 Kindern vor. Eine kloakale Ekstrophie ist seltener und betrifft etwa eine von 300.000 Geburten. BEEK tritt bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen.

Diese Patient*innenleitlinie bezieht sich nur auf die Blasenektrophie und die Epispadie.

Die genaue Ursache ist bisher unbekannt, allerdings wird ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren vermutet, was zu einer Fehlentwicklung der vorderen unteren Bauchwand in der frühen Phase der Schwangerschaft führt.

Die Diagnose wird entweder direkt nach der Geburt anhand der typischen körperlichen Merkmale gestellt oder sie erfolgt bereits während der Schwangerschaft im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung.

Der BEEK erfordert je nach Grad der Ausprägung eine umfassende medizinische Versorgung. Operationen zur Rekonstruktion des Penis bzw. des Genitales, der Blase und der Harnwege sind notwendig. Dass trotz der Besonderheit psychosoziales Wohlbefinden und eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht werden kann, hängt ganz besonders von einer langfristigen Versorgung durch ein Team von verschiedenen Fachleuten mit fundierter Erfahrung auf dem Gebiet der BEEK, aber auch von der Fähigkeit der Familie mit dieser angeborenen Besonderheit gut umzugehen ab.

Mit der entsprechenden erfolgreichen Versorgung von Geburt an, können Menschen mit BEEK ein selbstbestimmtes und unabhängiges Leben führen. Die Forschung konnte beispielsweise zeigen, dass Schüler*innen mit BEEK überdurchschnittlich gute Leistungen erbringen und höhere Bildungsabschlüsse erreichen als der Durchschnitt. Ein sehr wichtiger Ansprechpartner, auch bereits vor der Geburt eines Kindes mit BEEK, ist die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. (nähere Informationen zu den umfangreichen Angeboten der Selbsthilfegruppen erhalten Sie in Kapitel 16 ab Seite 80).

Eltern und Zugehörige sind ganz natürlich und häufig um das Wohlergehen ihrer Kinder besorgt. Und dies umso mehr, wenn es mit einer Besonderheit geboren wurde. Es hat sich gezeigt, dass man Kindern die Auseinandersetzung mit ihrem eigenen Körper zumuten kann. Eine altersgerechte Aufklärung trägt nicht nur zum Wissenszuwachs bei, sondern steigert auch das „ich“-Bewusstsein, die

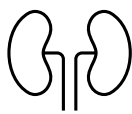
Selbstakzeptanz, somit die Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden. Die wichtigste Aufgabe ist es betroffene Kinder, Jugendliche und Erwachsene bei der Bewältigung der physischen und psychosozialen Herausforderungen bestmöglich zu unterstützen. Weitere Informationen hierzu finden Sie in Kapitel 13 ab Seite 69.



3. Was ist BEEK? Was ist Epispadie und Blasenektrophie? Welche anderen besonderen Formen gibt es darüber hinaus?

Zum BEEK wird ein breites Spektrum an unterschiedlich ausgeprägten, angeborenen Besonderheiten der unteren Bauchwand, der Harnblase, des Beckenrings und der von außen sichtbaren Geschlechtsorgane gezählt.

Wie ist das Harnsystem für gewöhnlich aufgebaut? Welche Funktionen besitzen die einzelnen Bestandteile?



Zum Harnsystem gehören die Nieren, die Harnleiter, die Blase und die Harnröhre.

In den Nieren wird Urin gebildet. Der Urin dient dazu, Abfallstoffe, die in den Nieren herausgefiltert werden, wie beispielsweise Harnstoff und Harnsäure zu entsorgen und überschüssige Flüssigkeit aus dem Körper auszuscheiden.

Der Urin gelangt von den Nieren über die Harnleiter in die Harnblase. Der Urin fließt dabei nicht einfach durch die Harnleiter, sondern die Wände der Harnleiter besitzen Muskeln, die den Urin in wellenförmigen Bewegungen in Richtung der Harnblase transportieren. Dadurch und durch eine Art Ventil am Übergang zur Blase wird ein Urinrückfluss von der Blase zu den Nieren verhindert.

In der Blase wird der Urin gesammelt und über eine gewisse Zeit gespeichert, sodass dieser kontrolliert ausgeschieden werden kann. Hierbei sind sowohl die Harnblasenmuskulatur als auch der Schließmuskel am Übergang zwischen Harnblase und Harnröhre im Bereich des Blasenhalses, der sogenannte Sphinkter, von Bedeutung. Erreicht die intakte Harnblase eine gewisse Füllmenge, entsteht ein Harndrang. An der Wand der Harnblase befinden sich mehrere Muskelschichten, die zusammen die sogenannte Detrusormuskulatur bilden. Sie wirkt an der Entleerung der Harnblase mit. Wenn sich diese Muskeln zusammenziehen, wird Urin aus der Blase gedrückt und über die Harnröhre ausgeschieden. Wenn sich der Beckenboden und der Blasenschließmuskel entspannen und sich gleichzeitig die Blasenmuskulatur anspannt, wird der Urin aus der Harnblase gedrückt.

Über die Harnröhre gelangt der Urin schließlich aus dem Körper. Bei nicht betroffenen Männern ist sie etwa 20 cm lang. Die Harnröhre verläuft durch den Penis und mündet an der Eichel. Bei nicht betroffenen Frauen ist die Harnröhre mit nur 3 bis 5 cm kürzer und führt über die Harnröhrenmündung im Scheidenbereich nach außen.

3.1. Formen des BEEK

Die 3 klassischen Erscheinungsbilder des BEEK: Epispadie, klassische Blasenektrophie und Kloakenektrophie treten häufiger auf als die deutlich selteneren Ektrophie-Varianten. Da die medizinische Leitlinie die Versorgung einer Kloakenektrophie nicht behandelt, wird diese auch nachfolgend im Rahmen der Patient*innenleitlinie nicht detailliert beschrieben.

3.1.1. Epispadie

Eine Epispadie zeichnet sich durch eine Spaltung der Harnröhre aus. Die Harnröhre ist dabei nach oben hin nicht verschlossen und bildet eine offene Rinne; zudem liegt sie bei Jungen an der Penisoberseite. Kinder mit einer Blasenekstrophie haben auch immer eine Epispadie. Die Epispadie kann hingegen auch isoliert, d. h. ohne eine Blasenekstrophie auftreten. Schätzungen zeigen, dass die isolierten Epispadien bei etwa 2,4 pro 100.000 Kindern vorkommen.

Bei männlichen Betroffenen weicht der Ort der Harnröhrenöffnung (Meatus) von der normalen Position ab und befindet sich je nach Ausprägung im Bereich der Eichel (glandulär), am Penisschaft (penil) oder oberhalb der Peniswurzel (penopubisch).

Bei weiblichen Betroffenen tritt neben der Spaltung der Harnröhre auch eine Spaltung der Klitoris auf.

Mikroskopische Untersuchungen konnten zeigen, dass in Verlängerung der offenen Rinne in der Harnröhre ein Streifen von Bindegewebe mit weniger Muskelzellen und elastischen Elementen angelegt ist, der sich bis zur Blase durchziehen kann.

Je nach Größe des Spaltes bzw. des Bindegewebsstreifens kann sich der Schließmuskel nicht komplett verschließen. Als Folge kann es daher bei Menschen mit Epispadie zu einem unbeabsichtigten, ständigen, unregelmäßigen oder tröpfchenweisen Urinabgang kommen. Das Nervengewebe der Harnblase ist in der Regel intakt. Die Blase ist jedoch oft kleiner als gewöhnlich, weil sie sich nicht richtig füllen kann, sondern immer ausläuft.

Etwa bei jeder dritten Person mit Epispadie besteht ein sogenannter vesikoureteraler Reflux (VUR). Normalerweise fließt Urin nur in eine Richtung von der Niere über die Harnleiter in die Blase. Liegt ein angeborener VUR vor, dann gelangt Urin aus der Harnblase zurück in einen oder beide Harnleiter. Je nach Ausprägung des VUR erfolgt der Rückfluss des Urins in manchen Fällen bis zur Niere.

Auch wenn die Bauchwand und der Bauchnabel regulär ausgebildet sind, kann insbesondere bei einer ausgeprägten Epispadie, bei der die Mündung der Harnröhre oberhalb der Peniswurzel liegt (penopubische Epispadie), mittels Röntgenbild eine sogenannte Symphysendiastase – ein Spalt der Schambeinfuge bzw. des vorderen Beckenrings - festgestellt werden. Dies bedeutet, dass die Schambeinfuge d. h. die Verbindung zwischen den beiden Schambeinen, weiter als gewöhnlich ist.

Selten kann es vorkommen, dass die Vorhaut geschlossen ist. Die Epispadie ist versteckt oder vergraben. Bei dieser Sonderform wird die Epispadie meist erst entdeckt, wenn sich die Vorhaut gelöst hat oder eine Operation zur Lösung der geschlossenen Vorhaut durchgeführt wird.

3.1.2. Klassische Blasenektrophe

Eine klassische Blasenektrophe schließt eine komplette Epispadie mit Spaltbecken und Bauchdeckenbesonderheiten ein. Eine klassische Blasenektrophe kommt bei etwa 1 von 37.000 Kindern vor. Weitere Merkmale der klassischen Blasenektrophe werden nachfolgend beschrieben:

- Charakteristisch ist eine offenliegende untere Bauchdecke, mit einer nach außen gestülpten Blase. Die Blase wird nicht wie gewöhnlich von Muskeln und Haut bedeckt.
- Des Weiteren ist typischerweise die Muskulatur des Beckenbodens betroffen. Die Beckenbodenmuskulatur ist an den Schambeinästen befestigt. Besteht ein Symphysenspalt, stehen die Schambeinäste auseinander und auch die Beckenbodenmuskulatur, die dort angeheftet ist.
- Aufgrund des verkürzten vorderen Beckenrings treten darüber hinaus auf beiden Seiten häufig Leistenbrüche, sogenannte indirekte Leistenhernien, auf. Bei einem Leistenbruch werden Gewebe oder Teile des Darms durch eine Lücke im Bereich der Bauchwand herausgedrückt. Leistenbrüche sind bei Jungen häufiger als bei Mädchen.
- Der Darmausgang kann sich an einer abweichenden, vorverlagerten Position im Dammbereich befinden.
- Die Blasenschleimhaut kann Veränderungen in ihrem Aufbau aufweisen.
- Der letzte Abschnitt der Harnleiter, in dem der Urin von den Harnleitern in die Blase gedrückt wird, besitzt oft die Form eines Angelhakens. Zudem fehlt das Rückflussventil am Übergang zum Blasenmuskel, wodurch Urin zurück in Richtung der Nieren gelangen kann.

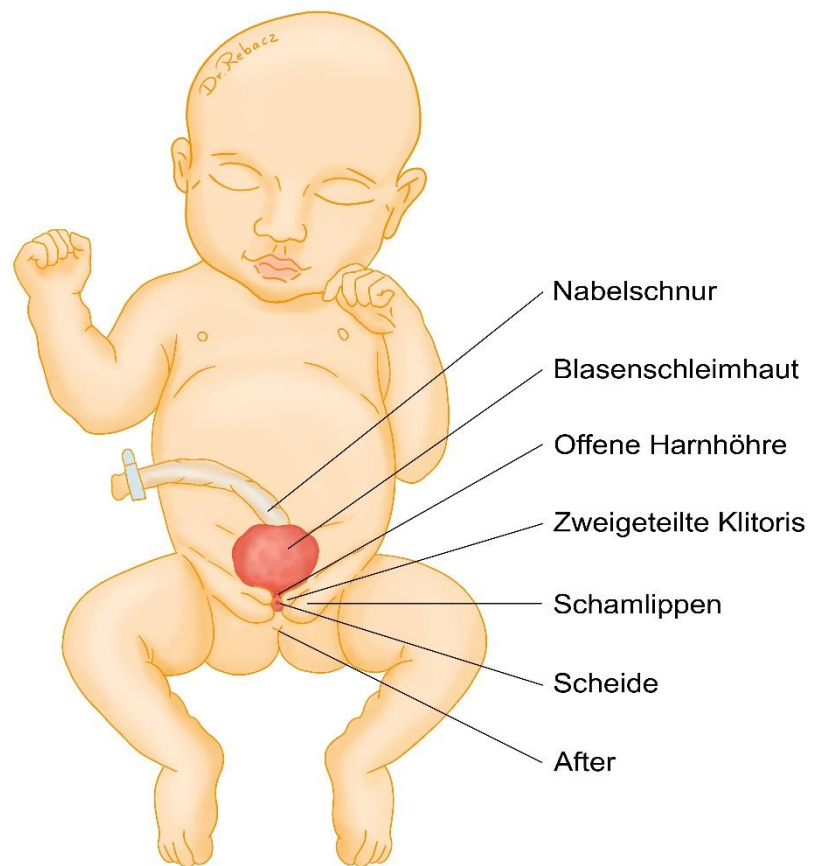


Abbildung 1: Mädchen mit Blasenektrophie

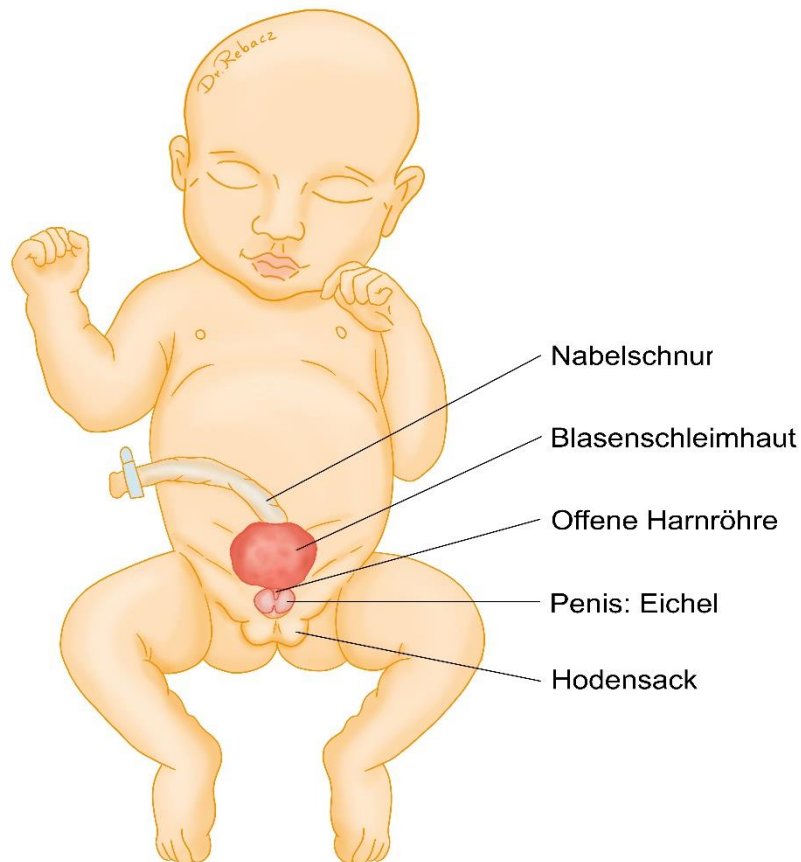


Abbildung 2: Junge mit Blasenektrophe

3.1.3. Blasenektrophe-Varianten

Blasenektrophe-Varianten treten noch seltener in etwa bei 1 pro 400.000 bis 500.000 Kindern auf. Jungen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein.

Blasenektrophe-Varianten sind Formen der Blasenektrophe, die zusätzlich zur Blasenektrophe weitere Besonderheiten aufweisen.

Die Fachexpert*innen unterscheiden 5 Formen der Blasenektrophevarianten:

- Gedeckte Ekstrophe (covered exstrophy): „Haut oder Deckung über der offenen Blase“
- Obere vesikale Fissur oder obere Blasenspalte (superior vesical fissure): „Die Blase ist teilweise offen, teilweise geschlossen“
- Gedoppelte Ekstrophe (duplicate exstrophy): „Es gibt zwei Blasen, eine davon ist offen“
- Untere vesikale Fissur oder Epispadie mit ausgeprägtem Blasenprolaps: „Die Blase ist unten offen, oben aber teilweise geschlossen“

- Pseudoekstrophie: „Die Blase ist geschlossen, nur das Becken und die Bauchdeckenmuskulatur weichen auseinander“

Die häufigste Form der Blasenekstrophie-Varianten ist die gedeckte Ekstrophie. Bei dieser Variante ist die Bauchwand nicht offen und die Blase liegt darunter, entweder mit Haut oder einem Stück Darm bedeckt.

Die Operationen zur Rekonstruktion werden bei den Varianten des BEEK sehr individuell geplant.

Laut medizinischer Leitlinien **sollen** die Blasenekstrophie-Varianten vom Arzt oder der Ärztin anhand der sichtbaren Merkmale beschrieben werden. Die Untersuchungen, die gemacht werden, **sollten** denen der klassischen Blasenekstrophie entsprechen. Für Kinder und Erwachsene mit Blasenekstrophie-Varianten werden individuelle Konzepte in Hinblick auf notwendige Operationen entwickelt. Im Vergleich zu den anderen Formen des BEEK besitzen Menschen mit Blasenekstrophie-Varianten gemäß dem Stand der aktuellen Forschung eine größere Chance Harnkontinenz zu erreichen, d. h. den Urin halten zu können.

4. Wie entsteht BEEK?



Die genaue Ursache für die Entwicklung einer Form des BEEK ist bisher noch nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass die Entstehung durch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren zustande kommt. Dabei spielen sowohl genetische Veränderungen als auch Umwelteinflüsse eine Rolle.

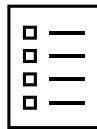
Während der Schwangerschaft bilden sich die Organe des menschlichen Embryos in einer festgelegten Abfolge von Entwicklungsschritten. Eine Erklärung wäre, dass die Entwicklung eines BEEK durch einen Fehler in der frühen Phase der Entwicklung des Embryos hervorgerufen wird. Dieser Fehler beruht mutmaßlich auf einer Störung sogenannter Signalkaskaden. Signalkaskaden sind Übertragungsprozesse von biologischen Informationen. Sie spielen eine wichtige Rolle für die Entwicklung der Kloakenmembran. Der vorzeitige Riss (Ruptur) der Kloakenmembran führt zu einem dreieckigen Bauchwanddefekt, der durch die ekstrophe (ausgestülpte) Blasenplatte gedeckt wird. Die obere Begrenzung des Bauchwanddefekts ist der Nabelschnureintritt. Die Position der Nabelschnur ist bei der Ekstrophie weit unten am Oberrand der Blasenplatte gelegen und verkürzt damit optisch den Unterbauch. Bei der klassischen Blasenekstrophie gibt es nur selten eine Bruchbildung um den Nabel herum (eine sogenannte Omphalozele).

Ausgehend von Erkenntnissen aus Tiermodellen könnte der Zeitpunkt der Störung der Kloakenmembran den Schweregrad bzw. die Ausprägung des BEEK beeinflussen. Zudem wird vermutet, dass gegebenenfalls auch eine fehlerhafte Entwicklung des Gewebes, das die Kloakenmembran umgibt (das sogenannte peri-kloakale Mesenchym), einen Einfluss auf die Schwere der Besonderheit besitzt.

Forscher*innen identifizierten das Gen Islet-1 (Insulin gene enhancer protein) auf dem Chromosom 5q11.1 als Schlüsselden, das einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung von BEEK haben könnte. Das Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Harntrakts von Embryonen. In Rahmen von Experimenten an Mäusen, bei denen gezielt Genabschnitte entfernt wurden, konnten Forscher*innen zeigen, dass diese Entfernung zu einer Fehlentwicklung bestimmter Gewebestrukturen des Mäuse-Embryos führt. In deren Folge entstanden bei den Mäuse-Embryonen Fehlbildungen an den Genitalien sowie der Harnröhrenöffnung. Diese Mäuse hatten aufgrund von Harnabflussstörungen auch Nierenprobleme und Harnleitererweiterungen. In einer aktuellen Studie wurden zudem sieben weitere Chromosomenregionen identifiziert, die Gene beinhalten, die mit der Ausbildung des BEEK in Verbindung gebracht werden.

5. Gibt es Risikofaktoren, die BEEK bei Neugeborenen wahrscheinlicher machen?

Risikofaktoren sind Faktoren, die die Entstehung einer Erkrankung oder Besonderheit begünstigen. Ein derartiges Risiko verständlich zu machen, ist sehr schwierig. Prozentzahlen haben für Forscher*innen eine andere Bedeutung als



für Menschen, die sich in unterschiedlichen Lebenslagen informieren möchten. Ein individuelles Risiko zu beziffern, bleibt enorm schwierig. In aller Kürze sollen Risikofaktoren genannt werden, die in Studien im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Form des BEEK untersucht wurden.

5.1. Allgemeine Risikofaktoren

- **Geschlecht des Kindes**
Jungen sind häufiger als Mädchen von dem BEEK (d. h. Epispadie oder Blasenektrophie) betroffen.
- **Ethnische Herkunft**
In den USA haben Menschen mit europäischer Abstammung BEEK häufiger als Menschen mit afrikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft.
- **Alter der Eltern**
Bei einem mütterlichen Alter von mehr als 35 Jahren, einem hohen väterlichen Alter und einem sehr jungen Alter der Mutter treten sowohl die klassische Blasenektrophie als auch die Epispadie häufiger auf.
- **Künstliche Befruchtung**
Der BEEK kam bei Personen, bei denen die Schwangerschaft durch eine künstliche Befruchtung (In-vitro-Fertilisation, IVF¹) oder ein ICSI-Verfahren (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion²) entstand, im Vergleich zu einer natürlichen Empfängnis häufiger vor.
- **Übergewicht der Mutter**
Bei einem hohen Body-Mass-Index (BMI³) zwischen 35 und 39,9 ist eine Epispadie häufiger.

¹ IVF: Die von der Frau entnommene Eizelle wird bei diesem Verfahren im Labor mit männlichen Samenzellen zusammengeführt. Nach einer erfolgreichen Befruchtung im Reagenzglas werden eine oder mehrere befruchtete und entwickelte Eizellen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt.

² ICSI: Bei dieser Methode werden der Frau zunächst Eizellen entnommen. Die männlichen Samenzellen werden dann im Labor direkt in die Eizelle eingespritzt.

³ Der BMI bildet das Verhältnis des Gewichtes zur Körpergröße ab.

5.2. Genetische Risikofaktoren

Bei dem überwiegenden Teil der Menschen mit BEEK ist die Besonderheit nicht erblich und die Entstehung hängt von vielen Faktoren ab. Es sind weltweit nur etwa 30 Familien bekannt, in denen mehrere Familienmitglieder von BEEK betroffen sind.

Sind Sie Eltern eines Kindes mit BEEK und haben einen weiteren Kinderwunsch, ist die Wahrscheinlichkeit des nochmaligen Auftretens einer Form des BEEK bei weiteren Kindern sehr gering. Der Prozentsatz ist dennoch höher, als er es gewesen wäre, wenn Sie zuvor kein Kind mit BEEK gehabt hätten.

- **Mikroaberrationen (Abweichungen der Chromosomenstruktur)**

Chromosomen befinden sich im Zellkern von Körperzellen. Sie bestehen aus DNA-Strängen, die die genetische Information, d. h. die Erbinformation, enthalten.

Sehr kleine Abweichungen vom normalen Chromosomensatz werden von Fachleuten als Mikroaberration bezeichnet. Bei Vorliegen einer Mikroduplikation besteht genetisches Material, das zusätzlich vorhanden ist.

Der Zusammenhang von Mikroaberrationen und dem Vorhandensein einer Form des BEEK wurde bisher in wenigen Studien untersucht. Mittels genetischer Testung, der sogenannten Karyotypisierung, können Chromosomen nach etwaigen Abweichungen untersucht werden.

Mikroduplikationen der Chromosomenregion 22q11.2 wurden in einer Studie als seltene Ursache der Blasenektrophie bei einem sehr kleinen Teil der Betroffenen identifiziert. Eine genetische Testung zur Untersuchung, ob eine Mikroduplikation 22q11.2 vorliegt, **kann** laut medizinischer Leitlinie Eltern betroffener Kinder oder Personen mit BEEK im Rahmen einer humangenetischen Beratung angeboten werden.

Eine Testung eines ungeborenen Kindes auf eine mögliche 22q11.2 Mikroduplikation **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe werdenden Eltern jedoch **nicht** angeboten werden, da die allermeisten Menschen, die diese genetische Besonderheit haben, keine weiteren Auffälligkeiten und keinen BEEK besitzen.

- **Krankheitsgen**

Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, dass genetische Veränderungen im SLC20A1-Gen an der Entwicklung des Harntraktes beteiligt sind und einen Einfluss auf die Entstehung des BEEK besitzen. Weitere Forschung muss erst noch betrieben werden. Eine humangenetische Testung auf das SLC20A1-Gen vor der Geburt **soll** daher noch **nicht** angeboten werden.



Info: Genetische Beratung

Die Regelungen zum Vorgehen bei einer genetischen Untersuchung sind in Deutschland im Gendiagnostikgesetz festgelegt. Eine genetische Beratung ist freiwillig und umfasst ein persönliches Gespräch. Sie können dabei Fragen stellen. Die Beratung soll Sie dabei unterstützen selbst eine Entscheidung darüber zu treffen, ob Sie einen Gentest durchführen lassen möchten. Dieser ist freiwillig und auch nach der Durchführung einer genetischen Untersuchung können Sie noch entscheiden, ob Ihnen das Ergebnis mitgeteilt werden soll. Ein Gentest darf nur nach Ihrer schriftlichen Zustimmung erfolgen.

Weiterführende Informationen erhalten Sie unter dem nachfolgendem Link: www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/g/gendiagnostikgesetz.html

6. Untersuchungen und Beratung vor der Geburt

Die Entwicklung von Kindern mit BEEK ist je nach vorliegender Form sehr unterschiedlich und individuell. Der Verlauf der gesundheitlichen Einschränkungen und die möglichen Beeinträchtigungen bei alltäglichen Aktivitäten können stark variieren. Eine möglichst genaue vorgeburtliche Diagnose stellt daher die Grundlage für eine individuelle Beratung der werdenden Eltern dar. Dennoch haben Sie als Eltern auch das Recht auf Nichtwissen, d. h. Sie können auch jederzeit Untersuchungen und die Aufklärung über Befunde ablehnen.

6.1. Vorgeburtliche Untersuchungen

Vor der Geburt kann in der Regel der BEEK durch Ultraschall (Sonographie) des Babys im Bauch der Schwangeren gestellt werden. Sofern sich das Baby zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung im Mutterleib mit dem Kopf nach oben und dem Becken nach unten befindet, spricht man von einer sogenannten Beckenendlage. Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollte** im Falle einer Beckenendlage des Babys und wenn der oder die Untersucher*in vermutet, dass ein BEEK vorliegen könnte, zusätzlich eine vaginale Ultraschalluntersuchung, d. h. eine Ultraschalluntersuchung mit einer Sonde über die Scheide, durchgeführt werden.

6.1.1. Was sind Hinweise auf das Vorliegen einer Blasenektrophie?

Bereits während der Schwangerschaft können bestimmte Ultraschallmerkmale des Babys auf die klassische Blasenektrophie hinweisen.

- Häufig kann selbst nach einem Abwarten von 30 Minuten keine mit Urin gefüllte Blase gesehen werden.
- Man kann eine Ausbeulung im Bauchbereich des Babys, die durch die ausgestülpte Harnblase entsteht, sehen.
- Ein kleiner Penis oder eine geteilte Klitoris ist manchmal sichtbar.

6.1.2. Ab welchem Zeitpunkt kann der BEEK in der Schwangerschaft diagnostiziert werden?

In Deutschland werden gesetzlich krankenversicherten Frauen im Verlauf der Schwangerschaft mindestens 3 Routine-Ultraschalluntersuchungen angeboten, deren Kosten übernommen werden.

Falls es besondere medizinische Gründe gibt, werden von den gesetzlichen Krankenkassen auch weitere Ultraschalluntersuchungen, ggf. auch bei spezialisierten Ultraschaller*innen übernommen. Falls medizinisch notwendig, erhalten Sie von Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin eine entsprechende Überweisung. Sind

keine spezifischen Gründe vorhanden, können Sie weiterführende Ultraschalluntersuchungen, wie eine Feindiagnostik, auf Wunsch selbst bezahlen (individuelle Gesundheitsleistung/Selbstzahlerleistung).

Als Schwangere haben Sie jedoch auch das Recht auf einzelne oder alle Ultraschalluntersuchungen zu verzichten. Sie können auch ihren Arzt oder ihre Ärztin darüber informieren, dass Sie nicht über auffällige Ergebnisse informiert werden möchten.

Tabelle 1: Übersicht möglicher Ultraschalluntersuchungen laut Mutterschafts-Richtlinie (siehe <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/>)

Zeitraum	Bezeichnung	Untersucher*in	
8+0 bis 11+6 SSW	1. Basis-Ultraschalluntersuchung	Behandelnde*r Gynäkolog*in	Bestätigung der Schwangerschaft
11+0 bis 13+6	Frühe Feindiagnostik	Speziell qualifizierte*r Gynäkolog*in	Mögliche Erkennung sehr ausgeprägter Besonderheiten des Kindes. Die Sichtbarkeit der Harnblase soll dokumentiert werden.
18+0 bis 21+6 SSW	2. Basis-Ultraschalluntersuchung (Wahl zwischen einer „Basis-Ultraschalluntersuchung“ und einer „erweiterten Basis-Ultraschalluntersuchung“)	Behandelnde*r Gynäkolog*in oder ggf. Überweisung, falls erweiterter Basis-Ultraschall nicht durchgeführt werden darf	Bei der Basis-Ultraschalluntersuchung ist die Darstellung der Blase nicht enthalten. Beim erweiterten Basis-Ultraschall soll die Sichtbarkeit der Harnblase dokumentiert werden.
Ca. 21+0 bis 23+0 SSW	Feindiagnostik (Organ-screening)	Speziell qualifizierte*r Gynäkolog*in	Die Sichtbarkeit der Harnblase soll dokumentiert werden.
28+0 bis 31+6 SSW	3. Basis-Ultraschalluntersuchung	Behandelnde*r Gynäkolog*in	In der Regel Kontrolle von Kopf, Bauch und Oberschenkelknochen. Erfassung der Lage des Kindes und des Herzschlags.

Aufgrund von verschiedenen medizinischen Gründen können zudem **weitere Ultraschalluntersuchungen** angeboten werden.

Mithilfe von Ultraschalluntersuchungen ist die Abbildung der Harnblase eines Babys im Mutterleib bereits ab der 11. Schwangerschaftswoche möglich. Jedoch ist dies im Rahmen der Basis-Ultraschalluntersuchung nicht gefordert. Diese stellt die erste Routineultraschalluntersuchung dar, die in der Regel durchgeführt wird, um die Schwangerschaft zu bestätigen.



In der Regel kann ein*e Ultraschaller*in bei einem Baby mit normal entwickelter Harnblase nach der 12. bis 14. Schwangerschaftswoche innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten die Füllung der Harnblase im Ultraschall sichtbar machen. Sofern die Füllung der Blase nach 30 bis 60 Minuten jedoch nicht erkennbar wird, **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe möglichst zeitnah eine weiterführende Ultraschallkontrolluntersuchung bei einem oder einer besonders qualifizierte*n Ultraschaller*in oder einer Einrichtung für Pränataldiagnostik erfolgen. Diese Mediziner*innen müssen spezialisierte Weiterbildungen durchlaufen haben und bestimmte Erfahrungen, z. B. durch Prüfungen nachweisen.

In welcher Schwangerschaftswoche eine Diagnose des BEEK vor der Geburt gestellt wird, hängt von der Form des BEEK ab. Eine klassische Blasenektrophie wird im Durchschnitt in der 25. Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Ein Nutzen einer zusätzlichen Magnetresonanztomographie (MRT) ist bisher anhand von Studien nicht bewiesen worden.

Obwohl die technische Entwicklung stetig voranschreitet und ein Baby im Mutterleib mittels Ultraschalluntersuchung immer präziser und detaillierter abgebildet werden kann, wird BEEK nicht bei allen betroffenen Kindern bereits während der Schwangerschaft erkannt. Eine Diagnose vor der Geburt ist umso wahrscheinlicher, je ausgeprägter die Besonderheiten sind. Insbesondere isolierte Epispatien (siehe Seite 14) werden häufiger im Ultraschall übersehen.

Eine zusammenfassende Studie von 12 europäischen Ländern ergab, dass nur bei etwas mehr als der Hälfte der Kinder mit einer klassische Blasenektrophie diese bereits vor der Geburt diagnostiziert worden war.

Wird eine BEEK Diagnose in der Schwangerschaft gestellt, sind keine weiteren spezifischen vorgeburtlichen Untersuchungen oder Therapien notwendig, aber es sollte eine Beratung und Begleitung erfolgen.

6.2. Vorgeburtliche Beratung und Begleitung



Die vorgeburtliche Diagnose eines BEEK ruft bei den Eltern und Zugehörigen viele Emotionen und Fragen hervor. Lassen Sie sich im Rahmen der Erstberatung von Ihren Ärztinnen und Ärzten ausführlich informieren. Es ist immer gut, sich vorab Fragen zu notieren. Scheuen Sie sich nicht, aktiv nachzufragen, wenn Sie etwas nicht sofort verstanden haben.

Nach Meinung der Expert*innengruppe **soll** die erste Beratung vor der Geburt durch ein Team von verschiedenen Fachexpert*innen erfolgen. Diese sollen die werdenden Eltern zu Themen der Geburt und der nachgeburtlichen Versorgung informieren. Zudem **soll** besprochen werden, was auf das Kind und die Familie zukommt und welche Einschränkungen eventuell zu erwarten sind. Die Eltern **sollten** nach Meinung der Expert*innengruppe eine möglichst objektive Beratung erhalten. Themen sind hierbei:

- die Fähigkeit Urin zurückhalten zu können (Kontinenz),
- die Nierenfunktion,

- die Genitalfunktion,
- die Fähigkeit Kinder zu zeugen (Fertilität),
- eine gute Lebensqualität, die auch mit der Besonderheit erreicht werden kann,
- Kenntnis und Behandlungserfahrung des betreuenden medizinischen Personals in Hinblick auf BEEK.

Im Rahmen der Beratungsgespräche vor der Geburt **sollten** die werdenden Eltern nach Meinung der Expert*innengruppe auch in Kontakt mit spezialisierten Behandlungszentren und der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V. gebracht werden. Nähere Informationen zu den Selbsthilfegruppen finden Sie im Kapitel 16 „Beratung, Unterstützung und Austausch“ ab Seite 81.

Außerdem sind die Eltern auf das europäische Referenznetzwerk für seltene urogenitale Besonderheiten ERN „eUROGEN“ (European Reference Network for rare urogenital diseases and complex conditions) hinzuweisen, da es Hilfe bei der Suche nach unabhängigen und zertifizierten Expert*innen auf dem Gebiet von angeborenen urogenitalen Besonderheiten geben kann. Nähere Informationen zum europäischen Referenznetzwerk erhalten Sie im Kapitel 16.2 „Weitere Informationen und Anlaufstellen“ ab Seite 82.

6.3. Planung der Geburt und Wahl der Geburtsklinik

Kinder mit Blasenektrophie und/oder Epispadie können auf natürlichem Weg entbunden werden. Eine vorgeburtliche BEEK Diagnose stellt keinen Grund für die Planung eines Kaiserschnitts dar. Es wird von den Expert*innen angeraten, die Geburt in einem Perinatalzentrum Level 1 oder 2 zu planen.



Info: Perinatalzentrum

Ein Perinatalzentrum ist eine Einrichtung, die auf die Versorgung von Schwangeren sowie Früh- und Neugeborenen spezialisiert ist.

Ein Perinatalzentrum muss festgelegte Voraussetzungen an die Ausstattung und die Qualifizierung des Personals erfüllen.

Eine Liste von Perinatalzentren ist auf der nachfolgenden Webseite abrufbar: <https://perinatalzentren.org/startseite/>.

Falls eine klassische Blasenektrophie, Epispadie oder Ekstrophievariante erst unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert wurde und das Neugeborene stabil ist, muss das Kind nicht zwangsläufig direkt nach Geburt in ein Perinatalzentrum der höchsten Versorgungsstufen Level 1 oder 2 verlegt werden.

Latexfreie Geburt

Laut der medizinischen Leitlinie **soll** die Geburt von Kindern, die bereits im Mutterleib eine BEEK Diagnose erhalten haben, latexfrei durchgeführt werden. Der Hintergrund ist, dass Menschen mit BEEK durch den frühen und häufigen Kontakt mit Latex ein höheres Risiko haben, eine Latex-Empfindlichkeit zu entwickeln. Daher **soll** sowohl unter der Geburt als auch bei späteren Untersuchungen und Behandlungen ab dem Neugeborenenalter die Versorgung stets ohne den Einsatz latexhaltiger Materialien, z. B. Handschuhen erfolgen.

Rooming-in

Die gemeinsame Unterbringung des Kindes mit den Eltern in einem Krankenzimmer, das sogenannte Rooming-in, ist zu unterstützen. Eine Trennung von Eltern und Kind ist in der Regel nicht notwendig und sollte nur beim Vorliegen von schwerwiegenden medizinischen Gründen erfolgen.

7. Versorgung nach der Geburt

7.1. Direkt nach der Geburt

7.1.1. Ist ein Bonding nach der Geburt möglich?



Die medizinische S3-Leitlinie zur vaginalen Geburt empfiehlt, dass in der Zeit direkt nach der Geburt alle pflegerischen Tätigkeiten, Untersuchungen oder medizinischen Eingriffe auf das nötigste Maß beschränkt werden. Es gilt so viel wie nötig und so wenig wie möglich. Neugeborene mit Blasenektrophie und/oder Epispadie müssen keinesfalls unmittelbar nach der Geburt operiert werden. In der sensiblen Phase unmittelbar nach der Geburt steht das gegenseitige Kennenlernen zwischen Neugeborenem und den Eltern im Mittelpunkt. In der Regel ist es möglich ein Neugeborenes mit BEEK genauso wie andere Neugeborene zu halten und zu tragen.

Sind die nachfolgenden Punkte gegeben, ist für Ihr Neugeborenes keine spezielle Betreuung und Versorgung in der Kinderintensivstation oder Neonatologie notwendig:

- Ihr Neugeborenes wird termingerecht im Zeitraum zwischen der vollendeten 37. und der 42. Schwangerschaftswoche geboren, es gilt also nicht mehr als „Frühgeborenes“.
- Es sind keine Schwierigkeiten beim Übergang vom Leben im Mutterleib, sogenannte Adaptationsstörungen, wie z. B. Atmungs- oder Kreislaufprobleme erkennbar.

7.1.2. Abklemmen der Nabelschnur

Die Plazenta, die auch Mutterkuchen genannt wird, versorgt das Ungeborene über die Nabelschnur mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Nabelschnur zwischen Baby und Plazenta muss nicht sofort nach der Geburt getrennt werden. Die S3-Leitlinie zur vaginalen Geburt empfiehlt, dass die Nabelschnur frühestens 1 Minute nach der Geburt abgeklemmt werden **soll**, falls keine medizinischen Gründe dagegen sprechen (siehe <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-083>). Weiterhin wird empfohlen, dass die Abnabelung maximal 5 Minuten nach der Geburt erfolgen **sollte**. Eine verzögerte Abnabelung ermöglicht, dass das Blut aus der Plazenta über die Nabelschnur zum Baby zurückfließen kann. Dieser Rückfluss wird auch als plazentare Transfusion bezeichnet. Besteht bei der Mutter der Wunsch, dass die Nabelschnur auch nach 5 Minuten noch nicht abgeklemmt wird, dann **sollte** dieser Wunsch laut S3-Leitlinie respektiert und unterstützt werden.

Nach Meinung der Expert*innengruppe gilt für Neugeborene mit BEEK das gleiche wie für alle anderen Babys: eine spätere Durchtrennung der Nabelschnur **kann** zu einer Verbesserung des Hämoglobin Ausgangswertes führen. Die aktuelle S3-Leitlinie zur vaginalen Geburt beurteilt zusammenfassend, dass eine

verzögerte Abnabelung zu einer langfristig verbesserten Eisenversorgung führt. Zudem **kann** die Anpassung der Organe des Babys an die Welt außerhalb des Mutterleibs durch eine Spätabnabelung unterstützt werden.

Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollte** die Nabelschnur von Babys mit Blasenekstrophie nicht wie sonst üblich mit einer Nabelklemme abgeklemmt werden. Zum Schutz der Schleimhaut der Blasenplatte vor äußeren Reizungen **sollte** bei Neugeborenen mit Blasenekstrophie anstelle der Nabelklemme eine sogenannte Ligatur angebracht werden. Dabei wird zur Unterbindung des Blutkreislaufs zwischen der Plazenta und dem Neugeborenen ein abschnürender Faden verwendet. Die Ligatur schützt das Neugeborene vor einem Blutverlust und dem Eindringen von Keimen. Falls zunächst eine Nabelklemme verwendet wurde, da z. B. keine vorgeburtliche BEEK-Diagnose bestand, wird die Nabelklemme zeitnah durch eine Ligatur ersetzt.

7.2. Untersuchungen nach der Geburt

7.2.1. Neugeborenen Untersuchungen



Im Rahmen der Neugeborenen-Erstuntersuchung werden bei Ihrem Baby, wie bei jedem anderen Kind auch, neben der Untersuchung der lebenswichtigen Funktionen, wie der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems, auch äußerlich erkennbare Besonderheiten betrachtet. Diese sollten, falls vorhanden, dokumentiert werden.

Laut Meinungen der Expert*innengruppe **soll** spätestens bis zur U2-Vorsorgeuntersuchung, die vom 3. bis zum 10. Lebenstag vorgesehen ist, die genaue Form des BEEK beschrieben werden. Nach Meinungen der Expert*innengruppe **soll** zudem der Ausgangsbefund vor einer operativen Maßnahme/Rekonstruktion fotografiert und dokumentiert werden.

Frühestens 48 Stunden nach der Geburt wird eine Ultraschalluntersuchung des oberen Harntraktes, d. h. von den Nieren, den Nierenbecken und den Harnleitern durchgeführt, um ein genaues Bild über die Abflusssituation der Nieren zu erhalten. In der Regel liegen jedoch keine Erweiterungen des Nierenbeckens oder der Nierenkelche, eine sogenannte Dilatation, vor.

Tabelle 2: Übersicht der Untersuchungen nach der Geburt

Zeitpunkt	Untersuchungen
Direkt nach der Geburt (U1)	Übliche Neugeborenen-Erstuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> • Prüfung von Herzschlag, Reflexen, Atmung des Kindes • Begutachtung äußerlicher Besonderheiten
Ab 48 Stunden nach der Geburt	<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall: Nieren, Herz und Hüfte
36-72 Stunden nach der Geburt (U1)	<ul style="list-style-type: none"> • Blutuntersuchung • Hörscreening
3.-10. Lebenstag (U2)	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung und Beschreibung der Blasenplatte, des Anus, des Genitale und weiterer sichtbarer Besonderheiten sowie Fotodokumentation der Befunde • Bestimmung der Form des BEEK

7.2.2. Latexfreie Untersuchungen und Behandlungen



Untersuchungen und Behandlungen von Kindern mit BEEK **sollen** grundsätzlich ohne latexhaltige Materialien erfolgen. Insbesondere der Kontakt von latexhaltigen Materialien mit den Schleimhäuten, vor allem der offenen Blase von Babys oder Kindern mit BEEK, ist unbedingt zu vermeiden. Zu den Untersuchungs- und Behandlungsmaterialien gehören beispielsweise Handschuhe, Katheter oder Beatmungsschläuche. In der Regel sind diese Materialien heutzutage fast alle latexfrei. Aufgrund der möglichen sehr ernstesten Konsequenzen, muss das medizinische und pflegerische Personal jedoch besonders gründlich kontrollieren, dass keine latexhaltigen Materialien verwendet werden.

Weil vor 20 Jahren noch nicht auf die Nutzung von latexfreien Produkte in der Medizin geachtet wurde, fand eine Studie aus dieser Zeit heraus, dass damals bei mehr als 7 von 10 Betroffenen mit BEEK eine Latexsensibilität vorlag, die sich bei etwa der Hälfte in einer allergischen Reaktion zeigte. Dabei kam es beispielsweise zur Bildung von juckenden Hautausschlägen mit Quaddeln (sogenannte Kontakturtikaria). Es wurde in dieser Studie zudem von einem Patienten mit BEEK berichtet, der während einer Operation infolge des Kontaktes mit Latex einen allergischen Schock erlitt. Deswegen wird heute besonders darauf geachtet, dass auch die Nuckel und Sauger des Babys latexfrei sind. Insbesondere die Blasenschleimhaut soll nicht mit Latex in Berührung kommen.

Zudem sind Kreuzallergien beschrieben, d. h. dass bei einer Latexallergie auch Allergien gegen Nahrungsmittel wie Bananen, Esskastanien, Kiwi oder Avocado oder gegen Zimmerpflanzen wie der Ficus benjamina vorhanden sein können.

Dass vorbeugende Maßnahmen gegen eine mögliche Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Latex wirksam sind, haben Studien die Menschen mit einem Neuralrohrdefekt und/oder Spina bifida eingeschlossen haben, gezeigt.



Eine ausführliche Allergianamnese auf mögliche Anzeichen einer Latexallergie erscheint gemäß dem aktuellen Forschungsstand als sinnvoll. Im Zuge der Allergianamnese ist auch das Vorhandensein von Heuschnupfen, Asthma oder Neurodermitis zu erfragen. Die Anamnese umfasst auch die Erfassung von möglichen Kreuzallergiereaktionen (siehe oben).

Falls eine Neigung zu Allergien bekannt ist und es bereits zu allergischen Reaktionen gekommen ist, **soll** eine Allergieabklärung durch eine*n Hautarzt*in erfolgen.

7.3. Beratung der Eltern nach einer Erstdiagnose



Falls die Erstdiagnose einer Form des BEEK erst nach der Geburt erfolgt, **sollen** Eltern nach Auffassung der Expert*innengruppe eine unterstützende Beratung erhalten, die alle wichtigen Informationen zur Diagnose in Ruhe und ohne zeitlichen Druck vermittelt.

Die Erstberatung **sollte** auch den Kontaktaufbau zu einem spezialisierten Behandlungszentrum umfassen. Die Beratung zu den Behandlungszentren **sollte** den Eltern wichtige Behandlungskriterien verständlich darstellen und eine fundierte Entscheidung, unter Abwägung aller Vor- und Nachteile, für ein Behandlungszentrum ermöglichen. Aufgrund der Seltenheit des BEEK gehören zu den wichtigen Auswahlaspekten, insbesondere die Behandlungserfahrung in der Versorgung von Neugeborenen mit BEEK und die Anzahl der bereits behandelten Kinder mit BEEK.

Des Weiteren **sollte** auch der Erstkontakt zur Selbsthilfegruppe „Blasenektropie / Epispadie e. V.“ (siehe Seite 80) oder je nach weiteren vorhandenen Besonderheiten auch den Selbsthilfegruppen, wie der Selbsthilfegruppe „SoMA e.V.“ (siehe Seite 82) oder Selbsthilfegruppe Kloakenektropie (siehe Seite 83) angebahnt bzw. angeboten werden. Weitere Informationen zu Selbsthilfegruppen erfahren Sie in Kapitel 16.1 ab Seite 80.



Info: Se-atlas

Einige auf BEEK spezialisierte Zentren sind im 'se-atlas', dem Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, hinterlegt. Die Online-Informationsplattform se-atlas zielt darauf ab einen Überblick über die Versorgungslandschaft für Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland zu geben.

Der Se-atlas ist auf der nachfolgenden Webseite abrufbar: www.se-atlas.de/.

7.4. Ist es möglich, das Neugeborene zu stillen?

Das Stillen von Neugeborenen mit BEEK ist nicht nur möglich, sondern sehr wünschenswert. Sie als Eltern werden vom medizinischen und pflegerischen Personal dabei unterstützt. Auf den Wöchnerinnenstationen gibt es zudem häufig Stillberater*innen, die zu Themen des Stillens und der Milchbildung beraten und weitere Hilfestellungen geben können. Es ist generell sehr wichtig sowohl vor als auch nach der Geburt aktiv Fragen zu stellen und wenn nötig, ohne Scheu um Hilfe zu bitten.

Es wäre gut, wenn Eltern trotz Ihrer Fürsorge für Ihr Neugeborenes ihre eigenen Bedürfnisse nicht vergessen. Hilfreich ist auch, sich kurze Auszeiten zum Essen und zum Schlafen zu nehmen. Vielleicht können und möchten auch Familienmitglieder oder Freunde ins Unterstützungsnetz der Eltern einbezogen werden.

7.5. Was ist beim Windelwechseln und der Pflege der Blasenplatte zu beachten?



Vor dem Wickeln sollen die Hände gründlich mit Seife gewaschen werden. Beim Wickeln wird die Blasenplatte mit einer nicht klebenden fetthaltigen Wundgaze abgedeckt. Die Gaze, die eine gitterartige Struktur besitzt, schützt die Blaseschleimhaut vor Reizungen und kleinen Verletzungen durch den Windelkontakt. Besonders gut bewährt hat sich eine Wundgaze aus Zellulose, die nur mit Vaseline oder Paraffin befeuchtet wird und kein Antibiotikum enthält. Über die Wundgaze wird eine trockene und sterile Kompresse gelegt. Sowohl die Wundgaze als auch die Kompresse werden bei jedem Windelwechseln ausgetauscht. Verschmutzung z. B. durch Stuhlgang spült man mit sterilem Kochsalz- oder Leitungswasser ab.

Es ist zu empfehlen, sich beim Wickeln ausreichend Zeit zu lassen. Lassen Sie sich vom Personal auf der Geburtsstation helfen. Gehen Sie erst nach Hause, wenn Sie sich in der Versorgung des Neugeborenen mit BEEK sicher fühlen.

7.6. Entlassung nach der Geburt



Ziel des medizinischen und pflegerischen Personals ist es, die Mutter und das Kind gemeinsam nach Hause zu entlassen. Wichtig ist, dass die Familie die Blasenplatte gut versorgen kann. Wegen der Blasenektropie selbst muss keine stationäre Überwachung auf einer Kinderstation erfolgen.

Tabelle 3: Empfohlene Versorgung von der Geburt bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

▪ Verwendung einer Ligatur anstelle einer Nabelklemme
▪ Latexfreie Neugeborenen-Erstuntersuchung und ggf. Behandlung
▪ Fotodokumentation der Ausgangssituation des BEEK durch den Arzt oder die Ärztin
▪ Ultraschall der Nieren, des Herzens und der Hüfte
▪ Anleitung der Zugehörigen/Familie in der Versorgung der Blasenplatte
▪ Kontaktabahnung zu Selbsthilfegruppen, vor allem Blasenekstrophie / Epispadie e.V.
▪ Kontaktabahnung zu einem spezialisierten Behandlungszentrum



8. Informationen zu notwendigen und möglichen Operationen

8.1. Operationstechniken zur Behandlung der Blasenektrophie



Gleich nach der Geburt wird offensichtlich, dass die Epispadie oder Blasenektrophie ihres Kindes operativ versorgt werden muss. Es wird von der Expert*innengruppe empfohlen für jedes Kind individuell zu entscheiden, welches Verfahren und welche Operationstechnik zur Behandlung der Blasenektrophie oder der Epispadie zum Einsatz kommen soll.

Die Operationen zielen grundsätzlich darauf ab, die Besonderheit so umzuändern, dass eine weitgehend „normale“ Wirkungsweise (Funktion) der jeweilig betroffenen Körperregion erreicht wird. Wichtig zu wissen ist, dass meist nur eine Näherung an den Normalzustand möglich ist. Z. B. sollen die Operationen die Blasenfunktion, nämlich die Urinspeicherfunktion und die Urinentleerungsfunktion, herstellen und dadurch bestmögliche Kontinenz erreichen. Darüber hinaus sind bei der Auswahl der operativen Behandlung auch Aspekte der ganzheitlichen Entwicklung des Kindes mit BEEK wie z. B. weitere Besonderheiten zu beachten. Des Weiteren ist die adäquate Rekonstruktion des Genitales von hoher Bedeutung. Diese umfasst sowohl die Funktion des Genitales als auch dessen Aussehen.

Derzeit werden weltweit vier Verfahren für den initialen (anfänglichen) Blasenverschluss praktiziert. Von den nachfolgenden grundsätzlichen Verfahren gibt es unterschiedliche Abwandlungen, sogenannte Modifikationen:

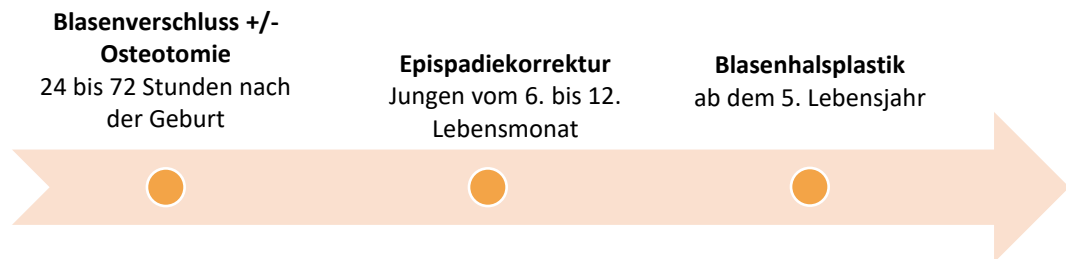
8.1.1. Modern staged repair (MRSE)

Das MRSE-Verfahren wird in mehreren Schritten durchgeführt und erfordert in der Regel drei Operationen.

- 1) Zunächst wird die offene Blase am 2. oder 3. Lebensjahr verschlossen. Eine kugelige Blase wird dabei aus der vorgestülpten Blasenplatte geformt. Ist das Becken nicht zusammenziehbar, erfolgt eine Beckenosteotomie. Die Beckenosteotomie bezeichnet eine Operation, bei dem Beckenknochen gezielt durchtrennt werden, um eine Fehlstellung, hier das offene Becken, zu korrigieren.
- 2) Die Korrektur der Epispadie findet bei Jungen dann zwischen dem sechsten und zwölften Lebensmonat. Beim Mädchen wird das äußere Genitale meist gleich beim ersten Eingriff hergestellt.
- 3) Ab dem 5. Lebensjahr und sobald das Kind bereit dafür ist, folgt eine Blasenhaloplastik. Der Blasenhal, d. h. der Teil der Blase, der zur Harnröhre führt und für die Urinhaltefunktion mitverantwortlich ist, wird durch eine

Operation mit Blasenmuskulatur verstärkt, um die unwillkürliche und willkürliche (steuerbare, bewusste) Kontrolle über den Harnfluss zu verbessern.

Abbildung 3: Operative Eingriffe des Modern staged repair Verfahrens

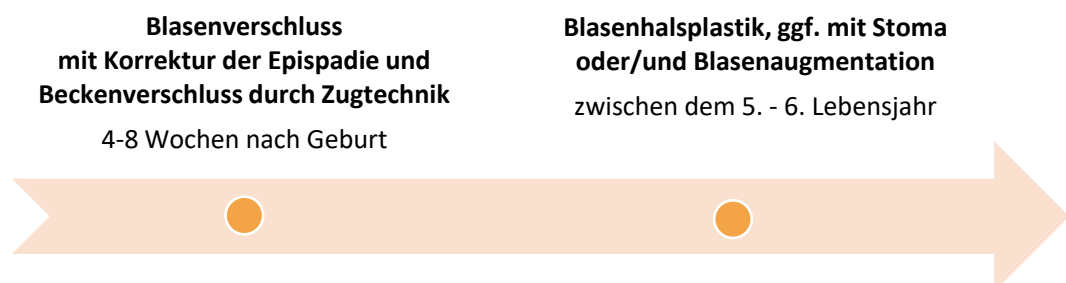


Die medizinische Leitlinie besagt, dass eine spätere Rekonstruktion des Penis nach dem Neugeborenenalter Vorteile haben **kann**, weil es durchblutungsbedingte (sogenannte ischämische) Komplikationen verhindert. Fachleute beschreiben mit Ischämie das Auftreten einer verminderten oder unterbrochenen Blutversorgung des Gewebes, welches infolge abstirbt. Passiert so etwas am Penis, kann dies zum Verlust der Schwellkörper oder der Penisspitze (Glans) führen.

8.1.2. Erlanger / Regensburger Technik

Bei dem ehemals einaktigen Erlangener, jetzt zweiaktigem Regensburger Verfahren wird im Alter von 4 bis 8 Wochen ein Blasenverschluss mit Korrektur der Epispadie und ein Beckenverschluss durch Zugtechnik durchgeführt. Eine Blasenhaloplastik erfolgt später zwischen dem 5. bis 6. Lebensjahr je nach Entwicklung der Blase und ggf. mit weiteren Eingriffen.

Abbildung 4: Operative Eingriffe der Regensburger Technik



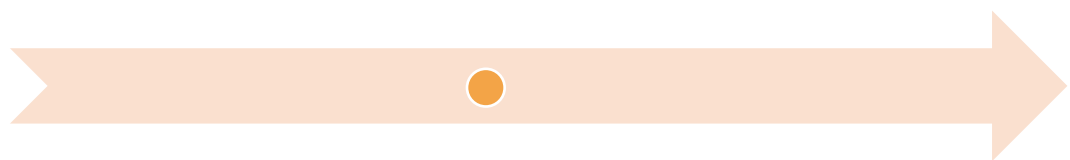
8.1.3. Complete primary repair (CPRE)

Bei dem CPRE-Verfahren wird in einem Eingriff die komplette Blasenrekonstruktion mit der Korrektur der Epispadie verbunden. Die medizinische Leitlinie empfiehlt, dass Familien darüber informiert werden **sollen**, dass es nach dem aktuellen medizinischen Wissenstand noch unsicher ist, wie viele Kinder durch eine sogenannte einstufige/einaktige Operation, wie der CPRE, langfristig eine Blasenkontrolle (Kontinenz) erzielen können.

Eine zusammenfassende Übersichtsarbeit von elf Studien, die 236 Menschen mit BEEK nach einer CPRE erfasst, zeigt, dass bei fast einem Drittel der behandelten Kinder Komplikationen in direkter Folge des Erstverschlusses auftraten. 30 Eingriffe, darunter auch zehn misslungene Erstverschlüsse waren die direkte Folge der Behandlung. Im Weiteren wurden weitere Eingriffe notwendig, darunter 58 Harnleiter-Reimplantationen (Neu-Einnähungen), drei Harnleiterunterspritzungen, 33 Blasenhaloplastiken (Blasenhalsoperationen), sieben Blasenhalunterspritzungen und zehn sogenannte Epispadierevisionen. (Revisionen sind erneute Eingriffe bei einem Zustand, der schon einmal genauso operiert worden war). Das bedeutet, dass nach einer CPRE mehr als Dreiviertel der Menschen mit BEEK eine weitere Kontinenzoperation benötigen. Also bleibt es eigentlich keine einaktige Operation. Wie bei anderen Methoden auch entleeren mehr als drei von fünf Menschen mit BEEK die Blase später mittels Katheterismus.

Abbildung 5: Schaubild Complete primary repair

Blasenverschluss mit Epispadiekorrektur



8.1.4. Radical soft tissue mobilization (RSTM)

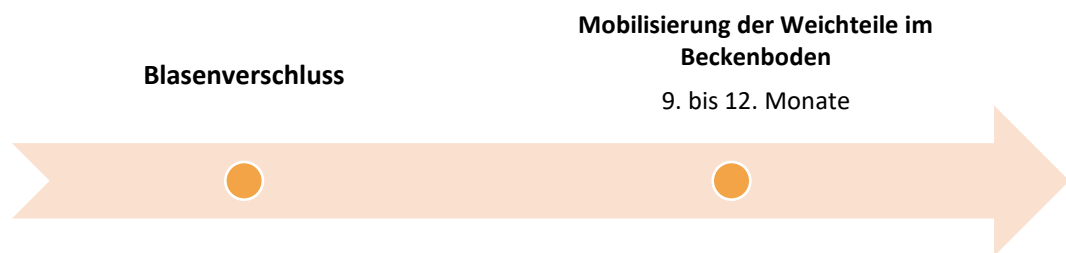
Bei der ursprünglichen Technik des sogenannten RSTM-Verfahrens, das von Fachleuten auch als Kelly-Verfahren bezeichnet wird, wird bei Neugeborenen ein Blasenverschluss ohne Osteotomie durchgeführt.

Im Alter von neun bis zwölf Monaten schließt sich eine weitere Operation an, im Rahmen derer, die Weichteile im Beckenboden mobilisiert werden und die Schwellkörper von den Schambeinästen komplett abgelöst werden. In vielen Zentren wird die RSTM Technik heute jedoch auch im Zuge der Prozedur mit oder auch ohne Osteotomie durchgeführt.

In den letzten Jahren wurden Langzeitergebnisse nach der RSTM Technik in der Regel auf Basis von retrospektiven Studiendaten veröffentlicht, die es erlauben einzelne Aspekte der unterschiedlichen Verfahren zu vergleichen.

Umfassende Untersuchungen, die die Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren systematisch betrachten, sind bisher in der wissenschaftlichen Forschung noch nicht durchgeführt worden. In Deutschland wird diese Technik selten durchgeführt.

Abbildung 6: Schaubild Radical soft tissue mobilization



Info: Retrospektive vs. prospektive Studien

Retrospektive Studien zeichnen sich dadurch aus, dass die Forscher*innen auf bestehende Daten wie z. B. Patient*innenakten und medizinische Dokumentationen aus der Vergangenheit zurückgreifen und diese analysieren. Im Gegensatz zu den sogenannten prospektiven Studien sind retrospektive Studien anfälliger für mögliche systematische (grundsätzliche) Fehler.

8.1.5. Was ist eine primäre Harnableitung?

Eine primäre Harnableitung, d. h. die Ableitung des Urins aus dem Körper durch einen künstlich geschaffenen Weg, in Kombination mit einer Blasenentfernung, wird in Deutschland heute in der Regel beim BEEK **nicht mehr** durchgeführt. Für eine primäre Harnableitung kommen nur Kinder in Frage, bei denen eine sehr kleine Blasenplatte vorliegt, die auch im Verlauf nicht wächst. Es sollte mindestens bis zum 9. Lebensmonat gewartet werden, um der Blase die Chance zu geben, zu wachsen und das Risiko für Komplikationen bei der Narkose niedriger zu halten. Bisher gibt es noch keine Langzeitergebnisse zu einem vorübergehenden Blasenverschluss mit körpereigenem Darmmaterial in dem jungen Patient*innenalter. Eine Studie beschreibt, dass ein Darmstück zuvor dem Dünndarm entnommen und auf die Blase aufgenäht wird, um diese sicher zu verschließen.

Wenn bei einem Kind die Blasenplatte operativ nicht verschlossen werden kann, besteht die Möglichkeit den Urin mittels eines sogenannten Kolon- oder Ileum Konduits auszuleiten. Bei dieser Methode wird ein Stück des eigenen Dickdarms oder Dünndarms verwendet, um den Urin aus dem Körper zu leiten. Beide Harnleiter werden an ein kleines Stück Darm genäht. Der Urin fließt durch eine künstliche Öffnung in der Haut, ein sogenanntes Stoma, direkt und stetig in einen Beutel.

Bei Jungen wird ein kleiner Rest der Blase erhalten und zu einer kleinen Höhle geformt. In diesen Rest fließt später Samenflüssigkeit. Die Samenflüssigkeit tropft dann über die Harnröhre raus.

Bei Mädchen werden hingegen die Blase und die Harnröhre vollständig entfernt. Nach der Blasenentfernung beim Mädchen **kann** nach Meinung der Expert*innengruppe bei diesem Eingriff die Gebärmutter operativ an der vorderen Bauchdecke befestigt werden, um das Risiko für einen Gebärmuttervorfall nach der Entfernung der Blase zu vermindern. Durch das offene Becken und den vorne offenen Beckenboden entsteht nämlich eine Lücke, in der normalerweise die Blase liegt. Wird diese entfernt, ist ein Risiko eines Gebärmuttervorfalles gegeben.

8.2. Merkmale der Rekonstruktionskonzepte

Die verschiedenen Konzepte lassen sich anhand der nachfolgenden Merkmale unterscheiden:

8.2.1. Erste große Operation: Zeitpunkt des Blasenverschlusses

Es gibt keine Einigkeit darüber, wann der beste Zeitpunkt für eine Operation zum Blasenverschluss ist.

- Direkt nach der Geburt, d. h. innerhalb der ersten 24-72 Lebensstunden oder
- verzögert, d. h. im Alter von 4-8 Lebenswochen.

Ist die Blase sehr klein oder gibt es andere gewichtige Gründe, so dass die Operation nicht zeitnah nach der Geburt durchgeführt werden kann, dann kann auch zugewartet werden, bis die Blase wächst oder das Baby sich stabilisiert hat. Zu beachten ist, dass gemäß der medizinischen Leitlinie, der Blasenverschluss spätestens 9 Monate nach der Geburt durchgeführt werden **sollte**. Nach diesem Zeitpunkt überwiegen eher die negativen Einflüsse.

Vorteile/Nachteile: Abschließend ist noch nicht klar, welches Vorgehen das Beste für das einzelne Baby mit Blasenektrophie ist.

Die wissenschaftliche Forschung vermutet folgende Vorteile für einen sofortigen Verschluss innerhalb der ersten 72 Lebensstunden:

- Ein frühes Befeuchten der Blase mit Urin unterstützt, dass die Blase später größer wird (eine größere Kapazität entwickelt) und mehr Urin speichern kann.

- Die offene Blase selbst ist bei einem sofortigen Blasenverschluss über einen kürzeren Zeitraum äußeren Umwelteinflüssen und Reizungen ausgesetzt, die das Wachstum der Blase beeinträchtigen können. Dadurch entstehen weniger entzündliche Veränderungen des Blasengewebes sowie weniger sogenannte Plattenepithelmetaplasien (Veränderungen auf feingeweblicher Ebene). Diese Veränderungen schauen wie weiße Beläge auf der Blasenschleimhaut aus.
- Vorteile für die Rekonstruktion des Beckens ergeben sich dadurch, dass bei etwa der Hälfte der Neugeborenen, das Becken weich genug ist, um einen Beckenverschluss ohne Osteotomie durchführen zu können.
- Weitere Vorteile entstehen dadurch, dass weniger Bluttransfusionen benötigt werden und Neugeborene ein geringeres Risiko für Wundheilungsstörung haben

Vorteile durch den verzögerten Blasenverschluss nach 4 bis 8 Wochen:

- Ein Argument für einen verzögerten Verschluss im Zeitraum von 4 bis 8 Lebenswochen nach der Geburt ist, dass ein spannungsfreier Beckenverschluss auch noch in diesem Alter möglich ist. Zudem hat sich ab der 4. Lebenswoche die Nierenfunktion des Neugeborenen stabilisiert und das Narkoserisiko sinkt. Darüber hinaus ist eine Schmerzbehandlung mit einem Periduralkatheter möglich.
- Ein Vorteil der verzögerten Operation wird weiterhin darin gesehen, dass der Bindungsprozess (Bonding) zwischen den Eltern und dem Kind nicht gestört und auch die Möglichkeit des Stillens nicht eingeschränkt wird. Darüber hinaus bleibt den Eltern genügend Zeit sich umfassend beraten zu lassen und wenn erforderlich auch psychologische Unterstützung in Anspruch zu nehmen.
- Die medizinische Leitlinie weist abschließend darauf hin, dass das Baby nach den ersten vier Lebenswochen insgesamt schon stabiler ist und sich daher auch schneller von der Operation des Blasenverschlusses erholen kann.

8.2.2. Anzahl der Rekonstruktionsschritte

- einstufig, d. h. in nur einer Operation oder
- geplant zwei- bis dreistufig in mehreren Operationen.

Gründe dafür die Blase, das Becken und das Genital gleichzeitig in einem Eingriff zu operieren liegen darin, dass diese eine anatomische Zusammengehörigkeit besitzen. Es entstehen zudem weniger Narben und Wunden.

Für ein schrittweises Vorgehen in mehreren Operationen spricht hingegen, dass der Blasenverschluss frühzeitig möglich ist. Die Peniskorrektur wird dann erst

im Alter von sechs bis zwölf Monaten durchgeführt, wenn dieser bereits etwas gewachsen ist. Eine Kontinenzoperation erfolgt in dem Alter, in dem das Kind aktiv mitarbeiten kann.

8.2.3. Verschluss des Beckens

- Mit Durchtrennen des Beckenknochens (Osteotomie) oder
- ohne Durchtrennen des Beckenknochens durch eine sogenannte Zuggurtung;
- offen gelassenes Becken (beim RSTM oder historisch).

In der Vergangenheit ist man davon ausgegangen, dass ein Verschluss des Beckens für einen erfolgreichen Blasenverschluss notwendig ist. Derzeit bestehen nicht nur Diskussionen über die Notwendigkeit und die Technik einer Osteotomie, sondern auch bis zu welchem Alter ein Verschluss ohne Osteotomie möglich ist. Ziel des Beckenverschlusses ist es den seitlichen Druck auf die vordere Bauchwand zu reduzieren und die Entstehung von Brüchen (z. B. Leistenbrüchen/Hernien) und das erneute Aufplatzen der Blase zu vermeiden. Darüber hinaus, besteht die Annahme, dass die Kontinenz verbessert wird, indem die Beckenbodenmuskulatur zusammengeführt wird. Neugeborene und Kleinkinder besitzen noch ein vergleichsweise formbares Becken, das daher in der Regel ohne Fremdmaterial verschlossen werden kann.

Der Operateur oder ein orthopädischer Chirurg untersucht das Becken in Narkose und kann dann sagen, ob der Knochen durchtrennt werden muss oder das Becken einfach in der Mittellinie zusammengezogen werden kann. Ist der Knochenabstand in der Mitte nicht größer als 7 cm, dann sollte das Zusammenziehen gut gelingen.

Zuggurtungstechnik

Nach Meinung der Expert*innengruppe **kann** mit der Zuggurtungstechnik auch ohne Osteotomie und anschließender Immobilisation ein sicherer Beckenverschluss erreicht werden, sofern die Operateur*innen diese Methode gut beherrschen. Bei der Zuggurtungstechnik werden mit Hilfe von zwei bis drei Zugnähten, die vorderen Beckenanteile langsam zusammengezogen. Anschließend werden die Zugnähte verknotet.

Für den Verschluss mit Zuggurtungstechnik spricht, dass das Becken mit wenigen Komplikationen verschlossen werden kann. Es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass bei Frauen nach Verschluss mit Zuggurtungstechnik ein Gebärmuttervorfall (ein sogenannter Uterusprolaps) seltener auftrat als bei Frauen, bei denen das Becken nicht verschlossen wurde. Bei einem Gebärmuttervorfall fällt die Gebärmutter in die Scheide. Der Halteapparat der Gebärmutter ist geschwächt; normalerweise halten Bänder und Muskeln die Gebärmutter an ihrer Position. Im späteren Verlauf wurde festgestellt, dass sich die Symphyse in jedem Fall wieder etwas eröffnet. Das ist vor allem auf Röntgenbildern sichtbar. Der Grad der späteren teilweisen Wiederöffnung der Schambeinfuge (Symphyse) hängt nicht von der angewendeten Beckenverschlusstechnik ab.

Argumente für einen Beckenverschluss mit Osteotomie

Eine Osteotomie ist eine Operation, bei der Knochen durchtrennt werden, um Fehlstellungen zu korrigieren und die Ausrichtung der Knochen zu verändern.

Beim BEEK wird eine Osteotomie nach einem ersten, nicht erfolgreichen Blasenplattenverschluss überlegt oder nach einem gescheiterten Beckenverschluss oder einem weiten Abstand zwischen den Schambeinen. Zudem kann die Osteotomie auch während der Erstoperation in Erwägung gezogen werden, wenn das Becken auch durch erfahrene Mediziner*innen nicht problemlos zusammengezogen werden kann. Eine Studie zeigte, dass das Nichtdurchführen einer Osteotomie das Hauptrisiko für einen fehlgeschlagenen Blasenverschluss darstellt. Das bedeutet, dass sich die Blase wieder eröffnet bzw. „aufplatzt“ (engl. „burst“). Das Zuziehen des Beckens und damit eine bessere Annäherung des Beckenbodens kann darüber hinaus zu einer verbesserten Fähigkeit der Urinkontrolle führen sowie einen Gebärmuttervorfall verhindern.

Laut medizinischer Leitlinie **kann** eine Osteotomie dann angebracht sein, wenn:

- sich während der Operation zeigt, dass das Becken nicht beweglich ist,
- eine weite Lücke zwischen den Schambeinen besteht, die größer als 7 cm ist und
- bei Kindern, die älter als 1 Monat alt sind.

Die medizinische Leitlinie empfiehlt, dass nach dem ersten Lebensmonat eine bestimmte Art der Osteotomie, die sogenannte posteriore Osteotomie, nicht angewendet werden **sollte**. Bei der posterioren Osteotomie wird der hintere Beckenanteil durchgesägt, um die Knochen vorne am Schambein besser zusammenzubringen. Die Ergebnisse der posterioren Osteotomie sind aber den Ergebnissen der anderen Techniken unterlegen.

Zusammenfassend ist es stets eine individuelle Entscheidung, ob und in welcher Form eine Osteotomie zum Verschluss des Beckens durchgeführt wird. Entscheidend sind die Formbarkeit und die Zusammenziehbarkeit des Beckens des Kindes unter Narkose. Diese Untersuchung erfolgt normalerweise während des primären Blasenverschlusses. Die Erfahrung des behandelnden Zentrums und des Operateurs oder der Operateurin sowie die verfügbaren Techniken besitzen einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Operation.

Argumente für ein offenes Becken

Es gibt nur vereinzelte Berichte über die Langzeitauswirkungen bei einem offen gelassenen Becken nach Harnableitung oder RSTM. Im Kleinkindalter scheint es möglich zu sein, eine RSTM-Behandlung ohne eine sogenannte Symphysenapproximation, ein Zusammenziehen der Symphyse, durchzuführen.

Jedoch traten bei einigen Kindern nach der RSTM-Behandlung mit offenem Becken Komplikationen auf. Es bildeten sich beispielsweise bei fast jedem dritten so behandelten Kind urethrokutane Fisteln, das sind Löcher in der neu gebildeten Harnröhre, die von der Harnröhre ausgehen und in der Haut münden. Bei etwa jedem fünften Kind war das Gewebe der Blasenwand wieder eingerissen bzw. auseinandergewichen. Daher wird auch bei der RSTM, falls die Bauchwand

nicht ohne Spannung verschlossen werden kann, jetzt von einigen Mediziner*innen ein Verschluss des vorderen Beckenrings mit oder ohne Osteotomie durchgeführt.

Bei Mädchen im Jugendalter, bei denen eine RSTM-Behandlung ohne Beckenverschluss durchgeführt wurde, wurde in einer Studie kein Gebärmuttervorfall beschrieben. Jedoch wurde von einem nicht näher bestimmten „abnormen“ Aussehen der vorderen Beckenwand gesprochen.

8.3. Was bedeutet Immobilisation?



Nach dem Zusammenziehen des gespaltenen Beckens **sollten** laut der medizinischen Leitlinie die Beine des Kindes vorübergehend für etwa eine Woche ruhiggestellt werden, um deren Abspreizen zu verhindern, somit den Zug auf die vordere Bauchwand zu erniedrigen und damit den Heilungsprozess zu fördern. Das medizinische

Fachpersonal spricht dabei von Immobilisation.

Es gibt verschiedene Formen der Immobilisation. Die einfachste Form ist der unten abgebildete Meerjungfrauenverband oder Igluverband. Zudem sind, wenn das Becken durchgesägt werden musste, Gipsverbände (sogenannte spica casts), Kniebandagen oder die externe Ruhigstellung mit einem Metallgestell nötig.

Beim Meerjungfrauenverband werden die Knie und Knöchel des Kindes mit Watte gepolstert und die Beine mit Binden zusammengebunden. Diese Verbände werden täglich gewechselt. Dabei wird überprüft und sichergestellt, dass sich keine Druckstellen bilden. Es dürfen gleichzeitig keine Infusionen an den Beinen und Füßen gelegt werden, da diese das Risiko für ein Auftreten des sogenannten Kompartmentsyndroms erhöht. Das Kompartmentsyndrom kann auftreten, wenn sich Flüssigkeit in Muskelgruppen, den sogenannten Kompartimenten, ansammelt. Dadurch steigt der Druck im Gewebe, was zu einer Einschränkung der Blutversorgung im betroffenen Bereich führen kann. Auch wenn der Meerjungfrauenverband angebracht ist, kann das Bonding mit den Eltern und das Stillen weiterhin ganz normal stattfinden. Das Pflegepersonal wird die Familie dabei unterstützen.



Abbildung 7: Modell mit Meerjungfrauenverband (Bildquelle: © Foto: Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert)

Studien konnten zeigen, dass ohne eine Immobilisation der Beine bei etwa drei Viertel der Patient*innen der Blasenverschluss fehlschlug. Wurden die Beine mit einer der vorher genannten Methoden ruhiggestellt, schlug der Blasenverschluss seltener, nämlich nur bei 7 von 100 Kindern, fehl.

Ein erfolgreicher Blasenverschluss konnte in Studien am häufigsten durch eine Kombination von Osteotomie mit einer anschließenden Immobilisation der Beine mittels der sogenannten Buck'schen Traktion beobachtet werden. Diese Zugtechnik an den Beinen wird auch nach Oberschenkel- und Beckenbrüchen benutzt. Dabei wird durch Gewichte ein gerader Zug an die Beine angebracht.

8.4. Schmerzmanagement

Welche Form der Narkose soll angewandt werden? Welche Risiken bestehen dabei für das Neugeborene oder Kleinkind?

Egal, wann das Baby eine Operation bekommt und egal welche Operation nötig ist, das Baby soll immer möglichst wenig Schmerzen haben. Der Anästhesist spricht ausführlich darüber, welche Narkose notwendig ist.

Bei dem großen Eingriff der Rekonstruktion des BEEK **soll** dem Kind während und nach der Operation zur dauerhaften Schmerzbehandlung ein Rückenmarkskatheter angeboten werden. Diese Form der Schmerzversorgung wird als Periduralkatheter-Versorgung (PDK) bezeichnet.

Studien konnten belegen, dass die Anwendung einer lokalen Betäubung über einen Rückenmarkskatheter bei jungen Kindern und Säuglingen sicher ist. Jedoch ist das Einsetzen eines Katheters im Säuglingsalter eine Herausforderung, die spezielle Kenntnisse und Erfahrung (Expertise) erfordert. Eltern sind darüber zu informieren, dass Komplikationen zwar sehr selten auftreten, jedoch möglich sind. Es kann beispielsweise zu Problemen mit dem Katheter kommen oder versehentlich ein Gefäß getroffen werden. Langzeitkomplikationen, also Komplikationen, die einen bleibenden Schaden verursachen, treten mit 3 von 1.000 Fällen, nur sehr selten auf. Die positiven Auswirkungen einer PDK-Versorgung umfassen einen besseren Behandlungserfolg, die Möglichkeit einer früheren Nahrungsaufnahme sowie die Möglichkeit Schmerzen besser und mit weniger Nebenwirkungen zu behandeln.

Spezifische Medikamente für die Blase

Nach Meinungen der Expert*innengruppe, wird wann immer Schläuche in der neugebildeten Blase oder der Blase bei Epispadie liegen, neben der Gabe von üblichen Mitteln zur Vollnarkose auch die Gabe von im gesamten Körper wirkenden sogenannten Anticholinergika empfohlen. Diese helfen den Blasenmuskel zu entspannen, indem sie die Wirkung des körpereigenen Botenstoffs Acetylcholin hemmen, welcher im Nervensystem Nervenimpulse übermittelt.

Anticholinergika sind aufgrund des jungen Alters der Kinder, die das Medikament bekommen sollen, oft nicht offiziell für diese Altersklasse zugelassen. Das bedeutet, sie müssen meist als Off-Label-Use Anwendung gegeben werden. Dies heißt, dass Medikamente nicht im Sinne der ursprünglichen Bestimmung angewendet werden, für die sie eine Zulassung erhalten haben. Dies ist auch der

Fall, wenn ein Medikament, das eigentlich für Erwachsene eine Zulassung erhalten hat, bei einem Kind angewendet wird. Der Arzt oder die Ärztin ist aber sicher, dass das Medikament dem Kind hilft, es gibt auch kaum Alternativen. Darüber hinaus kennt sich der Behandelnde oder die Behandelnde gut mit diesem Medikament aus. Dann darf das Medikament als Off-Label-Use verordnet werden.

Nach der Operation wird der überwiegende Teil der kleinen Patient*innen auf der Kinderintensivstation überwacht, um eine optimale Schmerztherapie sowie die Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zu gewährleisten. Sie dürfen Ihr Kind immer besuchen, müssen sich jedoch mit dem Personal der Intensivstation absprechen.

8.5. Aufklärung zu möglichen Komplikationen

Komplikationen können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Zum einen können sie aufgrund der angeborenen Besonderheit selbst auftreten. Zum anderen können sie aufgrund von durchgeführten Behandlungen entstehen. Darüber hinaus kann auch das Nichtdurchführen von vorbeugenden, präventiven oder therapeutischen Maßnahmen dazu führen, dass Komplikationen auftreten.

Die medizinische Leitlinie empfiehlt, dass Eltern von Kindern mit BEEK darüber aufgeklärt werden **sollten**, dass Komplikationen bei der Erstoperation und auch den Folgeoperationen häufig auftreten. Die Häufigkeit von Komplikationen wird mit etwa 30 % bis 60 % angegeben. Komplikationen können immer auftreten, sind aber in Zentren mit geringer Erfahrung mit dem BEEK häufiger als in erfahrenen Zentren. Komplikationen können chirurgischer oder psychosozialer Natur sein. Chirurgische Komplikationen können die Blase selbst betreffen, wie ein Wiederaufplatzen der Blase (Dehiszenz), Störungen des Nervengerüsts der Blase durch den Verschluss oder die Harnröhre, die zu eng ist oder Löcher aufweist. Zudem können Gefäßverletzungen des Penis mit Verlust von Schwellkörpern oder der Penisspitze auftreten. Außerdem sind nach der Operation Nierenentzündungen möglich. Die Auswirkungen vieler Operationen auf die Psyche des Betroffenen und des Umfeldes sind noch nicht abschließend geklärt.

Der Zeitpunkt des Blasenverschlusses, d. h. ob dieser frühzeitig oder verzögert durchgeführt wird, scheint keinen Einfluss auf die Häufigkeit von auftretenden Komplikationen zu haben.

8.6. Was passiert nach einem fehlgeschlagenen Blasenverschluss?

Manchmal schlägt die erste Blasenrekonstruktion fehl. Dies ist der Fall, wenn sich die Blase wieder öffnet, eine sogenannte Dehiszenz entsteht. Wenn die erste Rekonstruktion fehlgeschlagen ist, können verschiedene Schritte der mehrstufigen Methoden angewendet und je nach Bedarf kombiniert werden. Kinder, bei denen das in der Operation genähte Blasengewebe erneut auseinanderweicht oder „aufplatzt“ (engl. „burst“), erleiden eine schwerwiegende Komplikation, die den weiteren Verlauf der Blasenentwicklung negativ beeinflusst.

Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollen** Eltern bei Eintritt dieser schwerwiegenden Komplikationen entsprechend über diese schlechtere Prognose der Blasenentwicklung aufgeklärt werden. In vielen Fällen hat eine gestörte Blasenentwicklung Auswirkungen auf die spätere Kontinenz und besitzt meistens auch einen Einfluss auf die Anzahl der notwendigen Folgeoperationen. Zudem **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe der Zustand der defekten Blase nach misslungenem Erstverschluss genau beschrieben werden und die weitere Behandlung muss entsprechend angepasst werden. Die Expert*innengruppe ist der Auffassung, dass nach einer vollständigen Blasendehiszenz eine erneute Operation zum Blasenverschluss erst nach einem Zeitraum von mindestens drei Monaten durchgeführt werden **sollte**. Außerdem **sollte** die Notwendigkeit der Durchführung einer Osteotomie geprüft werden.

8.7. Was ist eine sekundäre Harnableitung?

Nach Meinung der Expert*innengruppe **soll** im Falle einer fehlgeschlagenen Rekonstruktion des unteren Harntrakts eine sogenannte Harnableitung in Betracht gezogen werden. Eine Harnableitung bezeichnet eine andere Möglichkeit den Urin abzuleiten, als eine Rekonstruktion der Blase.

In Abhängigkeit vom Alter des Betroffenen mit BEEK steht neben dem Schutz der Nierenfunktion, der Wunsch nach Kontinenz (Urinhaltens) und einem möglichst intakten äußeren Erscheinungsbild im Vordergrund. Es gibt verschiedene Methoden zur sekundären Harnableitung, wobei auch die individuellen Fähigkeiten, Fertigkeiten und Präferenzen des Betroffenen mit BEEK berücksichtigt werden.

Bisher **kann** laut der Expert*innengruppe auf Grundlage der bestehenden Forschung nicht eindeutig geklärt werden, ob eine nicht mehr für das Wasserlassen benötigte ekstophe Blase zur Sicherheit entfernt werden sollte oder nicht. Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollten** Betroffene über ein mögliches Risiko aufgeklärt werden, dass in der stillgelegten Blase ein Blasen tumor entstehen könnte. Bei Männern ist ein Samenerguss nur sichergestellt, wenn die Entfernung der Blase anatomiegerecht und unter Schonung der Nerven erfolgt und der Samenhügel in diesem Blasenrest erhalten bleibt.

9. Rekonstruktion der äußerlich sichtbaren Genitale

9.1. Wie ist das operative Vorgehen bei der Epispadie?

In Vorbereitung auf eine Operation ist die genaue Beschreibung der individuellen Merkmale der Epispadie wichtig. Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollen** dabei bei Jungen insbesondere folgende Charakteristika beschrieben werden:

- die Position der Harnröhrenöffnung an der Eichel (glandulär), am Penischaft (penil) oder oberhalb der Penismurmel (penopubisch),
- die offene breite Harnröhrenrinne,
- die Verkrümmung des Penis,
- die durch das Abtasten durch die Ärztin oder den Arzt gefühlte (sogenannte palpatorische) Symphysenweite und
- eventuell weitere Besonderheiten des Genitals, wie ein vergrabener Penis oder eine doppelte Harnröhre.
- Bei einem vergrabenen Penis ist der Penis von Haut im Bereich des Schambereichs oder durch den Hodensack verdeckt.

Bei Mädchen **sollen** nach Meinung der Expert*innengruppe folgende Kennzeichen des individuellen Erscheinungsbildes beschrieben werden:

- die Lage der Harnröhrenöffnung,
- die geteilte Klitoris,
- der offene Blasenbereich (durch Auseinanderziehen der Schamlippen sichtbar),
- die durch das Abtasten durch die Ärztin oder den Arzt gefühlte (sogenannte palpatorische) Symphysenweite,
- die Lage der kleinen und großen Schamlippen.

9.1.1. Was passiert bei der operativen Rekonstruktion der Epispadie bei Jungen?

Das Ziel einer Rekonstruktion bei Jungen ist es einen geraden und funktionsfähigen Penis zu formen, dessen Aussehen auch ästhetisch zufriedenstellend ist. Zudem wird die Harnröhre in die richtige Position gebracht und es können Maßnahmen durchgeführt werden, die die Kontinenz verbessern.

Die grundlegenden Schritte der Peniskorrektur umfassen:

- 1.) die Begradigung des Penis (Aufrichtung),

- 2.) die Umformung der sogenannten Urethralplatte in eine röhrenförmige Harnröhre,
- 3.) die Verlagerung der Position der Harnröhrenöffnung an die Spitze der Eichel,
- 4.) die Rekonstruktion der Penisspitze (Glans) sowie
- 5.) das Bedecken des Penis mit Haut.

Auf Grundlage des derzeitigen Standes der Forschung lässt sich kein ideales Alter für den Operationszeitpunkt festlegen. Die Penisrekonstruktion wird meist um den ersten Geburtstag durchgeführt. Dieser Zeitpunkt ist an die Leitlinienempfehlung von Experten bei Hypospadie angelehnt. Bei dieser angeborenen Besonderheit mündet die Harnröhre unterhalb der Eichel.

Bei einer Penisrekonstruktion können bei allen Rekonstruktionsmethoden vielfältige Komplikationen auftreten. Es können Komplikationen mit der Harnröhrenrekonstruktion vorkommen oder Verletzungen der Blutgefäße innerhalb der Penis-Schwellkörper entstehen. Ein Penis besitzt drei verschiedene Schwellkörper. Bei einer Erektion wird mehr Blut in die Schwellkörper gepumpt, sodass der Penis anschwillt und steif wird. Zudem können auch die Blutgefäße der Eichel an der Spitze des Penis verletzt werden. Verletzungen der Blutgefäße können zu Schäden des Penis und seiner Einzelteile (Schwellkörper, Penisspitze), der Kosmetik durch störende Narben aber auch Beeinträchtigungen der Funktion führen.

9.1.2. Hormonelle Behandlung vor der Epispadierekonstruktion

Nach Meinung der Expert*innengruppe **kann** bei Jungen vor der Penisoperation der Penis mit einer Hormonsalbe behandelt werden. Eine Hormonsalbentherapie macht, dass der Penis besser mit Blutgefäßen versorgt wird und auch größer werden kann. Nachdem die Salbe wieder abgesetzt ist, geht dieser Effekt am Penis wieder zurück. Eine hormonelle Vorbehandlung kann jedoch auch Nebenwirkungen hervorrufen. Über die möglichen Nebenwirkungen müssen die Eltern vorab aufgeklärt werden. Eine abschließende Einschätzung, ob eine hormonelle Behandlung vor einer Epispadierekonstruktion nützlich ist, kann anhand des derzeitigen Forschungsstandes noch nicht vorgenommen werden.

9.2. Angeborene Leistenbrüche

Kinder können nach der Geburt Leistenbrüche haben. Kinder mit Blasenektrophie haben häufiger einen Leistenbruch als andere Kinder. Die Ursache dafür ist die besondere Anatomie des vorderen Beckens. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Bei einem Leistenbruch handelt es sich um eine Ausstülpung des Bauchfells in den Hodensack. Gewöhnlicherweise verschließt sich dieser Kanal, nachdem die Hoden in den Hodensack gewandert sind. Falls sich dieser Kanal jedoch nicht ganz verschließt, besteht weiterhin eine Verbindung zwischen der Bauchhöhle und dem Hodensack. Diese Leistenbrüche müssen behandelt werden, weil sich in dem Spalt sonst Bauchanteile z. B. der Darm einklemmen können, was zu einer Notfallsituation mit anschließender Notoperation führt.

Im Rahmen der Operation zum Blasenverschluss **sollten** laut medizinischer Leitlinie bei Jungen auch die Leisten genau untersucht werden und falls notwendig **sollte** der sogenannte Processus vaginalis, ein offener Leistenbruch, mittels Operation verschlossen werden. Manchmal kommt es aber auch vor dem geplanten Blasenektrophieeingriff zu einer Einklemmung des Leistenbruches.

Das ist ein Notfall! Das Baby schreit und trinkt nicht, es lässt sich nicht beruhigen. In der Leiste tastet man eine Verhärtung. **Bitte sofort ein Krankenhaus mit einer Kinderurologie oder Kinderchirurgie aufsuchen!**

Die medizinische Leitlinie empfiehlt bei einem operativen Eingriff zur notfallmedizinischen Behandlung eines Leistenbruches bei Kindern mit BEEK, dass auch die Gegenseite während des Eingriffs angeschaut werden **sollte**. Ein Grund dafür ist, dass Leistenbrüche bei Kindern mit BEEK häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf beiden Seiten auftreten.

9.3. Weibliche Genitale

Die Rekonstruktion des äußeren Genitales von Patientinnen mit Blasenektrophie und der Epispadie beinhaltet:

- Die Rekonstruktion des sogenannten Mons pubis, der auch als Scham- oder Venushügel bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um die leichte Erhebung aus Fettgewebe, die über dem Schambein und oberhalb der Schamlippen liegt.
- Die Annäherung der geteilten Klitorishälften und der kleinen Schamlippen. Die Klitorishälften bleiben aber geteilt, um eine gute Durchblutung und das Nervengewebe zur Reizwahrnehmung nicht zu gefährden.
- Ggf. die operative Verbreiterung des Scheideneingangs mittels Hautverschiebelappens in der Pubertät.

Es handelt sich um eine ästhetisch anspruchsvolle Operation. Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollen** die äußeren Genitale von Patientinnen mit BEEK daher von erfahrenen Chirurg*innen operiert werden. Darüber hinaus ist die Expert*innengruppe der Auffassung, dass die operierenden Ärztinnen oder Ärzte den Patientinnen auch nach der Operation langfristig für Beratungen und zur Nachsorge als Ansprechpartner*innen zur Verfügung stehen **sollen**. Falls eine Weiterbetreuung nicht realisiert werden kann, **sollen** die Operateur*innen einen begleiteten Übergang von der Kindermedizin in die Erwachsenenversorgung sicherstellen.

Eine in Deutschland durchgeführte Studie konnte zeigen, dass 16 von 17 erwachsenen Frauen mit BEEK mit dem kosmetischen Aussehen nach der Operation des äußeren Genitale und dem Scheideneingang zufrieden waren.

Eine operative Erweiterung des Scheideneingangs, eine sogenannte Introitusplastik, **sollte**, wenn überhaupt notwendig, erst nach der Pubertät durchgeführt werden. Sofern ein freier Abfluss von Scheidenflüssigkeit (Scheidensekret) und Menstruationsblut möglich ist, wird eine Operation nur benötigt, falls der Scheideneingang z. B. beim Geschlechtsverkehr oder beim Einführen von Tampons Schmerzen verursacht.

Die inneren Genitalen, wie die Scheide, die Gebärmutter und die Eierstöcke, sind fast immer normal entwickelt. Sehr selten gibt es eine Trennwand in der Scheide oder eine doppelte Gebärmutter. Die Scheide ist eher kurz und der Gebärmutterhals steht sehr tief. Ist der Beckenboden nicht gut in der Mitte zusammengezogen, ist ein Gebärmuttervorfall möglich.

Bei Mädchen mit Epispadie wird die Epispadierekonstruktion meist in einer umfassenden Operation zusammen mit der Rekonstruktion der Harnröhre sowie eventuell einer Blasenhalseinengung oder Blasenhaloplastik durchgeführt. Der Blasenhal verbindet die Blase mit der Harnröhre.



10. Inkontinenz bei Personen mit BEEK

10.1. Was bedeutet Inkontinenz?

Gemäß internationalen Definitionen macht es bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren Sinn festzustellen, ob die Fähigkeit besteht den Harnfluss aktiv zu kontrollieren. Fachexpert*innen der International Children's Continence Society (ICCS) sprechen von Inkontinenz, wenn der Urinverlust unfreiwillig kontinuierlich (dauerhaft, anhaltend) oder intermittierend, d. h. mit Unterbrechungen oder in unregelmäßigen Abständen, auftritt. Der Harnverlust kann am Tag und/oder in der Nacht auftreten.

Beim BEEK hat der ungewollte Urinverlust seine Ursache in den anatomischen Gegebenheiten, z. B. in der Tatsache, dass der innere Schließmuskel nicht angelegt ist. Zum anderen kann auch die Blase nicht richtig gewachsen sein, weil der Urin immer ungehemmt herausfließt.

Derzeit gibt es keine einheitliche Definition von Kontinenz bei BEEK.



Weiterführende Informationen zum Thema Kontinenz erhalten Sie unter dem nachfolgendem Link, auf der Webseite der Deutschen Kontinenz Gesellschaft e. V.: www.kontinenz-gesellschaft.de.

Nach Meinung der Expert*innengruppe **soll** bei der Behandlung von Betroffenen mit BEEK vorab eine klare Definition der Kontinenz festgelegt werden. Wenn alle mit dem Begriff Kontinenz das Gleiche meinen, kann bessere Forschung betrieben werden. Auch die Ergebnisse aus den Studien werden dann besser vergleichbar. Darüber hinaus ist die Expert*innengruppe der Auffassung, dass zur Bewertung der Urinkontinenz standardisierte Fragebögen verwendet werden **sollten**. Diese Fragebögen gibt es für Männer und Frauen und auch für Kinder und deren Eltern und Zugehörige.

10.2. Beurteilung der Harnkontinenzsituation – welche Untersuchungen sind erforderlich?

Wenn ein Betroffener kontinent werden möchte, empfiehlt die medizinische Leitlinie, dass ein Kontinenzkonzept unter Betrachtung unterschiedlicher Untersuchungsergebnisse erstellt werden **soll**. Dazu gehören unter anderem:

- **Funktionelle Blasenkapazität**

Zum einen wird die Blasenkapazität, d. h. die Menge an Urin, die die Blase aufnehmen kann, berücksichtigt. Die Blasenkapazität wird mittels sogenannter Miktionsprotokolle erfasst. Dabei wird die Trink- und Urinmenge über einen Zeitraum von 2 Tagen aufgeschrieben. Ein Miktionsprotokoll ist erst ab einem Alter von 5 Jahren sinnvoll. Bei schwerer Inkontinenz wird das Führen des Protokolls aus der praktischen Erfahrung heraus meist als frustierend empfunden. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der Urinmenge stellen sogenannte Vorlagentests dar. Dabei wird das Gewicht der Vorlage gewogen, um so mittels Gewichtsveränderung der Vorlage die Menge des ausgetretenen Urins zu messen. Auch dieser Test ist in der Anwendung bei Kindern oft fehlerhaft und belastend.

Die Blasenkapazität kann zudem mittels einer sogenannten Zystoskopie unter der manuellen Blockade des Blasenschließmuskels bzw. der Harnröhre untersucht werden. Das bedeutet, dass ein schlauchförmiges Instrument, das sogenannte Zystoskop, mit dem man sich die Blase von innen ansehen kann, verwendet wird, um abzumessen, wieviel Urin in die Blase hineingeht. Dazu ist bei Kindern eine Narkose notwendig.

- **Miktionszystourethrographie**

Des Weiteren kann eine Röntgen-Kontrast-Untersuchung der Harnblase, ein sogenanntes Miktionszystourethrographie, gemacht werden. Bei einer Miktionszystourethrographie wird die Blase mit einem unter Röntgendurchleuchtung sichtbaren flüssigen Mittel gefüllt. Während der Füllung und Leerung der Blase entstehen Bilder mit einer speziellen Röntgenkamera. Man kann dadurch Veränderungen der Blasenwand sichtbar machen, wie Aussackungen, ein Rückfluss in die Nieren (Reflux; VUR) oder die Blasenwandbeschaffenheit z. B. glatt oder unruhig. Es wird zudem sichtbar, wie die Harnröhre aussieht, glatt oder mit Einziehungen. Die Untersuchung wird als Miktionszystourethrographie bezeichnet.

- *Miktio*n steht dabei für das Wasser lassen,
- *zysto* für die Blase,
- *urethra* für die Harnröhre und
- *-graphie* für die Darstellung.

- **Urodynamische Untersuchungen**

Die Urodynamik ermöglicht die Funktionsweise der Blase zu überprüfen. Die beiden Aufgaben der Blase sind das Urin speichern und das aktive Wasserlassen. In beiden Phasen werden der Druck in der Blase und im Bauch



untersucht sowie die Reaktion des Beckenbodens.⁴ Die Messung der Funktion des Blasenschließmuskels (Sphinkters) erfolgt mittels Messung des sogenannten Blasenauslasswiderstandes (Leak Point Pressure). Dieser Druck zeigt dem Arzt oder der Ärztin, wie kräftig der Blasenschließmuskel ist.

- **Erfassung von Nebenerkrankungen/Komplikationen**

Hierzu zählt die Erfassung von einer möglichen Stuhlkontinenz, wiederkehrenden Harnwegsinfektionen, Nierennarben, Bluthochdruck, die Gesamtleistung der Nieren sowie auch entwicklungsmedizinische und sozialmedizinische Aspekte.

Darüber hinaus **sollte** laut medizinischer Leitlinie der richtige Zeitpunkt einer invasiven diagnostischen Maßnahme, wie z. B. der Zystourethrographie zur Beurteilung der Harnkontinenzsituation, genau mit der Person mit BEEK oder den Eltern bzw. Zugehörigen besprochen werden. Aus dem derzeitigen wissenschaftlichen Forschungsstand ist kein idealer Zeitpunkt abzuleiten, an dem ein Kind mit BEEK trocken sein sollte. Dies ist eine individuelle und persönliche Entscheidung. Eine Untersuchung in Narkose macht nur dann Sinn, wenn sich aus den Ergebnissen der Untersuchung auch eine Konsequenz ergibt und der Betroffene auch eine Behandlung will.

10.3. **Behandlungsansätze bei Inkontinenz**

Studien konnten belegen, dass die gewählte Art des Rekonstruktionskonzeptes, d. h. ob die Rekonstruktion in einem Eingriff (einstufig) oder durch mehrere Schritte (mehrstufig) durchgeführt wird, im Langzeitverlauf keine Auswirkungen auf die Anzahl der weiteren notwendigen Operationen hat, die nötig sind, um bei den Betroffenen eine Kontinenz zu erreichen. Die Mehrzahl der in Deutschland lebenden damals befragten Menschen mit BEEK gaben an, nach den Operationen zeitweise oder kontinuierlich inkontinent zu sein.

Urotherapie

Nach dem 5. Geburtstag kann eine urotherapeutische Begleitung der Person mit BEEK hilfreich sein. Der Betroffene und die Familie müssen wissen, dass realisierbare Erwartungen an die Wirksamkeit und den Erfolg einer derartigen urotherapeutischen Behandlung gestellt werden sollten.

Die Urotherapie hat verschiedene Aufgaben und wird von besonders ausgebildeten Fachleuten angeboten. Es wird z. B. über die tägliche Aufteilung der Trinkmenge gesprochen. Zudem ist eine Unterstützung bei der sogenannten Blasenwahrnehmung hilfreich, um ein Gefühl für die Blasenfüllung zu entwickeln.

⁴ Zum Hintergrund, es kommt zu einer Entleerung der Blase, wenn die Blasenmuskeln angespannt werden und sich gleichzeitig der Blasenschließmuskel entspannt. Dieser Prozess läuft reflektorisch, d. h. automatisch auf einen Reflex beruhend ab.

Ein Blasentraining ist eine Möglichkeit, um den zeitlichen Abstand zwischen den Toilettengängen bewusst zu verlängern. Urotherapie eignet sich auch ganz besonders dann, wenn sich Lebensumstände ändern und scheinbar die Blase nicht mehr richtig funktioniert. Ein Beispiel hierfür kann sein, dass ein Kind mit BEEK die Pubertät erreicht und die Selbständigkeit und Selbstbestimmung (Autonomie) zunimmt. Aktivitäten mit Freund*innen und eine selbstständige Tagesplanung sind nicht nur für den Jugendlichen eine Herausforderung, sondern auch für dessen Blase. Der/die Urotherapeut*in erklärt den Betroffenen mit BEEK und den Eltern bzw. Zugehörigen die Zusammenhänge genau.

Krankengymnastik (Physiotherapie)

Nach Meinung der Expert*innengruppe **kann** Physiotherapie nach der Rekonstruktion des BEEK und ab einem Alter von fünf Jahren angeboten werden, um die Entwicklung der Kontinenz zu unterstützen. Laut Studien ist die Wirkung eines Beckenbodentrainings bei Kindern mit BEEK noch nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass die Wirkung individuell unterschiedlich ausfällt.

Behandlung mit Medikamenten

Wenn die Blasenkapazität von Betroffenen mit BEEK relativ klein ist (z. B. entsprechend einem Kaffeebecher von 200 ml) und die Blase dadurch, insbesondere nachts, überläuft, **kann** nach Meinung der Expert*innengruppe eine Behandlung mit einer niedrigen Dosis des Medikamentes Desmopressin versucht werden. Desmopressin vermindert die nachts ausgeschiedene Urinmenge. So kann die Blase vielleicht bis zum nächsten Morgen durchhalten. Sechs von sieben Patient*innen waren mit Desmopressin trocken. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in einer kleinen Studie dazu nicht auf.

Eine Behandlung mit Anticholinergika kann die Fähigkeit der Blase verbessern, Urin zu speichern. Für diese Behandlung gibt es für BEEK Betroffene noch keine spezifischen Studien. Erfahrungen bei Kindern mit einer sogenannten neurogenen Blasenfunktionsstörung, bei denen Probleme der Blasenkontrolle aufgrund von Beeinträchtigungen des Nervensystems der Blase auftreten, zeigen, dass die Blase dämpfende Medikamente (Anticholinergika) je nach Kind unterschiedlich wirken und auch Nebenwirkungen haben können.

Blasenhalsunterspritzung

Bei einer dauerhaften Harninkontinenz **kann** eine Blasenhalsunterspritzung helfen die Kontinenzsituation für Menschen mit BEEK zu verbessern. Dabei werden in Narkose verschiedene Füllstoffe mithilfe von speziellen Nadeln in den Bereich des Schließmuskels bzw. des Blasenhalsses unter die Schleimhaut gespritzt.

Ziel ist zu erreichen, dass der Schließmuskel die Harnröhre besser abdichtet und damit ein ungewollter Urinverlust vermieden bzw. vermindert wird. Laut medizinischer Leitlinie **soll** die Familie eine Aufklärung darüber erhalten, dass diese Behandlung wahrscheinlich mehrfach durchgeführt werden muss. Mittelfristige Studien konnten zeigen, dass eine Blasenhalsunterspritzung die Kontinenz von etwa der Hälfte der Betroffenen verbessern konnte.

Verschiedene Operationen zur Verbesserung der Blasenentleerung oder Urinspeicherfähigkeit

Bei der Blasenektrophie entwickeln sich das Wachstum der Blase und die Urinhaltefunktion unterschiedlich. Um trocken zu werden kann es sein, dass die Blase vergrößert werden muss. Zudem kann es sein, dass ein Weg angelegt werden muss, um die Blase mittels Katheterismus zu entleeren, wenn dies über die Harnröhre nicht funktioniert. Das nennt man katheterisierbares Stoma. Ist der Blasenhal zu weit oder starr, muss er eingengt oder verschlossen werden.

Katheterisierbares Stoma

Ein katheterisierbares Stoma/Urostoma ist ein durch eine Operation angelegter Kanal über die Bauchdecke oder den Bauchnabel. Der Urin wird hierbei über einen Katheterschlauch, der durch die Stomaöffnung in den Kanal und dann die Blase vorgeschoben wird, abgelassen. Es hält dicht, wird also als kontinent bezeichnet. Urostoma wird auch künstlicher Blasenausgang genannt. Ein katheterisierbares Stoma ist heute ein anerkanntes Verfahren. Damit im weiteren Verlauf nichts schief geht, sind Schulungen und feste Ansprechpartner ganz wichtig!

Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollten** Betroffene bereits vor einer Operation zum Einsatz eines katheterisierbaren Stomas/Urostomas eine urotherapeutische Beratung erhalten und im Rahmen einer sogenannten Peerberatung die Möglichkeit haben, sich mit ebenfalls betroffenen Menschen auszutauschen.

Bereits vor Durchführung einer Operation ist es wichtig, dass Betroffene im Umgang mit dem Katheter geschult werden. Bisher gibt es nur wenige strukturierte Vorbereitungsprogramme. Manche Zentren verwenden Videos, in denen bereits operierte Betroffene demonstrieren, wie ein Stoma zum Katheterisieren genutzt wird.

Auch die Peerberatungen bei den Selbsthilfegruppentreffen sind sehr hilfreich. Ebenfalls bei später auftretenden Komplikationen, wie beispielsweise Harnwegsinfektionen, Steinen oder Inkontinenz sind die Urotherapeut*innen die ersten Ansprechpartner*innen für Betroffene und deren Familien und helfen herauszufinden, was die Probleme des Betroffenen verursacht haben könnte.



Ein Video der Universität Mannheim demonstriert wie ein katheterisierbares Stoma funktioniert. Es ist unter nachfolgendem Link abrufbar:
www.youtube.com/watch?v=zWv9RwTMVvI

Blasenaugmentation

Ist die Blase zu klein oder zu schlecht dehnbar, muss ein Stück Darm, heute meist Dünndarm aufgesetzt werden. Dann ist die Blase besser dehnbar und kann mehr speichern. Da meist mehrere Meter Dünndarm vorhanden sind, kann der Körper ein Darmstück von etwa 40 cm gut entbehren. Mögliche Komplika-

onen ergeben sich aus der Operation mit Darmverschlingung oder Darmlähmung (Ileus), oder der Schleimbildung und Steinbildung. Auch nimmt der Darm saure Stoffe auf, ggf. muss der Betroffene Medikamente einnehmen, um diese Stoffwechselveränderungen auszugleichen. In jedem Fall ist eine Langzeitbetreuung notwendig.

Zeitpunkt einer Operation zur Verbesserung der Kontinenz bei einer Epispadie

Die medizinische Leitlinie empfiehlt, dass der Zeitpunkt einer Operation zur Verbesserung der Kontinenz bei Betroffenen mit isolierter Epispadie individuell ausgewählt werden **soll**. Die bestehende wissenschaftliche Forschung kann nicht eindeutig sagen, welcher Zeitpunkt für die Operation ideal ist.

Wenn eine einstufige Rekonstruktionsmethode ausgewählt wird, findet die Operation um den ersten Geburtstag des Kindes statt. Wird eine mehrstufige Methode gewählt, wird die kontinenzschaffende Operation im Vorschul- und Schulalter durchgeführt. Der Erfolg der Operation scheint davon abzuhängen, wie groß die Blase direkt vor der Operation ist. Zudem gelingt eine kontinenzschaffende Operation besser, wenn das Kind zur Mitarbeit beim Kontinenztraining körperlich und seelisch bereit ist.

11. Partnerschaft, Sexualleben und Familienplanung

11.1. Gibt es für Betroffene mit BEEK Besonderheiten in der Partnerschaft und dem Sexualleben?

Gerade im Zusammenhang mit Sexualität und Partnerschaft bestehen bei Menschen mit BEEK große Ängste und Unsicherheiten. Auch Eltern eines neugeborenen betroffenen Babys machen sich auch in dieser Hinsicht Sorgen.

Die meisten Studien zeigen jedoch, dass sich Personen mit BEEK in langjährigen Partnerschaften befinden und zufrieden leben können. Nach Meinung der Expert*innengruppe **soll** das Thema Sexualität und sexuelle Funktion bei Männern und Frauen mit BEEK auch stets im Rahmen der Nachsorge angesprochen werden und die Zufriedenheit anhand eines dafür anerkannten Fragebogens erfasst werden. Zudem soll auch die Abschätzung der möglichen Zeugungsfähigkeit ein Bestandteil der Verlaufsuntersuchungen sein.

11.1.1. Aspekte der männlichen Sexualität und Fruchtbarkeit



Das Aussehen der äußeren Geschlechtsteile hat neben der Urinkontinenz und der Fähigkeit eine Erektion zu erreichen für alle Männer, auch die mit BEEK, eine große Bedeutung für die generelle Zufriedenheit und die Zufriedenheit mit dem Sexualleben. Männer mit BEEK sind häufig nicht zufrieden mit ihrem Sexualleben oder dem Aussehen der äußeren Genitalien, vor allem mit der Penisgröße.

Diese Unzufriedenheit kann zu Unsicherheit, Ängsten und Sorgen führen.

Der Einfluss von sexuellen Funktionsstörungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Männern

Studien konnten zeigen, dass die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere von männlichen Patienten mit BEEK als vergleichbar mit denen der Allgemeinbevölkerung eingeschätzt wird. Außerdem zeigen die meisten Studien, dass die Betroffenen in langjährigen Partnerschaften leben. Bisher gibt es nur wenige qualitativ hochwertige Untersuchungen, die den Einfluss von sexuellen Funktionsstörungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen mit BEEK untersuchen. Die vorhandenen Studien zeichnen ein uneinheitliches Bild.

Einige Studien zeigen eine verringerte Lebensqualität von Personen mit BEEK. Unzufriedenheit besteht insbesondere mit den äußeren Genitalien, der Penislänge und den Einschränkungen der Fruchtbarkeit bzw. ungewollter Kinderlosigkeit und Erektionsstörungen. Eine Befragung ergab, dass etwa jeder fünfte BEEK Patient psychiatrische Unterstützung in Anspruch nahm, um bestehenden Ängsten und psychosexuellen Problemen zu begegnen. Jugendliche mit BEEK, die im Alter von 14 bis 16 Jahren im Rahmen einer Studie spezifische psychosexuelle Unterstützung erhielten, erreichten ein besseres psychosexuelles Befinden und

Selbstwertgefühl. Es lässt sich aufgrund der Studie vermuten, dass derartige Schulungen auch zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen können.

Personen mit BEEK oder deren Zugehörige **sollen** Informationen darüber erhalten, dass ein erhöhtes Risiko für Schwierigkeiten mit der sexuellen Funktion besteht. Sexuelle Funktionsstörungen zeigen sich insbesondere durch Probleme bei der Versteifung des Penis (Erektion) und Schwierigkeiten beim Samenerguss (Ejakulation). Zudem **sollte** über die möglichen Einschränkungen der Fruchtbarkeit aufgeklärt werden.

Bisher gibt es noch keine qualitativ hochwertigen Studien, die verschiedene Operationsverfahren in Hinblick auf die im Erwachsenenalter erreichte sexuelle Funktion direkt verglichen haben. Aus diesem Grund ist bis jetzt noch unklar, welche Methode am besten geeignet ist, um die sexuellen Funktionen und die Fruchtbarkeit bei männlichen Betroffenen zu erhalten.

Bei Patienten mit BEEK besteht in der Regel keine Beeinträchtigung der Samenproduktion. Der Transport von Samen vom Hoden zum Samenhügel an der Mündungsstelle des Samenleiters in die Harnröhre funktioniert normal. Auch die Prostata ist ähnlich groß wie bei Personen, die nicht von BEEK betroffen sind. Jedoch konnte eine Studie zeigen, dass die Prostata hinter der Harnröhre liegt und diese nicht wie gewöhnlich komplett umschließt.

Eine asymmetrische Prostata und die Besonderheiten der Beckenbodenmuskulatur sowie eine häufig auftretende Penisverkürzung und Penisverkrümmung können einen Einfluss auf die Sexualität und die Fruchtbarkeit der Betroffenen Personen mit BEEK haben. Auch operative Korrekturen können negative Auswirkungen haben. Auch wenn die Operationen an sich erfolgreich waren, können Einschränkungen des Sexuallebens und der Fruchtbarkeit bei betroffenen Patienten fortbestehen bzw. neu entstehen.

Die medizinische Leitlinie empfiehlt, dass beginnend mit der Pubertät männlichen Patienten eine Untersuchung bei einem spezialisierten Arzt oder Ärztin für Störungen der männlichen Fortpflanzungsfunktionen und der Hormonproduktion, einer/einem sogenannten Androlog*in, angeboten werden **soll**.

Bei den Nachsorgeterminen **sollen** die äußeren Genitalien untersucht werden. Zudem **soll** eine Beurteilung der sexuellen Funktionen und der Fruchtbarkeit erfolgen. Ab der Pubertät **sollen** jugendliche Patienten mit geeigneten Informationen zur sexuellen Entwicklung versorgt werden. Sie **sollen** zudem das Angebot für psychologische und sexualtherapeutische Hilfen und Unterstützung erhalten.

Methoden zum Erhalt der männlichen Fruchtbarkeit

Da sich die Zeugungsfähigkeit von Menschen mit BEEK z. B. durch wiederkehrende Hodenentzündungen oder auch Operationen am Blasenhal im oder bis zum Erwachsenenalter verschlechtern kann, **sollte** gemäß der Empfehlung der medizinischen S3-Leitlinie männlichen Patienten mit BEEK angeboten werden, eine sogenannte Kryokonservierung von Spermien durchführen zu lassen, um

so die Fruchtbarkeit langfristig zu erhalten. Bei dieser Methode werden Spermien eingefroren und können somit über einen längeren Zeitraum aufbewahrt werden. Zu einem späteren Zeitpunkt können diese dann verwendet werden, um eine Schwangerschaft mittels künstlicher Befruchtung herbeizuführen. Die Methoden der künstlichen Befruchtung werden kurz auf Seite 20 beschrieben.

Falls bei Ihnen sexuelle Funktionsstörungen oder Probleme mit der Fruchtbarkeit bestehen, **sollen** Sie nach Meinung der Expert*innengruppe gemäß den entsprechenden medizinischen Leitlinien behandelt werden. Hierbei **sollen** die Besonderheiten der Beckenbodenmuskulatur, der Harnröhre und die bestehenden Verhältnisse nach Rekonstruktionsoperationen beachtet werden.

11.1.2. Sexualeben von Frauen mit BEEK



Studien ergaben, dass etwa 80 von 100 Frauen mit BEEK ein aktives Sexualeben führen. Die Mehrzahl der Frauen mit BEEK ist mit dem Ausleben ihrer Sexualität zufrieden. Eine wichtige Rolle für ein erfülltes Sexualeben spielt unter anderem auch die Fähigkeit, die Blasenfunktion aktiv zu kontrollieren sowie, wie bei den männlichen Betroffenen, die eigene Zufriedenheit mit dem Aussehen und auch der Funktion der äußerlich sichtbaren Genitalien.

Um Geschlechtsverkehr zu haben, benötigen im Durchschnitt etwa die Hälfte der Betroffenen eine operative Erweiterungsplastik des Scheideneingangs. Ob eine Rekonstruktion der Blase oder eine Blasenentfernung für die Sexualfunktion besser ist, ist noch unklar, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt.

Ein Großteil der Frauen mit BEEK gibt an, einen Orgasmus erleben zu können. Von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr berichtet eine von fünf Frauen. In standardisierten Erhebungsbögen zeigen Frauen nach Blasenrekonstruktion jedoch ein Risiko für eine sexuelle Dysfunktion, das bedeutet Einschränkungen in der Sexualfunktion im Vergleich zu nicht von BEEK betroffenen Personen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte ein Zusammenhang zwischen sexueller Funktion und dem allgemeinen psychischen Wohlbefinden hergestellt werden. Bei Frauen mit Epispadie zeigen Studien, dass eine von fünf Frauen ein verringertes Selbstbewusstsein aufwiesen und Ängste entwickelten in einer Partnerschaft abgewiesen zu werden. Ein Gebärmuttervorfall hatte einen negativen Einfluss auf sexuelle Funktion und Inkontinenz, mit der Konsequenz einer signifikant niedrigeren Lebensqualität.

Sowohl nach Rekonstruktion der Blase als auch nach Harnableitung ist bei Frauen mit BEEK eine Schwangerschaft möglich. In Studien äußern 30 % der Frauen mit BEEK den Wunsch schwanger zu werden. Jedoch zeigte eine Studie, dass bei einem hohen Prozentsatz nach 12 Monaten keine Schwangerschaft zustande kam. Dann ist eine intensivere gynäkologische Abklärung notwendig. Auch eine künstliche Befruchtung kann diesen Frauen helfen.

Insgesamt ist zu bemerken, dass die Sexualität von Frauen mit BEEK mindestens genauso komplex ist, wie die der männlichen Betroffenen. Frauen mit BEEK sind ebenso intensiv zu beraten und ggf. einer Diagnostik oder Therapie zuzuführen.

11.1.3. Informationen für schwangere Frauen mit BEEK

Für Frauen mit BEEK sind Schwangerschaften sowohl nach primärer Rekonstruktion als auch mit primärer und sekundärer Harnableitung möglich.

Eine Schwangerschaft von Frauen mit BEEK **soll** als Risikoschwangerschaft eingestuft werden. Das muss Sie aber nicht beunruhigen. Eine Risikoschwangerschaft bedeutet nämlich nicht, dass per se eine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind besteht. Eine Risikoschwangerschaft bedeutet nur, dass die schwangere Frau mehr Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen kann und engmaschiger von Ihrer/Ihrem Gynäkolog*in und ggf. anderen Fachdisziplinen betreut wird. Unter bestimmten Umständen können auch Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, die von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden.

11.1.4. Informationen zur Geburtsplanung von Frauen mit BEEK

Die Geburt eines Kindes, dessen Mutter von BEEK betroffen ist, **sollte** in einem Krankenhaus stattfinden, das viel Erfahrung mit der operativen Rekonstruktion des BEEK besitzt.

Die medizinische Leitlinie empfiehlt bei Schwangeren mit BEEK, bei denen eine Rekonstruktion des unteren Harntraktes, d. h. der Blase und/oder der Harnröhre, durchgeführt worden ist, das Baby mit einem Kaiserschnitt zum Schutz des Beckenbodens zur Welt zu bringen. Zudem **soll** ein*e erfahrene*r Urolog*in bei dem Kaiserschnitt anwesend oder zumindest in Bereitschaft im Krankenhaus sein. Dies ist notwendig, um bei Problemen mit der Rekonstruktion des unteren Harntraktes, wie z. B. Verletzungen des Darmes, der rekonstruierten Blase oder des katheterisierbaren Stomas, den Betroffenen in erforderlicher Weise helfen zu können. Die Blase muss am Beginn des Kaiserschnittes immer leer sein. Bitte bestehen Sie als Patientin darauf den Katheter selbst zu legen, wenn Sie das regelmäßig selbst tun.

Eine vaginale, natürliche Geburt ist nur unter sehr spezifischen Voraussetzungen der Schwangeren in Betracht zu ziehen. Dieses Vorgehen eignet sich nur für Schwangere, die zuvor keine Rekonstruktion des Beckenbodens durchgemacht haben. Auch das Kind im Mutterleib muss eine angemessene Größe besitzen. Es darf nicht zu groß sein und es dürfen keine weiteren Risiken vorliegen. Zudem muss das Kind mit dem Kopf voran liegen, eine sogenannte Schädellage. Das Für und Wider für die entsprechenden Entbindungen müssen offen besprochen werden. Direkt vergleichende Studien gibt es nicht. Die Sicherheit für Mutter und Kind stehen in den Überlegungen an erster Stelle.

11.2. Was gibt es bei der Familienplanung von Menschen mit BEEK zu beachten?

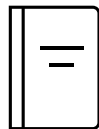


Sind Sie selbst von BEEK betroffen, stellt sich Ihnen wahrscheinlich die Frage, ob Sie den BEEK an die eigenen Kinder vererben werden. Informationen dazu finden Sie unter dem Kapitel 5.2.

12. Wie ist die Nachsorge von Betroffenen mit BEEK organisiert?

Nach Meinung der Expert*innengruppe **sollen** Personen mit BEEK über die Dauer ihres gesamten Lebens eine fächerübergreifende medizinische Betreuung und Nachsorge in Anspruch nehmen können. Dabei **sollen** mindestens Fachleute der nachfolgenden Bereiche einbezogen werden: Urolog*innen, Gynäkolog*innen, Androlog*innen und Nierenspezialist*innen. Zudem **sollen** auch psychologische und soziale Aspekte in der Nachsorge berücksichtigt werden. Die Bedürfnisse der erwachsenen Menschen mit BEEK müssen noch besser erforscht werden, um ihnen gerecht zu werden. Wünschenswert ist, dass medizinisches Personal Betroffenen besser zuhört.

12.1. Nachsorgepass zur Unterstützung einer fächerübergreifenden Nachsorge



Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. hat in Zusammenarbeit mit Eltern und Ärzt*innen einen Nachsorgepass entwickelt. Er soll dazu beitragen, die Nachsorge von Kindern mit BEEK zu standardisieren, das bedeutet genauer und effektiver zu machen.

Die vorgeschlagenen Untersuchungen und die Untersuchungszeitpunkte können aufgrund von individuellen Umständen jedoch, je nach den Anforderungen und Bedürfnissen des jeweiligen Kindes, angepasst werden. Die empfohlenen Untersuchungen basieren auf wissenschaftlichen Untersuchungen, sind aber nicht verbindlich vorgeschrieben. Sie können und sollen aber einen Leitfaden für Ihr Kind bilden.

Weitere Informationen zum Nachsorgepass finden Sie unter dem nachfolgendem Link: www.blasenekstrophie.de/nachsorgepass/.

12.2. Sozialmedizinische Nachsorge

BEEK Betroffene und deren Familien **sollten** von den Behandelnden auf das Schwerbehindertenrecht hingewiesen werden. Ob dieser Hinweis erfolgte, ist auch schriftlich in der Patientenakte zu dokumentieren. Die Familien sind auch auf die Selbsthilfegruppen hinzuweisen (nähere Informationen hierzu finden Sie in Kapitel 16.1 ab Seite 80). Zudem ist es in der ersten medizinischen Behandlungsphase verpflichtend, dass ein Gesprächstermin mit einem/ einer Sozialarbeiter*in vermittelt wird. Im Rahmen der Beratung in der frühen Kindheit sind insbesondere Informationen zur Beantragung eines Grades der Behinderung, zum möglichen Erhalt eines Schwerbehindertenausweises, sowie zur Beantragung eines Pflegegrades anzusprechen. Weitere Informationen hierzu erhalten Sie in Kapitel 15 ab Seite 76.



Eine umfassende Broschüre zu sozialrechtlichen Hilfen, die vom Bundesverband Herzranke Kinder e. V. herausgegeben wurde, kann auch für Personen mit BEEK und deren Angehörige wertvolle Hintergrundinformationen zu sozialrechtlichen Fragen bieten. Die Broschüre ist unter nachfolgendem Link im PDF-Format abrufbar: www.bvhk.de/produkt/sozialrechtliche-hilfen/.

Die behandelnden Ärzt*innen sollen auch bei Sprechstundenkontakten im Verlauf regelmäßig nachfragen, inwieweit sozialrechtliche Unterstützungen in Anspruch genommen werden. Insbesondere bei finanziell benachteiligten Familien sollen Ärzt*innen auf die Nutzung weiterer Unterstützungsleistungen aufmerksam machen.

Nach Operationen im Erwachsenenalter ist zu prüfen, ob eine Rehabilitationsmaßnahme in Frage kommt. Unter bestimmten Voraussetzungen besteht auch für Kinder und Jugendliche die Möglichkeit eine medizinische Rehabilitation zu beantragen. Nähere Informationen hierzu erhalten Sie auf der Webseite der Deutschen Rentenversicherung unter: www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/Medizinische-Reha/Reha-fuer-Kinder-und-Jugendliche/reha-fuer-kinder-und-jugendliche.html.

Eine interne Umfrage der Selbsthilfegruppe hat ergeben, dass die Feststellung des Pflegegrades von Personen mit BEEK nicht nur von den bestehenden Symptomen abhängt, sondern auch zwischen den Bundesländern und Ämtern unterschiedlich eingeschätzt wird. Es zeigte sich jedoch tendenziell, dass eine Beantragung im jüngeren Alter erfolgreicher verlief. Ist die erste Beantragung nicht erfolgreich, kann auch unter Beachtung der entsprechenden Fristen Widerspruch eingelegt werden. Hierbei kann eine Unterstützung von Sozialarbeiter*innen von Hilfe sein.

12.3. Psychologische Unterstützung

Bereits ab der Geburt **sollten** die von BEEK betroffenen Familien die Möglichkeit erhalten psychologische Unterstützung in Anspruch zu nehmen. Zudem **sollte** die Familie durch ein Team von verschiedenen Fachleuten begleitet werden.

In bestehenden Studien kann bisher kein einheitliches Bild zu den Auswirkungen des BEEK auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeichnet werden. Eine Studie hat gezeigt, dass bei etwa einem von fünf BEEK Betroffenen mögliche psychische Probleme vorliegen. Im Rahmen einer weiteren Untersuchung wurde herausgefunden, dass das Selbstwertgefühl betroffener Jugendlicher erhöht werden kann, indem man sie begleitet, Themen psychologischer und sexueller Natur bespricht, angeht und alltagstaugliche Lösungen anbietet.

Auch Ängste und Sorgen von den Eltern z. B. vor Operationen wurden beschrieben.

12.4. Was ist in der Phase der Transition (Übertritt) von der Kinder- und Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin zu beachten?



Mit Transition wird der Prozess der Überführung von Betroffenen mit BEEK von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin beschrieben. Es handelt sich um einen gut geplanten, strukturierten Übergang, bei dem sowohl medizinische als auch psychosoziale Bedürfnisse der Jugendlichen thematisiert werden.

Zudem beinhaltet die Transitionsphase auch die Vermittlung von Wissen und Fähigkeiten zur Stärkung der Alltagsbewältigung.

In Deutschland werden Betroffene mit BEEK in der Regel weiter durch ihre*n Urolog*in betreut. Kinderchirurg*innen müssen ihre betroffenen Patient*innen zum 16., spätestens zum 21. Geburtstag mit entsprechender Genehmigung in die Erwachsenenmedizin weiterleiten. Bisher bestehen hierzu in Deutschland aber noch keine verlässlichen Strukturen für die Betreuung von Menschen mit BEEK in der Erwachsenenmedizin. Diese müssen zukünftig noch geschaffen werden.

Im Idealfall werden im Transitionsprozess insbesondere nachfolgende Themen angesprochen: Blasen- und Geschlechtsfunktion, Fruchtbarkeit, Schwangerschaft sowie psychosoziales und psychosexuelles Wohlbefinden. Neben dem Angebot einer Routinesprechstunde sind individuelle Schulungen über den eigenen Körper auch während der Pubertät notwendig. Des Weiteren ist es wünschenswert, dass Themen wie das Einhalten von Behandlungsplänen, mögliche Komplikationen, Medikamente und mögliche Nebenwirkungen diskutiert werden.

Es ist anzustreben, dass drei bis vier gemeinsame Gespräche zwischen Betroffenen sowie der oder dem behandelnden Kinder- und Jugendmediziner*in und der oder dem Erwachsenenmediziner*in erfolgen, um eine erfolgreiche weitere Versorgung zu ermöglichen.

12.5. Erweiterte medizinische Nachsorgen

12.5.1. Kontrolle der Blasenfunktion

Nach dem primären Blasenverschluss kann die Blasenfunktion verändert sein. Die Blasenfunktion **soll** daher bei Vorliegen von Komplikationen am oberen Harntrakt oder vor nachfolgenden Operationen mittels urodynamischer Untersuchungen festgestellt werden.

12.5.2. Kontrolle der Nierenfunktion

In der Regel besitzen Betroffene mit BEEK zur Geburt normal funktionierende Nieren, die Abfallstoffe aus dem Blut filtern. Derzeit ist nicht bekannt, ob, wann und unter welchen genauen Umständen bei Betroffenen mit BEEK die Nieren-



leistung abnimmt. Die Nierenfunktion wird anhand der sogenannten glomerulären Filtrationsrate (GFR) erfasst. Die GFR berechnet, wieviel Blut innerhalb einer Minute in den Nierenkörperchen (auch genannt Glomeruli) gefiltert wird. Bis zu einem Alter von 29 Jahren **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe die Nierenfunktion von Betroffenen mit BEEK jedes Jahr überprüft werden. Stellt sich heraus, dass die Nierenfunktion stabil ist, **kann** der Abstand zwischen den Kontrolluntersuchungen verlängert werden. Falls eine eingeschränkte Nierenfunktion festgestellt wird, **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe eine Vorstellung in der (Kinder-) Nephrologie erfolgen.

Der Verlust der Nierenleistung wird durch die wiederholt erforderlichen Operationen in Verbindung mit dem Auftreten von Nierenbeckenentzündungen, aber auch Nieren- und Blasensteinen begünstigt. Insbesondere wiederholte Nierenbeckenentzündungen, die meist aufgrund eines VUR auftreten, bergen das Risiko eines Verlustes der Nierenfunktion in sich. Daher **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe, falls ein Verdacht auf eine Nierenbeckenentzündung, auch Pyelonephritis genannt, besteht, sofort eine Untersuchung durchgeführt werden und eine Behandlung mit einem entsprechenden Antibiotikum erfolgen. Wiederkehrende Harnwegsinfektionen kommen laut Studien bei 30 bis 80 von 100 Personen mit BEEK vor.

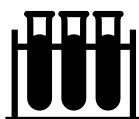
Eine jährliche Ultraschalluntersuchung der Nieren und der Harnwege **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe bei Betroffenen mit BEEK durchgeführt werden, um mögliche Harntransportstörungen sowie Nieren- oder Blasensteine frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln.

12.5.3. Was wird bei einem nachgewiesenen VUR empfohlen?

Falls nach dem primären Blasenverschluss ein VUR festgestellt wird, **soll** laut Empfehlung der medizinischen Leitlinie eine Antirefluxplastik durchgeführt werden. Fachleute bezeichnen mit VUR, die Tatsache, dass Urin aus der Harnblase zurück in einen oder beide Harnleiter gelangt und je nach Schweregrad bis zur Niere zurückfließt. Im Rahmen einer Antirefluxplastik werden die Harnleiter neu eingepflanzt, danach ist kein Reflux mehr vorhanden.

Eine Studie konnte zeigen, dass im Zuge einer Form der einaktigen Rekonstruktion mit einer frühen Harnleiterreimplantation weniger Harnwegsinfektionen, Harntransportstörungen und VUR auftraten.

12.5.4. Wie ist das Vorgehen bei einem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion nach einer Rekonstruktion?



Das Hauptsymptom einer Harnwegsinfektion bei Säuglingen und Kleinkindern ist Fieber. Größere Kinder zeigen Bauchschmerzen und/oder geben Schmerzen beim Wasserlassen an.

Gemäß der medizinischen Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter“ sind die Symptome im Säuglings- und Kindesalter vielfältig und häufig unspezifisch. Dazu zählen auch eine Trinkunlust, Essensverweigerung oder Erbrechen. Harnwegsinfektionen sind generell im Säuglingsalter ziemlich häufig.

Untersuchungen

Die Diagnose wird anhand verschiedener Untersuchungen gestellt. Es wird eine körperliche Untersuchung, einschließlich der Untersuchung der Genitale und eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und der Blase gemacht. Es wird dabei geprüft, ob die Nieren gestaut sind, wie die Blase aussieht und wieviel Restharn nach dem Urinieren in der Blase verbleibt.

Darüber hinaus wird der Urin untersucht. Bei jüngeren Kindern ist für die Urinsammlung die sogenannte Clean-Catch-Methode anzuwenden. Dabei wird das Kind im Umfeld der Harnröhrenöffnung besonders gründlich gereinigt, um eine Verunreinigung durch mögliche Keime auf der Haut oder den Genitalien zu vermeiden. Das Kind wird nach dem Trinken von den Eltern auf dem Schoß gehalten. Es wird gewartet bis es uriniert und der Urin in einem sterilen Behälter aufgefangen. Alternativ ist es auch möglich den Urin mit einem Katheter aus der Blase direkt herauszuleiten. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim BEEK ist in der Regel eine Katheterisierung durch einen im Krankheitsbild erfahrenen Arzt/Ärztin wünschenswert.

Bei älteren Kindern, die eine gewisse Blasenkontrolle besitzen, kann der sogenannte Mittelstrahlurin gesammelt werden. Dafür wird der Urin zunächst ca. 3 Sekunden lang nicht aufgefangen und anschließend der noch laufende Urin ohne Unterbrechung im Urinbehälter gesammelt. Bestimmte Blutuntersuchungen, die beispielsweise Entzündungen im Körper anhand von erhöhten Entzündungswerten im Blut aufzeigen, werden zudem gegebenenfalls in Betracht gezogen.

Behandlung

Eine Antibiotikatherapie wird entsprechend der medizinischen Leitlinie „Harnwegsinfektionen im Kindesalter“ bei bestehenden Symptomen oder fieberhaften Harnwegsinfekten angewendet. Bei älteren Kindern ist es möglich ein Miktionstagebuch zu führen sowie eine Urotherapie durchzuführen (siehe dazu: <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/harnwegsinfektionen-im-kindesalter-diagnostik-therapie-und-prophylaxe>).

Individuell können auch noch weitere Diagnosemaßnahmen zur weiteren Abklärung von Nöten sein, um beispielsweise festzustellen, ob ein VUR vorliegt oder um abzuklären, ob Nierenvernarbung bestehen.

Darüber hinaus können Maßnahmen zur Vorbeugung von erneuten Harnwegsinfekten diskutiert werden. Darunter auch den Einsatz von Antibiotika, Probiotika oder anderen vorbeugenden Mitteln zur Prävention einer weiteren Harnwegsinfektion.

12.5.5. Nachsorge im Bereich der Orthopädie

Menschen mit BEEK weisen in der Regel zur Geburt eine offene Schambeinfuge (Symphyse) auf, d. h., dass die Beckenhälften im knöchernen Bereich nicht verbunden sind. Im Rahmen des primären Blasenverschlusses wird diese Spaltbildung meist mit unterschiedlichen Techniken zusammengeführt. Laut neueren

Studien ergeben sich daraus in der Regel aber keine orthopädischen Langzeitprobleme. Nach Meinung der Expert*innengruppe haben Betroffene mit BEEK jedoch kein größeres Risiko bei der Geburt eine Hüftfehlstellung, eine sogenannte Hüftdysplasie, zu besitzen. Ebenfalls ist auch das Risiko für eine Hüftarthrose, einem Verschleiß des Knorpels im Hüftgelenk, nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Definitive Zahlen liegen jedoch dazu nicht vor. Nach der Geburt wird eine Ultraschalluntersuchung der Hüften dennoch empfohlen.

12.5.6. Sekundäre Tumore

Die Lebensdauer von Menschen mit BEEK weicht mutmaßlich nicht vom Rest der Bevölkerung ab. Nach Meinungen der Expertengruppe **sollen** Betroffene und Eltern jedoch darüber informiert werden, dass bei Personen mit BEEK das Risiko erhöht ist einen Blasentumor zu entwickeln. Zudem ist auch nach Verbinden von Darmanteilen mit dem Harntrakt das Risiko erhöht, an einem Tumor zu erkranken. Daher ist eine strukturierte Nachsorge wichtig.

12.5.7. Spezifische Nachsorge für Männer mit BEEK

Auffällige Veränderungen der Hoden

In einer deutschlandweiten Studie mit 22 Patienten mit BEEK, zeigten sich im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung bei mehr als der Hälfte der Patienten auffällige Veränderungen der Hoden. Derzeit gibt es keine abschließende wissenschaftliche Erkenntnis zur Häufigkeit von Hodenkrebs bei BEEK Patienten. Nichtsdestotrotz **können** im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei Personen mit BEEK Ultraschallkontrollen der Hoden durchgeführt werden. Falls auffällige Veränderungen der Hoden vorliegen, **soll** nach Meinung der Expert*innengruppe gemäß der entsprechenden medizinischen Leitlinie behandelt werden.

Früherkennung Hodenkrebs

Männlichen Patienten mit BEEK **sollte** von Ihren Ärzt*innen, wie allen jungen / erwachsenen Männern, eine regelmäßige Selbstuntersuchung des Hodens empfohlen werden. Detaillierte Informationen zur Früherkennung von Hodenkrebs bei jungen Männern sind unter der Webseite www.hodencheck.de der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) verfügbar.

Die Expert*innen der DGU empfehlen allen Jungen und Männern zwischen 14 und 45 Jahren ihre Hoden einmal im Monat abzutasten. Urolog*innen empfehlen die Selbstabtastung am besten im Stehen unter warmen Duschwasser oder nach einem warmen Bad durchzuführen, da die Haut der Hodensäcke dabei entspannt und die Hoden dadurch besser fühlbar werden. Wenn man regelmäßig die Hoden abtastet, wird dies schnell zur Routine und benötigt nur wenig Zeit. Achten sollten Sie beim Ertasten darauf, ob sich Ihr Hoden auf einer Seite vergrößert hat oder Verhärtungen besitzt. Auffällig ist es zudem, falls Sie kleine, harte, schmerzlose Knoten auf dem Hoden ertasten. Ein weiterer Warnhinweis kann ein Schweregefühl oder ein Ziehen im Hodenbereich darstellen. Eine detailliert bebilderte Anleitung zur Selbstuntersuchung erhalten Sie unter nachfolgendem Link: www.hodencheck.de/selbstuntersuchung.html.

Penisersatzrekonstruktion

Anlagebedingt erreicht der Penis bei Epispadie oder Blasenektrophie nur etwa 60 % der Größe eines Mannes ohne diese Besonderheit. Bleibt der Penis sehr klein und entwickelt sich nicht richtig, ist eine Penisersatzrekonstruktion zu überlegen. Eine Penisersatzrekonstruktion wird an Kindern nicht vorgenommen, da der Penis erst im Jugend - bzw. Erwachsenenalter seine vollständige Größe erreicht. Zudem können Erwachsene mit BEEK besser abwägen, ob Geschlechtsverkehr möglich ist und welchen Einfluss eine Operation in diesem Gebiet auf ihre psychosexuelle Situation haben könnte. Der wichtigste Punkt ist jedoch, dass sich in der Pubertät der Penis noch entwickeln kann und es auch möglich ist, durch Operationen wie Narbenkorrekturen die Situation des Penis zu verbessern, weshalb sich vielleicht ein Penisersatz erübrigt.

Eine Penisersatzrekonstruktion, eine sogenannte Phalloplastik, ist eine ästhetisch-plastische Operation zur Verbesserung des Erscheinungsbildes des Penis. Diese **kann** mit Männern mit BEEK als Möglichkeit besprochen werden. Dabei ist eine umfangreiche Aufklärung wichtig, die vor allem auch mögliche auftretende Komplikationen und Folgen thematisiert. Bisher sind in der Forschung keine Kriterien festgelegt worden, für welche Gruppe von Männern mit BEEK eine Penisersatzrekonstruktion eine Verbesserung, d. h. voraussichtlich mehr Nutzen als Schaden, bringt. Laut Forschungsergebnissen treten bei etwa 15 von 100 Phalloplastiken Komplikationen auf. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Entzündungen und Blutgerinnselbildung in den kleinen Blutgefäßen des neuen Penis (Thrombosen).

Es gibt unterschiedliche Techniken der Phalloplastik. Eine angewendete Technik ist die sogenannte radial free forearm flap Technik (freier Unterarmflappen), bei der Gewebe aus dem Unterarm entnommen wird. Die Entnahmestelle am Unterarm wird mit einem Hauttransplantat wieder abgedeckt. Aus dem Hautlappen wird der Penis gebildet. Wenn Männer mit BEEK nicht über die Harnröhre Wasser lassen können, kann laut medizinischer Leitlinie auf eine Harnröhrenneubildung im Rahmen der Phalloplastik verzichtet werden, weil diese häufig Komplikationen verursacht. Es **soll** jedoch sichergestellt werden, dass die Samenflüssigkeit abfließen kann. Damit der Penis für den Geschlechtsverkehr verwendet werden kann, wird in Folge eine semirigide oder aufblasbare Prothese eingesetzt.

Der aktuelle wissenschaftliche Stand der Forschung lässt jedoch keine Beurteilung darüber zu, ob und bei welchen Männern mit BEEK eine Phalloplastik einen positiven Einfluss auf die sexuelle Zufriedenheit und Lebensqualität besitzt.

Da kleinere korrigierende Eingriffe am originären Penis die Situation der Betroffenen sowie die Fähigkeit Geschlechtsverkehr auszuüben positiv beeinflussen können, ist immer erst zu prüfen, ob nicht erst eine derartige Operation dem Patienten einen Vorteil oder die Lösung seines Problems bringen könnte.

12.5.8. Spezifische Nachsorge für Frauen mit BEEK

Ovarialzysten (Eierstockzysten)

Eierstockzysten und Pseudozysten im Bauchfell werden nach komplexen Rekonstruktionen häufig beobachtet. Es gibt hierzu bisher nur wenig Forschung. Überwiegend sind Patientinnen mit kloakaler Ekstrophie betroffen sowie Frauen mit BEEK, die bereits Operationen im kleinen Becken mitmachen mussten. Die Betroffenen klagen in der Regel über starke Unterbauchschmerzen. Die Eierstockzysten sind im Ultraschall als kleine, dunkle Blasen zu sehen. In einigen Fällen sind Operationen notwendig.

Gebärmutter- und Scheidenvorfall

Da das Becken offen war und erst zusammengezogen werden muss, besteht im vorderen Beckenbereich oft ein Defekt (ein Loch) im Beckenboden. Durch diese Öffnung treten Gebärmutter- oder Scheidenvorfälle bereits bei einigen Jugendlichen mit BEEK auf. Während der Schwangerschaft oder nach der Entbindung steigt das Risiko einen derartigen Vorfall zu bekommen, noch weiter an. Vorbeugend kann ein Festnähen der Gebärmutter an der vorderen Beckenwand erfolgen. Eine Operation aufgrund eines Gebärmutter- oder Scheidenvorfalls bei Patientinnen mit BEEK **sollte** nur in spezialisierten Kliniken erfolgen.

13. Was können Sie selbst tun?

Jede Lebenslage ist sehr individuell und erfordert spezifisch angepasste Lösungen. Die nachfolgenden Ratschläge sollen in keiner Form eine Beratung durch Fachpersonal ersetzen, können Ihnen aber Impulse geben.

13.1. Wie und wann erkläre ich meinem Kind, was BEEK bedeutet?

Zunächst sollten Sie wissen, dass eine Aufklärung Ihres Kindes über die Besonderheit oder eine Erklärung von einer bestehenden Besonderheit ein Prozess und kein einmaliges Ereignis ist. Empfehlenswert ist, früh anzufangen und mindestens dann darüber zu sprechen, wenn Ihr Kind Interesse an dem Thema zeigt. Indem Sie über BEEK und körperliche Besonderheiten sprechen, erlebt Ihr Kind, dass dies kein Tabu-Thema ist, sondern zum Leben, zu seinem/ihrer Leben dazugehört.

Als Eltern sind Sie sicher manchmal im Zwiespalt: wann, wie viel, überhaupt darüber sprechen? Einerseits haben Kinder ein Recht auf eine altersgemäße Aufklärung, andererseits auch ein Recht auf eine unbeschwerte Kindheit und Schutz durch die Eltern.

Hier gilt: Haben Sie Mut! Und muten Sie Ihrem Kind die Auseinandersetzung mit seinem Körper ruhig zu. Eine altersgerechte Aufklärung ist nicht nur als Wissenszuwachs zu verstehen, sondern verbessert auch nachweislich die Lebensqualität, das psychische Wohlbefinden, und erlaubt durch Empowerment (Bestärkung der Selbstwirksamkeit), zu lernen, wie man in Zukunft mit psychosozialen Problemen umgehen und sie meistern oder mindern kann.

Sicher möchte Ihr Kind wissen: Warum ich? Erklären Sie Ihrem Kind, dass weder es selbst noch Sie als Eltern Schuld an der Besonderheit tragen. Vieles im Leben wird durch einen Zufall bestimmt, andere meinen es läge eine Sinnggebung dahinter. Diese Frage ist eine sehr persönliche Frage.

Fachleute und Vertreter*innen der Selbsthilfe können Sie auf der Suche nach passenden Worten und kindgerechten Erläuterungen unterstützen. Dies gilt auch für Fragen, auf die Sie vielleicht selbst keine Antworten haben. Wenn Sie sich dabei von praktischen und sichtbaren Dingen wie den Narben, das Pippi machen oder das Windel tragen, zu den unsichtbaren Besonderheiten wie weitere Operationen, die zugrundeliegenden Gene oder das zukünftige Sexualleben vorarbeiten, fällt es Ihnen und Ihrem Kind leichter.

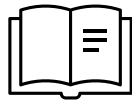
Das Kinderbuch „Der Junge mit dem winzigen Bauchnabel oder der beste Taucher der Welt“, das ab einem Alter von 4 Jahren empfohlen wird, bietet einen guten Einstieg. Das Buch soll betroffenen Kindern dabei helfen, den eigenen Körper besser zu verstehen. Es ermutigt dazu, offen und selbstbewusst mit den Einschränkungen durch BEEK umzugehen. Im anschließenden Fachteil berichten Betroffene selbst von ihren Erfahrungen, wichtigen Schlüsselerlebnissen sowie individuellen Lösungswegen. Das Buch ist im Buchhandel verfügbar oder direkt



über den Mabuse Verlag unter dem nachfolgendem Link bestellbar: www.mabuse-verlag.de/mabuse/mabuse-verlag/der-junge-mit-dem-winzigen-bauch- nabel-kinderfachbuecher_pid_200_52382.html

Buchinhalt:

Als Leon mit seinen Freunden auf der Suche nach einem riesigen Piratenschatz ist, wird er auf seine Blasenektrophie angesprochen. Da weiß auch der mutigste Abenteurer erst einmal nicht weiter, denn das ist eine komplizierte Besonderheit. Leons Eltern erklären ihm seine Besonderheit ganz genau und so kann Leon alles verstehen und sich ins nächste Abenteuer wagen.



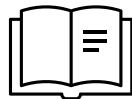
Autorinnen: Ulrike Felbick und Catrin Lüth
 Illustratorin: Marie Hübner
 Sprache: Deutsch
 Erscheinungsjahr der 2. Auflage: 2022
 ISBN: 9783863216306

Zu diesem Buch gibt es auch einen kleinen Animationsfilm, der bereits in sieben Sprachen übersetzt worden ist. Der Film ist unter nachfolgendem Link abrufbar. https://vimeo.com/288710400?embedded=true&source=vimeo_logo&owner=71827431

Ein weiteres Buch, das 2015 von der italienischen BEEK Vereinigung auf Italienisch und Englisch veröffentlicht wurde; heißt: „Luca's sweater: A story about bladder extrophy“.

Buchinhalt:

Dieses Buch soll informieren, unterstützen und kann für Bildungszwecke, beispielsweise in der Schule, eingesetzt werden. Vor allem Kinder mit urogenitalen Besonderheiten haben mit diesem Buch die Möglichkeit zur Identifikation. Erzählt wird die Geschichte von Luca, der ein normales Leben mit Blasenektrophie lebt. Für die Schule bietet dieses Buch eine Grundlage, um mit Schüler*innen über Diversität zu sprechen.



Lesealter: Für Kinder bis zum Grundschulalter geeignet.
 Sprachen: Italienisch und Englisch
 Autor*innen: Rachele Nibale, Rosalia Magrofuoco, Maria Vittoria Lanzi, Massimo Di Grazia
 Illustratorin: Alessandra Olivieri

Es kann immer einmal vorkommen, dass Sie keine Antwort wissen oder Ihnen das Thema oder die Fragen im Moment selbst zu viel werden. Dann können Sie um Zeit bitten mit z. B.: „Das ist eine tolle Frage – darüber möchte ich gerne in Ruhe nachdenken“ bzw. „mir selber noch Wissen aneignen“; oder auch: „Die Frage nehmen wir in die Sprechstunde mit!“. Fühlen Sie sich nicht unter Druck gesetzt, alle Fragen auf einmal beantworten zu müssen. Sie sind auch nur ein



Mensch. Und auch Sie sind Teil der Besonderheit, des BEEK. Auch Sie dürfen traurig, ratlos und betroffen sein.

Jedes Kind ist ein Individuum. Kinder unterschiedlicher Entwicklungsstufen haben eine unterschiedliche Auffassung von ihrem Körper, von Erkrankungen und Besonderheiten. Mit frühzeitigen und altersgerechten Erklärungen, ab einem Zeitpunkt, ab dem Ihr Kind beginnt durch Worte oder Gesten nachzufragen, können Sie Ihr Kind darin bestärken, auch im Umgang mit anderen Kindern selbstbewusst mit möglichen Beeinträchtigungen umzugehen. Dabei ist es wichtig, Ihr Kind dabei zu bestärken, Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten zu haben und auch über sich selbst sprechen zu können.

Auch können Kinderbücher zu Körperthemen, ein familieninternes offenes Vokabular und ein offener Umgang mit dem Körper helfen, Scham in der Familie möglichst gering zu halten. Machen Sie Ihr Kind stark bei der Entscheidung, mit wem es darüber sprechen möchte, wen geht das etwas an, wen nicht – um seine eigenen Grenzen kennenzulernen und behaupten zu können. Respektieren Sie, dass sich die Themen Ihres Kindes ändern werden. Daher ist vor und in der Pubertät große Offenheit und eine Auseinandersetzung mit dem eigenen Körper so wichtig!

Für Kinder – und letztlich für alle Menschen – ist die Erfahrung „so wie ich bin, bin ich komplett und in Ordnung“ wesentlich. Insbesondere dann, wenn in der Wahrnehmung medizinische Probleme überwiegen. Dann fällt es nicht immer leicht, Ihr Kind so anzunehmen, wie es ist.

Hier hilft es, wenn Sie sich und Ihrem Kind dessen Ressourcen/Stärken und Eigenheiten bewusst machen.

Ein Mensch ist immer mehr als seine Diagnose(n). Zeigen Sie Ihrem Kind eigene Stärken auf, denken Sie das nicht nur, sondern sprechen dies auch aus. Lenken Sie Ihr Kind auf die Dinge des Körpers, die toll am Körper sind. Und versichern Sie Ihrem Kind große Unterschiedlichkeit bei Menschen überhaupt: anders sein ist normal und okay; manche Dinge sind einfach selten – andere kennen das auch. Dabei können Treffen der Selbsthilfegruppen, Treffen mit anderen gleichaltrigen Betroffenen sehr hilfreich sein.

Wenn zwischendurch bei Ihnen Trauer, Wut oder Sorgen um die Zukunft aufkommen, machen Sie sich klar: das sind Ihre Eltern-Sorgen. Sie drehen sich meist um Dinge, die im Moment noch nicht wichtig sind (Wie wird mein Kind später...?). Bis ins Grundschulalter leben Kinder ganz im Moment, sie denken noch nicht darüber nach, was in mehreren Jahren sein wird. Sollten Ihre Sorgen überhandnehmen, gönnen Sie sich professionelle Unterstützung.

13.2. Schule, Freizeit und Sport

Eine Studie mit Betroffenen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz konnte zeigen, dass Betroffene mit BEEK häufig in der Schule überdurchschnittliche Leistungen erbringen und auch oft einen hohen Bildungsgrad erreichen. Die Studienteilnehmer im Kindes- und Jugendalter sowie auch danach gaben zudem an, dass sportliche Aktivitäten einen wichtigen Stellenwert in der Freizeitgestaltung einnehmen.

Im Anhang ab Seite 95 finden Sie ein Informationsblatt für Kindergärten und Schulen zum BEEK, das Sie in der Kommunikation mit Lehrer*innen und Erzieher*innen unterstützen kann.

Mit steigendem Alter empfinden Jugendliche den BEEK als benachteiligend gegenüber Gleichaltrigen ohne BEEK. Dabei wurden als Nachteile insbesondere Inkontinenz, Sexualität und die Partnersuche sowie die Reaktionen von Gleichaltrigen genannt. Das Selbstwertgefühl betroffener Jugendlicher kann durch eine entsprechende Begleitung gesteigert werden. Aspekte psychologischer und sexueller Natur sollten besprochen und alltagstaugliche Lösungen angeboten werden (siehe hierzu auch Kapitel 12.3 „Psychologische Unterstützung“ ab Seite 62)

13.3. Pubertät

Die Pubertät ist für alle Jugendlichen eine Herausforderung und gehört zu den zentralen Entwicklungsaufgaben im Leben. Auch die Eltern können verunsichert sein, da sich ihre Kinder verändern, häufig auch entfernen. Nahezu alle Jugendliche sind durch die spürbaren körperlichen Veränderungen verunsichert. Dazu muss die eigene Identität erst gefunden werden. Auch sind die Jugendlichen mit ersten romantisch-sexuellen Beziehungen konfrontiert.

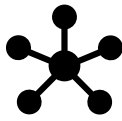
Wichtig ist: Als Eltern sollen Sie weiter mit ihrem Kind im Dialog sein, den Sie idealerweise bereits vorher, im Grundschulalter begonnen haben. Eine stabile Beziehung verringert Ängste auf beiden Seiten: Kind und Eltern.

- Fällt es Ihnen als Eltern schwer, weiterhin im Dialog zu bleiben, dann können Sie sich auch an Profis wenden. Das ist kein Zeichen von Schwäche oder Aufgeben, Profis haben mehr Abstand, finden klarere Worte und können so helfen, potenziell belastende Themen anzugehen. Sie helfen auch, dass der Dialog zu ihrem Jugendlichen nicht abreißt.
- Eltern sollten selbst die Erkenntnisse zur Sexualität bei BEEK im Blick haben, gut informiert sein und diese Informationen als Zuversicht vermitteln: es bestehen gute Aussichten auf Partnerschaft, zufriedenstellende Sexualität bei Frauen – etwas weniger bei Männern.
- Als Eltern können Sie auch auf (diversitätssensible) Sexualberatung verweisen; Selbstbefriedigung/Solo-Sex/Ausprobieren, was gefällt – all das

gibt Sicherheit im Umgang mit dem eigenen Körper – das lässt sich nutzen, wenn andere Menschen mit diesem Körper umgehen sollen.

- Auch hier ist Normalität im Umgang mit Unterschiedlichkeit wichtig. Betroffene Erwachsenen haben uns gelehrt, dass penetrativer Geschlechtsverkehr nicht das einzig Seligmachende ist (siehe z. B. lesbischer Sex mit höherer Orgasmusquote als Hetero-Sex; Stichwort orgasm gap). Vergessen Sie nicht, das wichtigste Sexualorgan sitzt zwischen den Ohren!
- Zeigen Sie auf, dass die große Verschiedenheit (Varianz) der Genitalien ganz natürlich ist. Manchmal kann spezifisches Bildmaterial helfen. Aber und wichtig: Hände weg von Social Media, Hände weg von Pornos! Hier ist eine gute Aufklärung sehr wichtig. Denn Sexualität in Pornos verhält sich zu Sexualität in der Realität so ähnlich wie ein Filmkampf mit Laserschwertern zu einer Prügelei im echten Leben (Metapher vom Autor Nils Pickert).
- Ebenso ist die Gesellschaft offener geworden mit Themen wie Zeugungsunfähigkeit (Infertilität) und Erektionsproblemen/sexuellen Funktionsstörungen, die früher unnötig tabuisiert wurden. Heute weiß man, dass Erektionsprobleme/sexuelle Funktionsstörungen bei gesunden Männern ebenfalls verbreitet sind.
- Last but not least ist die Selbsthilfe hier ein zentraler Punkt. Es gibt Jugendlichentreffen mit deren spezifischen Themen sowie leicht zugängliche Onlineforen. Mit anderen Betroffenen zu sprechen ist häufig weniger schambehaftet und bestärkt im eigenen Umgang mit BEEK, da direkt aus den Erfahrungen anderer gelernt werden kann.

14. Forschungsprojekte



Nach Meinung der Expert*innengruppe **soll** bei Forschungsvorhaben in Hinblick auf den Blasenektrophie-Epispadie Komplex die Selbsthilfegruppe mit eingebunden werden. Werden Betroffene und deren Familien frühzeitig in die Studienplanung einbezogen, sind Studien relevanter für die Betroffenen, haben mehr Qualität und können auch besser umgesetzt werden.

Forschungsbedarf

Eine Vielzahl der Fragestellungen, die in der medizinischen Leitlinie bearbeitet und analysiert wurden, können abschließend noch nicht beantwortet werden. Daher ist in vielen Bereichen weitere Forschung notwendig. Insbesondere im Bereich der Grundlagenforschung besteht weiterhin ein hoher Forschungsbedarf zu genetischen Risikofaktoren. Neue Erkenntnisse in diesem Bereich könnten zukünftig eventuell die Prävention verbessern.

Da viele Betroffene spät oder gar keine Kontinenz erreichen, muss dieses Thema genauer untersucht werden. Hier ist es beispielsweise wichtig zu untersuchen, ob, wann und bei wem krankengymnastische Maßnahmen die Kontinenz verbessern können.

Forschungsnetzwerk CURE-Net

Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. ist ein zentrales Mitglied im deutschlandweiten Forschungsnetzwerk für kongenitale uro-rektale Malformationen (CURE-Net). CURE-Net wurde im Jahr 2009 gegründet.

Die Ziele des CURE-Net Netzwerkes sind es:

- grundlegende biologische Vorgänge auf molekularer Ebene zu erforschen, d. h. sogenannte molekularbiologische Grundlagenforschung zu betreiben sowie
- mit Hilfe von Studien, die an mehreren Zentren durchgeführt werden, Erkenntnisse darüber zu erlangen, welche Operationen langfristige medizinische und psychosoziale Behandlungserfolge zeigen. Untersucht werden zudem unterschiedliche Formen der Nachsorge. Dabei werden standardisierte Untersuchungsmethoden angewendet.

Dazu wurde ein nationales Register für BEEK und anorektale Malformationen aufgebaut. Im Register werden keine personenbezogenen Daten gespeichert. Die registrierten Personen bleiben anonym. Die gesammelten medizinischen Daten umfassen standardisierte Angaben zur Diagnose, zu begleitenden Erkrankungen, zum erwarteten Verlauf, zu durchgeführten Behandlungen und wenn vorhanden über die erzielten Behandlungsergebnisse. Die zweite Säule von CURE-Net ist die Biodatenbank, welche weltweit die größte Datenbank für Personen mit BEEK und anorektale Malformationen darstellt.

Jede Person mit BEEK kann sich im CURE-Net aktiv beteiligen. Weiterführende Informationen erhalten Sie unter nachfolgendem Link: <http://cure-net.de>.

Finanziert wurde das Netzwerk im Zeitraum von 2009 bis 2012 durch Fördermittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Von 2013 bis 2017 wurde das Register in Heidelberg durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Die zukünftige finanzielle Förderung des Netzwerks ist aktuell noch ungewiss.

ERN eUROGEN Patientenregister

Derzeit befindet sich ein durch die Europäische Union gefördertes europäisches Patientenregister im Aufbau, das Patienten mit verschiedenen seltenen urorekto-genitalen Besonderheiten erfassen wird. Auf Grundlage eines Patientenregisters ist es möglich die Daten von einer großen Anzahl von Betroffenen zu analysieren und dadurch eher verlässliche Informationen zu erhalten.

Detaillierte Informationen zum ERN eUROGEN registry sind in englischer Sprache unter nachfolgendem Link abrufbar: <https://eurogen-ern.eu/what-we-do/registry/>.

15. Welche Rechte habe ich als betroffene Person oder als Elternteil bzw. Zugehörige/r?

Eine aktive Beteiligung an Ihrer Behandlung oder der Behandlung Ihres Kindes setzt auch voraus, dass Sie Ihre Rechte kennen und diese auch wahrnehmen. Bitte beachten Sie jedoch, dass sich die nachfolgenden rechtlichen Informationen stetig weiterentwickeln.

Im Jahre 2013 sind die Patientenrechte in Deutschland im Patientenrechtegesetz festgeschrieben worden. Wichtige Elemente sind beispielsweise das Recht auf eine umfassende Aufklärung durch die behandelnden Ärzt*innen oder das Recht zur Einsichtnahme in die Patientenakte, welche nur in begründeten Ausnahmefällen abgelehnt werden darf. Diese umfasst alle Informationen zu Untersuchungen und Therapien, sowie Befunde, Aufklärungen und Einwilligungen.

Nähere Informationen dazu erhalten Sie auf der Webseite des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten unter nachfolgendem Link: <https://patientenbeauftragter.de/die-patientenrechte/>.

15.1. Verlängerte Mutterschutzfrist



Nach der Geburt dürfen Mütter grundsätzlich über einen Zeitraum von acht Wochen nicht arbeiten. Es gilt ein sogenanntes Beschäftigungsverbot. Sie können für diesen Zeitraum Mutterschaftsgeld bei der gesetzlichen Krankenversicherung oder gegebenenfalls beim Bundesamt für Soziale Sicherung beantragen und haben Anspruch auf einen Arbeitgeberzuschuss, sofern Sie die Anspruchsvoraussetzungen erfüllen. Mit der Einreichung des ärztlichen Formulars „Muster 9: Bescheinigung einer Frühgeburt oder Behinderung des Kindes“, welches innerhalb von acht Wochen nach Entbindung eine Behinderung beim Neugeborenen attestiert, kann sich die Mutterschutzfrist auf 12 Wochen nach der Geburt verlängern. Die Länge der Elternzeit oder der Elterngeldanspruch werden davon nicht berührt.

Weitere allgemeine Informationen zur Mutterschutzfrist und zum Mutterschaftsgeld erhalten Sie auf dem Familienportal des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend unter nachfolgendem Link: <https://familienportal.de/familienportal/familienleistungen/mutterschutz> sowie <https://familienportal.de/familienportal/familienleistungen/mutterschaftsleistungen>.

15.2. Kann eine Begleitperson mit ins Krankenhaus aufgenommen werden?



Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist die Aufnahme einer zugehörigen Person ins Krankenhaus, wenn medizinische Gründe dies notwendig machen, möglich. Medizinische Gründe liegen dann vor, wenn der Erfolg einer Behandlung aufgrund der Trennung von den Eltern gefährdet wäre oder die Eltern darin unterwiesen werden müssen, wie das Kind zu Hause weiterzuversorgen ist. In der Regel geht man davon aus, dass bei Kindern, die maximal acht Jahre alt sind, eine Mitaufnahme medizinisch notwendig ist. Die gesetzlichen Krankenkassen entscheiden ansonsten eigenständig, bis zu welchem Kindesalter eine Begleitperson im Krankenhaus notwendig ist.

Mehr zu den gesetzlichen Regelungen finden Sie auf der Webseite des Aktionskomitees KIND IM KRANKENHAUS (AKIK): www.akik.de/f%C3%BCr-eltern/mitaufnahme-im-krankenhaus/.

Habe ich Anspruch auf Entgeltersatzleistungen, wenn ich mein Kind während des Krankenhausaufenthalts begleite?

Seit dem 01. Januar 2024 gilt im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung, dass Eltern, die aus medizinischen Gründen mit ihren Kindern ins Krankenhaus aufgenommen werden, Kinderkrankengeld beantragen können. Dies gilt für Kinder mit Behinderungen oder Kinder, die jünger als 12 Jahre alt sind. Die Dauer des Bezuges des Kinderkrankengeldes ist in diesen Fällen nicht zeitlich begrenzt und die Tage im Krankenhaus werden auch unabhängig von den weiteren Kinderkrankengeldtagen betrachtet. Weitere Informationen zu Kinderkrankentagen und Kinderkrankengeld erhalten Sie unter dem nachfolgendem Link: www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheits/faq-kinderkrankengeld.

Wie kann ich mein Kind auf einen Krankenhausaufenthalt am besten vorbereiten? Wie kann ich mögliche Ängste vor Operationen begleiten?

Das Aktionskomitee KIND IM KRANKENHAUS (AKIK) stellt für die Vorbereitung von Kindern auf einen Krankenhausaufenthalt Malbücher, Comics, Geschichten und Märchen bereit. Diese sind unter nachfolgendem Link verfügbar: www.akik.de/für-eltern/malbücher-comics-märchen/.

15.3. Feststellung eines Grades einer Behinderung

Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. hat unter ihren Mitgliedern eine Umfrage durchgeführt, um zu erfassen, wie hoch der Anteil an Betroffenen ist, der bisher einen Antrag auf Anerkennung einer Behinderung gestellt hat und wie darüber entschieden wurde. Von den ca. 300 Mitgliedern beantworteten 84 die Umfrage. Etwa 3 von 4 Umfrageteilnehmer*innen stellten in der Vergangenheit einen Antrag auf Anerkennung eines Grades einer Behinderung. Es konnte gezeigt werden, dass die Anerkennung keinem einheitlichen Muster folgte. Die zuständigen Bundesländer und Behörden entscheiden sehr unterschiedlich über den Grad der Behinderung. Das Spektrum reicht dabei laut

Umfrage von vollständiger Ablehnung des Antrages bis zu einer Anerkennung von einem Grad der Behinderung von 100. Die Befragung zeigte eine Tendenz dazu, dass eine Antragsstellung im jüngeren Alter erfolgsversprechender zu sein schien.



Info:

Die Grundsätze für die Bestimmung des Grades der Behinderung sind seit 2009 in der Versorgungsmedizin-Verordnung festgeschrieben. Die Blasenektrophie ist darin jedoch als Diagnose nicht vorhanden. Die Beurteilung einer Anerkennung eines Grades der Behinderung hängt hier von einer Vielzahl von Faktoren und den bestehenden Krankheitssymptomen ab.

www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Im Rahmen der Auswertung der Selbsthilfegruppe zeigte sich zudem, dass kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Besonderheit und dem attestierten Grad der Behinderung besteht. In mehr als der Hälfte der Fälle wurde der Grad der Behinderung befristet festgelegt. Bei etwa einem Viertel der an der Umfrage teilnehmenden Menschen mit BEEK, wurde ein Merkzeichen anerkannt. Die detaillierten Ergebnisse der Umfrage wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Sie können jedoch bei der Blasenektrophie/Epispadie e. V. erfragt werden.

Antragsstellung

Die für Ihre Region zuständige Stelle erfahren Sie unter dem nachfolgendem Link: <https://verwaltung.bund.de/leistungsverzeichnis/de/leistung/99015004037000>. Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales stellt zudem auf der Webseite „einfach-teilhabe.de“ unter: https://www.einfach-teilhabe.de/DE/AS/Themen/Schwerbehinderung/schwerbehinderung_node.html Informationen zur Schwerbehinderung bereit.

15.4. Feststellung eines Pflegegrades

Eine interne Umfrage der Selbsthilfegruppe hat ergeben, dass die Feststellung des Pflegeaufwands und der daraus abgeleitete Pflegegrad von Personen mit BEEK von vielen Faktoren abhängig war. Dazu zählte der Verlauf, ggf. ein vorhandenes Stoma, eventuell bestehende weitere Besonderheiten.

Es zeigte sich jedoch tendenziell, dass eine Beantragung im jüngeren Alter erfolgreicher verlief. Ist die erste Beantragung nicht erfolgreich oder der Pflegeaufwand im festgestellten Pflegegrad nicht angemessen abgebildet, kann auch unter Beachtung der entsprechenden Fristen Widerspruch eingelegt werden. Hierbei kann Unterstützung der Sozialarbeit*innen von Hilfe sein.

Bei kleinen Kindern, deren Pflege nicht wesentlich ausgedehnter ist, als bei einem von BEEK nicht betroffenen Kind, wird wahrscheinlich seltener ein Pflegegrad gewährt. Das ändert sich bei Komorbiditäten und Kindern, die katheterisieren müssen oder über das 5. Lebensjahr hinaus komplett inkontinent sind.

Als gesetzlich versicherte Person, kontaktieren Sie zur Beantragung eines Pflegegrads Ihre zuständige Pflegekasse. Diese ist innerhalb Ihrer Krankenkasse angesiedelt. Die Pflegekasse gibt dann beim Medizinischen Dienst oder einem anderen unabhängigen Gutachter oder Gutachterin ein Gutachten zur Feststellung der Pflegebedürftigkeit in Auftrag. Weitere Informationen über den Antragsprozess erhalten Sie auf der Webseite des Bundesministeriums für Gesundheit: www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/pflege/online-ratgeber-pflege/pflegebeduerftig-was-nun.

15.5. Werden Hilfsmittel wie Inkontinenzprodukte von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen?

Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung gelten bestimmte Inkontinenzprodukte (wie z. B. Windeln, Einlagen, Katheter) als Hilfsmittel. Unter der Erfüllung spezifischer Voraussetzungen besteht ein Anspruch auf Versorgung mit Inkontinenzhilfen. Es ist hierzu eine ärztliche Verordnung notwendig.

Ab dem vollendeten 3. Lebensjahr sind gesetzliche Krankenversicherungen verpflichtet, in ausreichender Menge und Qualität eine Versorgung mit Inkontinenzprodukten zu übernehmen. Davor hat man Anspruch auf eine Übernahme des Mehrbedarfs (im Vergleich zum Bedarf eines nicht betroffenen, gleichaltrigen Kindes).

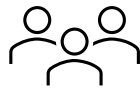
Weiterführende Informationen über Ihre Rechte bei der Versorgung mit Inkontinenzhilfsmitteln erhalten Sie auf der Webseite der Inkontinenz Selbsthilfe e.V. unter: www.inkontinenz-selbsthilfe.com/so-sichern-sie-ihre-ansprueche-rechte-bei-der-versorgung-mit-inkontinenzhilfsmitteln.

15.6. Wie beantrage ich für mein Kind einen Kindergarten-/Kita-/Krippen-Integrationsplatz?

Ein bundesweit einheitliches Vorgehen gibt es bei der Beantragung eines Kita-Integrationsplatzes leider nicht. Die zuständigen Behörden und Antragsprozesse variieren je nach Bundesland. Bitte kontaktieren Sie Ihre Einrichtung vor Ort und sprechen Sie den BEEK und seine Einschränkungen offen an.

16. Beratung, Unterstützung und Austausch

16.1. Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/ Epispadie e. V.



Beratung und Austausch haben vielen Menschen mit BEEK und ihren Zugehörigen dabei geholfen mit der Besonderheit besser umgehen zu können. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei die Angebote der Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/ Epispadie e. V., die 1998 als Elterninitiative gegründet wurde.

Mitgliedschaft

Die Selbsthilfegruppe ist mit derzeit mehr als 300 Mitgliedern die größte BEEK Selbsthilfegruppe Europas. Sie ist bundesweit tätig. Es sind alle Lebensalter vertreten. 167 der derzeitigen Mitglieder sind älter als 18 Jahre und 19 von ihnen sind älter als 50 Jahre. Das aktuell älteste Mitglied wurde 1948 geboren. 107 Mitglieder sind weiblich und 199 männlich, was auch widerspiegelt, dass es mehr männliche Betroffene gibt.

Veranstaltungen und Austausch



Die Selbsthilfegruppe organisiert Veranstaltungen mit Fachvorträgen und Workshops, bei denen neben der fachlichen Information der direkte Erfahrungsaustausch zwischen Betroffenen und Zugehörigen ermöglicht wird.

Dazu zählen eine Jahrestagung für Betroffene, Zugehörige und Familien sowie spezifische Angebote nach Altersgruppen. Für junge Erwachsene mit BEEK ab 18 Jahren werden ein bis zwei Wochenend-Workshops im Jahr veranstaltet.

Für kleinere und größere Kinder (3- bis 9-Jährige / 10- bis 14-Jährige) und deren Eltern sowie Zugehörige wird je einmal im Jahr ein Kinderseminar angeboten, das altersrelevante, selbst gewählte Themen beinhaltet. Zudem gibt es ein jährliches spezifisches Jugendseminar für Jugendliche im Alter von 14 bis 18 Jahren.

Mitglieder der Selbsthilfegruppe können sich zudem persönlich und virtuell in den sozialen Medien austauschen. Außerdem erscheint zweimal jährlich ein Newsletter für die Mitglieder.

Unterstützung bei der medizinischen Entscheidungsfindung

Auf der Website der SHG, die unter nachfolgendem Link abrufbar ist: www.blasenekstrophie.de, sind neben Informationen über die Selbsthilfegruppe auch medizinische Informationen zum BEEK nachlesbar.

Bereitgestellt wird von der Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e. V. auch eine weitgehend unabhängige, auf den gesammelten Erfahrungen der Mit-

gliedert basierende Unterstützung in Fragen medizinischer Entscheidungsfindung. Zudem unterstützt Sie die Selbsthilfegruppe bei der Suche nach geeigneten Behandlungszentren durch Befragung des medizinischen Expertenbeirats.

Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. unterstützt Auslandshilfsprojekte, indem sie BEEK-Patient*innen aus dem Ausland an renommierte Kliniken in Deutschland vermittelt und die Familien während ihrer Aufenthalte mitbetreut.

Finanzierung

Die Selbsthilfegruppe finanziert sich durch Mitgliedsbeiträge und Spenden. Sie erhält zudem Fördermittel durch die gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Selbsthilfeförderung.

Organisation

Der Vorstand der Selbsthilfegruppe wird alle drei Jahre neu gewählt. Er besteht aus mindestens fünf (und maximal zwei weiteren Personen), derzeit aus sieben Personen mit unterschiedlichen Aufgaben.

Die Selbsthilfegruppe wird durch einen wissenschaftlichen Beirat unterstützt. Er setzt sich zusammen aus Ärzt*innen, Therapeut*innen, sozialpädagogischem Personal sowie weiteren Personen, die aufgrund ihrer beruflichen und wissenschaftlichen Qualifikation die Arbeit der Selbsthilfegruppe unterstützen. Die Mitglieder des Beirats unterstützen beispielsweise in Form von Vorträgen bei Veranstaltungen und der Verbreitung von fachlichen Informationen für Betroffene und Zugehörige.

Forschungskooperationen

Des Weiteren unterstützt die Selbsthilfegruppe wissenschaftliche Studien, die sich z. B. mit der Erforschung der Ursachen des BEEK, mit Langzeitfolgen und mit der Erfassung der Lebensqualität von Menschen mit BEEK beschäftigen. Die Selbsthilfegruppe ist auch Mitglied im Forschungsnetzwerk CURE-Net. Weitergehende Informationen zu aktuellen Studien zum BEEK erhalten Sie im Kapitel 14 ab Seite 74.

Vernetzung

Die Selbsthilfegruppe ist darüber hinaus sehr gut mit spezialisierten Ärzt*innen in Deutschland, Österreich, der Schweiz und den Niederlanden vernetzt.

Politische Interessenvertretung

Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. ist Mitglied in der Allianz chronischer seltener Erkrankungen e. V. (ACHSE e. V.). Sie hat sich den Leitsätzen der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe verpflichtet, die u. a. die Zusammenarbeit der Selbsthilfe mit Ärzt*innen, pharmazeutischer Industrie und Firmen im Gesundheitsbereich auf der Grundlage von Transparenz und Unabhängigkeit regelt.

Durch die aktive Mitgliedschaft in der ACHSE e. V. (www.achse-online.de/de/) hat die Arbeit der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. eine politische und durch Assoziation mit dem Zusammenschluss internationaler Selbsthilfegruppen EURODIS (www.eurordis.org/) eine internationale Dimension erreicht.

In den letzten Jahren konnte die Öffentlichkeit für Belange von Menschen mit seltenen Erkrankungen im Rahmen der Aktivitäten des Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE; www.namse.de/) sensibilisiert werden.

Kontakt: Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V.

Sprechzeiten: Mittwoch 17:00 – 19:00

Telefon: 033633 784711

Mobil: 015561 731287

E-Mail: shg@ekstrophie.de

Internet: www.blasenektrophie.de/

16.2. Weitere Informationen und Anlaufstellen

Im Folgenden haben wir für Sie einige weitere Adressen von Informationsportalen und Anlaufstellen zusammengetragen. Diese Auflistung erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

16.2.1. SoMA e.V.

Menschen mit Blasenektrophie können sehr selten auch zusätzlich eine Anorektal-Fehlbildungen haben. In diesen Fällen ist die SoMa e.V. eine Anlaufstelle. Die SoMA ist eine Initiative für Menschen mit Anorektal-Fehlbildungen, Morbus Hirschsprung und Kloakenektrophie. Etwa 40 Familien und selbst betroffene Jugendliche und Erwachsene mit Kloakenektrophie sind Mitglieder des SoMA e. V.

Der Verein bietet umfassende Unterstützung im Zusammenhang mit der Diagnose Kloakenektrophie. Im Downloadbereich der Webseite werden eine Vielzahl von Gesundheitsinformationen und Broschüren bereitgestellt (www.soma-ev.de/downloads/).

E-Mail: mail@soma-ev.de

Internet: www.soma-ev.de/

16.2.2. Association for the Bladder Exstrophy Community

Die Association for the Bladder Exstrophy Community (A-BE-C) ist ein internationales Unterstützungsnetzwerk für Menschen mit BEEK und deren Zugehörige. Die Webseite der A-BE-C bietet umfangreiche Informationen rund ums Thema BEEK in englischer Sprache. Verfügbar sind unter anderem Videoaufzeichnungen von Vorträgen von Fachexpert*innen, Webinare und Erfahrungsberichte von Menschen mit BEEK und deren Zugehörige.

E-Mail: admin@bladderexstrophy.com

Internet: www.bladderexstrophy.com/



16.2.3. Selbsthilfegruppe Kloakenekstrophie (KE)

Die Webseite der Selbsthilfegruppe Kloakenekstrophie (KE) bietet Informationen für Betroffene, Eltern sowie Zugehörige von Kindern mit Kloakenekstrophie.

E-Mail: holweg@kloakenekstrophie.org

Internet: www.kloakenekstrophie.org/

16.2.4. Europäische Referenznetzwerk für urogenitale Besonderheiten

Seit 2017 wurden auf Ebene der Europäischen Union 24 europäische Referenznetzwerke (ERN) eingerichtet. Sie umfassen mittlerweile mehr als 1.400 hochspezialisierte Gesundheitseinrichtungen.

Diese verfolgen das Ziel, das Wissen über seltene Erkrankungen und Besonderheiten zu bündeln und Patient*innen den Zugang zur Diagnose und Behandlung seltener Erkrankungen zu ermöglichen und zu erleichtern. Die Netzwerke bringen in Europa arbeitende Mediziner*innen und Wissenschaftler*innen in Form von virtuellen Netzwerken zusammen. Die Netzwerkmitglieder haben die Möglichkeit Online fachärztliche Beratungsgremien einzuberufen. Sie können mit Hilfe von Telemedizin Untersuchungen durchführen, Diagnosen stellen, Behandlungsoptionen diskutieren und gemeinsam Therapieentscheidungen treffen. Für Sie als Patient*innen bleibt Ihre behandelnde Ärztin oder Ihr behandelnder Arzt weithin verantwortlich. Es bietet den Ärzt*innen jedoch einen virtuellen Weg sich europaweit mit Kolleg*innen auszutauschen und Zweitmeinungen einzuholen.

Weitergehende Informationen zu den einzelnen ERNs sind in einer deutschsprachigen Broschüre unter nachfolgendem Link abrufbar: <https://eurogen-ern.eu/wp-content/uploads/2022/11/Deutsch-DE.pdf>.

Das europäische Referenznetzwerk für urogenitale Besonderheiten entwickelt unter anderem medizinische Leitlinien und Aus- und Weiterbildungsprogramme zu seltenen und komplexen uro-rekto-genitalen Besonderheiten. Unter Einbeziehung von Patient*innenvertretern werden zukünftige Forschungsschwerpunkte festgelegt.

In Deutschland gehören derzeit 11 Zentren dem Europäischen Referenznetzwerk für urogenitale Erkrankungen an (<https://eurogen-ern.eu/>). Die Kliniken haben jedoch unterschiedliche Schwerpunkte, für die sie auch zertifiziert sind.



Info: Expert*innen für BEEK

Die ausgewiesenen Experten für Blasenektrophie Epispadie Komplex finden Sie unter <https://eurogen-ern.eu/workstreams-and-expertise/workstream-1/>.

Das Europäische Referenznetzwerk für urogenitale Krankheiten bietet zudem auf der Webseite Aufzeichnungen von Fachvorträgen und Webinaren zum Thema BEEK in englischer Sprache.

E-Mail: eurogen@uroweb.org

Internet: <https://eurogen-ern.eu/>

16.2.5. Inkontinenz Selbsthilfe e. V.

Die Selbsthilfegruppe Inkontinenz Selbsthilfe e. V. informiert auf ihrer Webseite und Veranstaltungen über den Themenbereich der Inkontinenz. Ein Online-Forum bietet die Möglichkeit des Austausches zwischen Betroffenen.

E-Mail: kontakt@inkontinenz-selbsthilfe.com

Internet: www.inkontinenz-selbsthilfe.com/

17. Literatur

Zusätzlich zur wissenschaftlichen Literatur der medizinischen Leitlinie wurden im Rahmen dieser Patient*innenleitlinie nachfolgende Quellen verwendet:

Aktionskomitee Kind im Krankenhaus (ohne Jahr): Mitaufnahme von Begleitpersonen im Krankenhaus. Online unter: <https://www.akik.de/f%C3%BCr-eltern/mitaufnahme-im-krankenhaus/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2019): Einfach teilhaben. Schwerbehinderung. Online unter: https://www.einfach-teilhaben.de/DE/AS/Themen/Schwerbehinderung/schwerbehinderung_node.htm (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (ohne Jahr): Mutterschutz. Online unter: <https://familienportal.de/familienportal/familienleistungen/mutterschutz> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Bundesministerium für Gesundheit (2023): Fragen und Antworten zu Kinderkrankentagen und Kinderkrankengeld. Online unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheit/faq-kinderkrankengeld> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Bundesministerium für Gesundheit (2016): Gendiagnostikgesetz. Online unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/g/gendiagnostikgesetz.html> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Bundesministerium für Gesundheit (2024): Pflegebedürftig- was nun? Online unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/pflege/online-ratgeber-pflege/pflegebeduerftig-was-nun> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Der Beauftragte der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten (ohne Jahr): 10 Jahre Patientenrechtegesetz. Online unter: <https://patientenbeauftragter.de/die-patientenrechte/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. & Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaften (2020): S3-Leitlinie „Vaginale Geburt am Termin“. Online unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-083> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (2019): Selbstuntersuchung der Hoden: So geht's. Online unter: <https://www.hodencheck.de/selbstuntersuchung.html> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Deutsche Rentenversicherung (ohne Jahr): Reha für Kinder und Jugendliche. Online unter: www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/Medizinische-Reha/Reha-fuer-Kinder-und-Jugendliche/reha-fuer-kinder-und-jugendliche.html (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Europäische Kommission (2018): European Reference Networks. Helping patients with low-prevalence rare or complex diseases. Online unter: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-12/2018_patients-flyer_en_0.pdf (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Europäische Union (2022): Europäische Referenz Netzwerke. Online unter: <https://eurogen-ern.eu/wp-content/uploads/2022/11/Deutsch-DE.pdf> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Mutterschafts-Richtlinie. Online unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (2021): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Version 1, 23.08.2021. Online unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/166-004.html> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Inkontinenz Selbsthilfe e. V. (2024): So sichern Sie Ihre Ansprüche: Rechte bei der Versorgung mit Inkontinenzhilfsmitteln. <https://www.inkontinenz-selbsthilfe.com/so-sichern-sie-ihre-ansprueche-rechte-bei-der-versorgung-mit-inkontinenzhilfsmitteln> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (ohne Jahr): Qualität der Versorgung sehr kleiner Frühgeborener. Online unter: <https://perinatalzentren.org/startseite/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Netzwerk zu Congenitalen Uro-REktalen Fehlbildungen (ohne Jahr): CURE-Net.de. Online unter: <https://cure-net.de/index.php/de/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

SE-ATLAS (2024): Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Online unter: www.se-atlas.de/ (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).

Selbsthilfegruppe Blasenektrophie / Epispadie e. V. (ohne Jahr): Nachsorgepass. Online unter: <https://www.blasenektrophie.de/nachsorgepass/> (Letzter Zugriff am: 29.04.2024).



18. An der Erstellung der medizinischen Leitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

An der S3-Leitlinie haben Expert*innen der nachfolgenden medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen mitgewirkt:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
- Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie e. V. (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e. V. (DGKCH)
- Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH
- Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. (GPN)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM)
- Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.
- CURE-Net Konsortium
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

19. Leser*innenmeinung - was können wir besser machen?



Wir würden uns freuen, wenn Sie uns dabei unterstützen, diese Patient*innenleitlinie weiter zu verbessern und noch stärker an Ihren Informationsbedürfnissen auszurichten. Ihre Anmerkungen und Fragen werden wir gerne bei der nächsten Überarbeitung berücksichtigen.

Senden Sie uns gerne eine E-Mail mit Ihren Verbesserungsvorschlägen, Kommentaren oder Wünschen an: info@uroevidence.de oder trennen Sie einfach dieses und das nächste Blatt heraus und senden Sie diese bitte an:



UroEvidence
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

1) Wie sind Sie auf die Patient*innenleitlinie BEEK aufmerksam geworden?

- im Internet
- meine Ärztin oder mein Arzt hat mir die Information gegeben oder empfohlen
- im Krankenhaus oder in der Rehabilitation
- über die Selbsthilfegruppe
- aus einer Pressemitteilung oder einem Newsletter
- anderes, bitte näher bezeichnen:

2) Hat Ihnen die Patient*innenleitlinie gefallen?

ja	eher ja	teilweise	eher nein	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Was hat Ihnen an dieser Patient*innenleitlinie besonders gut oder gar nicht gefallen?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

4) Wurden alle Ihre Fragen beantwortet?

ja	eher ja	teilweise	eher nein	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Gibt es Themenbereiche, die Ihnen gefehlt haben?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

6) Haben Sie Anregungen oder Kritik? Was könnte verbessert werden?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.



20. Wörterbuch

Ableitende Harnwege

Oberbegriff für das Nierenbecken, die Harnleiter, die Harnblase und die Harnröhre.

Anterior

(Weiter) vorn gelegen.

Äußere Genitale

Die äußeren Geschlechtsorgane.

Weiblich: Vulva: bestehend aus Venushügel (Mons pubis), große und kleine Schamlippen, Scheidenvorhof (Vestibulum), Klitoris.

Männlich: Penis, Hodensack (Skrotum).

Beckenboden

Muskulatur und Bindegewebe, der die untere Begrenzung des Becken- und Bauchbereichs darstellt. Es bestehen Öffnungen für den Darm und den Urogenitaltrakt.

Blasenekstrophie

Eine „Spaltbildung“ der Harnblase, des Blasenhalses und der Harnröhre. Fehlbildet sind zudem die Bauchwand unterhalb des Bauchnabels, das knöcherne Becken und der Beckenboden. Die Schambeinenden, die normalerweise in der Schambeinfuge (Symphyse) eng miteinander verbunden sind, stehen auseinander. Die Blase ist offen und ein funktionsfähiger Sphinkterapparat fehlt. Bei Mädchen ist die Vagina verkürzt, die Klitoris gespalten. Bei Jungen ist die Harnröhre offen und liegt am Rücken des Penis. Die Blasenekstrophie ist Teil des Blasenekstrophie-Epispadie Komplex.

Ejakulation

Samenerguss; Ausstoßen der Samenflüssigkeit beim Orgasmus.

Epispadie

Eine Epispadie zeichnet sich durch eine Spaltung der Harnröhre aus. Die Harnröhre ist dabei nach oben hin nicht verschlossen und bildet eine offene Rinne; zudem liegt sie bei Jungen an der Penisoberseite. Kinder mit einer Blasenekstrophie haben auch immer eine Epispadie. Die Epispadie kann hingegen auch isoliert, d. h. ohne eine Blasenekstrophie auftreten. Bei männlichen Betroffenen weicht der Ort der Harnröhrenöffnung (Meatus) von der normalen Position ab und befindet sich je nach Ausprägung im Bereich der Eichel (glandulär), am Penisschaft (penil) oder oberhalb der Penismurzel (penopubisch). Bei weiblichen Betroffenen tritt neben der Spaltung der Harnröhre auch eine Spaltung der Klitoris auf.

Erektion

Versteifung des Gliedes.

Ekstrophie-Varianten

Die Blasenekstrophie-Varianten sind Formen der Blasenekstrophie, die zusätzlich zur Blasenekstrophie unterschiedliche weitere Merkmale aufweisen.

Detrusor

Der Muskel der Blasenwand. Während der Speicherung von Urin in der Harnblase bleibt er entspannt und zieht sich während des Wasserlassens zusammen.

Fertilität

Fruchtbarkeit oder Zeugungsfähigkeit, d. h. die Fähigkeit Kinder zu zeugen (Frauen und Männer) und auszutragen (Frauen).

Genitalien

Geschlechtsorgane, die der Sexualität und Fortpflanzung dienen.

genetisch

Erblich, durch die Gene bedingt.

Glans

Eichel; Spitze des Penis.

Harnkontinenz

Die Fähigkeit, die Blasenfunktion aktiv zu kontrollieren.

Harninkontinenz

Die Speicherfunktion der Blase ist gestört. Es kommt zu einem unfreiwilligen Harnverlust.

Harnwegsinfektion

Eine Entzündung der Harnwege, die durch unterschiedliche Krankheitserreger ausgelöst werden.

HWI

Abkürzung für Harnwegsinfektion.

Inneres Genitale

Innere Geschlechtsorgane:

Weiblich: Eierstock, Eileiter und Gebärmutter (Uterus), Scheide (Vagina);

Männlich: Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Prostata (Vorsteherdrüse).

interdisziplinär

Gemeinsame Beteiligung von Ärzt*innen verschiedener medizinischer Fachdisziplinen und anderer Spezialist*innen an der Behandlung.

Intraoperativ

Während der Operation.

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Eine Methode der künstlichen Befruchtung, bei der der Frau Eizellen entnommen werden. Die männlichen Spermienzellen werden dann im Labor direkt in die Eizelle eingespritzt. Nach einer erfolgreichen Befruchtung im Reagenzglas werden eine oder mehrere befruchtete und entwickelte Eizellen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt.

In-vitro-Fertilisation, IVF

Eine Methode der künstlichen Befruchtung, bei der der Frau Eizellen entnommen werden. Die Eizelle wird dann im Labor mit männlichen Spermazellen zusammengeführt. Nach einer erfolgreichen Befruchtung im Reagenzglas werden eine oder mehrere befruchtete und entwickelte Eizellen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt.

Komorbidität

Neben einer Haupterkrankung bestehen noch zusätzlich eine oder mehrere weitere Erkrankungen. Diese werden auch als Begleiterkrankung bezeichnet.

Kontinenz

Fähigkeit, Stuhl (Stuhlkontinenz) bzw. Urin zu halten und kontrolliert zu einer passenden Zeit und an einem passenden Ort auszuscheiden.

kongenital

Angeboren, bei der Geburt vorhanden.

Latexallergie

Allergische Reaktion auf Bestandteile von Gummi/Kautschuk (z. B. OP-Handschuhe, Schnuller, Kaugummi, Luftballons). Latex-ähnliches Eiweiß kommt auch in manchen Nahrungsmitteln (z. B. Avocado, Kiwi, Banane) vor.

Miktion

Der Vorgang des Wasserlassens, der zur Entleerung der Harnblase führt.

Mukosa

Schleimhaut.

Multifaktoriell

Durch mehrere Ursachen bedingt.

Nierenbeckenentzündung

Auch Pyelonephritis, meist eine bakterielle Infektion des Nierenbeckens. Symptome sind in der Regel Fieber, Schüttelfrost, seitliche Bauch- oder Rückenschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen.

Off-Label-Behandlung

Behandlung mit Medikamenten, die in Deutschland für eine bestimmte Erkrankung oder Patientengruppe nicht zugelassen sind. Wenn hierbei eine begründete Aussicht auf Wirkung besteht, kann eine Off-Label-Behandlung auch durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen werden.

Osteotomie

Gezielte operative Durchtrennung von Knochen, um diese anschließend in eine neue Position zu bringen.

Phalloplastik

Wiederherstellender oder ästhetischer operativer Eingriff am Penis.

Postnatal

Nach der Geburt.

Postoperativ

Nach einer Operation.

Pränatal

Vor der Geburt, während der Schwangerschaft.

Präoperativ

Vor einer Operation.

SHG

Abkürzung für Selbsthilfegruppe.

Sonographie

Anwendung von Ultraschall als bildgebendes Verfahren, z. B. zur Untersuchung und Überwachung der Entwicklung des Babys im Mutterleib.

Sphinkter

Schließmuskel. Oberbegriff für Muskeln, die einen Verschluss bewirken.

S3-Leitlinie

Medizinische Leitlinie, die von Fachexpert*innen erstellt wurde. Die Expertengruppe sollte aus Mitgliedern unterschiedlicher Fachgebiete zusammengesetzt sein. Am Erstellungsprozess aktiv beteiligt können neben Ärzt*innen auch Vertreter aus weiteren an der Versorgung beteiligten Heilberufen sein, wie beispielsweise Psycholog*innen oder Physiotherapeut*innen. Zudem sollen Patient*innenvertreter beteiligt werden. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat ein Stufen-Schema entwickelt, wobei S3-Leitlinien die höchste Qualitätsstufe darstellen. Die Empfehlungen einer S3-Leitlinie beruhen soweit wie möglich auf fundierten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die wissenschaftlichen Grundlagen für die medizinische Leitlinie sind nach ihrer Qualität zu bewerten und entsprechend zu berücksichtigen.

Rekonstruktion

Annäherung einer Besonderheit an einen möglichst „normalen Zustand“, der die Funktion der jeweils betroffenen Körperregion weitestgehend herstellt.

Restharn

Menge des Urins, der nach dem Wasserlassen in der Harnblase verbleibt.

Transition

Übergang der Versorgung der Kinder und Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin.

Ureter

Harnleiter. Die Verbindung zwischen Nierenbecken und Harnblase.

Urethra

Harnröhre. Leitet den Urin von der Harnblase aus dem Körper heraus.

Urogenitaltrakt

Harn- und Geschlechtsorgane.

VUR

Vesikoureteraler Reflux. Rückfluss von Urin aus der Harnblase zurück in einen oder beide Harnleiter. Je nach Ausprägung des VUR erfolgt der Rückfluss des Urins in manchen Fällen bis zur Niere.

Urogenitaltrakt

Bezeichnet den Harn- und Geschlechtsapparat.

Zystoskopie

Untersuchung der Harnblase und der Harnröhre mit einem speziellen Instrument, dem Zystoskop.

21. Anhang

Informationsblatt für Kindergärten und Schulen zum „Blasenekstrophie-Epispadie Komplex“ (BEEK)

Liebe Leserin, lieber Leser,

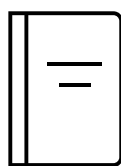
eine/r ihrer Schutzbefohlenen hat ein medizinisches Problem und musste vielleicht schon öfters operiert werden. Bitte sprechen Sie mit den Eltern darüber, wie Sie

_____ (Vorname, Name) unterstützen können. Da die Besonderheit des Kindes bzw. des/der Betroffenen so selten ist, erklären Ihnen die Eltern bzw. Zugehörigen genau, was zu beachten ist.



Grundsätzlicher Austausch:

- Bitte besprechen Sie vorher, wieviel Offenheit der Betroffene oder die Betroffene wünscht oder zulässt, oder die Zugehörigen für angemessen halten.
- Sprechen Sie mit dem/der Betroffenen, statt über ihn/sie. Wenn möglich das Kind in die Besprechung einbinden.
- Bitte fixieren Sie die Absprachen schriftlich. Wichtig ist insbesondere zu notieren, wie in Notfällen vorgegangen werden soll. Notieren Sie Telefonnummern.
- Klären Sie, ob körperliche Einschränkungen vorliegen.



Tagsüber im Unterricht:

- Ermöglichen Sie regelmäßiges Trinken und Toilettengänge auch außerhalb der Pausen.
- Vereinbaren Sie ein Zeichen oder eine Geste für: „Ich muss auf die Toilette gehen.“
- Vereinbaren Sie ein Zeichen oder eine Geste für einen Inkontinenzunfall oder anderweitigen Notfall.
- Stellen Sie sicher, dass in der Toilette ein Mülleimer und eine abschließbare Aufbewahrungsmöglichkeit für Inkontinenzzubehör/Wechselkleidung vorhanden sind.



Hilfestellungen für die Planung von Ausflüge und Klassenfahrten

- Besprechen Sie, ob eine Übernachtung im Einzelzimmer gewünscht und möglich ist.
- Klären Sie, ob ggf. eine private Dusche und/oder Toilette verfügbar ist inkl. einem ausreichend großen Mülleimer. Der

Mülleimer sollte verschließbar sein oder eine Plastiktüte beinhalten.

- Besprechen Sie die individuellen Strategien mit Eltern bzw. Zugehörigen und dem/der Betroffenen (z. B. abends wenig trinken; ist ein Wäscheschutz vorhanden bzw. mitzubringen?)



Schwimm- und Sportunterricht

- Erkundigen Sie sich bei den Eltern bzw. Zugehörigen oder dem/der Betroffenen, ob eine ärztliche Bescheinigung gegen eine Teilnahme vorliegt.
- Besprechen Sie, ob eine Teilnahme erwünscht ist.
- Ermöglichen Sie auf Wunsch eine Einzeldusche- und Einzelumkleide (Ist es ggf. möglich alleine zu duschen?)



Leitlinienreport Patient*innenleitlinie Blasenektrophie-Epispadie Komplex

Version 1.0 – Mai 2024



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



Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
Herausgebende des Leitlinienreports	3
Kontaktdaten	3
Redaktionsgremium der Patient*innenleitlinie	3
Externe Beratung der Patient*innenleitlinie.....	3
Autorin des Leitlinienreports der Patient*innenleitlinie	3
Zugrundeliegende S3-Leitlinie und Gültigkeitsdauer	3
Federführende Fachgesellschaft.....	4
1. Einführung	5
1.1. Ziele.....	5
1.2. Zielgruppen	5
2. Patient*innenleitlinie BEEK	6
2.1. Redaktionsgremium der Patient*innenleitlinie	6
2.2. Patient*innenbeteiligung	6
2.3. Koordination und Moderation	6
2.4. Erstellungsprozess.....	6
2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	8
2.6. Inhalt und Gliederung	8
2.7. Maßnahmen zur Qualitätssicherung	11
2.8. Quellen	11
2.9. Projektlauf	11
2.10. Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit der Patient*innenleitlinie	12
2.11. Verbreitung und Implementierung	13
3. Literatur.....	14
4. Anhang	15

Impressum

Herausgebende des Leitlinienreports

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Kontaktdaten

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

Redaktionsgremium der Patient*innenleitlinie

- Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert (Universitätsklinikum Ulm)
- Julia Petschallies (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.)
- Prof. Dr. med. Heiko Reutter (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e.V., Universitätsklinikum Erlangen)
- Dr. Franziska Wolff (UroEvidence, DGU, Berlin)

Externe Beratung der Patient*innenleitlinie

- Diplom-Psychologin Agnes Bauer (Universitätsklinikum Ulm)
- Barbara Elting (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V.)
- Amber Freier (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V.)

Autorin des Leitlinienreports der Patient*innenleitlinie

- Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence, DGU, Berlin)

Zugrundeliegende S3-Leitlinie und Gültigkeitsdauer

Die Inhalte der Patient*innenleitlinie basieren auf der „S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK)“, AWMF-Registernummer: 043-058 (Stand: Mai 2024). Die Medizin entwickelt sich stetig weiter. Die Informationen in der Patient*innenleitlinie geben den Wissensstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der ärztlichen Leitlinie wieder. Im Rahmen der

Aktualisierungsplanung der ärztlichen Leitlinie wird auch abgeschätzt werden, ob die Patient*innenversion der Leitlinie ebenfalls aktualisiert werden soll.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

1. Einführung

Die Patient*innenleitlinie zum Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) zielt darauf ab, die Inhalte der medizinischen Leitlinie in eine laienverständliche Sprache zu übersetzen. Sie wurde in mehreren Prozessschritten erstellt. Das methodische Vorgehen orientierte sich an den Empfehlungen des Methodenreports „Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme“ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2019) und der „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (Lühnen, Albrecht, Mühlhauser, & Steckelberg, 2017).

1.1. Ziele

Die Ziele dieser Patient*innenleitlinie sind:

- über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema BEEK zu informieren;
- die Zielgruppen mit möglichen Ursachen der Besonderheit vertraut zu machen;
- über die empfohlenen Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären;
- darin zu unterstützen, im Arztgespräch für die Betroffenen hilfreiche Fragen zu stellen;
- dazu zu ermutigen, anstehende Entscheidungen in Ruhe und nach Beratung mit dem Behandlungsteam und den Zugehörigen zu treffen;
- auf Tipps zum Umgang mit der Besonderheit und mögliche Folgen im Alltag aufmerksam zu machen;
- auf Beratungs- und Hilfsangebote hinzuweisen.

1.2. Zielgruppen

Die Zielgruppen dieser Patient*innenleitlinie sind:

- Menschen mit BEEK sowie deren Zugehörige;
- Selbsthilfeorganisationen für Menschen mit BEEK oder für deren Angehörige bzw. Zugehörige;
- interessierte Personen, die sich eingehender informieren möchten;
- Mitarbeitende in Patienteninformations- und Beratungsstellen, Gesundheitsbehörden, Ämtern, Kliniken und Krankenhäusern sowie anderen Einrichtungen im Gesundheitswesen;
- ärztliche Fachgruppen, Angehörige anderer Heil- und Gesundheitsberufe sowie Fachleute verschiedener Versorgungsstrukturen;
- die Öffentlichkeit.

2. Patient*innenleitlinie BEEK

2.1. Redaktionsgremium der Patient*innenleitlinie

- Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert (Universitätsklinikum Ulm)
- Julia Petschallies (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.)
- Prof. Dr. med. Heiko Reutter (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V., Universitätsklinikum Erlangen)
- Dr. Franziska Wolff (UroEvidence, DGU, Berlin)

2.2. Patient*innenbeteiligung

Die Patientenvertreter*innen leisten einen großen Beitrag an der Erstellung der Patient*innenleitlinien. Sie legen ihre persönlichen Erfahrungen dar und vertreten die Interessen der Betroffenen. Sie definieren Erwartungen und Ziele an die Versorgung, schildern Besonderheiten und Unterschiede von Therapieverfahren und beurteilen die Qualität der Versorgung aus Sicht der zu behandelnden Person. Die Patientenvertreterin der Patient*innenleitlinie „BEEK“ ist Julia Petschallies (Vorstand der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V.)

Um vorab die wichtigsten Themen, die eine Patient*innenleitlinie beinhalten sollte, zu identifizieren, wurde im Zeitraum von Anfang Oktober bis Ende November 2022 eine Online-Bedarfsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden sowohl medizinisches Personal als auch Betroffene und Zugehörige befragt. Die Ergebnisse dienen dazu die thematische Gewichtung der Patient*innenleitlinie zu unterstützen und die Informationsbedarfe der Betroffenen zu erfassen. Der Link zur Online-Befragung der Betroffenen und Zugehörigen wurde sowohl an alle Mitglieder der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. gesendet, als auch mittels eines Flyers in spezialisierten Gesundheitseinrichtungen zur Versorgung von Menschen mit BEEK beworben.

2.3. Koordination und Moderation

Die Erstellung der Patient*innenleitlinie und die inhaltliche Arbeit des Redaktionsgremiums wurde durch Dr. Franziska Wolff von UroEvidence der DGU als koordinierendes und moderierendes Redaktionsmitglied unterstützt. Sie erstellte beispielsweise die Texte, überarbeitete die Textentwürfe und organisierte die Sitzungen und Videokonferenzen. Ihr oblag es auch, auf die Einhaltung der im vorliegenden Dokument definierten methodischen Standards zu achten und die öffentliche Konsultation zu begleiten.

2.4. Erstellungsprozess

Nach der Zusammenstellung des Redaktionsgremiums (siehe Kapitel 2.1) wurde zunächst eine Online-Bedarfsanalyse durchgeführt.

Das Kick-off Meeting der Patient*innenleitlinie fand am 27.02.2023 statt. Dabei wurde die Struktur der Patient*innenleitlinie diskutiert und dem

Redaktionsgremium das methodische Vorgehen erläutert. Dr. Franziska Wolff von UroEvidence erstellte auf Grundlage der konsentierten medizinischen Leitlinie Textentwürfe für die Kapitel der Patient*innenleitlinie. Diese wurden seitens des Redaktionsgremiums einem Review unterzogen.

Detaillierte Ergebnisse der Online-Bedarfserhebung sind in der Publikation von Ebert et al. 2023 (A.-K. Ebert, Wolff, & Lackner, 2023) nachlesbar. Zusätzlich zu den Informationen aus der medizinischen Leitlinie wurden beispielsweise sozialmedizinische Aspekte, die in der Bedarfsanalyse als relevant identifiziert wurden, in der Patientenleitlinie zielgruppenspezifisch aufgearbeitet und dargestellt.

Die öffentliche Konsultation der Patient*innenleitlinie wurde im Zeitraum vom 29.04. bis 13.05.2024 durchgeführt. Betroffene, Interessierte und Fachleute waren dazu aufgefordert Kommentare zur Konsultationsfassung einzusenden. Alle während der Konsultationsphase eingegangenen Kommentare wurden in einem Protokoll erfasst und sind im Anhang diese Leitlinienreports abrufbar. Eingegangene Kommentare wurden dem Redaktionsgremium anonymisiert zur Verfügung gestellt. Der Umgang mit den Kommentaren wurde innerhalb des Redaktionsgremiums diskutiert.

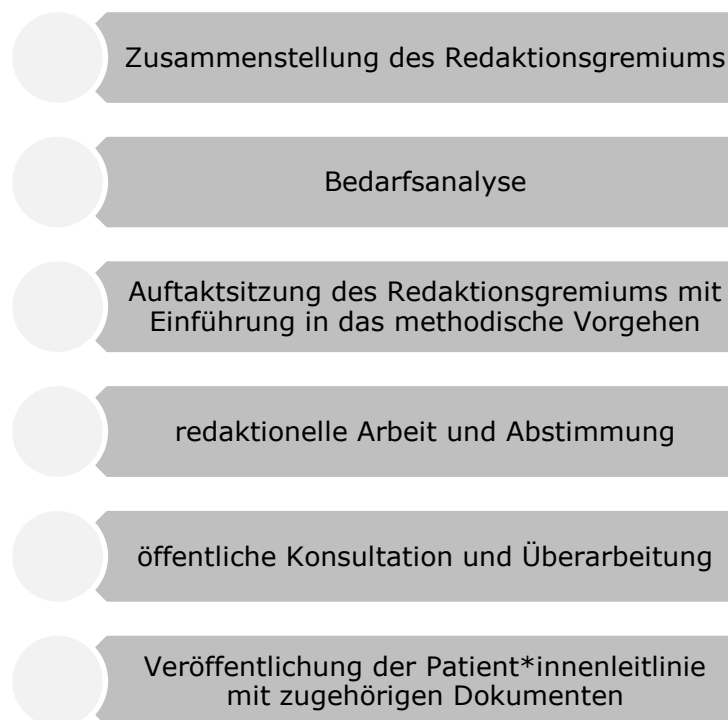


Abbildung 1: Methodische Schritte des Erstellungsprozesses

2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Beim Kick-off Treffen der medizinischen Leitlinie am 29.03.2022 wurde beschlossen, dass eine Arbeitsgruppe geschaffen wird, welche die Interessenkonflikte sichten und das Management zum Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der Leitlinie festlegen soll (Mitglieder: Prof. Ebert, Prof. Stein, Dr. Lackner). Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden mit dem AWMF Formblatt erhoben. Diese wurden von der Arbeitsgruppe gesichtet und in einer Videokonferenz besprochen.

Folgende Kriterien und Konsequenzen zum Management der Interessenkonflikte wurden nach AWMF-Regelwerk [9] festgehalten:

- Als GERING wurden bezahlte Vorträge, industrielle Drittmittelforschung und bezahlte Vorträge bis <10.000 € pro Jahr pro Firma eingeordnet. Als Konsequenz bei einem geringen Interessenkonflikt erfolgte die Limitierung von Leitungsfunktionen.
- Als MODERAT wurden die Advisory Board Tätigkeit und bezahlte Gutachtertätigkeit eingeordnet. Bei einem moderaten Interessenkonflikt erfolgte ebenfalls die Limitierung von Leitungsfunktionen sowie eine Enthaltung bei der Abstimmung zu themenrelevanten Empfehlungen und Statements.
- Als HOCH wurde eingestuft, wenn das Haupteinkommen aus Medizinprodukten-/Pharmaindustrie stammt oder Patent- oder Aktienbesitz vorliegt. Bei einem hohen Interessenkonflikt erfolgte ein Ausschluss aus den Beratungen der Leitliniengruppe. Ausschließlich schriftliche Anfragen waren möglich.

Die Bewertung der Formulare zeigte, dass keine Interessenkonflikte bei den Mitgliedern des Redaktionsgremiums der Patient*innenleitlinie vorlagen (siehe Tabelle 3 im Anhang).

2.6. Inhalt und Gliederung

Jede Patient*innenleitlinie ist nach einem vergleichbaren Inhaltsraster aufgebaut, das in Abhängigkeit von dem zu bearbeitenden Thema, der zugrundeliegenden Leitlinie und den Wünschen des Redaktionsgremiums modifiziert werden kann. Indikationsabhängige Kapitel und zusätzliche Textabschnitte auf Grundlage von Erfahrungswissen können ergänzt werden. Der Schwerpunkt liegt auf der adäquaten Übertragung der Empfehlungen sowie deren Rationale und Evidenzbasis aus der medizinischen Leitlinie.

Damit Interessierte die Inhalte einer Patient*innenleitlinie verstehen, werden die Texte verständlich verfasst, lesefreundlich aufbereitet und übersichtlich gegliedert. Die Inhalte werden sprachlich angemessen formuliert.

Die Kapitel und Inhalte der Patient*innenleitlinie „BEEK“ sind in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Kapitel und Inhalte der Patient*innenleitlinie BEEK

Kapitel	Inhalt
Was ist eine Patient*innenleitlinie und was bietet sie?	Ziele und Zielgruppen der Patient*innenleitlinie Zusammenhang mit der S3-Leitlinie als Grundlage der Patient*innenleitlinie Allgemeine Informationen zur Erstellung von Leitlinien und deren Empfehlungen
Auf einen Blick	Zusammenfassende Darstellung: Ursachen, Häufigkeit, Symptome, Diagnostik und Behandlung
Was ist BEEK? Was ist Epispadie und Blasenektrophie? Welche Varianten gibt es darüber hinaus?	Spektrum des BEEK
Wie entsteht BEEK?	Ätiologie
Gibt es Risikofaktoren, die BEEK bei Neugeborenen wahrscheinlicher machen?	Risikofaktoren
Vorgeburtliche Untersuchungen und Beratung	Pränatale Diagnostik und Management, Geburtsplanung
Versorgung nach der Geburt	Postnatale Diagnostik Körperliche Untersuchung Latexfreie Untersuchung
Informationen zu notwendigen und möglichen Operationen	Operationstechniken Merkmale der Rekonstruktionskonzepte, Schmerzmanagement Aufklärung zu möglichen Komplikationen
Rekonstruktion der äußerlich sichtbaren Genitale	Operative Vorgehen bei der Epispadie Weibliche Genitale
Inkontinenz bei Personen mit BEEK	Definition von Inkontinenz, Diagnostik, Behandlungsansätze, Penisrekonstruktion
Partnerschaft, Sexualleben und Familienplanung	Sexualität, Fertilität, Familienplanung
Wie ist die Nachsorge von Betroffenen mit BEEK organisiert?	Sozialmedizinische Nachsorge Psychologische Unterstützung Nachsorge im Bereich der Orthopädie Erweiterte medizinische Nachsorgen

Kapitel	Inhalt
Was können Sie selbst tun?	Wie und wann erkläre ich meinem Kind, was BEEK bedeutet? Arbeitsleben, Freizeit, Sport Pubertät
Forschungsprojekte	Forschungsbedarf Forschungsnetzwerke CURE-Net ERN eUROGEN Patientenregister
Welche Rechte habe ich als betroffene Person oder als Elternteil bzw. Zugehöriger?	Verlängerte Mutterschutzfrist Aufnahme von Begleitpersonen ins Krankenhaus Feststellung eines Grades einer Behinderung Pflegebedürftigkeit
Beratung, Unterstützung und Austausch	Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V. SoMA e.V. Association for the Bladder Exstrophy Community Selbsthilfegruppe Kloakenektrophie (KE) Europäische Referenznetzwerk für urogenitale Besonderheiten Inkontinenz Selbsthilfe e. V.
Literatur	Verwendete Quellen
An der Erstellung der medizinischen Leitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Auflistung
Leser*innenmeinung - was können wir besser machen?	Feedbackbogen
Wörterbuch	Glossar
Informationsblatt für Kindergärten und Schulen zum BEEK	Grundlage für die Kommunikation mit Erzieher*innen und Lehrer*innen

2.7. Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Folgende Maßnahmen wurden zur Sicherstellung der inhaltlichen und methodischen Qualität sowie der Anpassung der Patient*innenleitlinie an die Bedarfe der Zielgruppe vorgenommen:

- die strenge Orientierung an den evidenzbasierten Empfehlungen der zugrundeliegenden ärztlichen Leitlinie;
- die Durchführung einer Bedarfserhebung unter den Mitgliedern der Selbsthilfegruppe;
- die methodische Berücksichtigung von etablierten und anerkannten Standards im Bereich der evidenzbasierten Gesundheitsinformationen;
- Einbeziehung von Vertretern aus Gesundheitsberufen, die an der Versorgung von Menschen mit BEEK aktiv beteiligt sind, sowie der Selbsthilfe im Redaktionsgremium, diese Vertreter*innen waren zudem bereits an der Erstellung der zugrundeliegenden medizinischen Leitlinie beteiligt;
- öffentliche Konsultationsphase der Patient*innenleitlinie;
- die Möglichkeit für kontinuierliches Feedback durch die Leserschaft der Patient*innenleitlinie (ein entsprechender Fragebogen ist in der Patient*innenleitlinie integriert);
- regelmäßige Aktualisierung der Patient*innenleitlinie durch die Verknüpfung an den Überarbeitungszyklus der medizinischen Leitlinie.

2.8. Quellen

Die Patient*innenleitlinie „BEEK“ beruht auf der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK), AWMF-Registernummer: 043-058 (Stand: Mai 2024). Sie beinhaltet den aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung.

Neben den Empfehlungen der medizinischen Leitlinie enthält die Patient*innenleitlinie Hintergrundwissen und praktische Tipps, die nicht auf den wissenschaftlichen Quellen der zugrundeliegenden ärztlichen Leitlinie beruhen. Im Rahmen der Erstellung der Patient*innenleitlinie wurden weitere Fachliteratur, Informationsmaterialien und vorhandene Gesundheitsinformationen verlässlicher Anbieter als Informationsquellen herangezogen. Diese sind im Kapitel „Verwendete Literatur“ der Patient*innenleitlinie „BEEK“ zu finden.

2.9. Projektablauf

Parallel zur Fertigstellung der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK)“ wurde mit der Erstellung der Patient*innenleitlinie begonnen. Der Entwicklungsprozess ist in der nachfolgenden Tabelle 2 abgebildet.

Tabelle 2: Entwicklungsprozess der Patient*innenleitlinie

Datum	Entwicklungsprozess
09/2022	<ul style="list-style-type: none"> Erstellung der Bedarfsanalyse
10/2022 - 11/2022	<ul style="list-style-type: none"> Freischaltung der Online-Bedarfsanalyse
02/2023	<ul style="list-style-type: none"> Auftaktveranstaltung mit Diskussion des Gliederungsvorschlags sowie der Ergebnisse der Bedarfserhebung
04/2023-04/2024	<ul style="list-style-type: none"> Erstellung von Kapiteln und Abstimmung der Textentwürfe mit dem Redaktionsgremium im elektronischen Umlaufverfahren
04/2024	<ul style="list-style-type: none"> Fertigstellung der Konsultationsfassung
04/2024 – 05/2024	<ul style="list-style-type: none"> Öffentliche Konsultation
05/2024	<ul style="list-style-type: none"> Bearbeitung der eingegangenen Kommentare Abstimmung der Finalversion mit dem Redaktionsteam im elektronischen Umlaufverfahren
05/2024	<ul style="list-style-type: none"> Veröffentlichung der Finalfassung

2.10. Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit der Patient*innenleitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen „01VSF21009“ gefördert. Der Innovationsfonds unterstützt seit 2020 die Entwicklung und Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung von Patient*innen ein besonders wichtiger Bedarf besteht.

Die Erstellung der Patient*innenleitlinie „BEEK“ erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit vom Förderer. Für die Redaktion und Koordination erhielt UroEvidence der DGU eine Vergütung. Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

2.11. Verbreitung und Implementierung

Der Volltext der Patient*innenleitlinie ist auf der Webseite der AWMF frei zugänglich. Die für die Implementierung notwendige Verbreitung und Akzeptanz der Patient*innenleitlinie wird von weiteren Maßnahmen unterstützt. Dazu gehören unter anderem:

- Verbreitung über die Selbsthilfegruppe,
- Verbreitung über die Leitliniengruppe,
- Vorstellung bei Veranstaltungen und wissenschaftlichen Kongressen sowie
- Verbreitung über verschiedene Publikationsorgane der Trägerschaft und der koordinierenden Stelle, zum Beispiel Newsletter.

3. Literatur

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Office des Leitlinienprogramms Onkologie (OL); AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. Methodenreport. 2. Auflage, Version 1. 2019. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000445>

Ebert, A.-K., Wolff, F., & Lackner, J. (2023). „The making of ...“ – die neue S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes“. Die Urologie. doi:10.1007/s00120-023-02242-x.

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Hamburg 2017; <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/>

4. Anhang

Tabelle 3: Ergebnisse der Interessenkonflikteerklärungen

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- / oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- / oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Ebert, Anne-Karolin	Nein	Nein	Jannsen; DGU Akademie, Solution Akademie	Nein	Eine kombinierte Phase 1 Erstanwendungs- und Phase 1/2a randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Prüfung der autologen Muskelstammzelltherapie (Satori-01) in der Behandlung der Harninkontinenz bei Kindern mit isolierter Epispadie.[THE MuST-TRIAL] MUST-E101 (Akronym: MUST und ICD-10: Q64.0) EudraCT-Nummer: 2021-002004-13 Sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin	Nein	Mitglied: Mitglied in den Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Member of the European Society of Paediatric Urology; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der SHG-BE (Blasenekstrophieselbsthilfegruppe) und der SOMA* e.V. (Selbsthilfegruppe der anorektalen Malformationen).	keine
Petschallies, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Erste Vorstandsvorsitzende Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.	keine

Name	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- / oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- / oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Reutter, Heiko	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied SHG Blasenektrophie Epispadie e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter der Abteilung für Neonatologie und Päd.-Int. am Universitätsklinikum Erlangen Mitglied der GNPI	keine
Dr. Wolff, Franziska	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V.	keine

Tabelle 4 Umgang mit Kommentaren der öffentlichen Konsultationsphase

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Patient*innenleitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit den Kommentaren
Impressum / S.2	Redaktion und Koordination Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Berlin)	Redaktion und Koordination Dr. Franziska Wolff (UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Berlin)	Das Wort „Berlin“ erscheint zweimal; Doppelung weglassen (einheitliches Format)	Wurde korrigiert.
1 / S. 8	Die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe finden Sie ab S. 79 in dem Kapitel „Ein bundesweit einheitliches Vorgehen gibt es bei der Beantragung eines Kita-Integrationsplatzes leider nicht. Die zuständigen Behörden und Antragsprozesse variieren je nach Bundesland. Bitte kontaktieren Sie Ihre Einrichtung vor Ort und sprechen Sie den BEEK und seine Einschränkungen offen an. Beratung, Unterstützung und Austausch“.	Die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe finden Sie ab S. 80 in dem Kapitel „Beratung, Unterstützung und Austausch“.	Referenzierte Seitenzahl aktualisiert und Text zum Kita-Platz entfernt (vermutlich copy/paste Fehler)	Wurde korrigiert.
1/ S.8	Die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe finden Sie ab S. 79 in dem Kapitel „Ein bundesweit einheitliches Vorgehen gibt es bei der Beantragung eines Kita-Integrationsplatzes leider nicht. Die zuständigen Behörden und Antragsprozesse variieren je nach Bundesland. Bitte kontaktieren Sie Ihre	Die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe finden Sie ab S. 80 in dem Kapitel „Beratung, Unterstützung und Austausch“.	Copy-and-paste Fehler	Wurde korrigiert.

	Einrichtung vor Ort und sprechen Sie den BEEK und seine Einschränkungen offen an.			
2 / S. 12	Weitere Informationen hierzu finden Sie in Kapitel 13 ab Seite 68.	Weitere Informationen hierzu finden Sie in Kapitel 13 ab Seite 69.	Referenzierte Seitenzahl aktualisiert.	Wurde korrigiert.
Tabelle 1 / Seite 24 („Basis-US“)	Bei der Basis-Ultraschalluntersuchung ist die Darstellung der Blase nicht enthalten. Beim erweiterten Basis-Ultraschall soll die Sichtbarkeit der Harnblase nach Meinung der Expert*innengruppe dokumentiert werden.	Die Sichtbarkeit der Harnblase soll dokumentiert werden.	Bei dieser Untersuchung ist IMMER (siehe Mutterpass) die Harnblasendarstellung zu dokumentieren. Forderung der Mutterschutz-Richtlinie und der Fachgesellschaften. Es macht m.M.n. auch keine Sinn „nach Meinung der Expert:innengruppe“ zu schreiben, da dies nach Mutterschaftsrichtlinien gefordert wird!	Nach Rücksprache mit dem Kommentierenden bleibt die Unterscheidung zwischen 2a und 2b Screening formal korrekt bestehen. Die Formulierung „nach Meinung der Expert*innengruppe wurde entfernt und ein Verweis auf die Mutterschafts-Richtlinie eingefügt.
Tabelle 1 / Seite 24 (frühe Feindiagnostik)	Mögliche Erkennung sehr ausgeprägter Besonderheiten des Kindes. Die Sichtbarkeit der Harnblase soll nach Meinung der Expert*innengruppe dokumentiert werden.	Mögliche Erkennung sehr ausgeprägter Besonderheiten des Kindes. Die Sichtbarkeit der Harnblase soll dokumentiert werden.	Auch hier Forderung der (inter-)nationalen Fachgesellschaften (DEGUM), daher m.M.n. erneut keine „Meinung der Expert:innengruppe“. Wie bereits erwähnt/diskutiert: Es handelt sich um eine spezialisierte Untersuchung durch spezialisierte	Wurde korrigiert.

			Ärzt:innen, da ist die Darstellung der HB Pflicht.	
Tabelle 1 / Seite 24 (Feindiagnostik)	Die Sichtbarkeit der Harnblase soll nach Meinung der Expert*innengruppe dokumentiert werden.	Die Sichtbarkeit der Harnblase soll dokumentiert werden.	Wie oben – Pflicht nach Mutterschutz-RL und Fachgesellschaften.	Wurde korrigiert.
Tabelle 1 / Seite 24 (Feindiagnostik)	21+0 bis 23+0 SSW	Ca. 21+0 bis 23+0 SSW	Der angegebene Zeitrahmen ist zu fix und mach so eigtl. keinen richtigen Sinn, das kann man ggf. auch früher oder später durchführen, optimal ist der Zeitraum 21+0 bis 23+0 SSW.	Wurde korrigiert.
6.1.2 / S. 25	„isolierte Blasenekstrophie“	Isolierte Blasenekstrophie = klassische Blasenekstrophie?	Hier wird von einer isolierten Blasenekstrophie gesprochen. Bisher hieß es isolierte Epispadie oder klassische Blasenekstrophie. Ist eine isolierte Blasenekstrophie = klassische Blasenekstrophie oder ist hier die isolierte Epispadie gemeint?	Wurde entsprechend der bis dato verwendeten Begrifflichkeiten mit „klassischer“ Blasenekstrophie benannt.
6.2/S. 26	Nähere Informationen zu den Selbsthilfegruppen finden Sie im Kapitel „Ein bundesweit einheitliches Vorgehen gibt es bei der Beantragung eines Kita-Integrationsplatzes leider nicht. Die zuständigen Behörden und Antragsprozesse variieren je nach Bundesland.“	Nähere Informationen zu den Selbsthilfegruppen finden Sie im Kapitel „Beratung, Unterstützung und Austausch“ ab Seite 80.	Copy-and-paste Fehler	Wurde korrigiert.

	Bitte kontaktieren Sie Ihre Einrichtung vor Ort und sprechen Sie den BEEK und seine Einschränkungen offen an.			
6.2/S. 26	Außerdem ist den Eltern ein Hinweis auf das europäische Referenznetzwerk für seltene urogenitale Besonderheiten ERN „eUROGEN“ (European Reference Network for rare urogenital diseases and complex conditions) gegeben werden, da es Hilfe bei der Suche nach unabhängigen und zertifizierten Expert*innen auf dem Gebiet von angeborenen urogenitalen Besonderheiten geben kann.	Außerdem soll (bzw. sollte) den Eltern ein Hinweis auf das europäische Referenznetzwerk für seltene urogenitale Besonderheiten ERN „eUROGEN“ (European Reference Network for rare urogenital diseases and complex conditions) gegeben werden, da es Hilfe bei der Suche nach unabhängigen und zertifizierten Expert*innen auf dem Gebiet von angeborenen urogenitalen Besonderheiten geben kann.	Es liegt ein Tippfehler vor. Zudem handelt es sich aus unserer Sicht um eine (sehr) bedeutsame Empfehlung.	Es handelt sich hierbei nicht um eine konsentiierte Empfehlung, sondern um eine Hintergrundinformation. Wenngleich diese Information sehr wichtig ist, gibt es derzeit keine Literatur, die belegt, dass der Verweis auf das Expert*innennetzwerk einen Impact besitzt.
6.4 / S. 26	Nähere Informationen zu den Selbsthilfegruppen finden Sie im Kapitel „Ein bundesweit einheitliches Vorgehen gibt es bei der Beantragung eines Kita-Integrationsplatzes leider nicht. Die zuständigen Behörden und Antragsprozesse variieren je nach Bundesland. Bitte kontaktieren Sie Ihre Einrichtung vor Ort und sprechen Sie den BEEK und seine Einschränkungen offen	Nähere Informationen zu den Selbsthilfegruppen finden Sie im Kapitel „Beratung, Unterstützung und Austausch“ ab Seite 80.	Referenzierte Seitenzahl aktualisiert und Text zum Kita-Platz entfernt (vermutlich copy/paste Fehler)	Wurde entsprechend angepasst.

	an. Beratung, Unterstützung und Austausch“ ab Seite 79			
6.4 / S. 26	Außerdem ist den Eltern ein Hinweis auf das europäische Referenznetzwerk für seltene urogenitale Besonderheiten ERN „eUROGEN“ (European Reference Network for rare urogenital diseases and complex conditions) gegeben werden [...]	Außerdem soll/sollte/kann den Eltern ein Hinweis auf das europäische Referenznetzwerk für seltene urogenitale Besonderheiten ERN „eUROGEN“ (European Reference Network for rare urogenital diseases and complex conditions) gegeben werden [...]	Grammatik	Wurde entsprechend angepasst.
8.2.1 / S. 40			Hier fehlt ein Absatz bzw. eine Leerzeile zwischen dem 2. und 3. Punk.	Wurde entsprechend angepasst.
8.6 / S. 45	Kinder, die nach dem Erstverschluss der Blase eine erneute Blaseneröffnung erleiden oder bei denen das in der Operation genähte Blasengewebe erneut auseinanderweicht eine schwerwiegende Komplikation, die den weiteren Verlauf der Blasenentwicklung negativ beeinflusst.		Unverständlich. Fehlt ggf. ein Verb oder ein Nebensatz?	Wurde entsprechend sprachlich angepasst.
10.2 / S. 52	Miktionszystourethrogramm		In diesem Absatz wird erst vom Miktionszystourethrogramm und dann von Miktionszystourethrographie gesprochen, ist das das Gleiche?	Wurde vereinheitlicht.

10.2 / S. 53	Darüber hinaus sollte laut medizinischer Leitlinie der richtige Zeitpunkt einer invasiven diagnostischen Maßnahme, wie z. B. der Zystourethrographie zur Beurteilung der Harnkontinenzsituation, genau mit Ihrer Familie besprochen werden.	Darüber hinaus sollte laut medizinischer Leitlinie der richtige Zeitpunkt einer invasiven diagnostischen Maßnahme, wie z. B. der Zystourethrographie zur Beurteilung der Harnkontinenzsituation, genau mit den Patienten/den Eltern oder Zugehörigen/der Familie besprochen werden.	Anpassung Grammatik – dritte Person	Wurde entsprechend angepasst.
10.3 / S. 55	Katheterisierbares Stoma	katheterisierbares Stoma	Rechtschreibung (kleines k) – mehrfach mit großem K geschrieben	Wurde entsprechend angepasst.
11.1.1 / S. 58	Bisher gibt es keine qualitativ hochwertigen Studien, die einen direkten Vergleich in Hinblick auf das sexuelle Ergebnis zwischen den verschiedenen Operationsverfahren bei erwachsenen Männern durchgeführt haben.	Bisher gibt es keine qualitativ hochwertigen Studien, die einen direkten Vergleich in Hinblick auf das sexuell-funktionale Ergebnis zwischen den verschiedenen Operationsverfahren bei erwachsenen Männern durchgeführt haben.	„Das sexuelle Ergebnis“ liest sich etwas schwierig – hiermit ist die sexuelle Funktion gemeint, oder?	Wurde entsprechend angepasst.
12 / S. 61	Nach Meinung der Expert*innengruppe sollen Personen mit BEEK über die Dauer Ihres gesamten Lebens eine fächerübergreifende medizinische Betreuung und Nachsorge in Anspruch nehmen können. Dabei sollen Fachleute der mindestens folgenden Bereiche einbezogen	Nach Meinung der Expert*innengruppe sollen Personen mit BEEK über die Dauer Ihres gesamten Lebens eine fächerübergreifende medizinische Betreuung und Nachsorge in Anspruch nehmen können. Dabei sollen Fachleute der	Rechtschreibung („ihres“ bezieht sich auf „Personen“, Nierenspezialist*innen – Anpassung auf die gegenderte Form)	Wurde entsprechend angepasst.

	werden: Urolog*innen, Gynäkolog*innen und Nierenspezialisten	mindestens folgenden Bereiche einbezogen werden: Urolog*innen, Gynäkolog*innen und Nierenspezialist*innen		
12.2 / S. 62	Hierbei kann eine Unterstützung von Sozialarbeit*innen von Hilfe sein.	Hierbei kann eine Unterstützung von Sozialarbeiter*innen von Hilfe sein.	Rechtschreibung	Wurde korrigiert.
13.1 / S. 69	Indem Sie über BEEK und körperliche Besonderheiten sprechen, erlebt Ihr Kind, dass dies kein Tabu-Thema ist, sondern zum Leben, zu seinem /ihrem Leben dazugehört.	Indem Sie über BEEK und körperliche Besonderheiten sprechen, erlebt Ihr Kind, dass dies kein Tabu-Thema ist, sondern zum Leben, zu seinem/ihrem Leben dazugehört.	Rechtschreibung (seinem/ihrem oder seinem / ihrem)	Wurde korrigiert.
13.2 / S. 72	Mit steigendem Alter empfinden Jugendliche den BEEK Komplex als benachteiligend gegenüber Gleichaltrigen ohne BEEK.	Mit steigendem Alter empfinden Jugendliche den BEEK als benachteiligend gegenüber Gleichaltrigen ohne BEEK.	Doppelung des Wortes Komplex (BEEK oder Blasenektrophie-Epispadie Komplex)	Wurde korrigiert.
13.3. / S. 72	Fällt es Ihnen als Eltern schwer, weiterhin im Dialog zu bleiben, dann können Sie sich auch an Profis wenden. Das ist kein Zeichen von Schwäche oder Aufgeben, Profis haben mehr Abstand, finden klarere Worte und können so helfen, potenziell belastende Themen anzugehen. Sie helfen auch, dass der Dialog		Das Wort „Profi“ durch „Spezialist*in“ oder „Fachpersonal“ ersetzen	Wird beibehalten. Das Redaktionsgremium ist der Auffassung, dass der geschlechtsneutrale, umfassende Begriff die Intention der Aussage adäquat beschreibt.

	zu ihrem Jugendlichen nicht abreißt.			
15.4 / S. 79	Hierbei kann Unterstützung der Sozialarbeit*innen von Hilfe sein.	Hierbei kann Unterstützung der Sozialarbeiter*innen von Hilfe sein.	Rechtschreibung	Wurde korrigiert.
16.1 / S. 81	Der Vorstand der Selbsthilfegruppe wird alle drei Jahre neu gewählt. Er besteht aus mindestens fünf (und maximal fünf weiteren Personen), derzeit aus sieben Personen mit unterschiedlichen Aufgaben.	Der Vorstand der Selbsthilfegruppe wird alle drei Jahre neu gewählt. Er besteht aus mindestens fünf (und maximal zwei weiteren Personen), derzeit aus sieben Personen mit unterschiedlichen Aufgaben.		Wurde korrigiert.
16.1 / S. 82	Kontakt: Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V. Sprechzeiten: Mittwoch 17:00 – 19:00 Telefon: 02293-903600 E-Mail: shg@ekstrophie.de Internet: www.blasenektrophie.de/	Kontakt: Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/ Epispadie e. V. Sprechzeiten: Mittwoch 17:00 – 19:00 Telefon: 033633 784711 Mobil: 015561 731287 E-Mail: shg@ekstrophie.de Internet: www.blasenektrophie.de/	Ab dem 01.05.2024 haben wir neue Telefonnummern!	Wurde korrigiert.