

## Regenerative Rekonstruktion der Harnröhre

Das erste autologe Zelltransplantat zur Rekonstruktion der Harnröhre und potenziell auch weiterer regenerativer urologischer Therapien ermöglicht die schonende Behandlung von Patienten mit Harnröhrenstrikturen verschiedener Genese.



Harnröhrenstrikturen bei Männern sind häufig, unabhängig von der Genese. In Deutschland gibt es keine genaue Erfassung aller Fälle, aber man rechnet jährlich mit ca. 30.000 operativen Eingriffen wegen einer Harnröhrenenge. Bei Strikturen bis zu 1,5 cm Länge wird unabhängig von der Lokalisation zumeist eine endoskopische Schlitzzung – die Urethrotomie interna – als Ersteingriff durchgeführt. Trotz einer sehr hohen Rezidivrate von 50-60% innerhalb der ersten 3 Jahre ist dieser relativ einfache Eingriff das erste Mittel der Wahl. Bei langstreckigen Strikturen und bei den häufigen Rezidiven, abhängig vom individuellen Leidensdruck und dem Wunsch des Patienten nach einer längerfristigen befriedigenden Lösung müssen andere Verfahren eingesetzt werden. Eine große Anzahl offen operativer Methoden – ein- und zweizeitige Harnröhrenrekonstruktion – sind daher im Laufe des letzten Jahrhunderts entwickelt worden. Gerade in der Harnröhrenchirurgie gilt die alte Wahrheit: Immer dann, wenn es keine 100%ig erfolgreiche Methode gibt, ist die Auswahl der empfohlenen Operationsverfahren nahezu unüberschaubar. Kurz gesagt, eine hundertprozentig befriedigende Lösung gibt es nicht, ist wohl auch nicht zu erwarten. Somit muss auch heute noch konstatiert werden, dass rekonstruktive Operationen angeborener oder erworbener Engen der Harnröhre oft eine besondere Herausforderung in der Urologie darstellen.

Nachdem eine Reihe synthetischer, zumeist nichtresorbierbarer Materialien, bei der Reparatur von Strikturen keinen Erfolg brachten, verwundert es nicht, dass weiter nach anderen Lösungen gesucht wird. Eine mögliche Lösung könnte der Gewebeersatz mittels Tissue Engineering liefern. Biologische Matrizes basieren in der Regel auf Kollagen, das als fundamentaler extrazellulärer Matrixbestandteil eine Zellerkennung ermöglicht, was für strukturelle und funktionelle Differenzierungen eine *Conditio sine qua non* darstellt.

Am „BioInnovationsZentrum Dresden“ wurde im neuen Forschungs- und Entwicklungslabor der Firma UroTiss GmbH das erste autologe Zelltransplantat zur Rekonstruktion der Harnröhre und potenziell auch weiterer regenerativer urologischer Therapien entwickelt. Das Startprodukt MukoCell® ermöglicht nun die schonende Behandlung von Patienten mit Harnröhrenstrikturen verschiedener Genese. Das in Tissue Engineering Technologie hergestellte Transplantat integriert sich innerhalb kurzer Zeit in das

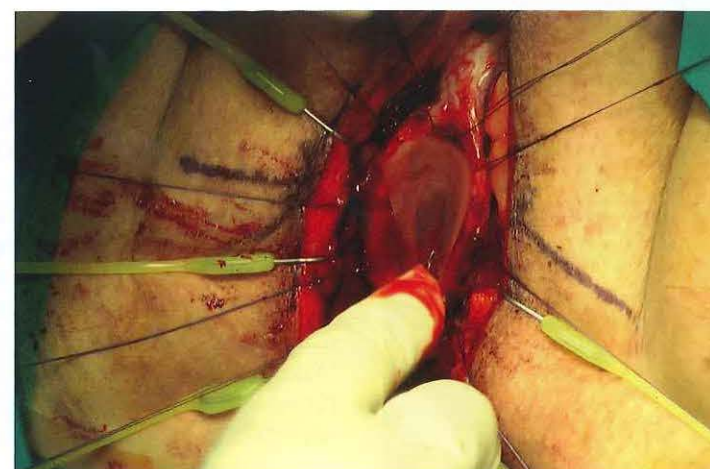
umgebende Gewebe und entwickelt sich zu neuem, funktionsfähigem Harnröhrengewebe. Das patienteneigene Ersatzgewebe ist bereits für die Indikation Harnröhrenstrikturen bei Männern in Deutschland auf dem Markt.

Nach erfolgversprechenden Versuchen am Schwein zeigten erste Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung einer Arbeitsgruppe um Professor Dirk Fahlenkamp (Klinik für Urologie, Chemnitz), dass autologe Zelltransplantate aus Zellen der Mundschleimhaut in Größe und Form gut anpassbar, widerstandsfähig gegen Urin und mechanisch stabil sind. Inzwischen wurden über 20 Patienten mit MukoCell in Zentren in Chemnitz, Hamburg und Leipzig behandelt. Die Nachbeobachtungszeit beträgt inzwischen bis 16 Monate.

Die Erfolgsraten entsprechen der Urethroplastie mit Einsatz großflächiger nativer Mundschleimhauttransplanta-



**Abbildung 1**  
Präoperatives Urethrogramm mit einer längerstreckigen Harnröhrenenge, Zustand nach mehreren endoskopischen Harnröhrenschlitzungen, die immer nur kurzfristig Erleichterung brachten.



**Abbildung 2 (links)**  
Zustand nach Urethroplastie mittels Transplantat, gewonnen durch Tissue Engineering.

**Abbildung 3 (rechts)**  
Operationssitus: Von perineal aufgeschnittene Harnröhre eines 38-jährigen Mannes mit rezidivierender Harnröhrenstriktur, in die das Transplantat mit dünnsten Fäden eingenäht wird.

te. Vorteil der neuen Methode mittels Tissue Engineering ist das hundertprozentige Ausbleiben unerwünschter Nebenwirkungen im Entnahmegebiet der Mundschleimhaut. Grund dafür ist die Tatsache, dass im Gegensatz zur „klassischen“ Urethroplastie, wo z.T. sehr großflächige Gewebeareale aus der Mundhöhle entnommen werden müssen, zur Gewinnung des autologen Zelltransplantats den Patienten unter Lokalanästhesie nur ein etwa 0,4 x 0,8 cm<sup>2</sup> kleines Stück der Mundschleimhaut entnommen werden muss.

Innerhalb von drei Wochen wird dann im Labor auf einer Kollagenmatrix aus diesen Zellen das autologe Zelltransplantat mittels Tissue Engineering gezüchtet. Anschließend wird die Matrix passgerecht den Patienten in die aufgeschnittene Harnröhre implantiert. Zur Sicherheit wird ein Harnröhrenverweilkatheter für zehn Tagen während der Einheilphase des Transplantates belassen, der danach ambulant schmerzlos entfernt wird. In den Nachuntersuchungen war bei allen Patienten der Urinfluss über die Harnröhre normal, Restharmmengen wurden nicht nachgewiesen.

Die Entnahme einer nur etwa einer Viertel 1-Cent-Münze entsprechenden Probe der Mundschleimhaut unter lokaler Anästhesie zur Züchtung des Transplantats hat für die Patienten entscheidende Vorteile: Die Entnahme ist nahezu schmerz- und komplikationsfrei, sie kann ambulant technisch einfach unter Lokalanästhesie stattfinden.

Die aus der Mundschleimhaut entnommenen und eingesandten Zellen werden aus der Biopsie isoliert, expandiert und auf der Oberfläche der biologischen Trägersubstanz kultiviert. Innerhalb von 21 Tagen wächst das Ersatzgewebe unter sterilen Bedingungen in sogenannten Reinraumlaboratorien bis zur individuell geeigneten Größe heran. Danach wird das autologe Produkt durch analytische Methoden spezifiziert. Anschließend erfolgt der Versand zur Klinik in einem sterilen Behältnis. Das autologe Zelltransplantat verbindet sich nach der Implantation innerhalb kurzer Zeit – das konnte in Tierversuchen am Schwein nachgewiesen werden – mit dem umliegenden Gewebe und entwickelt sich zu einer voll funktionsfähigen Harnröhre.



**Abbildung 4**  
Aus der Mundschleimhaut entnommenes Biopiat, das dann unter Laborbedingungen zur gewünschten Größe gezüchtet wird.

Die Trägersubstanz wird in einem Zeitraum von vier bis acht Wochen im Körper abgebaut.

Nach den zunächst sehr ermutigenden Kurzzeitergebnissen muss überprüft werden, ob die Transplantate auch langfristig die Erwartungen erfüllen. Allerdings zeigen die Erfahrungen mit verschiedenen anderen Transplantatetechniken, dass die kritische Phase in der Regel mit den ersten 3 Monaten überstanden ist.

Ein Blick in die Zukunft sei bei aller gebotener Vorsicht gewagt: Bewährt sich der Einsatz der oben kurz skizzierten Technik bei der plastischen Rekonstruktion von



**Abbildung 5**  
Gebrauchsfertiges Transplantat in steriler Verpackung, wie es vom Labor in die Klinik versandt wird.

Harnröhren, sind weitere Einsatzgebiete in der Urologie denkbar: Harnblasendefekte, insbesondere bei Schrumpfblassen oder langstreckige Harnleiterdefekte könnten weitere Indikationen darstellen.

Diesen Artikel finden Sie auch unter dem **QUICKCODE DZ0007**.



**PROF. DR. DIRK FAHLENKAMP**  
Facharzt für Urologie  
Klinik für Urologie der Zeisigwaldkliniken Bethanien  
Zeisigwaldstraße 101, D-09130 Chemnitz  
E-Mail: D.Fahlenkamp@bethanien-sachsen.de

Anzeige

**YOUR FULL-SERVICE CRO**

FOR MORE THAN **20** YEARS

- ▶ Clinical Trials
- ▶ Monitoring
- ▶ Electronic Data Capture
- ▶ Early Benefit Assessment (AMNOG)
- ▶ Data Management, Statistics
- ▶ Medical Writing
- ▶ Patient Telemonitoring
- ▶ Quality Assurance
- ▶ Post Marketing Solutions
- ▶ Training/Education

OPVERDI PMS/BOX / CDISC Corporate Sponsor

**Dr. oestreich+partner**  
Research and Marketing in Medicine and Pharmacy GmbH  
Venloer Str. 47-53 Phone: +49 (0)221/91 28 71-0 E-mail: OPinfo@OandP-CRO.com  
50672 Cologne, Germany Fax: +49 (0)221/91 28 71-1 Web Site: www.OandP-CRO.com

founded 1991