

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich intraoperativ angewandter Methoden zur
Reduktion des Blutverlustes bei laparoskopischer
Myomenukleation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Tanja Geschichter
aus Lenkowzy, Ukraine

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abstrakt	IX
1. Einleitung	1
Myome	1
1.1 Allgemeines und Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese	1
1.3 Aktuelles: Genetik, Medikamente, Zukunft	2
1.4 Klinik	3
1.5 Diagnostik	3
1.6 Therapie	4
1.6.1 Konservative Therapie	4
1.6.2 Operative Therapieverfahren	5
1.7 Methoden der intraoperativen Blutstillung	6
1.7.1 Clipping der Aa. uterinae	6
1.7.2 Vasokonstriktorische Substanzen	7
1.7.3 Tonuserhöhende Substanzen	7
1.7.4 Systemische Antifibrinolytika	8
1.7.5 Lokale Hämostatika	8
1.8 Zielsetzung	9
2. Patientinnen und Methoden	10
2.1 Patientinnenkollektiv	10
2.2 Auswertung der Krankenakten	10
2.3 Statistische Datenauswertung	13
3. Ergebnisse	15
3.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs: allgemeine Daten, präoperative Beschwerden, Kinderwunsch, Voroperationen am Uterus	15
3.2 Charakteristika der durchgeführten Operationen	16
3.3 Charakteristika der entfernten Myome	17
3.3.1 Anzahl der entfernten Myome	17
3.3.2 Größe der entfernten Myome und des dominanten Myoms	17
3.3.3 Lokalisation der entfernten Myome	18

3.3.4	Lage der entfernten Myome	19
3.3.5	Gewicht der entfernten Myome	20
3.4	Charakteristika der Operateure*innen	20
3.5	Operationsdauer in Bezug auf die Anzahl der entfernten Myome, die Größe, die Lokalisation und die Lage des dominanten Myoms und das Gewicht der entfernten Myome	22
3.6	Auswertung des Blutverlustes während der Operation	23
3.7	Auswertung der Hämoglobinwerte im perioperativen Verlauf	24
3.8	Auswertung der durchgeführten Bluttransfusionen und Eisensubstitution im perioperativen Verlauf	24
3.9	Charakteristika der angewandten Methoden für Blutstillung bzw. Blutverlustrduktionsmethoden während der Operation	25
3.10	Auswertung des Einflusses von verschiedenen Faktoren auf den Blutverlust	27
3.10.1	Blutverlust in Bezug auf vorherige Operationen an der Gebärmutter	27
3.10.2	Blutverlust in Bezug auf die Dauer der Operation	28
3.10.3	Blutverlust in Bezug auf die Anzahl der entfernten Myome	28
3.10.4	Blutverlust in Bezug auf die Größe, die Lokalisation und die Lage des dominanten Myoms	29
3.10.5	Blutverlust in Bezug auf des Gewicht aller entfernten Myome	31
3.10.6	Blutverlust in Bezug auf die erfahrene Operateure	31
3.10.7	Blutverlust in Bezug auf angewandte blutreduzierende Methoden	32
3.10.7.1	Keine angewandte Methoden versus Anwendung von Methoden der Blutstillung	32
3.10.7.2	Anwendung von Xylonest®, intravenöser Gabe von Oxytocin und Tranexamsäure, transientem Clipping der Aa. uterinae und lokaler Anwendung von TABOTAMP® und HEMOPATCH	33
3.10.7.3	Kombinationen aus lokalen, systemischen Substanzen und Kombinationen aus beiden Gruppen	44
4.	Diskussion	46
4.1	Mögliche Faktoren, die den intraoperativen Blutverlust beeinflussen	47
4.2	Angewandte blutverlustreduzierende Methoden	48
4.2.1	Xylonest®	49
4.2.2	Oxytocin	51

4.2.3	Tranexamsäure	52
4.2.4	Clipping der Aa. uterinae	53
4.2.5	TABOTAMP®	55
4.2.6	HEMOPATCH	56
4.3	Vergleich von lokalen und systemischen Methoden	57
4.4	Zusammenfassung	57
5.	Literaturverzeichnis	59
	Eidesstattliche Versicherung	64
	Hinweise auf Veröffentlichungen	65
	Lebenslauf	66
	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
ATIII	Antithrombin III
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CRP	c-reaktives Protein
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
cm	Zentimeter
EGF	Epidermal Growth Factor
EK	Erythrozytenkonzentrate
FFP	freshfrosen Plasma
g	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPR10	G-Protein-gekoppelter Rezeptor 10
Hb	Hämoglobin
HMGA1/2	High mobility group A1/2 protein
HOXA 10	homeobox A10
IGF	Insulin-like Growth Factor
IE	Internationale Einheit
IL	Interleukin
IMA	Ischämie-induzierte-Albumin
incl.	inklusive
Intralig.	Intraligamentär
IQB	Interquartilbereich
IUS	Lenovorgestrel Intrauterinsystem
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAVH	laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LASH	laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie
LH	Luteinisierendes Hormon

mg	Milligramm
mg/gl	Milligramm pro Deziliter
MIC	Minimal- invasive Chirurgie
Min.	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MPA	Medroxyprogesteronazetat
MrgFUs	Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
Nd:YAG	Neodymium:yttrium-Aluminium-Garnet-Laser
Pat.	Patientin
PCO	Polyzystische Ovarialsyndrom
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PEAC	progesterone receptor modulator associated endometrial changes
SAP	internes Programm von Charité (Systeme, Anwendungen, Produkte)
SD	Standartabweichung (Standard deviation)
SPRM	Progesteron-Rezeptor-Modulator
Std.	Stunden
SW	Seitenwand
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-alfa
TFG	Transforming Growth Factor
UAE	Uterusarterienembolisation
UPA	Ulipristalacetat
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FIGO Klassifikation der Uterusmyome	1
Abbildung 2: Intraoperative Sicht des Myoms	6
Abbildung 3: Verteilung des Kinderwunsches bei den operierten Patientinnen (in Absolutzahlen der Patientinnen)	16
Abbildung 4: Anzahl der Patientinnen mit verschiedenen Voroperationen in Anamnese	16
Abbildung 5: Größe des dominanten Myoms	18
Abbildung 6: Verteilung des Gewichts der entfernten Myome	20
Abbildung 7: Anzahl der durchgeführten Operationen durch Operateure	21
Abbildung 8: Boxplot der Operationsdauer in Bezug auf die Anzahl der Myome	22
Abbildung 9: Streudiagramm der Operationsdauer in Bezug auf die Größe des dominanten Myoms	23
Abbildung 10: Streudiagramm der Operationsdauer in Bezug auf das Gewicht der entfernten Myome	23
Abbildung 11: Anwendung der Methoden der Blutstillung (in Absolutzahlen der Patientinnen)	25
Abbildung 12: Streudiagramm des Blutverlustes in Bezug auf die Operationsdauer	28
Abbildung 13: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anzahl der Myome	28
Abbildung 14: Streudiagramm des Blutverlustes in Bezug auf die Größe des dominanten Myoms	29
Abbildung 15: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Lokalisation des dominanten Myoms	30
Abbildung 16: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Lage des dominanten Myoms	31
Abbildung 17: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf das Gewicht der entfernten Myome	31
Abbildung 18: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf erfahrene Operateure	32
Abbildung 19: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Methoden der Blutstillung als einzelne Methoden zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden .	33
Abbildung 20: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Xylonest® als alleinige Methode und keinen angewandten Methoden bei allen entfernten Myomen	33
Abbildung 21: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und den Fällen ohne angewandte Methoden der Blutstillung	38
Abbildung 22: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von Tranexamsäure in Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung	39
Abbildung 23: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Clipping der Aa. uterinae als alleinige	

	Methode zusammen mit Kombinationen und keiner Anwendung von Methoden der Blutstillung	40
Abbildung 24:	Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von TABOTAMP® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung	41
Abbildung 25:	Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von HEMOPATCH in Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung	43
Abbildung 26:	Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Kombinationen aus lokalen Substanzen und keinen angewandten Methoden	44
Abbildung 27:	Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen und keinen angewandten Methoden	45
Abbildung 28:	Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Kombinationen aus lokalen und Kombinationen aus systemischen Substanzen	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit der präoperativen Beschwerden bei Patientinnen, auch in Bezug zum Kinderwunsch	15
Tabelle 2:	Anzahl der entfernten Myome (n= 328)	17
Tabelle 3:	Häufigkeit der entfernten dominanten Myome je nach Größe	18
Tabelle 4:	Anzahl der entfernten Myome je nach Lokalisation	19
Tabelle 5:	Lokalisation des dominanten und zweitgrößten Myoms	19
Tabelle 6:	Lage des dominanten und zweitgrößten Myoms	20
Tabelle 7:	Anzahl der durchgeführten Operationen durch Operateure	21
Tabelle 8:	Intraoperativer Blutverlust bei der laparoskopischen Myomenukleation	24
Tabelle 9:	Übersichtstabelle von Hämoglobinwerten im perioperativen Verlauf einer laparoskopischen Myomenukleation	24
Tabelle 10:	Charakteristika der Fälle einer perioperativen Bluttransfusion bei laparoskopischer Myomenukleation	24
Tabelle 11:	Übersichtstabelle der angewandten Kombinationen von Methoden der Blutstillung	27
Tabelle 12:	Blutverlust in Bezug auf die Voroperationen am Uterus	27
Tabelle 13:	Blutverlust in Bezug auf die Lokalisation des dominanten Myoms	29
Tabelle 14:	Blutverlust in Bezug auf die Lage des dominanten Myoms	30
Tabelle 15:	Blutverlust in Bezug auf erfahrene Operateur*innen	32
Tabelle 16:	Blutverlust in Bezug auf Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und alle anderen Methoden ohne Xylonest®	36
Tabelle 17:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Xylonest®	37
Tabelle 18:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Oxytocin	38
Tabelle 19:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Tranexamsäure	39
Tabelle 20:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Clipping der Aa. uterinae	43
Tabelle 21:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und TABOTAMP®	44
Tabelle 22:	Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und HEMOPATCH	45

Abstrakt

Einleitung:

Myome sind die häufigsten benignen Unterbauchtumore der Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Nur ein Viertel der Myomträgerinnen ist klinisch auffällig. Als eine der Therapiemöglichkeiten bieten sich operative Myomenukleationen an. Dabei ist der intraoperative Blutverlust nicht zu unterschätzen. Viele mechanische Techniken und medikamentöse Substanzen wurden entwickelt, um den intraoperativen Blutverlust zu reduzieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Gesamtblutverlust bei einer Myomenukleation unter Berücksichtigung von Patientinnenmerkmalen, Operationsdaten sowie angewandten medikamentösen und/ oder mechanischen Methoden zur Blutstillung zu analysieren.

Methodik:

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 328 Patientinnen erhoben. Im Zeitraum vom Januar 2011 bis Juli 2017 stellten sich die Patientinnen mit Uterusmyomen an der Charité-CCM in der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum zur laparoskopischen Myomenukleation vor. Die Daten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erhoben und mit SPSS ausgewertet.

Ergebnisse:

Hauptbeschwerden, die zur Operation führten, waren Hypermenorrhoe (32,9%), Unterbauchschmerzen (22,9%), Dysmenorrhoe (22%) und Wachstumstendenz der Myome (19,8%). Der intraoperative Blutverlust (194 ml) stand im Zusammenhang mit der Anzahl (3,1 Myome), der Größe (6,2 cm), dem Gewicht (167 g) der Myome und der Operationsdauer (155 Min.). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede des Blutverlustes bezüglich der Lokalisation (intramuralen und subserösen/ gestielten) und der Lage (Fundusbereich und Vorder-/ Hinterwand) der Myome. Zwei multiple lineare Regressionsmodelle lieferten einen Zusammenhang zwischen Blutstillungsmethoden und dem log-transformierten Blutverlust nach Adjustierung für Operationsdauer, Anzahl und Gewicht der entfernten Myome.

Schlussfolgerung:

Mittels dieser Studie ist es nicht möglich einen Goldstandard zur Vermeidung des Blutverlustes bei Operationen zur Myomenukleation zu formulieren oder eine Aussage zu treffen, ob die eine oder andere Methode allein zur Verminderung eines Blutverlustes besser wäre. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um eine optimale Kombination der Blutstillungsmethoden zu identifizieren.

Abstract

Introduction:

Although uterine fibroids are the most common benign abdominal tumors in women bodies of reproductive age, only a quarter of these women are clinically symptomatic. One of the treatment options is the surgical fibroid enucleation during which the intra-operative blood loss should not be underestimated. Many mechanical techniques and drug substances have been developed to reduce intra-operative blood loss. The aim of this study is to analyze the total blood loss in fibroid removing, taking into account patient characteristics, surgical data and applied medicinal and/ or mechanical methods for hemostasis.

Methods:

This study uses clinical data of 328 patients with uterine fibroids who presented themselves in Charit'e university hospital campus mitte for laparoscopic enucleation of fibroids between January 2011 and July 2017. The data were collected retrospectively based on the medical records and evaluated with SPSS.

Results:

The main complaints of patients that led to surgery were hypermenorrhea (32.9%), pelvic pain (22.9%), dysmenorrhea (22%) and fibroid growth tendency (19.8%). The intra-operative blood loss (194 ml) was related to the number (3.1 fibroids), the size (6.2 cm), the weight (167 g) of the fibroids and the duration of the operation (155 min.). There were significant differences in blood loss with regard to the localization (intramural and subserosal / pedunculated) and the location (fundus area and anterior / posterior wall) of the fibroids. Two multiple linear regression models provided an association between hemostasis methods and log-transformed blood loss after adjustment for surgical time, number and weight of removed fibroids.

Conclusion:

Using this study, it is not possible to formulate a gold standard for avoiding blood loss in fibroid removing or to make a statement as to whether one or the other method alone would be better for reducing blood loss. Further prospective studies are needed to identify an optimal combination of hemostasis methods.

1. Einleitung

Myome

1.1 Allgemeines und Epidemiologie

Bei Myomen handelt es sich um gutartige monoklonale Tumore, die aus uniform strukturierten glatten Muskelzellen des Myometriums und einem mehr oder weniger stark entwickelten bindegewebigen Anteil bestehen. [1, 2]. Die Prävalenz von Myomen liegt bei afrikanischen Frauen bei über 80% und bei mitteleuropäischen Frauen bei fast 70% mit der klinischer Inzidenz von 25-30%, wobei die höchste Inzidenz im reproduktionsfähigen Alter liegt [3, 4].

Die Bezeichnung der Uterusmyome erfolgt nach ihrer Lokalisation im Uterus sowie der Uteruswand nach FIGO-Klassifikation. Man unterscheidet Korpusmyome sowie die erheblich seltener auftretenden Zervixmyome. Je nach ihrer Position zum Myometrium unterscheidet man zwischen subserösen, intramuralen, submukösen und intraligamentären Myomen. Die subserösen Myome liegen an der Außenseite des Uterus zwischen Myometrium und Serosa. Die intramuralen Myome kommen am häufigsten vor und wachsen innerhalb des Myometriums. Die submuköse Myome liegen zwischen dem Endometrium und dem Myometrium und wachsen in Richtung des Cavum uteri [5].

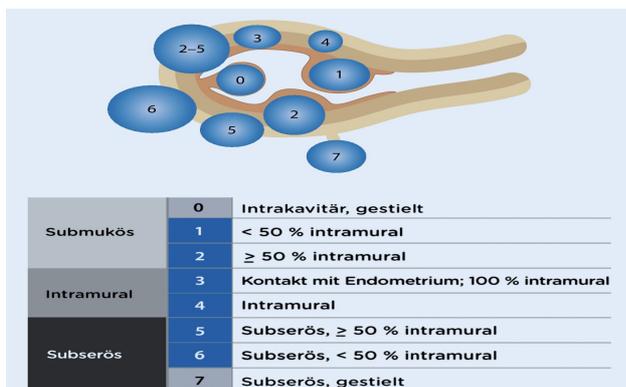


Abb. 1: FIGO Klassifikation der Uterusmyome

[6, Quelle: <https://media.springernature.com/original/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs001>

29-019-4416-8/MediaObjects/129_2019_4416_Fig1_HTML.png]

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Myomentstehung konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Offensichtlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Gesichert ist, dass Östrogen einen

Wachstumsstimulus darstellt [5]. Myome wachsen nach dem Eintritt der Menarche, wenn die Ovarien funktionsfähig sind. Sie zeigen zudem einen besonders starken Wachstumsschub bei physiologisch erhöhten Östrogenspiegel während der Schwangerschaft. Bei dem Östrogenentzug in der Postmenopause ist oft eine Regression der Myome zu beobachten [7]. Sexualhormone können zu einer vermehrten Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF-alpha, Interferon- gamma und Erythropoietin führen, die durch Umbauprozesse des Gewebes an der Induktion des Myomwachstums beteiligt sind [8]. Über parakrine oder autokrine Wege modulieren Wachstumsfaktoren wie EGF, IGF I, IGF II, bFGF, TFG-beta, PDGF, bFGF und VEGF das Zellwachstum, die Proliferation und die Zelldifferenzierung in Myomknoten [9].

Einige Faktoren, die eine Myomentwicklung fördern können, stellen unter anderem die Nulliparität, eine frühe Parität, eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause, ein erhöhter Spiegel von luteinisierendem Hormon (LH), ein niedriger Vitamin-D-Spiegel oder ein PCO- Syndrom (65% höhere Inzidenz) dar und sind daher mit einem erhöhten Risiko verbunden [10-13]. Statistisch gesehen gibt es außerdem eine signifikante Assoziation von Myomen bei Patientinnen mit metabolischem Syndrom, die unter Adipositas, arterieller Hypertonie, Hypertriglyceridämie und Hyperglykämie leiden [14]. Auch Lebensstilfaktoren mit erhöhtem Fleisch-, Koffein- und Alkoholkonsum, Rauchen sowie mangelnder körperlicher Aktivität und Stress haben einen potentiellen Einfluss auf die Myomentstehung und deren Wachstum [12].

Eine maligne Entartung ist jedoch außergewöhnlich selten. In nur höchstens 0,1 % aller Myome findet sich histologisch ein Sarkom. Es wird vermutet, dass Leiomyosarkome de novo entstehen und nicht durch sarkomatöse Umwandlung aus benignen Myomen hervorgehen [2, 15].

1.3 Aktuelles: Genetik, Medikation, Zukunft

Genetische und epigenetische Faktoren sind an der Pathogenese von Myomen beteiligt. Als ein Hinweis auf die genetische Prädisposition für Myomentstehung dient die Beobachtung ethnischer Unterschiede bei der Inzidenz und dem klinischen Erscheinungsbild von Myomen, die drei- bis neunmal häufiger mit einem aggressiveren Wachstum bei afrikanischen Frauen im Vergleich zu mitteleuropäischen Frauen auftreten [5]. In ca. 40% der Myome werden strukturelle chromosomale Aberrationen wie unter anderem Translokationen zwischen den Chromosomen 12q15 (HMGA2) und 6q21 (HMGA1) mit 14q24 (RAD15B), Deletionen am langen Arm des Chromosoms 7 und am kurzen Arm des Chromosoms 1 gefunden. Das HMGA2 Gen induziert Konformationsänderungen der DNA, beeinflusst Transkriptionsvorgänge und die Zellproliferation. Das RAD51B Gen ist ein DNA-Reparaturprotein und ist an der Zellzyklusregulation beteiligt. Die Verbindung dieser beiden

Gene könnte ein dysreguliertes Zellwachstum in Myomen verursachen. Bei der Deletion d(7q) wird das Tumorsuppressorgen CUX1 (Cut-like homeobox) gelöscht. In ca. 70% der Myome werden Mutationen auf Nukleotidebene wie Punktmutationen in MED12 (mediator complex subunit), einem Multiproteinkomplex, der als Mediator zwischen genspezifischen Transkriptionsfaktoren und der RNA-Polymerase II agiert, nachgewiesen. Weiterhin weisen angesichts der jüngsten molekularen Entdeckungen HMGA2-Translokation und MED12-Mutation auf zwei getrennte molekulare Signalwege hin und kommen zusammen in bis zu 90% der Myome vor [3].

1.4 Klinik

In vielen Fällen machen Uterusmyome keine Beschwerden und werden nur zufällig entdeckt. Klinisch relevante Symptome entwickeln sich bei ungefähr 25% der Myompatientinnen und beeinträchtigen je nach Größe, Anzahl und der Lage der Myome die Lebensqualität [16]. Leitsymptome bei Uterusmyomen, die etwa 30% aller symptomatischen Patientinnen betreffen, sind Blutungsstörungen wie verlängerte Regelblutung (Menorrhagien), verstärkte Regelblutungen (Hypermenorrhöen) und nicht zyklische Regelblutungen (Metrorrhagien) mit möglicher resultierender Anämie [2, 17, 18]. Schmerzen haben 20-30% der Myompatientinnen. Je nach Lage können die Patientinnen über krampfartige langanhaltende Regelschmerzen (Dysmenorrhö), zyklusunabhängige Unterleibschmerzen und Schmerzen beim Verkehr (Dyspareunie) klagen. Entwickeln sich die Myome in Richtung Nachbarorgane, kommt es zu druckbedingten Symptomen. Folgen sind genitourinäre Kompressionssyndrome wie Pollakisurie, Stressinkontinenz, Hydronephrose mit Flankenschmerz sowie einer gestörten Blasenentleerung mit vermehrter Restharnbildung bei der Urethrakompression. Defäkationsbeschwerden oder Obstipation entstehen bei intestinalen Kompressionssyndromen [2, 5, 7, 18].

1.5 Diagnostik

Das primäre bildgebende Goldstandard-Verfahren ist die Transvaginalsonographie. Myome stellen sich als glatt begrenzte, echoarme Strukturen mit einem durch die umgebende Pseudokapsel hervorgerufenen, lateralen Schallauslöschphänomen dar [1, 2, 19]. Bei der Anamneseerhebung sollte nach Blutungsstörungen und Verdrängungserscheinungen im kleinen Becken gefragt werden und bei der bimanuellen Palpation ist es in etwa 90% der Fälle möglich, die Anzahl, die Größe, die Konsistenz und die Lage zum Uterus zu ertasten. Außerdem stehen MRT, Sonohysterographie und Hysteroskopie zur Beurteilung der Größe und Position von Myomen zur Verfügung [2, 3, 19].

1.6 Therapie

1.6.1 Konservative Therapie

Für asymptomatische Patientinnen empfiehlt sich ein abwartendes Management mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Bei bestehender Symptomatik oder schnellwachsendem Myom, da hier ein malignes Geschehen nicht sicher ausgeschlossen werden kann, besteht die Notwendigkeit zur Therapie [5]. Dabei stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung.

Alle medikamentöse Therapien bewirken eine Besserung von Beschwerden und führen zur Volumenreduktion von 35-65%. Beide Effekte sind innerhalb von 3-6 Monaten nach Absetzen der Therapie komplett reversibel. Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsprofil wie Osteoporose, Hitzewallungen und vaginale Trockenheit sind die Medikamente nicht für eine Langzeittherapie geeignet. Sie bieten daher nur in wenigen ausgewählten Fällen eine Alternative zur Operation und werden meistens präoperativ über einen Zeitraum von drei Monaten zur Reduktion des Myomvolumens, zur technischen Vereinfachung der Operation und zum Minimieren des intraoperativen Blutverlustes eingenommen. Gegenwärtig werden präoperativ trotz starker Nebenwirkungen überwiegend Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRHA) eingesetzt, die durch gezielten Östrogenentzug das Myomvolumen verringern [5, 7, 10, 17, 19, 20]. Deutlich nebenwirkungsärmer sind Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) wie z.B. Ulipristalacetat (UPA), das antiproliferativ, antifibrotisch auf Myomzellen wirkt, die Apoptose induziert und zusätzlich zur Myomverkleinerung innerhalb von einer Woche eine Amenorrhoe induziert [21]. Nachdem von Fällen von schweren Leberschäden durch UPA berichtet wurde, gab das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Warnung heraus. Es riet zum Absetzen des Medikamentes und stellte eine Kontraindikation des UPAs bei Patientinnen mit vorbestehenden Leberschädigung dar [22].

Ebenfalls wachstumshemmend wirken selektive Estrogenrezeptor-modulatoren (SERMs) wie Raloxifen, ein partieller Östrogen-Antagonist [19].

In den letzten Jahren stieg der Wunsch der Patientinnen nach einer uteruserhaltenden Therapie und somit nach minimal invasiven Verfahren, nicht nur um die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu bewahren, sondern auch um die Morbidität und die Erholungszeit im Vergleich zur operativen Myomektomie bzw. Hysterektomie zu reduzieren.

Uterusarterienembolisation (UAE) sind radiologisch gesteuerte Eingriffe, bei denen Kügelchen eingebracht werden, die die Blutzufuhr zu den Myomen reduzieren. Durch die Unterbrechung der Blutzufuhr kommt es kaum zu einer irreversiblen ischämischen Nekrose des Myomgewebes und zu Volumenreduktion der vorhandenen Myome [23].

Die Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS) ist eine relativ neue Methode der thermischen Ablation. Hier werden die Ultraschallwellen an einem Fokuspunkt im Myom gebündelt, wodurch Temperaturen von 60-90 °C entstehen und es zu einer Koagulationsnekrose des Myomgewebes mit Verkleinerung der Myome von circa 20% führt. Die Haut und darüber liegende Gewebeschichten außerhalb des ablativen Bereichs bleiben unberührt. Diese sichere und komplikationsarme Technik ist nur für einen kleinen Patientinnenteil geeignet [19, 24]. Für Patientinnen mit Kinderwunsch sind UAE und MrgFUS keine geeignete Verfahren, da durch Gefäßanastomosen die Ovarien in Mitleidenschaft gezogen werden können [23, 24].

1.6.2 Operative Therapieverfahren

Der operative Eingriff gilt immer noch als Goldstandardbehandlung für symptomatische Frauen mit Myomen. Als Indikationen für ein chirurgisches Vorgehen gelten schwere dysfunktionale Blutungsstörungen, rasches Wachstum, Obstruktion eines Harnleiters, störendes Fremdkörpergefühl, Diagnoseunsicherheiten und akute Komplikationen wie unter anderem Stieldrehung, Kapselruptur und Myominfektion oder Infertilität.

Bei Blutungsstörungen sollte eine fraktionierte Kürettage vor der Operation durchgeführt werden, um eine Karzinomerkkrankung als Ursache der Blutung auszuschließen [5].

Bei der operativen Therapie ist grundsätzlich zwischen einer organerhaltenden Myomektomie und einer Hysterektomie zu unterscheiden. Die organerhaltende Myomektomie kennt drei Zugangswege: hysteroskopisch, laparoskopisch und per Laparotomie.

Hysteroskopie:

Submukös liegende Myome oder intramural liegende Myome mit submukösem Anteil sind sehr gut für hysteroskopische Resektionen zugänglich. Diese sind mit geringen perioperativen Komplikationen unter Allgemein- oder regionaler Anästhesie durchführbar. Die Myome werden mit einer elektrischen Schlinge schichtweise abgetragen bis das normale Myometrium erreicht ist. Bei größeren Myomen mit intramuralen Anteilen muss mit einer inkompletten Resektion gerechnet werden. Zudem ist die Gefahr einer Perforation und unstillbaren Blutung gegeben [17, 25, 26].

Laparoskopische Myomenukleation:

Subseröse und intramurale Myome können, auch wenn sie in enger Lagebeziehung zum Cavum uteri stehen, durch eine minimal-invasive laparoskopische Myomenukleation entfernt werden [26]. Der Vorteil dieses Verfahrens sind ein geringerer Blutverlust, weniger postoperative Schmerzen und kürzere Hospitalisationen [17]. Es besteht die geringe Gefahr einer Verletzung von umliegendem Gewebe wie Blase, Urether und Eröffnung des Cavum uteri.



Abb. 2: Intraoperative Sicht des Myoms [Quelle: Auguste-Viktoria-Klinikum, Klinik für Gynäkologie, MIC Zentrum]

Hysterektomien stellen eine Methode zur Behandlung von Uterusmyomen dar. Es sollte eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Eine Hysterektomie wird ausschließlich bei symptomatischen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung durchgeführt, da diese Operation mit dem Verlust des Organs verbunden ist. Die Indikation zur Hysterektomie wurde in den letzten Jahren immer öfter kritisch hinterfragt [11, 19].

1.7 Methoden der intraoperativen Blutstillung

Ziel jeder Operation sollte die maximale Effektivität bei minimalen Risiken sein. Die Gebärmutter ist ein stark durchblutetes Organ. Zusätzlich bilden die Myome für die eigene Blutversorgung neue Gefäße aus, so dass bei jeder Myomenukleation seitens Operateur auf die Minimierung des intraoperativen Blutverlustes geachtet werden sollte. Übermäßige und unkontrollierbare Blutungen können nicht nur eine Bluttransfusion erforderlich machen, sondern im schlimmsten Fall zu einer Hysterektomie führen. Die Kenntnis der Wirksamkeit der Interventionen zur Verringerung der Blutung während der Myomektomie ist essenziell, um evidenzbasierte klinische Entscheidungen zu ermöglichen und den intraoperativen Blutverlust möglichst klein zu halten. Dafür wurden zahlreiche medikamentöse und chirurgische Ansätze entwickelt.

1.7.1 Clipping der Aa. uterinae

Vor mehr als 25 Jahren wurden Yasargil-Aneurysma-Clips in die neurochirurgische Praxis eingeführt. Die Clips wurden nach dem Professor für Neurochirurgie Michael G. Yasargil benannt und entwickelt, um Blutgefäße an schwer zugänglichen intrakraniellen Stellen zu schließen. Die Clips sind aus Titan und können in situ belassen werden, ohne an Festigkeit zu verlieren und zeigen keine Artefakte auf MRT oder CT- Bildern. Für den laparoskopischen Ansatz und für Frauen, die ihre Fruchtbarkeit erhalten möchten, wurde die Technik des temporären Clippings der Aa. uterinae

mit Yasargil-Clips entwickelt. Dieses Verfahren scheint die Kontrolle des Blutverlustes zu verbessern und führt zum verminderten Blutverlust während der Operation. Man geht so vor, dass über dem M. iliopsoas Peritoneum von 3-4 cm eröffnet und darunter lockeres Bindegewebe, das die retroperitoneal gelegenen Organe umgibt, freipräpariert wird. Der Ureter wird an seiner Überkreuzung der Vasa iliaca communis identifiziert und der obere Teil des Pararektalraumes durch stumpfe Dissektion geöffnet. Unter permanenter Sicht des Ureters wird der Verlauf der A. iliaca interna verfolgt, bis sie in die A. uterina abzweigt und das laterale Ligamentum umbilicale sichtbar ist. Die A. uterinae wird über eine Entfernung von 2-3 cm von ihrem Ursprung isoliert. Dadurch wird Platz für die Platzierung der Klemme geschaffen. Über den Nabeltrokar wird der Yasargil-Clip, der mit einem 10-cm-Vicryl-Faden ausgestattet ist, in den Bauchraum gebracht. Der Clip wird nun mit einer atraumatischen Faszange über die A. uterinae gelegt. Durch einen leichten und schonenden Zug des Clips wird beurteilt, ob er über den gesamten arteriellen Durchmesser fest an der Arterie liegt. Dann erfolgt auf der Gegenseite ein analoges Vorgehen. Nach dem Abschluss der Myomektomie und der Rekonstruktion des Uterus durch das intrakorporale Nähen, werden die Myome morcelliert und anschließend die Clips mit den beigefügten Vicryl-Fäden entfernt. Will man die Clips entfernen, reicht das Ziehen des Fadens, um ihn von der Arterie zu lösen. Dadurch muss die Pararektalgrube nicht erneut geöffnet werden.

Anschließend erfolgt die Kontrolle der Pulsation der Aa. uterinae und der Ureterperistaltik [27]. Das Clipping der Aa. uterinae hat keine systemische Nebenwirkungen. Der intraoperative Blutverlust wird bei dem Verfahren minimal gehalten, vor allem im Vergleich zu den Operationen, bei denen keine Methoden zur Blutstillung angewandt wurden [28].



Abb. 3: Yasargil-Clip im Vergleich zu einer Büroklammer [Quelle: Auguste-Viktoria-Klinikum, Klinik für Gynäkologie, MIC Zentrum]

1.7.2 Vasokonstriktorisches Substanzen

Vasokonstriktorisches Substanzen werden direkt subkapsulär intraoperativ in das Myom injiziert. Dann kommt es zur Verengung der kleinen Blutgefäße und zur Verminderten Blutung. Zu den Substanzen gehören zum Beispiel Vasopressin und Adrenalin.

Es bestehen systemische Nebenwirkungen, wie Tachykardie, Blutdruckabfall und sehr selten Lungenödem [29].

Verschiedene Lokalanästhetika wie z.B. Bupivacain, Prilocain werden in einer Kombination mit Vasokonstriktoren (z.B. Adrenalin, Verdünnung 1:80000 bis 1:200000) nicht nur zur Betäubung, sondern auch zur Unterstützung der lokalen Blutstillung angewandt [30, 31].

1.7.3 Tonuserhöhende Substanzen

Zu den Substanzen, die den Uterustonos erhöhen, gehört das aus der Geburtsmedizin bekannte Oxytocin. Dies wird intravenös verabreicht und bewirkt über die im Myometrium vorhandene Oxytocinrezeptoren die Kontraktion des Uterus [32].

1.7.4 Systemische Antifibrinolytika

Zur systemischen Blutstillung werden auch synthetische Lysinanaloga wie Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure) intravenös eingesetzt. Es existieren hierbei unterschiedliche Dosierungen. Die Substanz blockiert die Lysin-Bindungsstellen am Plasminogen und verhindert damit dessen Konversion zu fibrinolytisch wirksamen Plasmin und in der Folge die Spaltung des Fibrinmoleküls. Tranexamsäure wird wegen ihrer antifibrinolytischen Wirkung mit Komplikationen wie tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie verbunden [33, 34].

1.7.5 Lokale Hämostatika

Lokale Hämostatika bestehen aus polymeren Materialien biologischen Ursprungs wie Gelatine, Kollagen und oxidierte regenerierte Cellulose. Diese biologisch abbaubaren Produkte beschleunigen die natürliche Gerinnungskaskade und sind verfügbar in verschiedenen Formen (Pulver, Schwämme, Dressings). Mittlerweile gibt es zahlreiche Substanzen auf dem Markt und außerdem in der Entwicklung.

HEMOPATCH ist ein resorbierbares, kollagenhaltiges Hämostatikum mit NHS-PEG (Pentaerythritol-Polyethylen-Glycol-Ether-Tetra-Succinimidyl-Glutarat) Beschichtung. Dies bildet bei Blutkontakt ein Hydrogel, das seine Anhaftung verbessert und gleichzeitig die blutende Oberfläche effektiv fixiert und versiegelt. Es besteht aus einem dünnen, weichen und biegsamen Vlies aus Kollagen, welches bei Blutkontakt die Thrombozytenaggregation induziert. Thrombozyten lagern sich auf der Kollagenstruktur ab und setzen Gerinnungsfaktoren frei, die zusammen mit Plasmafaktoren die Fibrinbildung fördern. Außerdem zeigt es eine hohe Flüssigkeitsaufnahme-fähigkeit [35].

TABOTAMP® ist ein resorbierbares Hämostyptikum, welches durch die kontrollierte Oxidation

von regenerierter Cellulose entsteht. Als fester weiss-gelblicher Streifen kann es problemlos geschnitten werden und quillt nach der Applikation (nach Sättigung mit Blut) zu einer bräunlich-schwarzen, gallertartigen Masse auf und wird gewebeschonend resorbiert. Es aktiviert die intrinsische Gerinnungskaskade und fördert die Thrombozytenaggregation. Grosse arterielle Blutungen können mit TABOTAMP® nicht gestillt werden, und es ist nicht zur Adhäsionsprophylaxe von Geweben nach operativen Eingriffen geeignet [30, 36].

Die Studienlage zur Reduktion des Blutverlustes bei laparoskopischen Myomenukleationen ist uneinheitlich. Es konnte noch kein Goldstandard zur signifikanten Verbesserung des Blutverlustes definiert werden. Meist finden sich heterogene Studienkollektive, die nur eine Methode der Verringerung des Blutverlustes darstellen.

Das Untersuchen von Reduktion des Blutverlustes in einem laparoskopisch spezialisierten Zentrum an einem großen Studienkollektiv, bei dem mehrere Methoden gegeneinander verglichen werden, fehlt in der wissenschaftlichen Analyse.

1.8 Zielsetzung

Myome gehören zu den häufigsten gutartigen Erkrankungen der Frau und sind weltweit verbreitet. Besonders betroffen sind Frauen im gebärfähigen Alter. Die Gold-Standard-Therapie ist die laparoskopische Myomenukleation. Der intraoperative Blutverlust ist eine der häufigsten Komplikationen. Mittels verschiedenster Methoden und Techniken wird versucht den intraoperativen Blutverlust zu senken und so gering wie möglich zu halten. Eine exakte Aussage zum Blutverlust ist präoperativ gegenüber der Patientin nicht möglich. Eine zuverlässige intraoperative Reduktion des Blutverlustes wäre nicht nur eine große Unterstützung für den Operateur und wird die laparoskopische Myomenukleation vereinfachen und auch die intra- und postoperative Komplikationen und Kosten senken.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es retrospektiv folgende Daten von Patientinnen, die in der Charité wegen Uterus myomatosus operiert wurden, auf Patientinnenmerkmale, Operationsdaten sowie Zusatzmethoden wie angewandte medikamentöse und mechanische Methoden, die zur Blutstillung verwendet wurden, zu analysieren.

Außerdem sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Faktoren beeinflussen den intraoperativen Blutverlust?
2. Welche Antworten kann der Operateur der Patientin idealerweise präoperativ zum Blutverlust geben?
3. Gibt es bestimmte klinische Merkmale, bei denen eine Methode zur Reduktion des Blutverlustes sinnvoller wäre, um den Arbeitsflow für Operateure zu erleichtern?

2. Patientinnen und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die klinischen Daten von 328 Patientinnen erhoben. Im Zeitraum vom Januar 2011 bis Juli 2017 stellten sich die Patientinnen mit der Diagnose Uterus myomatosus an der Charité- Campus Mitte Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum zur laparoskopischen Myomenukleation vor.

Alle Patientinnen bei denen Myome per Laparoskopie, laparoskopische Myomenukleation mittels Roboter DaVinci System und Myomenukleationen, die per Laparoskopie bzw. DaVinci-Laparoskopie angefangen wurden und auf die Laparotomie aus bestimmten Gründen umgestiegen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

In diesem Patientinnenkollektiv von 328 Frauen wurden Patientinnen, bei denen in den Akten keine Angaben zur Myomgewicht oder Menge des Blutverlustes angegeben waren beziehungsweise in den Operationsberichten fehlten, nicht eingeschlossen. Anschließend wurden die im Krankenhausinformationssystem SAP angelegten Krankenakten der Patientinnen eingesehen und ausgewertet. In einer Excel-Tabelle erfolgte die Zusammenfassung aller benötigten Daten der Patientinnen pseudonymisiert.

Noch fehlende Angaben wurden zusätzlich aus stationären Krankenakten, die sich im Archiv des Krankenhauses und Altarchivs der Charité befanden, vervollständigt.

2.2 Auswertung der Krankenakten

Anhand der Krankenakten wurden folgende Daten für jede Patientin erhoben:

1. Patientinnendaten

Das Alter der Patientinnen ist in Jahren angegeben, die Körpergröße in Zentimeter, das Gewicht in Kilogramm und der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 .

2. Schwangerschaften und Kinderwunsch

Vorangegangene Schwangerschaften (Gravida), Geburten (Para), Geburtsmodus (Spontanpartus, Sectio, Abort) und Kinderwunsch wurden erhoben.

3. Präoperative Beschwerden

Präoperative Beschwerden, die die Notwendigkeit des operativen Eingriffs ausmachten, wie Unterbauchschmerzen, krampfartige, langanhaltende Regelschmerzen (Dysmenorrhö), verstärkte

Regelblutungen (Hypermenorrhöe), Druckgefühl, Wachstumstendenz, Schmerzen beim Verkehr (Dyspareunie), verlängerte Regelblutung (Menorrhagien), nicht zyklische Regelblutungen (Metrorrhagien), Pollakisurie als mögliche Folge der genitourinären Kompressionssyndrome, Harnverhalt, Obstipation als Folge der möglichen intestinalen Kompressionssyndrome und mehrfaches Wasserlassen während der Nacht (Nykturie) wurden erhoben.

4. Voroperationen am Uterus

Aus den Krankenakten wurden vorherige Operationen wie Küretagen, Konisationen, Hysteroskopien, bereits durchgeführte Laparoskopien, Laparotomien und Sectionen caesarea ermittelt.

5. Operationsbezogene Daten

Es wurden die Operationstechniken beschrieben. Folgende Verfahren wie Laparoskopie, Laparoskopie mittels Roboter DaVinci System, intraoperativer Umstieg von der Laparoskopie auf die Laparotomie und intraoperativer Umstieg von der DaVinci- Laparoskopie auf die Laparotomie wurden analysiert.

Der Zeitpunkt des Operationsbeginns wurde eingeteilt in folgende Zeiten des Beginns der Operation: vor 10 Uhr, zwischen 10 Uhr und 12 Uhr, zwischen 12 Uhr und 14 Uhr, zwischen 14 Uhr und 16 Uhr, zwischen 16 Uhr und 18 Uhr und nach 18 Uhr.

Die Dauer der Operation wurde in Minuten als Zahl angegeben.

Insgesamt gab es 26 Operateure*innen, die die laparoskopische Myomenukleation durchgeführt haben.

Aus den Operationsberichten oder Akten wurde ersichtlich, ob das Cavum uteri während der Operation eröffnet wurde.

Der intraoperative Blutverlust wurde in Milliliter erhoben. Für diese Ermittlung wurde die Menge des intraoperativen Blutverlustes vom Operateur abgeschätzt oder durch Messung des Volumens im Saugapparat und des Wiegens der Tupfer berechnet. Das konnte dem Operationsbericht entnommen werden.

Der Hämoglobinwert wurde als Zahl in g/dl notiert. Dabei unterschieden wir zwischen dem präoperativen, intraoperativen, postoperativen Hämoglobinwert und dem Hämoglobinwert zwischen dem 1. und 3. postoperativen Tag, sowie dem Hämoglobinwert bei Entlassung.

Bluttransfusionen wurden erhoben, ebenso der Zeitpunkt der Transfusion wie intraoperativ, am Operationstag, ab dem 1. postoperativen Tag und ab dem 2. postoperativen Tag.

Die Anzahl der intra- und postoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), des intra- und postoperativ transfundierten fresh frozen Plasmas (FFP), des intra- und postoperativ transfundierten

Fibrinogens wurde aus den Krankenakten übernommen.

Es wurde die intra- und postoperative Substitution von Antithrombin III, intravenöse Substitution von Eisen (III)-natrium-D-gluconat-hydroxid-oxid-Komplex (Ferlecit®) und postoperative Gabe oder poststationäre Empfehlung von Eisen(II)-Ion (ferro sanol®) per os aus den Krankenakten oder Entlassungsbriefen erhoben.

6. Myomcharakteristika

Es wurden die Anzahl, die Lokalisation und die Lage der entfernten Myome dokumentiert.

Das Gesamtgewicht der entfernten Myome ist dem Operationsbericht entnommen, es ist direkt im Operationsraum gewogen und in Gramm angegeben.

Bei der Entfernung von mehreren Myomen wurden die Daten zum dominanten Myom erhoben. Auch die Größe des dominanten Myoms war in den Operationsprotokollen enthalten, direkt im Operationsraum gemessen und die Länge in Zentimetern erfasst. Als ein dominantes Myom wurde das größte entfernte Myom definiert. Folgende Lokalisation des dominanten Myoms wurde aus den Akten festgehalten: intramural, subserös, submukös, intramural-subserös, gestielt, subserös-gestielt und breitbasig aufsitzend. Als Lage des dominanten Myoms konnten folgende Lagen definiert werden: Vorderwand, Hinterwand, Fundus, Seitenwand links, Seitenwand rechts, Zervix, intracavitär, intraligamentär links und intraligamentär rechts.

Beim Vorhandensein von mehreren entfernten Myomen wurden die Daten zum zweitgrößten Myom aus der Akte oder aus dem Operationsbericht erhoben. Die Größe des zweitgrößten Myoms ist in Zentimetern angegeben. Aus den Akten beziehungsweise Operationsberichten konnten Lokalisationen des zweitgrößten Myoms wie intramural, subserös, submukös, intramural-subserös, gestielt, subserös-gestielt und breitbasig aufsitzend beschrieben werden. Folgende Lagen des zweitgrößten Myoms wie Vorderwand, Hinterwand, Fundus, Seitenwand links, Seitenwand rechts, Zervix, intracavitär, intraligamentär links und intraligamentär rechts konnten dokumentiert werden.

7. Methoden der Blutstillung

Die Unterspritzung mit Xylonest® 0,5% wurde standardmäßig intraoperativ in Kombination mit Adrenalin subcapsulär durchgeführt. Die Applikation erfolgte immer am Anfang der Operation, unmittelbar bevor die Myomkapsel eröffnet wurde. In einzelnen Fällen wurde die Unterspritzung von Xylonest® intraoperativ wiederholt. Die Menge von Xylonest® wurde in Millilitern dokumentiert.

Die Menge des intravenös verabreichten Oxytocins wurde in IE (Internationale Einheit) dokumentiert, wobei als ein Mal eine Gabe von einer Ampulle mit 3IE Oxytocin definiert wurde.

Die intravenöse Gabe von Tranexamsäure erfolgte intraoperativ in den meisten Fällen intravenös

per Perfusor mit der Laufgeschwindigkeit von 10 mg/kg KG/ Stunde durch die Anästhesie nach Konsens mit dem Operateur. Die Applikation von Tranexamsäure wurde erfasst.

Bei dem transienten Clipping der Aa. uterinae wurde zunächst das Retroperitoneum eröffnet. Der Ureter wurde an seiner Überkreuzung der Vasa iliaca communis identifiziert, die A. iliaca interna identifiziert und bis zum Abgang von A. uterina freigelegt und dann mit einem Yasargil Gefäßclip geclippt. Kontralateral wurde identisch vorgegangen. Am Ende der Operation wurden beide Clips entfernt. Dokumentiert wurden das Clipping der Aa. uterinae und die Dauer in Minuten getrennt nach der Clippzeit der rechten und der linken Arterie uterine.

Es wurde das intraoperative Einlegen eines resorbierbaren Hämostatikums TABOTAMP® der Firma Johnson & Johnson Medical GmbH- Ethicon Biosurgery erfasst, falls die Anwendung von TABOTAMP® intraoperativ erfolgte. Es wurde genau zugeschnitten auf die Wundoberfläche appliziert.

Das Einlegen eines resorbierbaren kollagenbasierten Hämostatikums HEMOPATCH von der Firma Baxter erfolgte direkt auf die blutende Oberfläche oder die Gewebeläsion.

2.3 Statistische Datenauswertung

Für die Auswertung erfolgte die Dokumentation aller Daten mittels Microsoft Excel 2010 pseudonymisiert. Zur Rückverfolgung von Falldaten sind Operations- sowie Geburtsdatum in die Tabelle übernommen.

Die statistische Auswertung betreute Frau Dr. phil. Ulrike Grittner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Berlin.

Anschließend wurden die Daten von Excel auf SPSS übertragen und mit der Statistiksoftware IBM© SPSS© Statistics, Version 24, © Copyright 1989, 2016 SPSS Inc., an IBM Company erfasst, codiert und ausgewertet.

Die Auswertung der Daten erfolgte als eine explorative Datenanalyse, wobei die Ergebnisse auf eine Nachkommastelle gerundet wurden. Um die Häufigkeiten darzustellen, wurden für die metrischen Variablen Mittelwert, Median, Standardabweichung und die 25. und 75. Perzentile bestimmt. In den meisten Fällen wurde Median und Interquartilbereich (IQB, 25.-75. Perzentile) betrachtet, um eine Fehldarstellung der Ergebnisse möglichst zu vermeiden.

Zur Anwendung und für die Gruppenvergleiche kamen die folgenden statistischen Verfahren zum Einsatz:

Der Mann-Whittney-U-Test wurde zur Feststellung von Unterschieden in zwei unabhängigen Stichproben durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit ist dieser Test verwendet, um zum Beispiel den Blutverlust bei Anwendung von Oxytocin zu den Fällen ohne Unterspritzung von Oxytocin zu

vergleichen. Um die Unterscheidung von mehreren unabhängigen Stichproben zu prüfen, wurde der Kruskal- Wallis- Test verwendet.

Mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde nach Zusammenhängen zwischen den unterschiedlichen Parametern gesucht, falls die Voraussetzung einer bivariaten Normalverteilung nicht gegeben war, aber die metrischen Variablen vorlagen und ein statistischer Signifikanztest durchgeführt werden sollte. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von p (2-seitig) $\leq 0,05$ für die statistischen Tests wurde als signifikant angesehen.

Mittels Streudiagrammen und Boxplots (Box-Whisker-Plots) wurden die grafischen Darstellungen der Ergebnisse beziehungsweise der Korrelationen der verschiedenen Werte dargestellt.

Die Einflussfaktoren wie die Operationsdauer, Anzahl und Gewicht der entfernten Myome, die Blutverlust und Methoden der Blutstillung beeinflussen, wurden mittels zwei multipler linearer Regressionsmodelle gerechnet. Das Bestimmtheitsmaß R^2 (korrigiertes R^2) wurde herangezogen, um das Gütemaß der linearen Regression zu bestimmen. Bei allen Regressionsmodellen handelt es sich um Modelle mittlerer Güte, da das Bestimmtheitsmaß der Modelle (korrigiertes R^2) zwischen 0,13 und 0,26 liegt. Folgende Variablen wie Blutverlust, Gewicht der Myome und die Anzahl der Myome wurden aufgrund der schiefen Verteilung (Schleife $>1,5$) vor den Analysen logarithmiert. Dafür wurde der natürliche Logarithmus verwendet. Um die Prognosebeiträge der einzelnen unabhängigen Variablen miteinander zu vergleichen, wurde der Regressionskoeffizient β bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs: Allgemeine Daten, präoperative Beschwerden, Kinderwunsch, Voroperationen am Uterus

In die Auswertung wurden insgesamt 328 Patientinnen mit Uterusmyomen eingeschlossen. Sie wurden im Zeitraum vom Januar 2011 bis Juli 2017 an der Charité-Campus Mitte Klinik für Gynäkologie laparoskopisch operiert. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 37 Jahren (SD=6; 21-52 Jahre).

Es wurden zahlreiche Symptome erfasst, siehe Tabelle 1.

Am häufigsten gaben Patientinnen (n=108; 32,9% der Fälle) eine Hypermenorrhoe an, gefolgt von Unterbauchschmerzen bei 75 Patientinnen (22,9% des Gesamtkollektivs). 72 Patientinnen (22%) führten Dysmenorrhoe an. Andere Beschwerden, wie Druckgefühl im Unterbauch (n=30; 9,1%), Dyspareunie (n=12; 3,7%), Pollakisurie (n=12; 3,7%), Meno- und Metrorrhagia (n=15; 4,6%) kamen deutlich seltener vor. Akute und sehr ausgeprägte Beschwerden, wie Harnverhalt und Obstipation, die eine Operation notwendig machten, kamen in nur 3 Fällen vor. Knapp ein Drittel der Patientinnen (n=105; 32%) gaben mehrere Beschwerden gleichzeitig. Bei 65 Patientinnen (19,8%) war die Myomoperation wegen der Wachstumstendenz der Myome angesetzt. Bei 21 Patientinnen besteht die Wachstumstendenz als alleinige Indikation für eine Operation.

Präoperative Beschwerden	Alle n= 328 (%)	mit Kinderwunsch n= 266 (%)	ohne Kinderwunsch n= 22 (%)	Ohne Angaben zum Kinderwunsch n= 40 (%)
Hypermenorrhoe	108 (32,9%)	79 (29,7%)	10 (45,5%)	19 (47,5%)
Dysmenorrhoe	72 (22%)	53 (19,9%)	9 (40,9%)	10 (25%)
Unterbauchschmerzen	75 (22,9%)	56 (21,1%)	5 (22,7%)	14 (35%)
Druckgefühl	30 (9,1%)	22 (8,3%)	3 (13,6%)	5 (12,5%)
Wachstumstendenz	65 (19,8%)	43 (16,2%)	13 (59,1%)	9 (22,5%)
Dyspareunie	12 (3,7%)	10 (3,8%)	0	2 (5%)
Menorrhagie	6 (1,8%)	5 (1,9%)	1 (4,5%)	0
Metromenorrhagie	9 (2,7%)	7 (2,6%)	0	2 (5%)
Pollakisurie	12 (3,7%)	10 (3,8%)	1 (4,5%)	1 (2,5%)
Harnverhalt	2 (0,6%)	2 (0,8%)	0	0
Obstipation	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0
Kombination von anderen Beschwerden	14 (4,3%)	12 (4,5%)	0	2 (5%)

Tab. 1: Häufigkeit der präoperativen Beschwerden bei Patientinnen, auch in Bezug zum Kinderwunsch

In Abbildung 3 ist die Verteilung des Kinderwunsches der Patientinnen dargestellt. Bei 40 Patientinnen (12,2% vom Gesamtkollektiv) gab es keine eindeutige Meinung der Patientinnen und / oder eindeutig dokumentierte Daten zum Kinderwunsch. 266 Patientinnen (81,1%) gaben bei der Aufnahme einen aktuellen bzw. prospektiven Kinderwunsch an und 22 Patientinnen (6,7%) hatten

keinen Kinderwunsch und wurden aufgrund von präoperativen Beschwerden beziehungsweise Wachstumstendenz der Myome operiert.

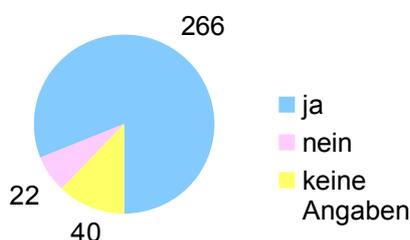


Abb. 3: Verteilung des Kinderwunsches bei den operierten Patientinnen (in Absolutzahlen der Patientinnen)

168 Patientinnen (51,2% des Gesamtkollektivs) hatten Voroperationen an der Gebärmutter. Siehe Abbildung 4.

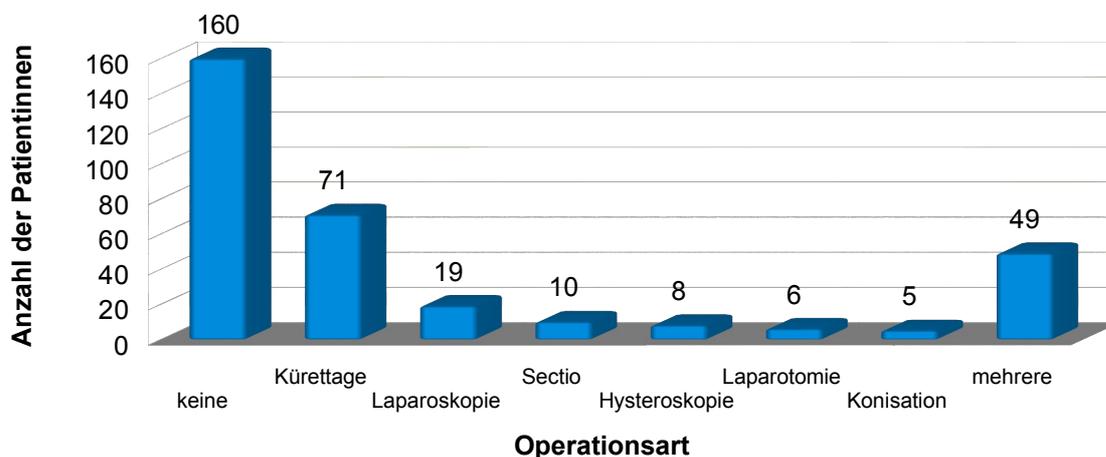


Abb. 4 : Anzahl der Patientinnen mit verschiedenen Voroperationen in Anamnese

3.2 Charakteristika der durchgeführten Operationen

Bei 311 von 328 operierten Patientinnen (94,8% des Gesamtkollektivs) wurde eine laparoskopische Myomenukleation durchgeführt. Bei 10 Patientinnen (3%) davon war es eine assistierte Laparoskopie mittels eines Roboters daVinci Systems. In sieben Fällen erfolgte ein Wechsel zur Laparotomie, davon ein Mal (0,3%) während der Operation, die primär mit dem Roboter daVinci System begonnen wurde und sechsmal (1,8%) bei einem primär laparoskopisch begonnenen Eingriff.

Die mittlere Operationsdauer lag bei 155 Minuten (SD=76, minimal 37 Min., maximal 467 Min.).

3.3 Charakteristika der entfernten Myome

3.3.1 Anzahl der entfernten Myome

Die Anzahl der entfernten Myome variierte zwischen einem und 21 Myomen (Mittelwert = 3,1 Myome). Bei 127 Patientinnen (38,7%) wurde ein Myom entfernt, bei 59 Patientinnen (18,0%) zwei Myome, bei 43 Patientinnen (13,1%) drei Myome, bei 30 Patientinnen (9,1%) vier Myome und bei 69 Patientinnen (20,9%) fünf oder mehr Myome (Tabelle 2).

Anzahl der Myome	Gesamt Anzahl n (%)
1	127 (38,7%)
2	59 (18%)
3	43 (13,1%)
4	30 (9,1%)
5	26 (7,9%)
6	13 (4%)
7	10 (3%)
8	6 (1,8%)
9	4 (1,2%)
10	3 (0,9%)
12	3 (0,9%)
15	1 (0,3%)
21	3 (0,9%)
Gesamt	328 (100%)

Tab. 2: Anzahl der entfernten Myome (n= 328)

3.3.2 Größe der entfernten Myome und des dominanten Myoms

Die Größe des entfernten dominanten Myoms variierte zwischen einem und 27 cm und der Mittelwert betrug 6,2 cm. Beim dominanten Myom fehlten in 5 Fällen (1,5%) die Angaben über die Größe der entfernten Myome.

Fast in der Hälfte der Fälle (n=161; 49,1%) war das dominante Myom ≤ 5 cm. Die Aufteilung der Größen des Myoms ist in der Tabelle 3 dargestellt. Grafisch ist die Häufigkeit je nach Größe der entfernten dominanten Myome in der Abbildung 5 zu sehen.

Gruppen der Patientinnen je nach Größe des entfernten dominanten Myoms	Größe des entfernten dominanten Myoms (cm)	Anzahl der Patientinnen (%)
≤5cm (n=161)	≤ 1cm	3 (0,9%)
	> 1 – ≤ 2 cm	15 (4,6%)
	> 2 – ≤ 3 cm	24 (7,3%)
	> 3 – ≤ 4 cm	58 (17,7%)
	> 4 – ≤ 5 cm	61 (18,6%)
5 – 10 cm (n=138)	> 5 – ≤ 6 cm	53 (16,2%)
	> 6 – ≤ 7 cm	35 (10,7%)
	> 7 – ≤ 8 cm	22 (6,7%)
	> 8 – ≤ 9 cm	9 (2,7%)
	> 9 – ≤ 10 cm	19 (5,8%)
> 10 cm (n=24)		24 (7,3%)
keine Angaben		5 (1,5%)
Gesamt		328 (100%)

Tab. 3: Häufigkeit der entfernten dominanten Myome je nach Größe

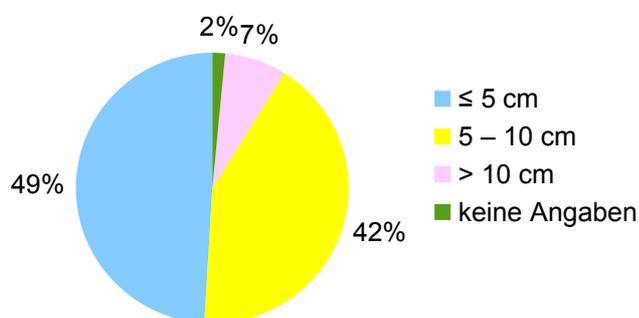


Abb. 5: Größe des dominanten Myoms

3.3.3 Lokalisation der entfernten Myome

Bei dem größten Teil der Patientinnen und zwar in 145 Fällen (44,2% des Gesamtkollektivs) stellte sich ein intramurales Myom heraus, in 47 Fällen (14,3%) zwei intramurale Myome, in 22 Fällen (6,7%) drei intramurale Myome und in 29 Fällen (8,8%) wurden mehr als drei intramurale Myome bei einer Operation entfernt. 60 Fälle (18,3% des Gesamtkollektivs) betrafen ein subseröses Myom. Zwei subseröse Myome wurden in 44 Fällen (13,4%), drei in 27 Fällen (8,2%) und in 25 Fällen (7,6%) vier oder sogar mehr subseröse Myome entfernt. In 19 Fällen (5,8%) war es nicht möglich, genauere Angaben zur Lokalisation der Myome in den Akten zu finden. Für eine bessere Übersicht sind diese Daten in Tabelle 4 dargestellt.

In der Tabelle 5 ist die Übersicht der Lokalisation des dominanten und zweitgrößten Myoms dargestellt.

Anzahl der Myome n	Intramurale Lokalisation der Myome n (%)	Subseröse Lokalisation der Myome n (%)
0	66 (20,1%)	153 (46,6%)
1	145 (44,2%)	60 (18,3%)
2	47(14,3%)	44 (13,4%)
3	22 (6,7%)	27 (8,2%)
4	15 (4,6%)	13 (4,0%)
5	9 (2,7%)	4 (1,2%)
6	3 (0,9%)	1 (0,3%)
7	0	5 (1,5%)
8	1 (0,3%)	1 (0,3%)
15	0	1 (0,3%)
20	1 (0,3%)	0
keine genauen Angaben	19 (5,8%)	19 (5,8%)
Gesamt	328 (100%)	328 (100%)

Tab. 4: Anzahl der entfernten Myome je nach Lokalisation

Lokalisation der Myome	Dominantes Myom n (%)	Zweitgrößtes Myom n (%)
intramural	218 (69,6%)	92 (48,7%)
subserös	67 (21,4%)	81 (42,9%)
submukös	2 (0,6%)	1 (0,5%)
intramural subserös	1 (0,3%)	3 (1,6%)
gestielt	21 (6,7%)	11 (5,8%)
subserös gestielt	2 (0,6%)	1 (0,5%)
breitbasig gestielt	2 (0,6%)	0
Gesamt	313 (100%)	189 (100%)

Tab. 5: Lokalisation des dominanten und zweitgrößten Myoms

3.3.4 Lage der entfernten Myome

Die entfernten Myome wurden auch bezüglich der Lage in der Gebärmutter charakterisiert.

Die entfernten dominanten Myome befanden sich bei 110 Patientinnen (34,3 % des Gesamtkollektivs) an der Hinterwand und bei 108 Patientinnen (33,6%) an der Vorderwand, gefolgt von der Lokalisation im Fundusbereich (n=81; 25,2%) und in anderen Lagen in 22 Fällen (6,9%). In sieben Fällen waren die Angaben über das dominante Myom nicht vorhanden. Die Übersicht über die Lage des dominanten und zweitgrößten Myoms sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Lage der Myome	Dominantes Myom n (%)	Zweitgrößtes Myom n (%)
Vorderwand	108 (33,6%)	63 (32,6%)
Hinterwand	110 (34,3%)	77 (39,9%)
Fundus	81 (25,2%)	36 (18,7%)
Seitenwand links	7 (2,2%)	8 (4,1%)
Seitenwand rechts	6 (1,9%)	7 (3,6%)
Cervix	1 (0,3%)	1 (0,5%)
Intracavitär	1 (0,3%)	0
Intraligamentär links	4 (1,2%)	1 (0,5%)
Intraligamentär rechts	3 (0,9%)	0
Gesamt	321 (100%)	193 (100%)

Tab. 6: Lage des dominanten und zweitgrößten Myoms

3.3.5 Gewicht der entfernten Myome

Das Gewicht der entfernten Myome variierte zwischen zwei g und 3800 g. Das mittlere Gewicht der entfernten Myome betrug 167 g. In sechs Fällen (1,7% des Gesamtkollektivs) fehlten die genauen Daten über das Gewicht der entfernten Myome in den Akten. In Abbildung 6 ist die prozentuale Verteilung des Gewichtes der entfernten Myome dargestellt.

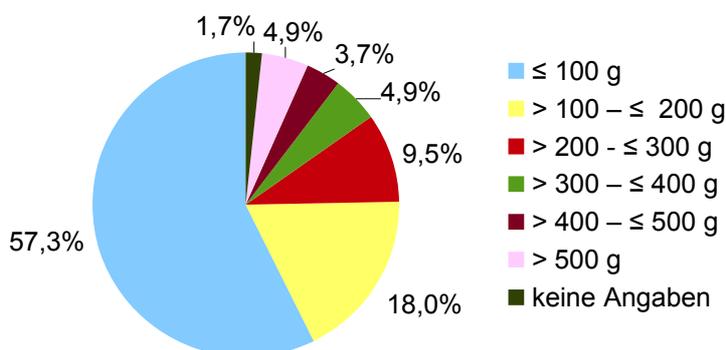


Abb. 6: Verteilung des Gewichtes der entfernten Myome

3.4 Charakteristika der Operateure*innen

Im Zeitraum zwischen Januar 2011 und Juli 2017 führten in der Klinik insgesamt 26 unterschiedliche Operateure laparoskopische Myomenukleationen durch. Falls die Operation nicht komplett von einem Oberarzt/ einer Oberärztin durchgeführt wurde, supervidierte der Oberarzt/ die Oberärztin die Operationen und assistierte den Assistenzärzten*innen bei bestimmten Operationsschritten. Es gab sieben von 26 Operateuren*innen, die jeweils nur eine laparoskopische Myomenukleation in dem analysierten Zeitraum durchführten. Als Operateure*innen mit mittlerer Erfahrung mit laparoskopischer Myomenukleation konnten wir 13 von 26 Ärzten*innen einstufen, diese führten mehr als zwei, aber weniger als 10 Operationen durch. Als hocherfahrene Operateure*innen wurden Ärzte bezeichnet, die zehn und mehr laparoskopische Eingriffe

absolvierten. Wir konnten sechs solcher Operateure*innen identifizieren. Die Anzahl der durchgeführten Operationen je nach Operateur ist in der Tabelle 7 dargestellt. Dieser Tabelle konnte man zusammenfassend entnehmen, dass 256 Operationen (78%) durch hocherfahrene Operateure erfolgten. Die Operateure mit mittlerer Erfahrung führten 65 Operationen (19,8% aller Eingriffe) durch und in 7 Fällen (2,2%) waren die Anfänger als Hauptoperateure eingetragen (Abbildung 7).

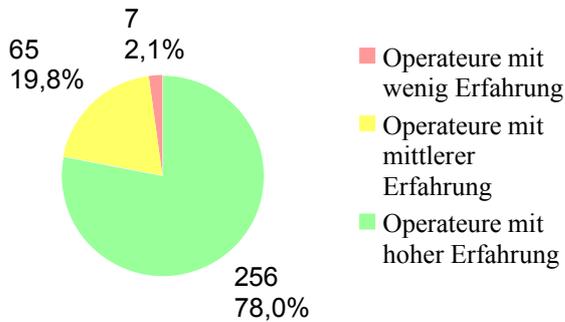


Abb. 7: Anzahl der durchgeführten Operationen durch Operateure

Operateur*in	Anzahl der durchgeführten Operationen (%)	Erfahrungsniveau
1	89 (27,1%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
5	50 (15,2%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
3	42 (12,8%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
2	38 (11,6%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
4	27 (8,2%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
24	10 (3,0%)	Operateure mit hoher Erfahrung (≥10 Operationen)
22	9 (2,7%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
23	8 (2,4%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
10	7 (2,1%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
12	7 (2,1%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
21	7 (2,1%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
8	5 (1,5%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
19	5 (1,5%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
14	4 (1,2%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
15	4 (1,2%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
16	3 (0,9%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
6	2 (0,6%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
11	2 (0,6%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
18	2 (0,6%)	Operateure mit mittlerer Erfahrung (≥2 und <10 Operationen)
7	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
9	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
13	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
17	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
20	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
25	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)
26	1 (0,3%)	Operateure mit wenig Erfahrung (eine Operation)

Tab. 7: Anzahl der durchgeführten Operationen durch Operateure

3.5 Operationsdauer in Bezug auf die Anzahl der entfernten Myome, die Größe, die Lokalisation und die Lage des dominanten Myoms und das Gewicht der entfernten Myome

Als Operationsdauer werteten wir die dokumentierte Schnitt- Naht- Zeit jeder Operation aus. Das heißt, gezählt wurde nicht nur die alleinige Enukleation, sondern auch die Rekonstruktion der Uteruswand und das anschließende Morcellement des Myoms. Wie zu erwarten korrelierte die Operationsdauer mit der Anzahl der entfernten Myome, der Größe des dominanten Myoms und dem Gewicht der entfernten Myome.

Die Operationsdauer, bei der nur ein Myom enukleiert wurde, lag im Median bei 121 Min. (IQB: 82-170 Min.). Falls zwei bis fünf Myome bei einer Patientin enukleiert wurden, dauerte die Operation im Median 141 Min. (IQB: 115-186 Min.) und bei mehr als fünf enukleierten Myomen im Median 200 Min. (IQB: 132-237 Min.). Die Dauer der Operationen je nach Anzahl der entfernten Myome ist in der Abbildung 8 zu sehen. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Myome und der Operationsdauer war schwach (Spearman-Rho: 0,278, $p < 0,001$).

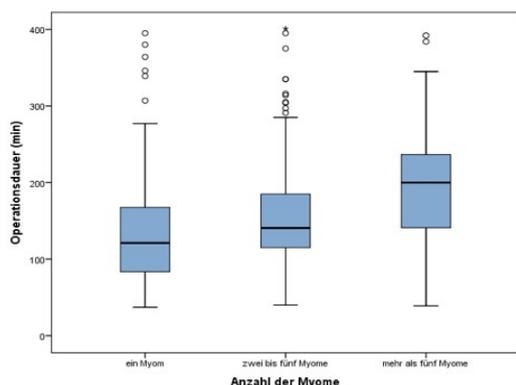


Abb. 8: Boxplot der Operationsdauer in Bezug auf die Anzahl der Myome

Die Operationsdauer betrug bei Myomen ≤ 5 cm im Median 123 Min. (IQB: 92-153 Min.), zwischen 5- 10 cm im Median 151 Min. (IQB: 120-200 Min.) und bei Myomen größer als 10 cm im Median 237 Min. (IQB: 196-359 Min.).

Zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Operationsdauer und der Größe des dominanten Myoms diente ein Streudiagramm in der Abbildung 9 (Spearman-Rho: 0,402, $p < 0,001$).

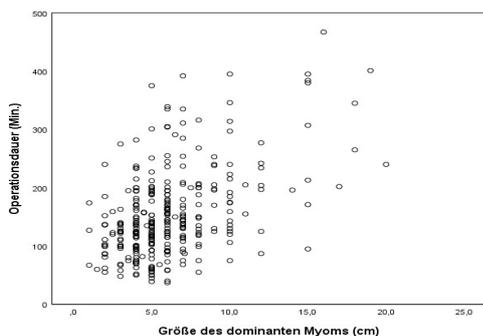


Abb. 9: Streudiagramm der Operationsdauer in Bezug auf die Größe des dominanten Myoms

Die Operationsdauer betrug bei Myomen unter 100 g im Median 123 Min. (IQB: 91-151 Min.), zwischen 100 g und 500 g im Median 175 Min. (IQB: 132-234 Min.) und bei Myomen schwerer als 500 g im Median 239 Min. (IQB: 198-376 Min.).

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zeigte mit 0,551 einen Zusammenhang zwischen dem Gewicht der entfernten Myome und der Operationsdauer ($p < 0,001$). Zur Darstellung des Zusammenhanges diente ein Streudiagramm in der Abbildung 10.

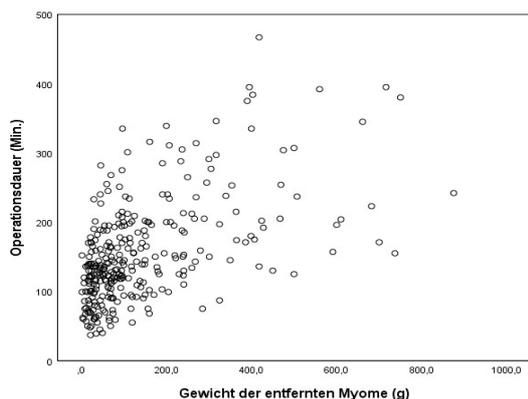


Abb. 10: Streudiagramm der Operationsdauer in Bezug auf das Gewicht der entfernten Myome

3.6 Auswertung des Blutverlustes während der Operation

Bei 322 Patientinnen (98,2% des Gesamtkollektivs) gab es Angaben zum intraoperativen Blutverlust. Nur bei 6 Patientinnen (1,8%) fehlten dazu genau formulierte und in Milliliter dokumentierte Daten, diese Frauen sind in den weiteren Analysen nicht mehr enthalten.

Der mittlere intraoperative Blutverlust betrug 194 ml (SD=95) bei der kleinsten Blutungsmenge von fünf ml und der größten von 2100 ml. Bei 126 Patientinnen (38,4%) lag der Blutverlust bei ≤ 100 ml. In fast jeder vierten Operation ($n=80$; 24,4% des Gesamtkollektivs) waren Blutverluste zwischen 100- 200 ml zu verzeichnen. Bei jeder weiteren vierten Patientin ermittelte man den Verlust zwischen 200- 500 ml ($n=83$; 25,3%) und bei neun Patientinnen (2,7%) war dieser ≥ 1000 ml. Der intraoperative Blutverlust wurde in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Blutverlust (ml)	<50	≥50- <100	≥100- <200	≥200- <300	≥300- <400	≥400- <500	≥500- <1000	≥1000	keine Daten	Gesamt
Anzahl von Patientinnen n (%)	57 (17,4%)	69 (21%)	80 (24,4%)	43 (13,1%)	23 (7%)	17 (5,2%)	24 (7,3%)	9 (2,7%)	6 (1,8%)	328 (100%)

Tab. 8: Intraoperativer Blutverlust bei der laparoskopischen Myomenukleation

3.7 Auswertung der Hämoglobinwerte im perioperativen Verlauf

Um die Veränderungen des perioperativen Hämoglobinwertes besser nachzuverfolgen, erfolgte die Auswertung der Hämoglobinwertveränderungen zwischen dem Hämoglobinwert, der präoperativ, intraoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung gemessen wurde. In der Tabelle 9 sind die Hämoglobinwerte im perioperativen Verlauf dargestellt.

Hämoglobinwerte (g/dl)	Anzahl (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Präoperativ	314	7,4	16,1	12,8	1,5
Intraoperativ	38	5,8	13,5	9,8	2
am 1. postoperativen Tag	178	5,8	14,4	10,8	1,8
zum Zeitpunkt der Entlassung	17	7,2	13,2	9,5	1,9

Tab. 9: Übersichtstabelle von Hämoglobinwerten im perioperativen Verlauf einer laparoskopischer Myomenukleation

Der Hämoglobinwertunterschied zwischen den präoperativen und am ersten postoperativen Tag gemessenen Werten wurde in 163 Fällen eruiert. Der Mittelwert des Hämoglobinwertabfalls 2,1 g/dl (SD=1,2) ergab sich aus dem minimalen Wert von 0,1 g/dl und dem maximalen 6,2 g/dl. Es bestand ein moderater Zusammenhang mit dem intraoperativen Blutverlust (Spearman-Rho: 0,415, $p < 0,001$).

3.8 Auswertung der durchgeführten Bluttransfusionen und Eisensubstitution im perioperativen Verlauf

Nur fünf Patientinnen (1,5% des Gesamtkollektivs) erhielten eine Bluttransfusion, davon zwei Patientinnen (0,6%) intraoperativ und eine am Operationstag auf der Station, eine weitere am ersten postoperativen Tag und noch eine Patientin ab dem zweiten postoperativen Tag.

In der Tabelle 10 sind die Daten der perioperativ durchgeführten Transfusionen von Blutprodukten bei den fünf Patientinnen zusammengefasst.

Patientin	Zeitpunkt der Transfusion	Anzahl der transfundierten				Hämoglobin (g/dl)		Blutverlust (ml)	Myom	
		EK's	FFP's	ATIII	Fibrinogen	präoperativ	postoperativ		Anzahl (n)	Gewicht (g)
1	intraoperativ	16	16	1	5	12,9	5,9	2100	1	317
2	1. post-OP Tag	4	0	0	0	8,6	5,8	250	1	467
3	OP-Tag	2	0	0	0	7,4	5,8	1100	1	56
4	Ab 2. OP-Tag	2	0	0	0	8,9	5,8	900	4	600
5	intraoperativ	1	0	0	0	13,5	9,7	1000	2	3800

Tab. 10: Charakteristika der Fälle einer perioperativen Bluttransfusion bei laparoskopischer Myomenukleation

Postoperativ erhielten 21 Patientinnen (6,4% des Gesamtkollektivs) eine intravenöse Gabe von Eisen (III)-natrium-D-gluconat-hydroxid-oxid-Komplex (Ferrlecit®).

Die Einnahme von Eisen(II)-Ion per os wurde bei 42 Patientinnen (12,8% des Gesamtkollektivs) empfohlen. Bei 17 Patientinnen (5,2% des Gesamtkollektivs) ist bereits stationär mit der intravenösen Substitution von Ferrlecit® begonnen worden, die dann per os fortgeführt wurde.

3.9 Charakteristika der angewandten Methoden für Blutstillung bzw. Blutverlustreduktionsmethoden während der Operation

Bei 259 Patientinnen wurden insgesamt 23 unterschiedliche Variationen der Methoden zur Blutstillung durchgeführt. Bei 69 Patientinnen entfielen Methoden zur Blutverlustreduktion (Abb. 11). Unterschiedliche Kombinationen sind in der Tabelle 11 zusammengefasst.

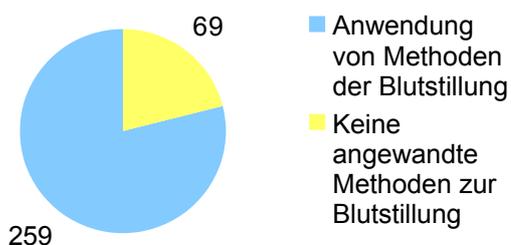


Abb. 11 11: Anwendung der Methoden der Blutstillung (in Absolutzahlen der Patientinnen)

In der Gruppe der Patientinnen, die keine Methoden der Blutstillung (n=69) erhielten, lag der Blutverlust im Median bei 50 ml (IQB: 30-150 ml), die Anzahl der entfernten Myome im Median bei zwei Myomen (IQB: 1-5 Myome), die Größe des dominanten Myoms im Median bei fünf cm (IQB: 4-6 cm), das Gewicht der entfernten Myome im Median bei 52 g (IQB: 28-109 g) sowie die Operationsdauer im Median bei 106 min (IQB: 74-143 min). 57,4% der Myome lagen intramural, 29,4% subserös und 8,8% waren gestielte Myome. An der Hinterwand befanden sich 35,3% der Myome, gefolgt von der Vorderwandwandlage (33,8%) und Funduslage (19,1%).

Bei den Patientinnen, die Methoden der Blutstillung (n=259) erhielten, lag der Blutverlust im

Median bei 150 ml (IQB: 50-300 ml), die Anzahl der entfernten Myome im Median bei zwei Myomen (IQB: 1-4 Myome), die Größe des dominanten Myoms im Median bei sechs cm (IQB: 4-8 cm), das Gewicht der entfernten Myome im Median bei 96 g (IQB: 45-224 g) und die Operationsdauer im Median bei 145 min (IQB: 115-200 min). 72,5% der Myome lagen intramural, 19% subserös und 6% waren gestielte Myome. An der Hinterwand befanden sich 33,2% der Myome, gefolgt von der Vorderwandwandlage (32,8%) und Funduslage (26,3%).

Den meisten Patientinnen (n=190) wurde 20 ml Xylonest® verabreicht. Bei 238 Patientinnen wurde intraoperativ Xylonest® in achtzehn unterschiedlichen Kombinationen mit Oxytocin, Tranexamsäure, Aa. uterinae Clipping, TABOTAMP® und HEMOPATCH angewandt, wobei in vier Fällen keine Angaben zum Blutverlust notiert waren. Bei 155 Patientinnen wurde ausschließlich Xylonest® als einzige intraoperative Methode der Blutreduktion gebraucht.

Oxytocin wurde auf die Anforderung oder Bitte des Operateurs durch den Anästhesisten direkt unverdünnt intravenös als eine Bolusgabe bei 15 Patientinnen gegeben. Oxytocin wurde in sechs unterschiedlichen Kombinationen mit Xylonest®, Tranexamsäure, Aa. uterinae Clipping, TABOTAMP® und HEMOPATCH angewandt. Nur bei zwei Patientinnen wurde Oxytocin intraoperativ als alleinige Methode der Blutreduktion intravenös gegeben.

Tranexamsäure wurde intraoperativ intravenös durch die Anästhesie nach Konsens zwischen dem Operateur und dem Anästhesisten in neun unterschiedlichen Kombinationen mit Xylonest®, Oxytocin, Aa. uterinae Clipping, TABOTAMP® und HEMOPATCH bei 17 Patientinnen verabreicht.

Insgesamt wurde bei 51 Patientinnen ein transientes Clipping der Aa. uterinae beidseitig in neun unterschiedlichen Kombinationen mit allen anderen Blutstillungsmethoden wie mit Xylonest®, Oxytocin, Tranexamsäure, TABOTAMP® und HEMOPATCH gegeben und nur bei acht Patientinnen wurde ausschließlich Clipping der Aa. uterinae durchgeführt.

Bei 47 Patientinnen wurde intraoperativ TABOTAMP® in 11 unterschiedlichen Kombinationen mit Xylonest®, Oxytocin, Tranexamsäure, Aa. uterinae Clipping und HEMOPATCH verwandt und nur bei neun Patientinnen wurde ausschließlich TABOTAMP® lokal angewandt.

Bei 13 Patientinnen wurde HEMOPATCH in fünf unterschiedlichen Kombinationen mit Xylonest®, Oxytocin, Tranexamsäure, Aa. uterinae Clipping und TABOTAMP® lokal angewendet.

Die Operationsdauer spielte bei der Anwendung von Methoden keine Rolle. Die Verwendung der Tranexamsäure kam erst bei Operateuren mit mittlerer Erfahrung, die mehr als fünf solcher Eingriffe durchführten, zum Einsatz.

Methoden der Blutstillung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Xylonest®	155	47,3
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping	28	8,5
Xylonest® + TABOTAMP®	19	5,8
TABOTAMP®	9	2,7
Aa. uterinae Clipping	8	2,4
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + TABOTAMP®	6	1,8
Xylonest® + HEMOPATCH	6	1,8
Xylonest® + Oxytocin + Tranexamsäure	5	1,5
Xylonest® + Oxytocin	2	0,6
Xylonest® + Tranexamsäure	2	0,6
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Oxytocin + TABOTAMP®	2	0,6
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Tranexamsäure	2	0,6
Xylonest® + Oxytocin + Tranexamsäure + TABOTAMP®	2	0,6
Xylonest® + Tranexamsäure + TABOTAMP® + HEMOPATCH	2	0,6
Xylonest® + TABOTAMP® + HEMOPATCH	2	0,6
Oxytocin	2	0,6
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Oxytocin + Tranexamsäure + HEMOPATCH	1	0,3
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Oxytocin	1	0,3
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Tranexamsäure + TABOTAMP® + HEMOPATCH	1	0,3
Xylonest® + Aa. uterinae Clipping + Tranexamsäure + TABOTAMP®	1	0,3
Aa. uterinae Clipping + TABOTAMP®	1	0,3
Xylonest® + Tranexamsäure + TABOTAMP®	1	0,3
Tabotamp + HEMOPATCH	1	0,3
keine Blutstillungsmethoden angewendet	69	21

Tab. 11: Übersichtstabelle der angewandten Kombinationen von Methoden der Blutstillung

3.10 Auswertung des Einflusses von verschiedenen Faktoren auf den Blutverlust

3.10.1 Blutverlust in Bezug auf vorherige Operationen an der Gebärmutter

Insgesamt waren 168 Patientinnen an der Gebärmutter bereits operiert. Der intraoperative Blutverlust lag bei fast allen Arten ob mit oder ohne Voroperationen im Median bei 100 ml, bei vorangegangener Konisation im Median bei 25 ml (IQB: 13-110 ml) und bei vorangegangener Sectio caesarea im Median bei 175 ml (IQB: 88-313 ml) (Tabelle 12).

Es zeigte sich kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Blutverlust und den Voroperationen am Uterus (Spearman-Rho: -0,054, $p=0,333$).

Blutverlust (ml)	Voroperationen							
	keine (n=157)	Kürretage (n=71)	Konisation (n=5)	Hysteroskopie (n=7)	Laparoskopie (n=18)	Laparotomie (n=5)	Sectio (n=10)	mehrere (n=49)
Mittelwert	197	228	54	160	242	192	240	133
SD	230	263	59	120	493	239	237	122
Median	100	100	25	100	100	100	175	100
25. Perzentile	50	50	13	60	28	30	88	50
75. Perzentile	250	350	110	300	250	400	313	200

Tab.12: Blutverlust in Bezug auf die Voroperationen am Uterus

3.10.2 Blutverlust in Bezug auf die Dauer der Operation

Die Dauer der Operation hatte einen direkten Einfluss auf den Blutverlust. Je länger die Operation dauerte, desto höher war der Blutverlust. Die Operationsdauer stand in einem moderaten Zusammenhang mit dem intraoperativen Blutverlust (Spearman-Rho: 0,46, $p < 0,001$). Zur Darstellung des Zusammenhangs diente ein Streudiagramm in der Abbildung 12.

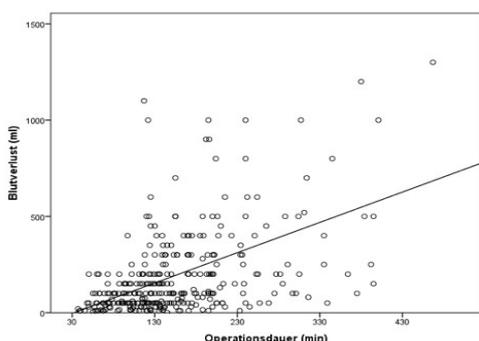


Abb. 12: Streudiagramm des Blutverlustes in Bezug auf die Operationsdauer

3.10.3 Blutverlust in Bezug auf die Anzahl der entfernten Myome

Die Anzahl der entfernten Myome hatte direkten Einfluss auf den Blutverlust. Je mehr Myome enukleiert wurden, desto höher war der Blutverlust. Der Blutverlust verdoppelte sich geschätzt, wenn man mehr als fünf Myome enukleierte und betrug im Median 200 ml (IQB: 94-500 ml). Auf der anderen Seite, falls weniger als fünf Myome entfernt wurden, betrug der Blutverlust im Median nur 100 ml (IQB: 50-225 ml). Dabei waren die Werte fast identisch, falls man nur ein Myom entfernte oder zwischen zwei und fünf Myomen enukleierte. Die Blutverlustwerte sind in Bezug auf die Anzahl der entfernten Myome in der Abbildung 13 mittels Boxplot dargestellt.

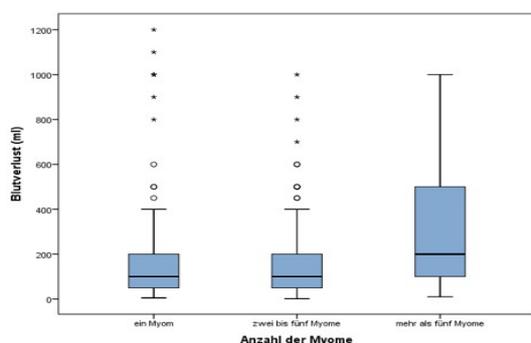


Abb. 13: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anzahl der Myome

Es zeigte sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Blutverlust und der Anzahl der Myome (Spearman-Rho: 0,131, $p = 0,019$).

3.10.4 Blutverlust in Bezug auf die Größe, die Lokalisation und die Lage des dominanten Myoms

Einen Einfluss auf den Blutverlust hatte nicht nur die Anzahl der entfernten Myome, sondern auch die Größe des dominanten Myoms. Der Blutverlust lag bei Myomen ≤ 5 cm im Median bei 100 ml (IQB: 30-150 ml), zwischen 5- 10 cm im Median bei 150 ml (IQB: 50-300 ml) und bei Myomen ≥ 10 cm im Median bei 450 ml (IQB: 200-875 ml).

Ein moderater Zusammenhang konnte zwischen dem Blutverlust und der Größe des dominanten Myoms festgestellt werden (Spearman-Rho: 0,401, $p < 0,001$). Zur Darstellung des Zusammenhangs diente ein Streudiagramm in der Abbildung 14.

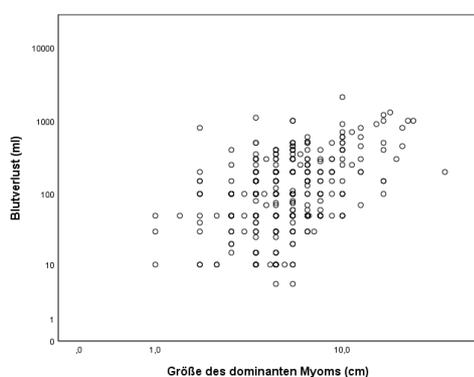


Abb. 14: Streudiagramm des Blutverlustes in Bezug auf die Größe des dominanten Myoms

Einen unterschiedlich ausgeprägten Blutverlust konnte man je nach Lokalisation der Myome beobachten. Am wenigsten hatten die Patientinnen Blut bei den Operationen von gestielten Myomen verloren, bei solchen Operationen lag der Blutverlust im Median bei 50 ml (IQB: 30-175 ml), gefolgt von Operationen mit subserös- gestielten Myomen im Median bei 75 ml (IQB: 50-100 ml) und dann von subserösen Myomen im Median bei 100 ml (IQB: 40-200 ml). Der intraoperative Blutverlust betrug im Fall des Vorliegens von intramuralen Myomen im Median 140 ml (IQB: 50-300 ml). Hervorzuheben sind Operationen, bei denen breitbasig- gestielte Myome entfernt wurden, da betrug der Blutverlust im Median 275 ml (IQB: 50-500 ml). Zusammengefasst sind die Daten in der Tabelle 13 und mittels Boxplot in der Abbildung 15 dargestellt.

Blutverlust (ml)	Lokalisation der Myome				
	intramural (n=214)	subserös (n=67)	gestielt (n=21)	subserös- gestielt (n=2)	breitbasig- gestielt (n=2)
Mittelwert	212	154	150	75	275
Median	140	100	50	75	275

Tab. 13: Blutverlust in Bezug auf die Lokalisation des dominanten Myoms

Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem intraoperativen Blutverlust bezüglich der intramuralen und der subserösen Lokalisationen des dominanten Myoms ($Z = -2,079$, $p = 0,038$) und der intramuralen und der gestielten Lokalisationen ($Z = -2,172$, $p = 0,030$). Intramurale Myome zeigten einen höheren Blutverlust im Vergleich zu subserösen und gestielten Myomen.

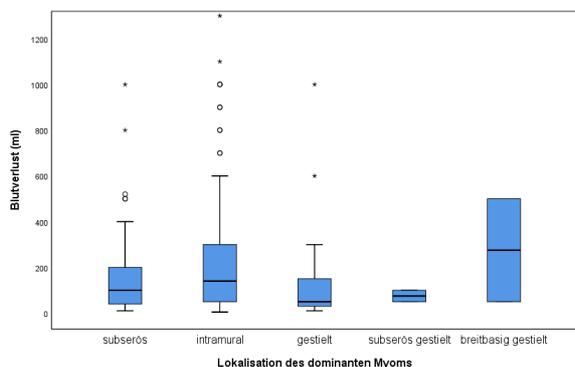


Abb. 15: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Lokalisation des dominanten Myoms

Der intraoperative Blutverlust betrug im Fall des Vorliegens von Vorderwand- und Hinterwandmyomen im Median 100 ml (IQB: 50-200 ml und 50-250 ml) und in den Fällen, wo Fundusmyome vorlagen, lag der Blutverlust im Median 150 ml (IQB: 100-350 ml). Die Unterschiede des Blutverlustes wurden in der Tabelle 14 und in der Abbildung 16 dargestellt.

Blutverlust (ml)	Lage der Myome						
	Vorderwand (n=106)	Hinterwand (n=109)	Fundus (n=80)	Seitenwand Links (n=6)	Seitenwand rechts (n=6)	Intraligamentär links (n=4)	Intraligamentär rechts (n=3)
Mittelwert	174	167	246	234	191	285	107
Standardabweichung	253	184	255	378	351	477	81
Median	100	100	150	100	35	55	70
25. Perzentile	50	50	100	50	15	40	60
75. Perzentile	200	250	350	150	150	530	135

Tab. 14: Blutverlust in Bezug auf die Lage des dominanten Myoms

Laut dem Kruskal-Wallis-Test war der Unterschied zwischen dem Blutverlust in Bezug auf die Lage des dominanten Myoms nicht signifikant ($p = 0,115$).

Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied im Blutverlust bezüglich der Fundusmyome und der Vorderwandmyome ($Z = -2,757$, $p = 0,006$) und bezüglich der Fundusmyome und der Hinterwandmyome ($Z = -2,403$, $p = 0,016$). So zeigte sich bei Fundusmyomen ein höherer intraoperativer Blutverlust im Vergleich zu den Vorderwandmyomen und den Hinterwandmyomen.

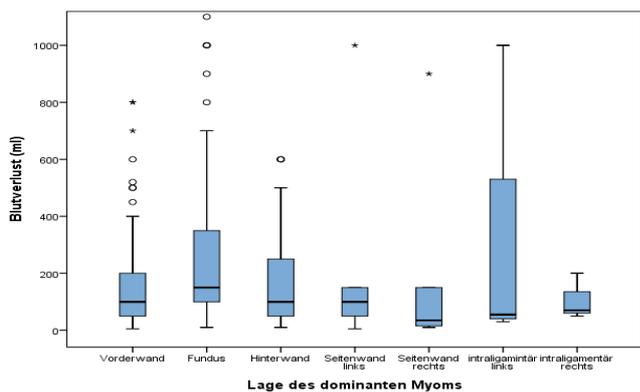


Abb. 16: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Lage des dominanten Myoms

3.10.5 Blutverlust in Bezug auf das Gewicht aller entfernten Myome

Der intraoperative Blutverlust lag bei einem Myomgewicht ≤ 100 g im Median bei 90 ml (IQB: 30-150 ml), bei einem Myomgewicht zwischen 100 und 500 g bei 150 ml (IQB: 65-300 ml) und bei einem Gewicht ≥ 500 g bei 550 ml (IQB: 325-875 ml) (Abbildung 17).

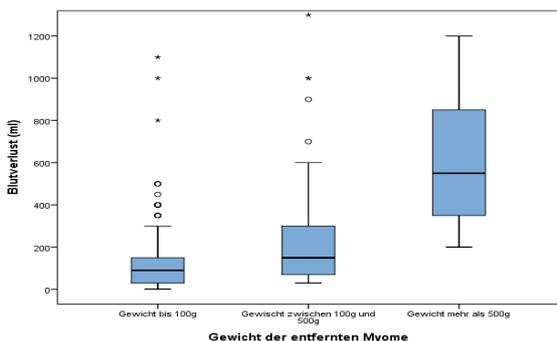


Abb. 17: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf das Gewicht der entfernten Myome

Es zeigte sich ein moderater Zusammenhang zwischen dem Blutverlust und dem Gewicht der entfernten Myome (Spearman-Rho: 0,466, $p < 0,001$).

3.10.6 Blutverlust in Bezug auf die erfahrenen Operateure

Um genauere Daten zu bekommen, werteten wir für den Blutverlust nur die Gruppe von Operateuren mit hoher Erfahrung, die zehn oder mehr Operationen durchführten, aus. Der intraoperative Blutverlust lag bei dem Operateur mit den meisten Operationen im Median bei 100 ml (IQB: 50-250 ml) und bei dem Operateur mit nur zehn durchgeführten Operationen im Median bei 45 ml (IQB: 18-100 ml). Eine übersichtliche Darstellung des Blutverlustes je nach Operateur ist in den Abbildungen 15 und 18 zusammengefasst.

Blutverlust (ml)	Operateur*innen- Nummer (n= Anzahl der durchgeführten Operationen)					
	1 (n=87)	2 (n=37)	3 (n=42)	4 (n=26)	5 (n=48)	24 (n=10)
Mittelwert	203	250	173	151	203	103
Standartabweichung	251	260	139	173	402	178
Median	100	150	150	50	50	45
25. Perzentile	50	100	100	45	45	18
75. Perzentile	250	400	213	300	100	100

Tab. 15: Blutverlust in Bezug auf erfahrene Operateur*innen

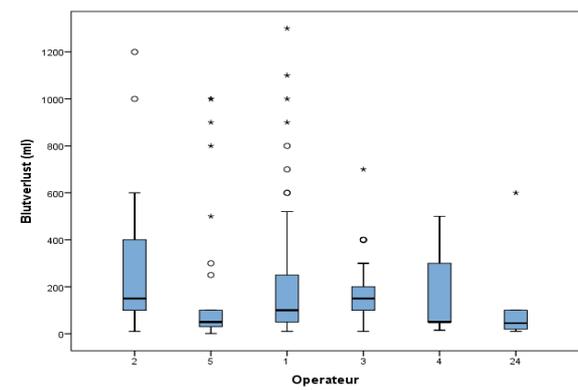


Abb. 18: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf erfahrene Operateure

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass der Unterschied zwischen den erfahrenen Operateur*innen in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust signifikant war ($p < 0,001$).

3.10.7 Blutverlust in Bezug auf angewandte blutverlustreduzierende Methoden

3.10.7.1 Keine angewandte Methoden versus Anwendung von Methoden der Blutstillung

Der Blutverlust lag bei der Verwendung von Methoden der Blutstillung ($n=255$) im Median bei 120 ml (IQB: 50-300 ml), wurden keine Methoden zur Blutstillung angewandt ($n=67$) waren dies im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml). Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich der Anwendung der Methoden und keiner Anwendung der Methoden ($Z = -4,328$, $p < 0,001$). Zur bildlichen Darstellung des Vergleichs dient die Abbildung 19, ein Boxplot, der die Werte in beiden Gruppen gegenüberstellt.

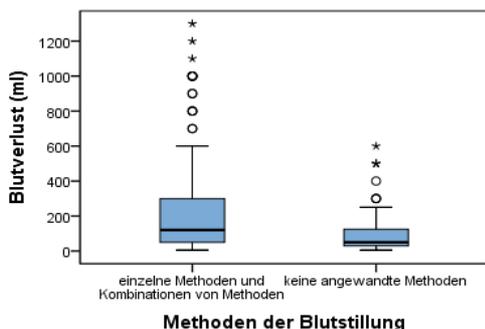


Abb. 19: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Methoden der Blutstillung als einzelne Methoden zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden

3.10.7.2 Anwendung von Xylonest®, intravenöser Gabe von Oxytocin und Tranexamsäure , transientem Clipping der Aa. uterinae und lokaler Anwendung von TABOTAMP® und HEMOPATCH

Der Blutverlust lag bei allen entfernten Myomen im Median bei 50 ml, falls gar keine Methode für die Blutstillung (n=67) während der laparoskopischen Myomenukleation oder Kombinationen ohne Xylonest® (n=21) angewandt wurden (IQB: 30-125 ml vs IQB: 40-150 ml). Falls Xylonest® unterspritzt wurde, lag der Blutverlust im Median bei 150 ml. IQB des Blutverlustes unterschied sich minimal, falls Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen (IQB: 50- 300 ml; n=234), falls Xylonest® als alleinige Methode (IQB: 50-200 ml; n=151) und falls Xylonest® mit Kombinationen (IQB: 50-300 ml; n=83) angewandt wurde.

Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich Xylonest® als alleinige Methode (n=151) und keinen angewandten Methoden bei allen Myomen ($Z = -4,245$, $p < 0,001$) (siehe Abbildung 20).

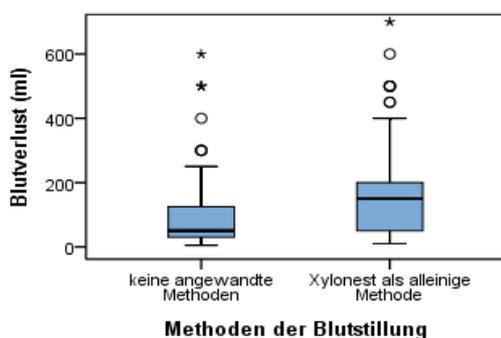


Abb. 20: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Xylonest® als alleinige Methode und keine angewandten Methoden bei allen entfernten Myomen

Auch in Bezug auf die Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen (n=234) und keinen angewandten Methoden (n=67) gab es einen signifikanten

Unterschied des Blutverlustes bei allen entfernten Myomen ($Z=-4,582$, $p<0,001$).

Ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes wurde bezüglich des Xylonest® mit Kombinationen ($n=83$) und keinen angewandten Methoden festgestellt ($Z=-3,992$, $p<0,001$).

Es gab keinen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen ($n=234$) und Kombinationen ohne Xylonest® ($n=21$) ($Z=-1,670$, $p=0,095$). Kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes konnte bezüglich des Xylonest® mit Kombinationen ($n=83$) und Kombinationen ohne Xylonest® ($n=21$) ($Z=-1,585$, $p=0,113$), bezüglich des Xylonest® als alleinige Methode ($n=151$) und Kombinationen ohne Xylonest® ($n=21$) ($Z=-1,616$, $p=0,106$), bezüglich Xylonest® als alleinige Methode ($n=151$) und Xylonest® mit Kombinationen ($n=83$) ($Z=-0,0882$, $p=0,378$) und bezüglich der Kombinationen ohne Xylonest® ($n=21$) und keinen angewandten Methoden ($n=67$) gezeigt werden ($Z=-0,559$, $p=0,576$).

Wenn man sich die Anzahl der Myome anschaut, so lag der Blutverlust im Median bei 150 ml, falls ein Myom enukleiert wurde egal ob Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen ($n=87$) oder andere Methoden ($n=9$) zum Einsatz kamen (IQB: 50- 250 ml vs 50- 1000 ml). Der Blutverlust lag in Median bei 100 ml (IQB: 50- 200 ml), wenn zwischen zwei und fünf Myomen entfernt wurden und Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen angewendet wurde und bei 45 ml (IQB: 13- 50 ml), falls andere Methoden ohne Xylonest® zum Einsatz kamen. Bei mehr als fünf enukleierten Myomen lag der Blutverlust deutlich höher, wenn Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen verwendet wurden (Median 250 ml; IQB: 100- 500 ml) im Vergleich zu den Fällen, wo andere Methoden ohne Xylonest® gebraucht wurden (Median 75; IQB: 50- 275 ml). Laut dem exakten Mann-Whitney-U-Test wurde ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und allen anderen Methoden ohne Xylonest® festgestellt, wenn zwischen zwei und fünf Myomen rausoperiert wurden ($p=0,003$) und kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes wurde gesehen, wenn nur ein Myom bzw. mehr als fünf Myome entfernt wurden ($p=0,467$ bzw. $p=0,133$).

Wenn man die Größe der Myome betrachtet, so war der Blutverlust bei Myomen <5 cm im Median bei 100 ml (IQB: 50- 150 ml), falls Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen angewendet wurde und bei 50 ml (IQB: 30- 50 ml), falls Methoden ohne Xylonest® zum Einsatz kamen. Bei großen Myomen war der Blutverlust im Median auch deutlich höher bei Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen im Vergleich zu anderen Kombinationen ohne Xylonest® (200 ml; IQB: 75- 300 ml vs 75 ml; IQB: 45- 725 ml). Durch statistische Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes bei jeder Größe der

Myome bezüglich des Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und anderen Methoden ohne Xylonest® gesehen werden ($p=0,111$ bzw. $p=0,313$).

Betrachtet man die Lokalisation der Myome, so lag der Blutverlust bei intramuralen Myomen im Median bei 150 ml (IQB: 75- 300 ml), falls Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und bei 50 ml (IQB: 30- 150 ml), falls alle anderen Methoden ohne Xylonest® angewandt wurden. Laut dem exakten Mann-Whitney-U-Test war der Blutverlust bezüglich diesen beiden Gruppen signifikant ($p=0,042$).

Bei jeder anderen Lokalisation der Myome betrug der Blutverlust im Median 100 ml, falls Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen oder andere Methoden angewandt wurden (IQB: 50- 200 ml vs 45- 575 ml) und laut der statistischen Auswertung gab es keinen signifikanten Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und allen anderen Methoden ohne Xylonest® ($p=0,704$).

Beim Anschauen der Lage der Myome, war der Blutverlust im Median bei Fundusmyomen sehr ähnlich, egal ob man Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen oder andere Methoden gebraucht wurden (200 ml; IQB: 100- 350 ml bzw. 150 ml; IQB: 100- 1000 ml). Bei jeder anderen Lage der Myome war der Blutverlust deutlich niedriger und zwar im Median bei 100 ml (IQB: 20- 250 ml), falls Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und im Median bei 50 ml (IQB: 35- 125 ml), falls alle anderen Methoden ohne Xylonest® zur laparoskopischen Myomektomie herangezogen wurden. Laut dem exakten Mann-Whitney-U-Test wurde hier ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und allen anderen Methoden ohne Xylonest® festgehalten ($p=0,048$). Kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes konnte zwischen diesen beiden Gruppen bei Fundusmyomen gesehen werden ($p=0,850$).

Die genauen Parameter des Blutverlustes in Bezug auf Xylonest® lassen sich der Tabelle 16 entnehmen.

Blutverlust (ml)	Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	alle anderen Methoden ohne Xylonest®	Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	alle anderen Methoden ohne Xylonest®	Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	alle anderen Methoden ohne Xylonest®
alle Myome						
Anzahl	(n=234)	(n=21)	(n=180)	(n=17)	(n=39)	(n=4)
Mittelwert (SD)	209 (SD=222)	308 (SD=534)	223 (SD=223)	307 (SD=563)	125 (SD=120)	310 (SD=463)
Median	150	50	150	50	100	100
IQB	50-300	40-150	75-300	30-150	50-200	45-575
Z/ p-Wert	Z=-1,670; p=0,095		Z=-2,030; p=0,042		Z=-0,378; p=0,704	
ein einzelnes Myom						
Anzahl	(n=87)	(n=9)	(n=118)	(n=8)	(n=29)	(n=4)
Mittelwert (SD)	203 (SD=222)	604 (SD=721)	188 (SD=210)	46 (SD=46)	315 (SD=249)	163 (SD=193)
Median	150	150	100	45	250	75
IQB	50-250	50-1000	50-200	13-50	100-500	50-275
Z/ p-Wert	Z=-0,727; p=0,467		Z=-2,922; p=0,003		Z=-1,501; p=0,133	
Myome <5 cm						
Anzahl	(n=62)	(n=5)	(n=169)	(n=16)		
Mittelwert (SD)	134 (SD=177)	48 (SD=33)	237 (SD=231)	389 (SD=592)		
Median	100	50	200	75		
IQB	50-150	30-50	75-300	45-725		
Z/ p-Wert	Z=-1,593; p=0,111		Z=-1,008; p=0,313			
Fundusmyome						
Anzahl	(n=63)	(n=5)	(n=167)	(n=16)		
Mittelwert (SD)	256 (SD=235)	453 (SD=502)	186 (SD=202)	262 (SD=552)		
Median	200	150	100	50		
IQB	100-350	100-1000	50-250	35-125		
Z/ p-Wert	Z=-0,190; p=0,850		Z=-1,976; p=0,048			
intramurale Myome						
alle andere Lokalisationen						
2-5 Myome						
Myome ≥5 cm						
jede andere Lage						

Tab. 16: Blutverlust in Bezug auf Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und alle anderen Methoden ohne Xylonest®

Es wurden zwei multiple lineare Regressionsmodelle gerechnet, um den Zusammenhang zwischen der Blutstillungsmethode und dem log-transformierten Blutverlust, adjustiert für die Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert) und die Operationsdauer (siehe Modell 1 in der Tabelle 17), beziehungsweise adjustiert für die Anzahl und das Gewicht der entfernten Myome (jeweils log-transformiert; siehe Modell 2 in der Tabelle 17), zu bestimmen.

Folgende Variablen wie Blutverlust, Gewicht der Myome und die Anzahl der Myome wurden aufgrund der schiefen Verteilung (Schleife >1,5) vor den Analysen logarithmiert. Dafür wurde der natürliche Logarithmus verwendet. Dabei lag der logarithmierte Blutverlust im Median 4,6 (IQB 100-250), das logarithmierte Gewicht der entfernten Myome im Median 88 (IQB 38-193) und die logarithmierte Anzahl der entfernte Myome im Median 0,69 (IQB 0-1,39). Bei allen Regressionsmodellen handelt es sich um Modelle mittlerer Güte, da das Bestimmtheitsmaß der Modelle (korrigiertes R^2) zwischen 0,13 und 0,26 liegt.

Der Blutverlust war bei Patientinnen mit Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen nach Adjustierung der Operationsdauer und der Anzahl der entfernten Myome, beziehungsweise nach Adjustierung der Anzahl der entfernten Myome und des Gewichtes der entfernten Myome signifikant höher als bei allen anderen Methoden ohne Xylonest®. Bei

Patientinnen ohne Blutstillung war der Blutverlust etwas höher als bei Patientinnen, die mit Kombinationen ohne Xylonest® behandelt wurden (siehe Tabelle 17).

Es handelt sich um Modelle mittlerer Güte (korrigiertes R^2 0,229 und 0,246).

Korrigiertes R^2	Modell 1				Modell 2			
	0,229	95% Konfidenzintervall		Signifikanz	0,246	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p
Konstanter Term	3,148	2,614	3,683	<0,001	2,155	1,487	2,822	<0,001
Keine Blutsstillung	0,15	-0,377	0,677	0,576	0,074	-0,452	0,599	0,783
Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	0,567	0,096	1,038	0,018	0,536	0,066	1,006	0,025
Alle anderen Methoden ohne Xylonest®
Operationsdauer in Stunden	0,406	0,306	0,505	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	0	-0,159	-0,16	0,997	0,083	-0,073	0,239	0,298
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,455	0,349	0,561	<0,001

Tab. 17: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Xylonest®

Der intraoperative Blutverlust betrug bei der Gabe von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen (n=15) im Median 250 ml (IQB: 125-450 ml) und bei Kombinationen ohne Oxytocin (n=240) im Median bei 100 ml (IQB: 50-250 ml). Im Vergleich zu den Fällen, bei denen keine Methoden zur Blutstillung (n=67) angewandt wurden, lag der Blutverlust im Median bei 50 ml (IQB: 30-125 ml). Die Unterschiede des Blutverlustes bei der Anwendung von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden wurden in der Abbildung 21 mittels Boxplot dargestellt. Der exakte Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass der Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden signifikant war ($Z = -3,475$, $p = 0,001$). Auch ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes konnte bezüglich der Anwendung von Kombinationen ohne Oxytocin und keinen angewandten Methoden festgestellt werden ($Z = -4,119$, $p < 0,001$).

Es gab keine signifikante Unterschiede des Blutverlustes bezüglich der Gabe von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und Kombinationen ohne Oxytocin ($Z = -1,897$, $p = 0,058$).

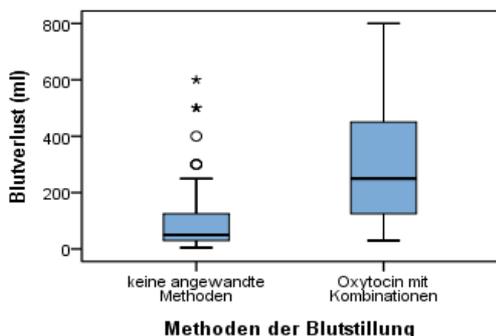


Abb. 21: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und den Fällen ohne angewandte Methoden zur Blutstillung

In der Tabelle 18 wurden multiple Regressionsmodelle zum log-transformierten Blutverlust und Oxytocin gezeigt. Der Blutverlust war bei Patientinnen mit Kombinationen ohne Oxytocin nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise nach Adjustierung für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, geringfügig höher im Vergleich zu Patientinnen ohne Blutstillung. Bei Patientinnen mit Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen zeigten sich nicht bedeutend höhere Blutverluste als bei Kombinationen ohne Oxytocin.

Korrigiertes R ²	Modell 1				Modell 2			
	Regressionskoeffizient β	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze	Signifikanz p	Regressionskoeffizient β	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze	Signifikanz p
Konstanter Term	3,67	3,37	3,971	<0,001	2,677	2,172	3,181	<0,001
Keine Blutsillung	-0,351	-0,649	-0,053	0,021	-0,41	-0,712	-0,019	0,008
Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	0,474	-0,081	1,03	0,094	0,23	-0,33	0,79	0,42
Kombinationen ohne Oxytocin
Operationsdauer in Stunden	0,397	0,298	0,497	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	-0,008	-0,169	0,153	0,92	0,081	-0,77	0,239	0,315
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,446	0,338	0,553	<0,001

Tab. 18: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Oxytocin

Der intraoperative Blutverlust betrug bei der Gabe von Tranexamsäure in Kombinationen mit anderen Methoden (n=17) im Median 300 ml (IQB: 150-700 ml) und der Anwendung von Kombinationen ohne Tranexamsäure (n= 238) im Median 100 ml (IQB: 50-250 ml). Im Vergleich zu den Fällen, wo keine Methoden zur Blutstillung (n=67) angewandt wurden, lag der Blutverlust im Median bei 50 ml (IQB: 30-125 ml) (Abbildung 22). Der exakte Mann-Whitney-U-Test ergab einen deutlich erkennbaren Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich der Gabe von Tranexamsäure in Kombinationen und keinen angewandten Methoden (Z= -4,435, p< 0,001).

Ein signifikanter Unterschied des intraoperativen Blutverlustes konnte mittels Mann-Whitney-U-Test bezüglich der Gabe von Tranexamsäure in Kombinationen und Kombinationen ohne Tranaxamsäure bei allen entfernten Myome festgestellt werden ($Z= -3,165$, $p= 0,002$). Auch eindeutig erkennbarer Unterschied des Blutverlustes wurde bezüglich der Anwendung Kombinationen ohne Tranexamsäure und keinen angewandten Methoden gesehen ($Z= -3,980$, $p< 0,001$).

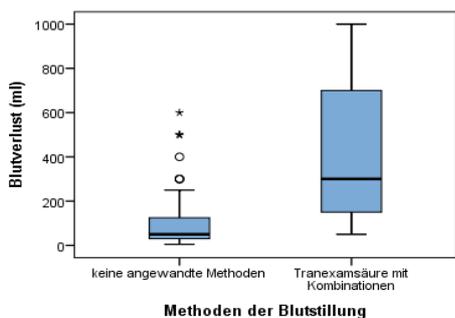


Abb. 22: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von Tranexamsäure in Kombinationen und keinen angewandten Methoden zur Blutstillung

Multiple Regressionsmodelle zum log-transformierten Blutverlust und Tranexamsäure wurden in der Tabelle 19 gezeigt. Der Blutverlust wies bei Patientinnen mit Tranexamsäure in Kombinationen mit anderen Methoden nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, signifikant höhere Werte als Kombinationen ohne Tranexamsäure auf. Bei Patientinnen ohne Blutstillung war der Blutverlust bedeutend niedriger als bei Patientinnen, die Kombinationen ohne Tranexamsäure erhielten.

Korrigiertes R ²	Modell 1				Modell 2			
	0,235	95% Konfidenzintervall		Signifikanz	0,254	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p
Konstanter Term	3,662	3,364	3,96	<0,001	2,652	2,155	3,149	<0,001
Keine Blutsillung	-0,334	-0,63	-0,038	0,027	-0,374	-0,673	-0,75	0,014
Tranexamsäure in Kombinationen mit anderen Methoden	0,751	0,233	1,269	0,005	0,764	0,248	1,128	0,04
Kombinationen ohne Tranexamsäure
Operationsdauer in Stunden	0,391	0,291	0,49	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	-0,002	-0,161	0,157	0,979	0,077	-0,079	0,232	0,331
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,443	0,338	0,549	<0,001

Tab. 19: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Tranexamsäure

Der intraoperative Blutverlust betrug bei der Anwendung des Clippings der Aa. uterinae (als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae; n=51) im Median

100 ml (IQB: 50-280 ml) und in den Fällen, wo keine Methoden (n=67) angewandt wurden im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml) bei allen Myomen. Die Unterschiede des Blutverlustes in beiden Gruppen wurden in der Abbildung 23 dargestellt. Der exakte Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich des Clippings der Aa. uterinae als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung bei allen entfernten Myomen ($Z = -2,621$, $p = 0,009$).

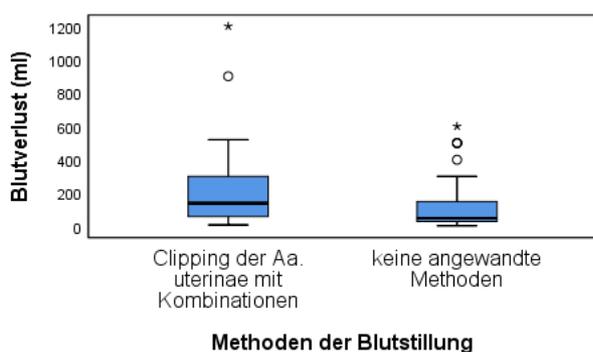


Abb. 23: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keiner Anwendung von Methoden der Blutstillung

Der intraoperative Blutverlust betrug beim Clipping der Aa. uterinae mit Kombinationen (n=43) im Median 130 ml (IQB: 60- 290 ml) und im Median 45 ml (IQB: 10- 50), falls Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode (n=8) benutzt wurde. Wenn Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae (n=204) zum Einsatz kamen, so lag der Blutverlust im Median bei 150 ml (IQB: 50-300 ml).

Der exakte Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes bezüglich des Clippings der Aa. uterinae in Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung ($Z = -3,374$, $p = 0,001$), bezüglich des Clippings der Aa. uterinae mit Kombinationen und des Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode ($Z = -2,732$, $p = 0,006$) und bezüglich des Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode und Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae ($Z = -2,668$, $p = 0,008$). Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae und keinen angewandten Methoden gezeigt werden ($Z = 4,409$, $p < 0,001$).

Kein Unterschied des intraoperativen Blutverlustes konnte bezüglich des Clippings der Aa. uterinae mit Kombinationen und Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae Myomen ($Z = -0,315$, $p = 0,753$) und bezüglich des Clippings der Aa. uterinae als alleinige Methode und keinen angewandten Methoden ($Z = -1,432$, $p = 0,152$) festgestellt werden.

Nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, war der Blutverlust bei

Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen geringfügig höher als bei Patientinnen ohne Blutstillung. Allerdings war der Blutverlust bei der Anwendung von Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae signifikant höher. Das Patientinnenkollektiv ohne Blutstillung wies bedeutend niedrigere Blutverluste auf als das Patientinnenkollektiv mit Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 20 dargestellt.

Korrigiertes R ²	Modell 1				Modell 2			
	0,227	95% Konfidenzintervall		Signifikanz	0,247	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p	Regressions- koeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p
Konstanter Term	3,714	3,413	4,014	<0,001	2,654	2,154	3,153	<0,001
Keine Blutstillung	-0,434	-0,735	-0,134	0,005	-0,486	-0,79	-0,182	0,002
Clipping der Aa. Uterinae als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen	-0,364	-0,691	-0,036	0,03	-0,387	-0,714	-0,6	0,021
Kombinationen ohne Clipping der Aa. Uterinae
Operationsdauer in Stunden	0,416	0,316	0,517	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	-0,003	-0,162	0,157	0,972	0,08	-0,076	0,236	0,312
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,471	0,364	0,578	<0,001

Tab. 20: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und Clipping der Aa. uterinae

Der Blutverlust betrug bei der Anwendung von TABOTAMP® (als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen; n=47) im Median 120 ml (IQB: 50-475 ml) und ohne Anwendung von Methoden (n=67) im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml), siehe Abbildung 24. Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes in beiden Gruppen (Z= -2,986, p= 0,003).

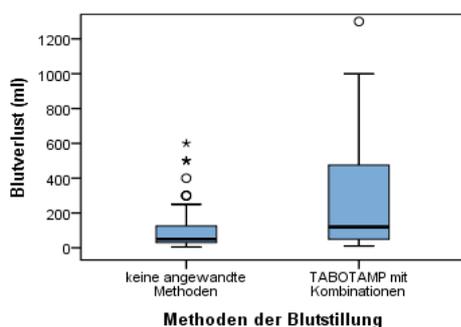


Abb. 24: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Anwendung von TABOTAMP® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung

Der intraoperative Blutverlust betrug im Median 150 ml (IQB: 50-500 ml) bei der Gabe von TABOTAMP® in Kombinationen (n=38) und etwas weniger, falls TABOTAMP® als alleinige Methode (n=9) angewandt wurde: im Median 100 ml (IQB: 50-450 ml). Ähnlich war der

Blutverlust bei Anwendung von Kombinationen ohne TABOTAMP® (n=208) und zwar im Median 120 ml (IQB: 50-475 ml).

Der Unterschied des intraoperativen Blutverlustes war bezüglich der Anwendung von TABOTAMP® mit Kombinationen und keinen angewandten Methoden (Z= -2,979, p= 0,003) und bezüglich der Kombinationen ohne TABOTAMP® und keinen angewandten Myomen (Z= -4,272, p< 0,001) signifikant. Kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes konnte bezüglich der Anwendung von TABOTAMP® mit Kombinationen und Kombinationen ohne TABOTAMP® (Z= -0,771, p= 0,441), bezüglich des TABOTAMP® als alleinige Methode und keinen angewandten Methoden (Z= -1,161, p= 0,246), bezüglich des TABOTAMP® als alleinige Methode und Kombinationen ohne TABOTAMP® (Z= -0,273, p= 0,785) und bezüglich TABOTAMP® als alleinige Methode und TABOTAMP® mit Kombinationen (Z= -0,299, p= 0,765) gesehen werden.

Der Blutverlust war bei Patientinnen mit TABOTAMP® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, geringfügig kleiner als bei allen anderen Methoden ohne TABOTAMP®. Bei Nichtanwendung der Blutstillung war der Blutverlust bedeutend kleiner als bei der Anwendung von anderen Methoden ohne TABOTAMP® (siehe Tabelle 21).

Korrigiertes R ²	Modell 1				Modell 2			
	0,217	95% Konfidenzintervall		Signifikanz	0,234	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Regressions- koeffizient B	Untergrenze	Obergrenze	p	Regressions- koeffizient B	Untergrenze	Obergrenze	p
Konstanter Term	3,686	3,385	3,988	<0,001	2,661	2,158	3,165	<0,001
Keine Blutsillung	-0,392	-0,694	-0,09	0,011	-0,428	-0,734	-0,122	0,006
TABOTAMP® als alleinige Me- thode zusammen mit Kombinationen	-0,114	-0,456	0,228	0,513	-0,49	-0,389	0,29	0,775
Kombinationen ohne TABOTAMP®
Operationsdauer in Stunden	0,404	0,303	0,506	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	0,008	-0,153	0,169	0,921	0,088	-0,069	0,249	0,272
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,453	0,345	0,56	<0,001

Tab. 21: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und TABOTAMP®

Der intraoperative Blutverlust betrug bei der Anwendung von HEMOPATCH in Kombinationen mit anderen Methoden (n=13) im Median 150 ml (IQB: 100-500 ml) in Vergleich zu den Fällen, wo keine Methoden (n=67) angewandt wurden: im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml). Die Unterschiede des Blutverlustes in beiden Gruppen wurden in der Abbildung 25 dargestellt. Der exakte Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass der Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von

HEMOPATCH in Kombinationen und keinen Methoden signifikant war ($Z = -3,005, p = 0,003$).

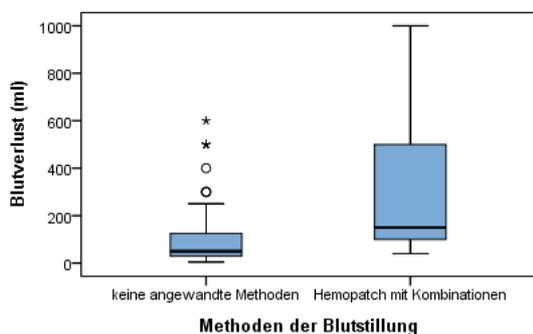


Abb. 25: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Anwendung von HEMOPATCH in Kombinationen und keinen angewandten Methoden der Blutstillung

Der intraoperative Blutverlust lag im Median bei 105 ml (IQB: 50-300 ml), falls Kombinationen ohne HEMOPATCH ($n=242$) angewandt wurden. Der exakte Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass der Unterschied des Blutverlustes bezüglich der Anwendung von Kombinationen ohne HEMOPATCH und keinen Methoden signifikant war ($Z = -4,180, p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied des Blutverlustes konnte bezüglich der Anwendung des HEMOPATCH mit Kombinationen und Kombinationen ohne HEMOPATCH festgestellt werden ($Z = -1,240, p = 0,215$). Nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, war der Blutverlust bei HEMOPATCH in Kombinationen mit anderen Methoden höher als bei Kombinationen ohne HEMOPATCH, allerdings war der Blutverlust bei der Nichtanwendung der Blutstillung signifikant kleiner als bei Kombinationen ohne HEMOPATCH. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 22 dargestellt.

Korrigiertes R ²	Modell 1				Modell 2			
	0,218	95% Konfidenzintervall		Signifikanz	0,24	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
	Regressionskoeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p	Regressionskoeffizient β	Untergrenze	Obergrenze	p
Konstanter Term	3,68	3,379	3,981	<0,001	2,641	2,139	3,143	<0,001
Keine Blutsillung	-0,365	-0,664	-0,067	0,017	-0,396	-0,697	-0,094	0,01
HEMOPATCH in Kombinationen mit anderen Methoden	0,284	-0,312	0,879	0,349	0,482	-0,108	1,071	0,109
Kombinationen ohne HEMOPATCH
Operationsdauer in Stunden	0,395	0,294	0,495	<0,001				
Anzahl der entfernten Myome (log-transformiert)	0,005	-0,155	0,166	0,948	0,083	-0,074	0,24	0,299
Gewicht der entfernten Myome (log-transformiert)					0,45	0,344	0,557	<0,001

Tab. 22: Multiple lineare Regressionsmodelle zum Blutverlust (log-transformiert, abhängige Variable) und TABOTAMP®

3.10.7.3 Kombinationen aus lokalen, systemischen Substanzen und Kombinationen aus beiden Gruppen

Zu den lokalen Substanzen zählten alle mögliche Kombinationen aus Xylonest®, TABOTAMP® und HEMOPATCH. In 188 Fällen kamen diese lokale Substanzen zum Einsatz. Die systemischen Substanzen wie Oxytocin und Clipping der Aa. uterinae kamen in 10 Fällen vor. In 57 Fällen wurden Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen verwendet.

Der Blutverlust betrug bei der Anwendung von lokalen Substanzen (n=188) im Median 100 ml (IQB: 25-250 ml) und ohne Anwendung von Methoden (n=67) im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml) – siehe Abbildung 26. Die statistische Auswertung durch den exakten Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes in beiden Gruppen ($Z = -4,076$, $p < 0,001$).

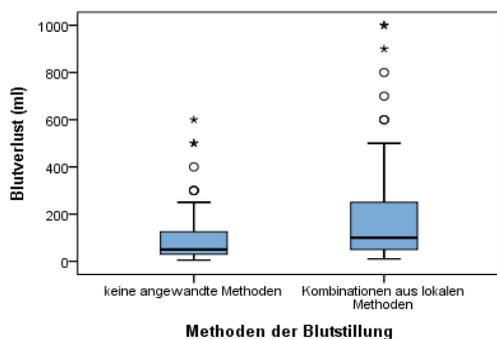


Abb. 26: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Kombinationen aus lokalen Substanzen und keinen angewandten Methoden

Der Blutverlust betrug bei der Anwendung von systemischen Substanzen (n=10) im Median 50 ml (IQB: 10-150 ml) und ohne Anwendung von Methoden (n=67) im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml). Der exakte Mann-Whitney-U-Test ergab keinen erkennbaren Unterschied des intraoperativen Blutverlustes in beiden Gruppen ($Z = -0,666$, $p = 0,505$).

Der Blutverlust betrug bei der Anwendung von Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen (n=57) im Median 150 ml (IQB: 70-300 ml) und ohne Anwendung von Methoden (n=67) im Median 50 ml (IQB: 30-125 ml), dieses ist in der Abbildung 27 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied des intraoperativen Blutverlustes wurde in beiden Gruppen festgestellt ($Z = -4,352$, $p < 0,001$).

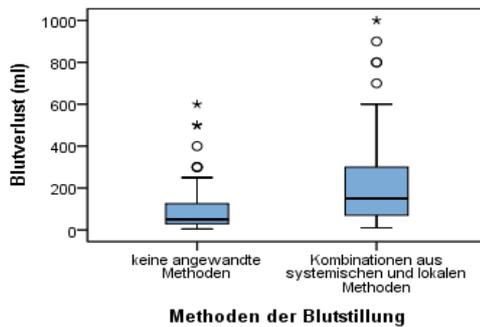


Abb. 27: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf die Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen und keinen angewandten Methoden

Der Blutverlust betrug bei der Anwendung von Kombinationen aus lokalen Substanzen (n=188) im Median 100 ml (IQB: 50-250 ml) und Kombinationen aus systemischen Substanzen (n=10) im Median 50 ml (IQB: 10-150 ml). Die Unterschiede des Blutverlustes in beiden Gruppen sind in der Abbildung 28 dargestellt. Der exakte Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied des intraoperativen Blutverlustes in beiden Gruppen ($Z = -2,226$, $p = 0,026$).

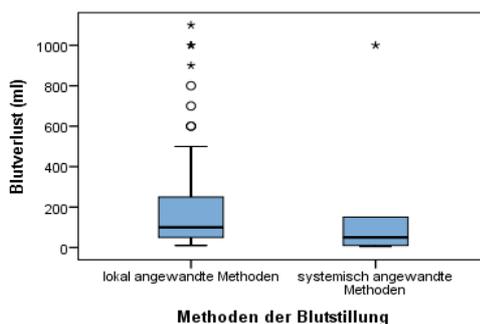


Abb. 28: Boxplot des Blutverlustes in Bezug auf Kombinationen aus lokalen und Kombinationen aus systemische Substanzen

Es konnte kein erkennbarer Unterschied des intraoperativen Blutverlustes in Bezug auf Anwendung von Kombinationen aus lokalen Substanzen (n=188) und Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen (n=57) festgestellt werden ($Z = -1,648$, $p = 0,099$).

Dafür konnte ein signifikanter Unterschied des Blutverlustes bezüglich der systemischen Substanzen (n=10) und Kombinationen aus lokalen und systemischen Substanzen (n=57) bemerkt werden ($Z = -2,508$, $p = 0,012$).

4. Diskussion

In dieser Studie wurden erstmals an einem großen Patientinnenkollektiv Daten zur intraoperativen Blutstillung bei laparoskopischen Myomektomien analysiert. Es sollten Faktoren wie Patientinnenmerkmale, Operationsdaten sowie Zusatzmethoden wie medikamentöse und mechanische Methoden, die zur Blutstillung angewandt wurden und somit den Blutverlust beeinflussten, analysiert werden.

Die Gewinnung der Daten erfolgte retrospektiv. In der vorliegenden Arbeit konnte auf ein großes Patientinnenkollektiv mit 328 Patientinnen zurückgegriffen werden. Diese große Fallzahl bietet einen der Vorteile der durchgeführten Studie. Es wurden elektronisch hinterlegte Daten der Patientinnen, aber auch die Krankenakten im Archiv der Charité ausgewertet, sodass eine umfassende Datenbank als Grundlage für die statistische Analyse angelegt werden konnte.

Ein weiterer Vorteil ist, dass alle Patientinnen die gleiche Operationstechnik erhielten. Dies stärkte die Aussagekraft bezüglich des intraoperativen Blutverlustes.

Im retrospektiven Setting fand keine Selektierung der Patientinnen statt. Weder die Operateure, noch die Anästhesisten wussten, dass eine Auswertung der Daten erfolgen wird, deswegen hatte es keinen Einfluss auf die Dokumentation der Angaben. Es hatte auch keinen Einfluss auf die Entscheidung, welche Methode zur Reduktion der Blutstillung angewandt werden sollte und größtenteils wurden mehrere Methoden zur Blutstillung kombiniert. Des Weiteren war es dank des retrospektiven Designs auch möglich, Daten von Anfängern zu analysieren. Anfängerdaten wären bei prospektivem Setting unserer Fragestellung unter Umständen nicht zugelassen gewesen.

Es war uns bewusst, dass durch das retrospektive Design einige Fälle aus der Gesamtauswertung entfernt werden mussten aufgrund fehlender Informationen oder nicht präzise dokumentierter Angaben zum Blutverlust sowie nicht genau in den Akten beschriebener Lokalisationen und Lagen der Myome. Es waren tatsächlich jedoch nur vereinzelte Fälle, die die Gesamtauswertung und die Gesamtanalyse nicht beeinflussten.

Ein retrospektives Studiendesign stellt den größten limitierenden Faktor dieser Studie dar. So können zwar Kausalzusammenhänge nahegelegt werden beziehungsweise die Ergebnisse die Hypothesen stärken, jedoch nicht endgültig nachgewiesen werden. Somit ist die Aussagekraft einer retrospektiven Studie auch bei der Einhaltung der Qualitätskriterien nur eingeschränkt möglich.

Eine kausale Interpretation der Analyse wäre nur dann möglich, wenn alle relevanten Einflussfaktoren beziehungsweise Störfaktoren in die Analyse eingeschlossen wären.

Vor Beginn dieser Studie machten wir uns Gedanken über mögliche Einflussfaktoren, die entweder die abhängige Variable „Blutverlust“ und die unabhängige Variable „Blutstillungsmethoden“ beeinflussen können, um den Einfluss der Störfaktoren möglichst klein zu halten.

4.1 Mögliche Faktoren, die den intraoperativen Blutverlust beeinflussen

Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust lag in der vorliegenden Arbeit bei 194 (SD: 95) Milliliter. Odejinmi et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie erzählten von einem mittleren intraoperativen Blutverlust von 215 ml [38]. Trotz der Bemühungen und Verbesserungen im perioperativen Management lag der durchschnittliche intraoperative Blutverlust während einer laparoskopischen Myomektomie zwischen 65 ml und 340 ml [38- 43].

Es gibt viele Studien, die einen postoperativen Hämoglobinwertabfall als einen objektiven Parameter des intraoperativen Blutverlustes nach laparoskopischer Myomektomie ansehen, der mit dem tatsächlichen Blutverlust als eine subjektive Schätzung korrelierte. Malzoni et al. berichteten in ihrer Studie mit 982 Patientinnen über einen moderaten Zusammenhang zwischen dem postoperativen Hämoglobinwertabfall und dem Blutverlust [43]. Es ist aber kritisch anzusehen, da der Hämoglobinwert kein genauer Parameter des Blutverlustes ist und seine Änderung von verschiedenen Faktoren abhängen kann. Außerdem gab es kein standardisiertes Vorgehen, wann und wie oft der Hämoglobinwert abgenommen werden sollte. In unserem Patientinnenkollektiv wurde der präoperative Hämoglobinwert routinemäßig gemessen. Die intraoperative Hämoglobinbestimmung wurde nur auf Anforderung des Operateurs bei 38 Patientinnen durchgeführt. Routinemäßig wurde auch eine postoperative Hämoglobinbestimmung veranlasst.

Zwar tragen viele biologische und chirurgische Faktoren zum postoperativen Hämoglobinwertabfall bei, dennoch kann man das Hämoglobin als indirekten Messparameter des Blutverlustes nutzen. In unserer Studie war der intraoperativ gemessene Blutverlust ein validerer Motor, denn der Hämoglobinwert spiegelt den tatsächlichen Blutverlust nur sehr indirekt wieder.

Zahlreiche Faktoren können den intraoperativen Blutverlust beeinflussen. Einer der möglichen Faktoren ist die Operationsdauer. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten einen moderaten Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der Operationsdauer und zwar je länger die Operation dauerte, desto höher war der Blutverlust.

Man kann sich gut vorstellen, dass die Exzision von mehreren Myomen eine größere Schnittfläche und somit auch größere Blutungsflächen produziert, die einen erhöhten intraoperativen Blutverlust verursachen. In der vorliegenden Arbeit wurde das zwar bestätigt, es zeigte sich aber kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der Anzahl der Myome. Mallick et al. stellten in ihrer Studie mit 323 Frauen auch einen signifikant höheren Blutverlust bei Patientinnen, denen mehrere Myome entfernt wurden, fest, im Vergleich zu denen mit einer einzelnen Myomektomie [44].

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte der Zusammenhang zwischen Blutverlust und Größe des dominanten Myoms nachgewiesen werden. Eine Erklärung dafür wäre, dass während mehrere

kleine Myome durch eine kleine Myominzision entfernt werden können, ein großes Myom eine größere Inzision der Uteruswand erfordern würde, was wiederum die Blutungsfläche vergrößern würde. Auch Saccardi et al. schrieben über einen signifikanten Zusammenhang zwischen Myomgröße (vor allem zwischen 8 und 12 cm) und dem intraoperativen Blutverlust [45].

Lokalisation und Lage spielen beim intraoperativen Blutverlust auch eine Rolle. Tiefer sitzende oder schwerer zugängige Myome verlängern nicht nur die Präparationszeit, sondern vergrößern auch die Schnittfläche. In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem intraoperativen Blutverlust bezüglich der intramuralen und der subserösen Myome festgestellt, Saccardi et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse. Laut ihrer Studie korrelierten die Myomgröße und die Lokalisation der Myome mit dem intraoperativen Blutverlust. Vor allem Myome mit einer Größe zwischen acht und zwölf Zentimeter waren mit einem erhöhten Blutverlust verbunden. Es zeigte sich ein signifikant höherer Blutverlust bei intramuralen im Vergleich zu subserösen Myomen [45].

Man könnte vermuten, dass der Blutverlust höher sein wird, je höher das Gewicht der entfernten Myome ist und das konnten wir in der vorliegenden Studie beweisen. Der intraoperative Blutverlust erhöhte sich bei schwereren Myomen. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass während mehrere kleine Myome über eine kleine Myometriuminzision entfernt werden könnten, diese Möglichkeit für ein vermutlich nicht nur großes, sondern auch festes, weniger komprimierbares, verkalktes und dichtes Myom nicht besteht. Denn eine proportional große Myometriuminzision erzeugt wiederum eine vergrößerte Blutungsfläche. Einige Studien konnten das auch bestätigen. So berichtete Saccardi et al. über einen signifikanten Zusammenhang zwischen Myomgewicht und dem intraoperativen Blutverlust [45].

Tatsache ist, dass nicht nur die Anzahl, die Größe und das Gewicht der Myome der nützlichste Prädiktor für den intraoperativen Blutverlust bei laparoskopischen Myomektomien sind, sondern auch andere präoperative Myommerkmale, wie deren Lage oder Lokalisation. Sie sollen dem Chirurgen bei der Planung der operativen Strategien, der möglichen Wahl der blutstillenden Methoden und der präoperativen Beratung der Patientinnen behilflich sein.

4.2 Angewandte blutverlustreduzierende Methoden

Bei der Auswertung unseres Patientinnenkollektivs erhielt ein Teil der Patientinnen keine blutstillenden Methoden. In der anderen Patientinnengruppe wurden sowohl einzelne als auch Kombinationen von Methoden angewandt. Insgesamt wurden 23 unterschiedliche Variationen der Methoden zur Blutstillung durchgeführt, was zusätzlich die Analyse von einzelnen blutstillenden Methoden erschwerte. Zur besseren Übersicht erfolgte eine Unterteilung in weitere Gruppen.

In der Gruppe der Patientinnen ohne angewandte Methoden war der Blutverlust deutlich geringer (Median 50 ml vs. 120 ml). Die blutstillenden Methoden wurden bis auf präoperativ geplantes Clipping der Aa. uterinae und ein Teil der Patientinnen, die präventiv Xylonest® erhielten, nur beim Auftreten einer verstärkten intraoperativen Blutung eingesetzt.

Um Störfaktoren zu berücksichtigen und ihre Effekte zu minimieren, wurden zwei lineare Regressionen mit Adjustierung vorgenommen. Grundsätzlich sind auch hier keine kausalen Aussagen möglich, man kann jedoch von Zusammenhängen bezüglich des Blutverlustes sprechen.

Es wird hier eine Wirkrichtung unterstellt und bei den adjustierten Ergebnissen die Effekte dieser Einflussgrößen herausgerechnet. Es ist nicht möglich, alle Störfaktoren zu berücksichtigen. Die Verteilung einiger Variablen war sehr rechtsschief, was ein Grund für die Verstöße gegen die Anwendungsvoraussetzungen sein konnte. Mittels einer natürlicher Logarithmierung der Variablen wie Blutverlust, Gewicht und Anzahl der entfernten Myome wurde versucht, das Problem zu beheben. Daraufhin wurden multiple lineare Regressionsmodelle gerechnet.

4.2.1 Xylonest®

Xylonest® ist ein Lokalanästhetikum (Prilocain) und wurde immer in Verbindung mit Adrenalin (Epinephrin), einem Vasokonstriktor, den Patientinnen in unserem Kollektiv subkapsulär gespritzt. Es ist leicht anwendbar. Der Effekt nach der Injektion ist sichtbar, die Uteruswand wird weißer. Epinephrin induziert eine vasokonstriktorische Wirkung, die bis zu 5-6 Stunden anhält. Der Wirkstoff kann eventuell während der Operation nicht abgebaut werden und mit einer verdeckten postoperativen Blutung einhergehen. Eine lange vasokonstriktorische Wirkung könnte Gewebeschaden verursachen [31]. Zullo et al. führten 2004 eine randomisierte kontrollierte Studie mit 60 Patientinnen, wobei eine Gruppe Bupivacain plus Epinephrin und die andere Gruppe Kochsalzlösung erhielten und kamen zum Ergebnis, dass die Anwendung von Bupivacain mit Epinephrin eine signifikante Reduzierung des Blutverlustes bewirkten. In dieser Studie war der Verwendung von Bupivacain plus Epinephrin eine begrenzte klinische Bedeutung beigemessen worden aufgrund des geringen Unterschieds zwischen der Menge des Blutverlustes in der Gruppe mit der Kochsalzlösung zu der Gruppe mit der Kombination aus Bupivacain plus Epinephrin. Der Unterschied im Blutverlust betrug deutlich weniger als 50 ml [31]. Es gibt zwar viele Studien über eine weitere vasokonstriktorische Substanz wie Vasopressin, aber seit der Studie von Zullo et al. wurde die Wirksamkeit der Lokalanästhetika in Kombination mit Epinephrin zur Reduktion der Blutstillung nicht mehr untersucht.

Obwohl die Datenlage über Lokalanästhetika in Kombination mit Epinephrin dünn ist, wird diese Kombination gerne von vielen Chirurgen nicht nur aufgrund ihrer blutstillenden Wirkung, sondern

zur postoperativen Schmerzprophylaxe, angewandt. Auch in unserem Patientinnenkollektiv wurde Xylonest® in Verbindung mit Epinephrin sehr oft angewandt und bei der Hälfte des Kollektivs (53%) sogar als alleinige Methode eingesetzt. Dabei handelte es sich sowohl um eine prophylaktische bzw. vorbeugende Anwendung als auch um eine Methode der Blutstillung bei vermehrt aufgetretener Blutung. Es gab keine postoperativen Komplikationen.

Laut der Zahlen tritt unter Verwendung von Xylonest® vermehrt Blutung auf als in der Gruppe der Patientinnen, die keine Blutstillungsmethoden erhielten. Bei unserem retrospektiven Setting der Studie ist es nicht möglich genau nachzuvollziehen, bei welchen Patientinnen die prophylaktische Gabe und bei welchen Patientinnen Xylonest® erst bei vermehrt aufgetretener Blutung erfolgte, wenn nur eine einzelne Unterspritzung während der laparoskopischen Myomektomie gegeben wurde. Im Falle, dass nach der ersten Injektion von Xylonest® die Blutung nicht erfolgreich gestoppt werden konnte oder die Blutung erst vermehrt aufgetreten ist, wurde die Injektion ein – oder mehrmals wiederholt. Stellte sich kein sichtbarer Erfolg ein, so wurden weitere Methoden der Blutstillung angewandt. In einigen Fällen entschieden die Operateure schon nach der ersten Injektion von Xylonest® zu anderen blutstillenden Methoden zu greifen.

Schauen wir bei der Auswertung nur auf die Anzahl der Myome, so ist die Blutungsmenge im Median bei einzelnen Myomen gleich, egal ob Xylonest® alleine zusammen mit Kombinationen oder Kombinationen ohne Xylonest® angewandt wurden. Beim Vorkommen von zwei bis fünf Myomen war die Blutung im Median kleiner als beim Vorkommen von einzelnen Myomen. Es ist hier anzumerken, dass innerhalb der Gruppe von zwei bis fünf Myomen die Blutungsmenge sich im Median deutlich unterscheidet bei Kombinationen ohne Xylonest® und Xylonest® alleine zusammen mit Kombinationen. Deutlich höher war im Median der Blutverlust beim Vorkommen von mehr als fünf Myomen bei Anwendung Xylonest® alleine zusammen mit Kombinationen zu allen anderen Gruppen.

Beim Vorhandensein von Fundusmyomen war im Median der Blutverlust höher als bei Myomen jeder anderen Lage. In beiden Gruppen war im Median der Blutverlust bei Patientinnen mit Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen höher als allen anderen Methoden ohne Xylonest®. Bei der Anwendung von Xylonest® als alleinige Methode mit Kombinationen war im Median der Blutverlust bei intramuralen Myomen etwas höher als bei Kombinationen ohne Xylonest® und etwas kleiner als bei Myomen in allen anderen Lokalisationen.

Bei Myomen kleiner als fünf Zentimeter war im Median der Blutverlust geringer als bei Myomen größer oder gleich fünf Zentimeter. Bei Anwendung von Kombinationen ohne Xylonest war der Blutverlust im Median kleiner als bei Xylonest® alleine zusammen mit Kombinationen in jeder Gewichtsklasse.

Die Auswertungen bei allen Myomen zeigten, dass die Blutverlustmenge im Median unter Verwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen höher lag als bei Kombinationen ohne Xylonest®.

Um zumindest einige Störfaktoren zu berücksichtigen, wurde eine Adjustierung durchgeführt. Der Blutverlust war bei Patientinnen mit Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen auch nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, deutlich höher als bei allen anderen Methoden ohne Xylonest®. Bei Patientinnen ohne Blutstillung war der Blutverlust etwas höher als bei Patientinnen, die mit Kombinationen ohne Xylonest® behandelt wurden.

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, konnten wir keine kausale Schlüsse ziehen.

4.2.2 Oxytocin

Durch die bekannte konstriktorische Wirkung auf die glatten Zellen des Uterus wurde die Nützlichkeit von Oxytocin auf die Dämpfung des Blutverlustes während einer Myomektomie in drei Studien untersucht. 2005 wurde die erste Studie von Agostini et al. veröffentlicht. In der randomisierten kontrollierten Studie mit 94 Patientinnen wurde Myomektomie per Laparotomie durchgeführt. Dabei erhielt eine Gruppe von Patientinnen eine einmalige Gabe von 15 IE Oxytocin in 250 ml Kochsalzlösung und die andere Gruppe nur Kochsalzlösung. Sie konnten die Wirksamkeit von Oxytocin nicht beweisen (506 ml (SD: 558) versus 451 ml (SD: 336)) [46]. Bereits zwei Jahre später berichteten Wang et al. in ihrer prospektiven klinischen Studie mit 60 Frauen, bei denen eine laparoskopische Myomektomie durchgeführt wurde, dass der Blutverlust und die Bluttransfusionsrate in der Gruppe ohne Oxytocin-Infusion signifikant höher als in der Gruppe mit Oxytocin-Infusion (445 ml (SD: 269) vs 270 ml (SD: 226)) war. Dabei erhielten die Patientinnen zwei Ampullen Oxytocin (mit 10 IE/ml pro Ampulle) in 1000 ml Kochsalzlösung kontinuierlich mit einer Laufrate von 40 mU/min (MilliUnit/Minute) während der Eingriffe [47]. Atashkhoei et al. berichteten im Jahr 2017 auch über den Nutzen von Oxytocin. In ihrer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie mit 80 Patientinnen, bei denen Myomektomie per Laparotomie durchgeführt wurde, kamen sie zum Ergebnis, dass der intraoperative Blutverlust in der Studiengruppe mit Oxytocingabe (190 (SD: 17) ml) signifikant niedriger als in der Placebogruppe (692 (SD: 92) ml) war. Auch wurden signifikant weniger Bluttransfusionen in der Gruppe mit Oxytocingabe durchgeführt. Dabei erhielten die Patientinnen 30 IE von Oxytocin in 500 ml Kochsalzlösung während des Eingriffs [32]. Bei der Wirksamkeit des Oxytocins spielt somit die Dosis und der Zeitpunkt der Verabreichung eine entscheidende Rolle.

In unserem Patientinnenkollektiv wurde bei Blutungen Oxytocin als eine Bolusgabe fast ausschließlich in Kombinationen mit anderen Methoden verabreicht. Der Blutverlust war bei Patientinnen mit Kombinationen ohne Oxytocin nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht Anzahl der entfernten Myome, höher als bei Patientinnen ohne Blutstillung. Bei Patientinnen mit Oxytocin als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen zeigten sich höhere Blutverluste als bei Kombinationen ohne Oxytocin. Es nicht möglich, sich zur Kausalität der Ergebnisse zu äußern.

4.2.3 Tranexamsäure

Tranexamsäure kommt sehr oft während unterschiedlicher operativer Eingriffe zum Einsatz. Zahlreiche Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tranexamsäure, ohne die Risiken der thromboembolischen Komplikationen zu erhöhen. Tranexamsäure bietet somit intraoperative Vorteile in der gynäkologischen Chirurgie [48, 49]. Wang et al. führten 2017 die erste Meta-Analyse von einschließlich randomisierten kontrollierten Studien des Zeitraumes 1966 bis 2017 durch, um die Wirksamkeit von Tranexamsäure bei Myomektomie per Laparotomie zu untersuchen. Vier Studien wurden zwischen 2008 und 2016 gefunden. Von 328 Patientinnen erhielt die erste Hälfte Tranexamsäure, wobei die Dosierung der Darreichung sich unterschied. Die zweite Hälfte erhielt entweder Kochsalzlösung oder gar keine Methoden zur Blutstillung. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass die intraoperative Verwendung von Tranexamsäure einen signifikant verringerten Gesamtblutverlust nach sich zieht. Weitere positive Nebenerscheinungen sind ein geringerer postoperativer Hämoglobinwertabfall, geringere Operationsdauer und weniger Bluttransfusionen. Laut ihrer Studie konnte man keine nachteiligen antifibrinolytischen Wirkungen feststellen. Es gab auch keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombosen und der Lungenembolien in beiden Gruppen. Allerdings ist aufgrund der Unterbewertung von kurzfristigen Follow-up Ergebnissen eine größere Stichprobe mit längeren Follow-up Ergebnissen erforderlich, um zu bestätigen, dass die intravenöse Gabe von Tranexamsäure die thromboembolischen Ereignisse sicher nicht erhöht [34]. Im gleichen Jahr publizierten Topsoe et al. ihre Metaanalyse von sechzehn randomisierten kontrollierten Studien des Zeitraumes von 1980 bis 2015. Sie berichteten, dass bei großen gutartigen Operationen am Uterus die prophylaktische Verwendung von Tranexamsäure den intraoperativen Blutverlust und die Bluttransfusionsrate signifikant reduziert [48]. Kürzlich untersuchten Essola et al. in ihrer prospektiven nicht kontrollierten Studie mit 87 Patientinnen die präoperative intravenöse Gabe von Eisen und die perioperative Gabe von Tranexamsäure. Dabei wurde der intraoperative Blutverlust

signifikant reduziert (214 ml vs 572 ml, $p < 0,001$) und auf eine Verringerung der Transfusionsrate wurde verzeichnet [49].

In unserem Patientinnenkollektiv wurde Tranexamsäure ausschließlich in Kombinationen mit anderen blutstillenden Methoden angewandt. Betrachtet man die Ergebnisse in unserer Auswertung, so ist der Blutverlust bei der Gabe von Tranexamsäure in Kombinationen deutlich höher als bei der Anwendung von Kombinationen ohne Tranexamsäure. Der Blutverlust wies bei Patientinnen mit Tranexamsäure in Kombinationen mit anderen Methoden auch nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome höhere Werte als Kombinationen ohne Tranexamsäure auf. Bei Patientinnen ohne Blutstillung war der Blutverlust niedriger als bei Patientinnen, die Kombinationen ohne Tranexamsäure erhielten. Hier ist es zu erwähnen, dass blutstillende Methoden bei vermehrter Blutung zum Einsatz kamen. Aufgrund des retrospektiven Designs können wir nur von Tendenzen sprechen.

In unserer Klinik wurde in der klinischen Routine der Weg der Darreichung von Tranexamsäure gefunden. Es wird derzeit ein weiterer Standard erarbeitet. Dabei soll versucht werden, die Tranexamsäure in die Versorgung von Patientinnen mit Myomen und Blutungen perioperativ zu integrieren.

4.2.4 Clipping der Aa. uterinae

Zahlreiche Studien bewiesen den Nutzen des Aa. uterinae Clippings. Dabei wird das Myom nicht mehr über diese Arterien mit Blut versorgt, es wird devaskulisiert. Der Blutverlust verringert sich während des Eingriffs. Voss et al. berichteten über die ersten Anwendungen von Yasargil clips bei einer laparoskopischen Myomektomie schon im Jahr 2007. Das Verfahren erwies sich als erfolgreich, um einen übermäßigen Blutverlust zu kontrollieren. Dabei wurde die Uterusblutversorgung nicht gefährdet [27]. Liu et al. berichteten in ihrer Studie mit 167 Patientinnen über einen signifikant niedrigen Blutverlust (75 ml vs 170 ml) bei 84 Patientinnen, bei denen Uterusarterien vorübergehend durch einen Gleitknoten mit einer chirurgischen Seidennaht ligiert wurden. 83 Patientinnen erhielten nur eine laparoskopische Myomektomie. Die Nachbeobachtungszeit zog sich bis zu 40 Monate hin. So konnten die Autoren außerdem berichten, dass sich durch das Clipping keine Nachteile der postoperativen Schwangerschaftsrate ergaben (31,3% vs 38,1%) [50]. Vercellino et al. schrieben im Jahr 2012 in ihrer kontrollierten Studie mit 166 Patientinnen, dass es beim Clipping der Aa. uterinae mit Yasargil Clips im Vergleich Unterschiede gab. Wurden keine Methoden der Blutstillung während einer laparoskopischen Myomektomie angewandt, kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion des

Hämoglobinwertabfalls (1,2 g/dl vs 1,45 g/dl; $p < 0,05$). Dieser wurde präoperativ und am 3. postoperativen Tag gemessen und diente als ein indirektes Zeichen für den Blutverlust. Außerdem blieben in der postoperativ durchgeführten Doppleruntersuchung der Uterusarterien die Resistenz und die Pulsationsintensität unverändert. Es gab keinerlei Anzeichen einer unzureichenden postoperativen Blutversorgung [51]. Known et al. kamen im Jahr 2013 zu ähnlichen Ergebnissen in ihrer retrospektiven kontrollierten Studie mit 89 Frauen. Bei 49 Patientinnen davon wurde das Clipping der Aa. uterinae angewandt. Der Blutverlust war beim Abklemmen der Uterusarterien signifikant niedriger (111,9 ml vs 203,4 ml; $p < 0,001$). Es wurden Patientinnen untersucht, bei denen vor mehr als vier Jahren ein vorübergehendes Clipping der Aa. uterinae mit vaskulären Klammern durchgeführt wurde. Die postoperative Schwangerschaftsrate blieb dabei unbeeinflusst [52]. Bereits zwei Jahre später kamen sie zum gleichen Ergebnis beim Clipping der Aa. uterinae mit Verwendung von Gefäßklips (B. Braun Korea Co., Ltd., Seoul, Korea) (109 ml vs 203 ml; $p < 0,05$). 104 Patientinnen erhielten das Clipping der Aa. uterinae. Alle Operationen in beiden Studien wurden durch einen einzelnen Operateur durchgeführt [28]. Im Jahr 2015 konnten Blagovest et al. in ihrer prospektiven Studie mit 119 Frauen unter Beweis stellen, dass die Reduzierung des intraoperativen Blutverlustes bei der Anwendung von Aa. uterinae Clipping statistisch signifikant war (100 ml vs 178 ml; $p < 0,05$). 37 Patientinnen erhielten Clipping der Aa. Uterinae, 82 Patientinnen blieben anwendungsfrei [53]. Ji et al. bewiesen in einer aktuellen prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit 64 Patientinnen aus dem Jahr 2017 die signifikante Reduzierung des Blutverlustes beim Anwenden von Clipping der Aa. uterinae. Sie erhöhten dabei nicht die mittlere Operationsdauer, die Rezidivrate blieb unbeeinflusst. 33 Patientinnen der Studie erhielten nach einem Zufallsprinzip das Clipping der Aa. uterinae. Bei 31 Patientinnen unterblieb das, es kamen keine Methoden der Blutstillung zur Anwendung [54]. Wang et al. berichteten 2008 über eindeutige Vorteile des Abklemmen der Aa. uterinae durch Ligaturclips. Bei 20 Patientinnen, die sich einer laparoskopischen Myomektomie unterzogen, betrug der Blutverlust im Median 100 ml (IQB; 56-138 ml) [55].

Auch in unserem Patientinnenkollektiv wurde Clipping der Aa. uterinae schon präventiv bei schwierigen Fällen eingesetzt. Höhere Blutverluste waren dabei zu erwarten.

Nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, war der Blutverlust bei Clipping der Aa. uterinae als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen geringfügig höher als bei Patientinnen ohne Blutstillung. Allerdings war der Blutverlust bei der Anwendung von Kombinationen ohne Clipping der Aa. uterinae höher. Das Patientinnenkollektiv ohne Blutstillung wies niedrigere Blutverluste auf als Patientinnenkollektiv mit Kombinationen ohne Clipping der Aa.

uterinae.

Nicht außer Acht zu lassen ist der Fakt, dass es bei der Anwendung des Clippings zu unerwarteten intraoperativen Komplikationen kommen kann, die den Einsatz zusätzlicher Methoden erfordern. In unserem Patientinnenkollektiv kam es in keinem Fall zu intraoperativen Komplikationen durch Einsetzen oder Anwenden der Clips. Dennoch kam es in einigen Fällen zu Blutungen, bei denen weitere blutstillende Methoden zusätzlich zum Clipping der Aa. uterina angewandt wurden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Aa. uterinae und die Aa. ovarica durch Anastomosen verbunden sind. Dadurch könnte weiterhin eine Blutversorgung des Uterus bestehen, auch wenn die Aa. uterinae während des Clippings abgeklemmt wird. Also auch hier gilt, während des Operationsverlaufs greift der Operateur zu unterschiedlichen Methoden der Blutstillung, wenn die Blutung nicht sofort gestoppt werden kann. Trotzdem kann man behaupten, dass das Abklemmen von Uterusarterien eine sichere präventive Methode ohne systemische Nebenwirkungen ist. Es handelt sich um eine nicht übermäßig anspruchsvolle Operationstechnik, die lediglich einen vertretbaren zusätzlichen Aufwand darstellt.

4.2.5 TABOTAMP®

TABOTAMP® wird bevorzugt zur Blutstillung in der Zahnmedizin und Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgie eingesetzt. Bassetto et al. berichten über einen Fall aus der plastischen Chirurgie, bei dem der Patientin damit eine postoperative Blutung nach einem Facelifting erfolgreich gestillt werden konnte [56]. In dem Fachgebiet der Gynäkologie gibt es keine Studien, die die Wirksamkeit des TABOTAMP® auf die Blutstillung untersuchten, sondern nur einen Fallbericht. Franceschini et al. berichteten aus der onkoplastischen Chirurgie, dass TABOTAMP® vielversprechende vorläufige Ergebnisse zeigte. Dabei wurde nicht nur die Rate der postoperativen Blutungen und Infektionen an der Operationsstelle gesenkt, verbessert werden konnten auch die kosmetischen Ergebnisse von Defekten nach brusterhaltenden Operationen [57].

In unserer Studie war der Blutverlust bei Patientinnen mit TABOTAMP® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome geringfügig kleiner als bei allen anderen Methoden ohne TABOTAMP®. Nicht nur die kleine Anzahl der Patientinnen in unserem Patientinnenkollektiv, sondern auch das retrospektive Setting der Studie erlaubt uns keine kausale Aussage zur Wirkung von TABOTAMP® zu treffen. Unsere Operateure setzen TABOTAMP® zur schnellen und suffizienten Metroplastik ein.

4.2.6 HEMOPATCH

Lewis et al. verglichen im Jahr 2014 die hämostatische Wirkung von HEMOPATCH gegenüber TABOTAMP® in einem hepatischen chirurgischen Modell, wobei HEMOPATCH eine schnellere Hämostase als TABOTAMP® lieferte [58]. Bereits zwei Jahre später publizierten sie eine Zusammenfassung von präklinischen und klinischen Fallserien, die HEMOPATCH als ein wirksames blutstillendes Mittel und Abdichtungsmittel bei offenen und endoskopischen chirurgischen Eingriffen ausweist. Im Einsatz bewies sich HEMOPATCH unter anderem bei gastrointestinalen, biliopankreatischen, endokrinen, kardiovaskulären und urologischen Operationen sowie bei Laparotomie mit Teilresektion des Rektums, Salpingektomie und Teilresektion des Uterus vorteilhafter gegenüber anderen hämostatischen Substanzen [59]. Imkamp et al. lieferten einen ersten klinischen Bericht über die Leistung von HEMOPATCH bei der laparoskopischen, Null-Ischämie-Nierenteilresektion. Die Blutstillung wurde 2-3 Minuten nach der Applikation erreicht. HEMOPATCH hatte die Fähigkeit, seine ursprüngliche Form nach der Faltung wiederzugewinnen und erleichterte damit die intrakorporale Handhabung. Weitere vorteilhafte Eigenschaften waren schnelle, feste Fixierung am Gewebe und schnelle Blutstillung durch Versiegelung von blutendem Gewebe [60]. Aus der Kardiochirurgie berichteten Weltert et al. bei Operationen an der Aorta ascendens in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 170 Patienten über statistisch höhere Raten einer erfolgreichen Hämostase innerhalb von drei Minuten in der HEMOPATCH-Gruppe (97,6% vs. 65,8% in der Kontrollgruppe; $p < 0,001$) mit niedrigeren postoperativen Blutungen und niedrigeren Transfusionsraten als in der Kontrollgruppe [61]. Ikeme et al. berichteten in einer kürzlich durchgeführten, randomisierten kontrollierten Studie mit 574 Patienten, die sich einer Aorta-Operation unterzogen hatten, dass bei Verwendung von HEMOPATCH signifikant bessere Erfolgsraten der Hämostase mit geringeren Blutungsraten, geringeren Transfusionszahlen, Komplikationen und chirurgischen Revisionen als bei Gaze-Kompression vorlagen [62].

Die breite klinische Verwendung von HEMOPATCH in anderen Operationsgebieten bestätigt die Vielseitigkeit und Nützlichkeit dieses bei der Hämostase. Bislang gibt es keine Erkenntnisse, die den positiven Erfahrungen widersprechenden. Die Folge war, dass HEMOPATCH in unserer Klinik Anwendung fand. In unserem Patientinnenkollektiv allerdings wurde HEMOPATCH zu selten und auch nur zusätzlich mit anderen Kombinationen angewandt. Die Applikation erfolgte am Ende der Operation nach erfolgter Uteroplastik auf die Oberfläche der Gebärmutter.

Nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome, war der Blutverlust bei HEMOPATCH in Kombinationen mit anderen Methoden höher als bei Kombinationen ohne

HEMOPATCH. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, sollte hier eher von Zusammenhängen gesprochen werden. HEMOPATCH dient zur Abdichtung von Nähten und zur Vorbeugung der postoperativen Blutung, was eine bessere und glattere Oberfläche der Gebärmutter nach sich ziehen könnte.

4.3 Vergleich von lokalen und systemischen Methoden

In dieser Arbeit lenkten wir unser Augenmerk zusätzlich auf den Vergleich der Wirksamkeit aller lokalen, systemischen Substanzen und Kombinationen aus beiden Gruppen.

Der Blutverlust im Median war bei der Anwendung von Kombinationen aus systemischen Substanzen deutlich kleiner als bei Anwendung von lokalen Substanzen. Es wird hier zwar eine Wirkrichtung unterstellt, jedoch sollte dabei eher von Zusammenhängen zwischen der Zielvariable wie Blutverlust und den erklärenden Variablen gesprochen werden. Das retrospektive Design dieser Studie erlaubt grundsätzlich keine Aussagen zur Kausalität.

4.4 Zusammenfassung

Abschließend können wir sagen, dass wenn zur optimalen Blutstillung einzelne Methoden nicht ausreichen, sollte rechtzeitig auf Kombinationen aus unterschiedlichen Methoden zugegriffen werden. Wir stellen fest, dass die Blutverlustmenge im Median unter Verwendung von Xylonest® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen höher als bei Kombinationen ohne Xylonest® lag, vor allem bei intramuraler Lokalisation, Vorhandensein von Fundusmyomen, bei mehr als fünf Myomen beziehungsweise bei Myomen größer als fünf Zentimeter. Auch bei Patientinnen mit Oxytocin beziehungsweise Tranexamsäure als alleinige Methoden zusammen mit Kombinationen zeigten sich höhere Blutverluste als bei Kombinationen ohne Oxytocin beziehungsweise Tranexamsäure nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome.

Bei Patientinnen, die Clipping der Aa. uterinae beziehungsweise TABOTAMP® als alleinige Methode zusammen mit Kombinationen erhielten, lag der Blutverlust nach Adjustierung für Operationsdauer und Anzahl der entfernten Myome beziehungsweise für die Anzahl der entfernten Myome und das Gewicht der entfernten Myome kleiner als bei allen anderen Methoden ohne Clipping der Aa. uterinae beziehungsweise TABOTAMP® im Gegensatz zu HEMOPATCH.

Ein retrospektives Studiendesign stellt den größten limitierenden Faktoren dieser Studie dar.

Wir können zwar das Vorgehen beschreiben und Ergebnisse statistisch darstellen, allerdings lässt sich daraus nur eine Wirkrichtung ablesen. Endgültige Kausalzusammenhänge beziehungsweise das finale Nachweisen jeglicher Hypothesen ist jedoch nicht eindeutig möglich. Somit ist die

Aussagekraft einer retrospektiven Studie auch bei Einhaltung aller Qualitätskriterien eingeschränkt. Auch lineare Regressionen erlauben grundsätzlich keine Aussagen zur Kausalität. Somit ist es uns nicht gegeben, mittels dieser Studie einen Goldstandard zur Vermeidung des Blutverlustes bei Operationen zur Myomenukleation zu formulieren oder eine Aussage zu treffen, ob die eine oder andere Methode allein zur Verminderung eines Blutverlustes besser wäre.

Für jede Patientin, für jedes Myom könnte eine andere Kombination von Methoden wirksamer sein. In welcher Situation welche Kombination den größten Erfolg verspricht, wäre ein Ziel erneuter Studien. Viele weitere Faktoren dürften auch nicht außer Acht gelassen werden. Die blutreduzierende Wirkung hängt außerdem von der Erfahrung und Schnelligkeit der Operateure, der synergistischen Arbeit des Operationsteams, der richtigen Indikationsstellung, der standardisierten, präzisen und technisch hochqualifizierten Operationstechnik ab. Um den Blutverlust gering zu halten ist es erforderlich, dass die Operationsdauer weitestgehend kurz gehalten wird. Auch die Anzahl, Größe, Lokalisation und Lage der Myome und der Zeitpunkt, wann die Methoden der Blutstillung intraoperativ angewandt werden und bei einigen Medikamenten die Dosis, können wichtige Einflüsse auf die im Endeffekt gemessene Blutungsmenge haben. All diese Hinweise und Erfahrungswerte dienen der Unterstützung der Operateure, um den intraoperativen Blutverlust einzuschätzen und ihn so gering wie möglich zu halten. Weitere Studien, am besten prospektive Studien sind notwendig, um die gewonnenen Daten zu präzisieren.

5. Literaturnachweis

- [1] Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and sterility* 2007; 87:725-36.
- [2] Kaufmann M, Pfeleiderer A. Tumoren und Veränderungen der weiblichen Geschlechtsorgane. In Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag. 2008 p. 161-237.
- [3] Zehra Ordulu, M.D. Fibroids: Genotype and Phenotype. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Mar; 59(1): 25-29.
- [4] Mettler, L., Schollmeyer, T., Tinelli, A., Malvasi, A., Alkatout, I. (2012). Complications of uterine fibroids and their management, surgical management of fibroids, laparoscopy and hysteroscopy versus hysterectomy, haemorrhage, adhesions, and complications. *Obstet Gynecol Int*. 2012.
- [5] Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe*; 3.Auflage. Thieme Verlag; 2007 p. 259-265, 539-540.
- [6] https://media.springernature.com/original/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs00129-019-4416-8/MediaObjects/129_2019_4416_Fig1_HTML.png (Zugriff am 19.12.2019).
- [7] Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer Verlag; 2007 p. 520-523.
- [8] Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med* 2010 May;28(3):180-203.
- [9] Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2011 Nov-Dec;17(6):772-790.
- [10] Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):571-88.
- [11] Styer AK, Rueda BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul; 34:3-12.
- [12] Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review; *Int J Fertil Steril*. 2016 Jan-Mar; 9(4): 424-435.
- [13] Sarby M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, AL-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013 Feb 27; 5:93-100.
- [14] Takeda T, Sakata M, Isobe A, Miyake A, Nishimoto F, Ota Y, Kamiura S, Kimura T. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study; *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(1):14-7.

- [15] Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage. Thieme-Verlag 2008; 178-187.
- [16] Bühling K, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. Urban & Fischer Verlag; 2009 p. 396-399.
- [17] Kaufmann M, Costa S, Acharl A. Die Gynäkologie 2. Auflage. Springer Verlag; 2006 p. 356-368, 629-632.
- [18] Gupta S, Jose J, Manyonda I: Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug; 22(4):615-26.
- [19] Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int Womens Health.* 2014; 6: 95-114.
- [20] Min JL, Bo SY, Seok JS, Mi-La K, Yong WJ, Mi K, Hyo SB, DA HK, Ji YH. Uterine fibroid shrinkage after short-term use of selektive progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Jan; 60 (1): 69-73.
- [21] Fernandez H, Schmidt T, Powell M, Costa AP, Arriagada P, Thaler C. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetat for uterine fibroids: Premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jan; 208: 91-96.
- [22] https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/esmya.html (Zugriff am 19.12.2019).
- [23] Fogt F, Hinds N, Zimmermann RL. Histologie features of uterine leiomyomata treated with microsphere embolisation. *Obstetrics and gynecology* 2003; 102:600-2.
- [24] Geraci L, Napoli A, Catalano C, Madiri M, Gagliardo C. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Surgery for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Case Rep Radiol.* 2017; 2520989.
- [25] Namazuv A, Karakis R, Gencer E, Sozen H, Acar L. Do submucosus myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy? *Iran J Reppod Med.* 2017 Jun; 13(6): 367-372.
- [26] Haibo W, Zhao J, Xiujian L, Ping L, Caihong L, Shujuan T, Zhong-Hua W. The indication and curative effect of hysteroscopic and laparoscopic myomectomie for type II submucosus myomas. *BMC Surg.* 2016; 16:9.
- [27] Voss M, Koeler C, Egler F, Schneider A. Temporary clipping of the uterine artery during laparoscopic myomectomy- a new technique and the results of first cases. *Gynecol Surg.* 2007; 4:101-105.
- [28] Known YS, Roh HJ, Ahn JW, Lee SH, Im KS. Transient Occlusion of Uterine Arteries in Laparoscopic Uterine Surgery. *LSLS.* 2015 Jan-Mar; 19(1): e2014.00189.

- [29] Hickman LC, Kotlyar A, Shue S, Falcone T. Hemostatic Techniques for Myomectomy: An Evidence-Based Approach. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 May-Jun;23(4):497-504.
- [30] Largiadér F, Saeger HD, Keel MJB. *Chirurgie Checkliste.* 10. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2012.p:95-98,767-768.
- [31] Zullo F, Palomba S, Corea D, Pellicano M, Russo T, Falbo A, Barletta E, Saraco P, Doldo P, Zupi E. Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2004 Aug;104(2):243-9.
- [32] Atashkhoei S, Fakhari S, Pourfathi H, Bilehjani E, Garabaghi PM, Asiaei A. Effect of oxytocin infusion on reducing the blood loss during abdominal myomectomy: a double-blind randomised controlled trial. *BJOG.* 2017 Jan;124(2):292-298.
- [33] https://www.iakh.de/tl_files/iakh/.../Koscielny_Antifibrinolytika_VC2_2008.pdf (Zugriff am 20.06.2018).
- [34] Wang D, Wang L, Wang Y, Lin X. The efficiency and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in open myomectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun; 96(23): e7072.
- [35] Lewis KM, Kuntze CE, Gulle H. Control of bleeding in surgical procedures: critical appraisal of HEMOPATCH (Sealing Hemostat). *Med Devices (Auckl).* 2016; 9:1-10.
- [36] Yildirim V, Lübbers HT, Yildirim A. TABOTAMP® in der MKG-Chirurgie Wirkung, Indikationen und Kontraindikationen. *Swiss Dent J.* 2015;125(12):1364-7.
- [37] Odejinmi F, Maclaran K, Agarwal N. Laparoscopic treatment of uterine fibroids: a comparison of peri-operative outcomes in laparoscopic hysterectomy and myomectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):579–584.
- [38] Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, Tsin DA, Stark M, Mettler L, Guido M, Malvasi A. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Hum Reprod.* 2012 Feb; 27(2): 427-35.
- [39] Bean EM, Cutner A, Holland T, Vashisht A, Jurkovic D, Saridogan E. Laparoscopic Myomectomy: A Single-center Retrospective Review of 514 Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Mar – Apr; 24(3):485-493.
- [40] Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(3):292–300.
- [41] Paul GP, Naik SA, Madhu KN, Thomas T. Complications of laparoscopic myomectomy: a single surgeon's series of 1001 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(4):385–390.
- [42] Sankaran S, Odejinmi F. Prospective evaluation of 125 consecutive laparoscopic myomectomies. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(6):609–612.

- [43] Malzoni M, Sizzi O, Rossetti A, Imperato F. Laparoscopic myomectomy: a report of 982 procedures. *Surg Technol Int*. 2006;15:123-9.
- [44] Mallick R, Odejimi F. Pushing the boundaries of laparoscopic myomectomy: a comparative analysis of peri-operative outcomes in 323 women undergoing laparoscopic myomectomy in a tertiary referral centre. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):22.
- [45] Saccardi C, Gizzo S, Noventa M, Ancona E, Borghero A, Litta PS. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Nov;290(5):951-6.
- [46] Agostini A, Ronda I, Franci F, Bretelle F, Roger V, Cravelli L, Blanc B. Oxytocin during myomectomy: a randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Feb 1;118(2):235-8.
- [47] Wang CJ, Lee CL, Yuen LT, Kay N, Han CM, Soong YK. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 Mar-Apr;14(2):184-8.
- [48] Topsoe MF, Settnes A, Ottesen B, Bergholt T. A systematic review and meta-analysis of the effect of prophylactic tranexamic acid treatment in major benign uterine surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Feb;136(2):120-127.
- [49] Essola L, Kouégnian Rérambiah L, Obame R, Issembé H, Sima Zué A. Can venous iron and tranexamic acid reduce the transfusion need? Report on a non randomized, case control study. *Transfus Clin Biol*. 2017 Jun;24(2):52-55.
- [50] Liu L, Li Y, Xu H, Chen Y, Zhang G, Liang Z. Laparoscopic transient uterine artery occlusion and myomectomy for symptomatic uterine myoma. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):254-8.
- [51] Vercellino G, Erdemoglu E, Joe A, Hopfenmueller W, Holthaus B, Köhler C, Schneider A, Hasenbein K, Chiantera V. Laparoscopic temporary clipping of uterine artery during laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov;286(5):1181-6.
- [52] Known YS, Jung DY, Lee SH, Ahn Jw, Roh HJ, Im KS. Transient occlusion of uterine arteries with endoscopic vascular clip preceding laparoscopic myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013 Aug;23(8):679-83.
- [53] Blagovest B, Mygunska N, Kovachev E, Ivanov S. Laparoscopic Myomectomy with Utrine Artery Clipping versus conventional Laparoscopic Myomectomy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54:8-10.
- [54] Ji L, Jin L, Hu M. Laparoscopic Myomectomy with Temporary Bilateral Uterine Artery Occlusion Compared with Traditional Surgery for Uterine Myomas: Blood Loss and Recurrence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Sep 21. pii: S1553-4650(17)31156-1.
- [55] Wang CJ, Yuen LT, Han CM, Kay N, Lee CL, Soong YK. A transient blocking uterine

perfusion procedure to decrease operative blood loss in laparoscopic myomectomy. *Chang Gung Med J.* 2008 Sept-Oct;31(5):463-8.

[56] Bassetto F, Vindigni V, Scarpa C, Botti C, Botti G. Use of oxidized regenerated cellulose to stop bleeding after a facelift procedure. *Aesth Plast Surg.* 2008 Sep;32(5):807-9.

[57] Franceschini G, Visconti G, Terribili D, Fabbri C, Mango S, Di Leone A, Salgarello M, Masetti R. The role of oxidized regenerate cellulose to prevent cosmetic defects in oncological breast surgery. *Eur Rev med Pharmacol Sci.* 2012 Jul;16(7):966-71.

[58] Lewis KM, Schiviz A, Hedrich HC, Regenbogen J, Goppelt A. Hemostatic efficacy of a novel, PEG-coated collagen pad in clinically relevant animal models. *Int J Surg.* 2014; 12(9):940-4.

[59] Lewis KM, Kuntze CE, Gulle H. Control of bleeding in surgical procedures: critical appraisal of HEMOPATCH (Sealing Hemostat). *Med Devices(Auckl).* 2016; 9:1-10.

[60] Imkamp F, Tolkach Y, Wolters M, Jutzi S, Kramer M, Herrmann T. Initial experiences with the Hemopatch[®] as a hemostatic agent in zero- ischemia partial nephrectomy. *World J Urol.* 2014;33(10):1527–1534.

[61] Weltert L, D'Aleo S, Chirichilli I, Falco M, Turani F, Bellisario A, De Paulis R. Prospective Randomized Clinical Trial of HEMOPATCH Topical Sealant in Cardiac Surgery. *Surg Technol Int.* 2016 Jul 29;XXIX.

[62] Ikeme S, Weltert L, Lewis KM, Bothma G, Cianciulli D, PayN, Epstein J, Kuntze E. Cost-effectiveness analysis of a sealing hemostat patch (HEMOPATCH) vs standard of care in cardiac surgery. *J Med Econ.* 2018 Mar;21(3):273-281.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tanja Geschichter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich intraoperativ angewandter Methoden zur Reduktion des Blutverlustes bei laparoskopischer Myomenukleation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Hinweise auf Veröffentlichungen

Die Daten aus dieser Arbeit wurden bei folgendem Kongress vorgestellt (keine online Quelle vorhanden):

ESGE 27th Annual Congress (European Society for Gynaecological Endoscopy), Wien, Österreich,
7-10 Oktober 2018 -Poster Presentation

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Tochter und meinen Eltern bedanken, die mich auf verschiedene Weise zu jeder Zeit unterstützt haben. Sie standen immer zur Seite, fanden immer aufmunternde Worte, gaben mir die nötige Kraft bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich bei meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mandy Mangler und Frau Dr. med. Jekaterina Vasiljeva für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Betreuung danken. Ihr fachspezifischer Rat war oftmals wegweisend für die Auswertung meiner Arbeit.

Für die hilfreiche und freundliche Unterstützung in statistischen Fragen möchte ich mich bei Frau Dr. phil. Ulrike Grittner bedanken.