

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

DISSERTATION

Reduktion des intraoperativen Blutverlustes bei der
laparoskopischen Myomenukleation durch temporäre
Abklemmung der Aa. uterinae

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Hillebrand
aus Bonn

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Schneider, M.P.H.
 2. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz
 3. Prof. Dr. med. U. Ulrich

Datum der Promotion: 3.9.2010

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| 1. Einleitung | |
| 1.1 Myome | 5 |
| 1.2 Komplikationen | 7 |
| 1.3 Historische Entwicklung | 7 |
| 1.4 Aufgabenstellung | 10 |
| 2. Methodik | |
| 2.1 Schematische Darstellung des Studienprotokolls | 12 |
| 2.2 Studiendesign | 13 |
| 2.3 Teilnehmende Kliniken | 13 |
| 2.4 Untersuchungskollektiv | 13 |
| 2.5 Yasargil-Clips | 14 |
| 2.6 Aufnahme in die Studie und Randomisierung | 15 |
| 2.7 Prätherapeutische Anamnese und Diagnostik | 16 |
| 2.8 Operative Therapie | 16 |
| 2.9 Postoperativer Verlauf | 21 |
| 2.10 Nachsorge | 22 |
| 2.11 Datenmanagement | 22 |
| 2.12 Statistische Auswertung | 22 |
| 3. Ergebnisse | |
| 3.1 Präoperativer Hämoglobinwert | 24 |
| 3.2 Anzahl der entfernten Myome | 26 |
| 3.3 Gewicht der entfernten Myome | 29 |
| 3.4 Hämoglobin-Abfall | 30 |
| 3.5 Intraoperativer Blutverlust | 34 |
| 3.6 Postoperativer Hämoglobinabfall / Anzahl der entfernten Myome | 37 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.7 | Intraoperativer Blutverlust / Myomzahl | 37 |
| 3.8 | Intraoperativer Blutverlust / Myomgewicht | 39 |
| 3.9 | Dauer der Operation | 41 |
| 3.10 | Blutverlust in Korrelation / Operationsdauer | 42 |
| 3.11 | Dauer der Clipanlage | 42 |
| 3.12 | Komplikationen | 43 |
| 3.13 | Doppleruntersuchung der Aa. uterinae | 44 |
| 3.14 | Aufenthaltsdauer im Krankenhaus | 45 |
| 4. | Diskussion | |
| 4.1 | Randomisierung | 46 |
| 4.2 | Hb-Abfall, Blutverlust und Transfusionsrate | 47 |
| 4.2.1 | Hämoglobin-Abfall | 47 |
| 4.2.2 | Intraoperativer Blutverlust | 48 |
| 4.2.3 | Transfusionsraten | 48 |
| 4.3 | Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen | 52 |
| 4.4 | Anwendung im klinischen Alltag | 55 |
| 5. | Zusammenfassung | 57 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 59 |
| | Lebenslauf | 63 |
| | Selbständigkeitserklärung | 65 |

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit analysiert die "Reduktion des intraoperativen Blutverlusts bei der laparoskopischen Myomenukleation durch temporäres Abklemmen der Aa. uterinae" anhand einer empirisch durchgeführten Studie. In diesem Zusammenhang ist zunächst erforderlich, die Bedeutung der Myome zu erklären, mögliche Komplikationen aufzuzeigen und historische Dimension des Themas zu beleuchten. Dem schließt sich eine Skizze der konkreten Aufgabenstellung an.

1.1 Myome

Myome sind gutartige monoklonale Tumoren, die aus der glatten Muskulatur des Myometriums entstehen (1). Sie gehören zu den häufigsten Tumoren der Frau und können bei bis zu 35% der Frauen im Alter von über 35 Jahren gefunden werden (2). Neuere Studien ergaben sogar ein weitaus höheres Vorkommen, teilweise von bis zu 77% (3).

Über die Ursachen der Myomentstehung gibt es keine klare Vorstellung. Als gesichert gilt jedoch, dass Östrogen einen Wachstumsstimulus darstellt (1). So treten Myome nur nach der Menarche auf, zeigen häufig ein Größenwachstum während der Schwangerschaft und bilden sich in der Postmenopause zurück (4). Desweiteren können einige prädisponierende Faktoren wie erhöhtes Lebensalter, Nulliparität, Übergewicht und Ethnizität identifiziert werden (4).

In 20% bis 50% der Fälle werden Myome symptomatisch (5). Das Auftreten und die Schwere der Symptome sind dabei abhängig von Größe, Lokalisation und Anzahl der Myome (6). Das Spektrum der Symptome ist breit und kann die Lebensqualität stark einschränken. Menorrhagien gelten mit 30% als die häufigsten Symptome (5). Dabei scheint die Lokalisation des Myoms wichtiger zu sein als die Größe.

Submuköse Myome, die ganz oder teilweise in das Cavum uteri reichen, führen am häufigsten zu Blutungen (7). Der Grund der Blutung ist nicht eindeutig geklärt. Hypothesen verweisen auf die Entstehung venöser Ektasien, bedingt durch mechanische Kompression, bis hin zu Veränderungen der Funktion und Expression von vasoaktiven Wachstumsfaktoren (1).

Schmerzen werden zwar häufig als Symptom von Myomen genannt (34%), bei genauerer Betrachtung wird aber deutlich, dass Frauen mit Myomen nur geringfügig häufiger von Schmerzen betroffen sind als Frauen ohne Myome, wobei es keinen Zusammenhang mit der Größe oder der Anzahl gibt (1, 5). Häufig werden die Schmerzen durch gleichzeitig auftretende Erkrankungen wie Salpingitis, Endometriose oder Divertikulitis hervorgerufen (8).

Weitere mögliche Symptome sind Dyspareunie und Infertilität. Für die Infertilität werden eine Reihe von Erklärungsversuchen diskutiert. Ganz offensichtlich kommt es durch Myome zu einer Verzerrung des Uterus und möglicherweise zu einer Obstruktion der Tuben (6). Desweiteren sind eine veränderte Blutversorgung des Endometriums, Atrophien und Ulzerationen als Ursache denkbar (9). Auch ist die Lage der Myome von Bedeutung. Eine verringerte Fertilität findet sich bei Frauen mit submukösen und intramuralen Myomen, während subseröse Myome keinen Einfluss auf die Fertilität haben (10).

Durch das Größenwachstum der Myome kann es zu Beeinträchtigung der umliegenden Organe kommen, was zu Beschwerden bei der Miktion und zu Obstipation führen kann(1).

Myome sind aufgrund der hohen Prävalenz und der relativ kostenaufwändigen Behandlung darüber hinaus eine große Belastung für das Gesundheitssystem. Die Belastung nimmt weiterhin zu und beträgt in den USA mittlerweile mehr als 2 Millionen Dollar jährlich, wobei eine laparoskopische Myomenukleation durchschnittlich bis zu 8.018 Dollar kostet (11, 12, 13, 14).

Für symptomatische Frauen mit Kinderwunsch oder Frauen, die sich aus anderen Gründen gegen eine Hysterektomie entscheiden, ist die Myomenukleation die Therapie der Wahl. Angesichts einer steigenden kumulativen Inzidenz von Myomen mit steigendem Lebensalter und dem in den Industrienationen beobachteten zunehmendem Durchschnittsalter bei der ersten Geburt, kommt dieser Therapieform daher immer mehr Bedeutung zu (15, 16).

1.2 Komplikationen

Die Myomenukleation kann laparoskopisch, laparotomisch oder hysteroskopisch durchgeführt werden. Da Myome eine vermehrte Anzahl von Arterien und Venen besitzen und somit gut vaskularisiert sind, stellen Blutungen die häufigste Komplikation während der Operation dar (17). In einer aktuellen Studie sind Blutverluste von mehr als 1000ml bei 23% der Patientinnen beschrieben (18).

Der Blutverlust ist in vielerlei Hinsicht ein wichtiger Faktor. Insbesondere bei der laparoskopischen Operationstechnik werden die Sichtverhältnisse durch die Blutung verschlechtert. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der Rekonstruktion der Uteruswand und der Enukleation weiterer Myome führen und führt zu einer längeren Operationszeit und eventuell nicht optimalen Ergebnissen. Ein starker und unkontrollierbarer Blutverlust macht in einigen Fällen sogar die intraoperative Konversion zur laparoskopischen Myomenukleation oder Hysterektomie notwendig (19, 20).

In anderen Fällen kommt es zu einem hypovolämischen Schock und die Gabe von Bluttransfusionen ist indiziert. In Studien sind Transfusionsraten von 18% bis 24% dokumentiert (21, 22, 23).

Ein hoher Blutverlust bedeutet überdies ein erhöhtes Risiko für die Bildung von postoperativen Adhäsionen (6).

Eine ausreichende Kontrolle der Blutung ist somit das oberste Ziel und die wichtigste Voraussetzung, um eine Myomenukleation erfolgreich und ohne Komplikationen durchzuführen (19).

1.3 Historische Entwicklung

In der Vergangenheit hat es viele Versuche und Ansätze gegeben, dieses Problem zu lösen und den Blutverlust während der Myomenukleation zu reduzieren. Dabei wurde mit verschiedenen Techniken, Materialien und Substanzen experimentiert. Sie lassen sich in vier Kategorien einteilen:

- a) Interventionen an den Arterien des Uterus,
- b) Applikation von Substanzen, die den Uterustonos erhöhen,
- c) verschiedene Techniken der Präparierung des Myoms und
- d) die präoperative Gabe von Analoga des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH)

Schon früh wurde versucht, die Blutzufuhr des Uterus während der Operation mechanisch zu unterbinden oder zumindest zu reduzieren. Die wohl bekannteste historische Technik stammt von Victor Bonney, die er 1931 in der Zeitschrift „The Lancet“ veröffentlichte (24). Bonney entwickelte eine Klemme, die während der laparotomischen Myomenukleation um die Basis des Uterus gelegt wurde. Dadurch war es möglich, die Blutversorgung durch die Aa. uterinae zu unterbinden. Desweiteren klemmte er die Aa. ovaricae temporär mit einer Zange ab, um auch den Blutstrom über Anastomosen zu verhindern.

Fast 30 Jahre später (1958) beschrieb Rubin eine Technik, bei der er einen Katheter aus Gummi um den unteren Teil des Uterus legte und so, ähnlich wie Bonney, die uterinen Blutgefäße während der Operation verschloss. Der Katheter wurde dabei durch eine kleine Inzision unterhalb des Ligamentum rotundum geführt (25).

Im Jahr 2005 kam zum ersten Mal die Verwendung von semipermanenten Stauschläuchen zum Einsatz. Taylor et al. benutzten ein Nahtmaterial aus Polyglactin, das um die Cervix uteri gelegt wurde, und zusätzlich Nahtmaterial aus Polythene. Das Nahtmaterial aus Polythene wurde verwendet, um das Ligamentum ovarii proprium und somit die Aa. uterinae zu ligieren. Während der Faden aus Polythene nach der Myomenukleation wieder entfernt wurde, wurde der absorbierbare Faden aus Polyglactin um die Cervix uteri belassen (26).

Darüber hinaus sind Versuche bekannt, ausschließlich die Aa. uterinae zu ligieren und die Aa. ovaricae offen zu lassen (27).

Neben den mechanischen Verfahren wurden und werden verschiedene hormonelle Techniken angewendet. Ihnen ist gemein, dass durch ihre vasokonstriktorische Wirkung die Durchblutung und somit der intraoperative Blutverlust vermindert wird. Zu den Substanzen, die dazu verwendet werden, gehören Vasopressin und entsprechende Analoga. Vasopressin wird vor der Enukeation in das Myometrium injiziert oder aber nach der Enukeation mittels Vasopressin getränkter Kompressen in das Wundbett eingebracht (18, 28, 29).

Epinephrin wirkt ebenfalls vasokonstriktorisch. Über α_1 -Adrenozeptoren kommt es zur Kontraktion von kleinen Blutgefäßen. Zullo et al. führten 2004 Versuche mit Epinephrin durch. Sie injizierten Epinephrin als Gemisch mit dem Lokalanästhetikum

Bupivacain vor der Myomenukleation in das Myometrium, um dessen Wirkung auf den Blutverlust zu untersuchen(30).

Eine Alternative, die zwar auch an den uterinen Arterien ansetzt, sich aber dennoch weitgehend von den bisher beschriebenen Methoden unterscheidet, ist die Uterine Artery Embolization (UAE) oder Uterine Fibroid Embolization (UFE). Diese Methode setzt schon vor der Operation an und wird durch einen interventionellen Radiologen durchgeführt. Der Zugang erfolgt über eine Femoralarterie. Unter Röntgendurchleuchtung wird ein Katheter in die myomversorgenden Gefäße vorgeschoben. Dann erfolgt die Embolisierung mittels Mikropartikel. Durch die Embolisierung kommt es zu einer Unterbrechung der Blutversorgung und zu einer Schrumpfung des Myoms (31, 32).

Die zweite Kategorie der Interventionen besteht aus Substanzen, die den Uteruston erhöhen. Bei einer der Substanzen handelt es sich um Oxytocin. Oxytocin bewirkt eine Kontraktion des Myometriums und findet in der Geburtshilfe Anwendung. Bei Versuchen mittels Oxytocin, den Blutverlust zu reduzieren, wurde es während der Myomenukleation als Infusion gegeben (33, 34).

Zu dieser Kategorie zählt auch Misoprostol, ein Prostaglandin-Analogon, das, ähnlich wie Oxytocin, zu Kontraktionen des Uterus führt. Allerdings wurde in Studien Misoprostol nicht als Infusion während der Operation gegeben, sondern präoperativ als vaginale Einmaldosis (35).

Die dritte Kategorie der blutungsreduzierenden Techniken besteht nicht aus der Gabe von Medikamenten oder der Intervention an der Blutversorgung, sondern aus verschiedenen Techniken der Myompräparierung.

Schon früh fiel auf, dass die Schnittführung einen wichtigen Einfluss auf die zu erwartende Blutung hat. Bereits 1898 wurde ein einzelner vertikaler Schnitt in der Medianlinie empfohlen, wann immer dies möglich sei (24). Dies ist der Bereich des Uterus, der am wenigsten vaskularisiert ist (5).

Statt herkömmlicher mechanischer Schnitte gibt es auch Versuche, mittels chemischer Substanzen die Herauslösung des Myoms blutungsärmer zu gestalten. Dazu wurde Natrium-2-Mercaptoethansulfonat eingesetzt, eine Substanz, die zum Beispiel in der

plastischen Chirurgie verwendet wird. Natrium-2-Mercaptoethansulfonat erleichtert die Trennung zweier Gewebe voneinander (36).

Bei der konventionellen laparoskopischen Myomenukleation wird das Myom zunächst enukleiert und dann mittels Morcellator zerkleinert, um es aus dem Bauchraum zu entfernen. In einer indischen Studie wurde der These nachgegangen, dass sich der Blutverlust reduzieren lässt, wenn das Myom nicht zuerst enukleiert, sondern direkt morcelliert wird. Die Morcellation erfolgt also, während das Myom noch mit dem Uterus verbunden ist (37).

Die präoperative Gabe von GnRH-Analoga stellt die vierte Kategorie da. Das Hormon GnRH blockiert die Freisetzung der Reproduktionshormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon). Als Effekt stoppen die Eierstöcke den Eisprung und stellen die Östrogenproduktion ein. Da Myome ein östrogenabhängiges Wachstum aufweisen, kommt es zu einer Abnahme der Myomgröße und zu einer geringeren Blutung während der Operation (2).

Die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Myomtherapie stellt die Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie dar (MRgFUS). Durch die gezielte Bündelung von Ultraschallwellen im Innern des Körpers kann das Myom punktgenau erhitzt und verkleinert werden. Während der Beschallung überwacht ein Radiologe mittels Kernspintomographie die Prozedur (47). Es liegen allerdings keine Studien vor, die den Blutverlust bei einer anschließenden Myomenukleation beschreiben.

1.4 Aufgabenstellung

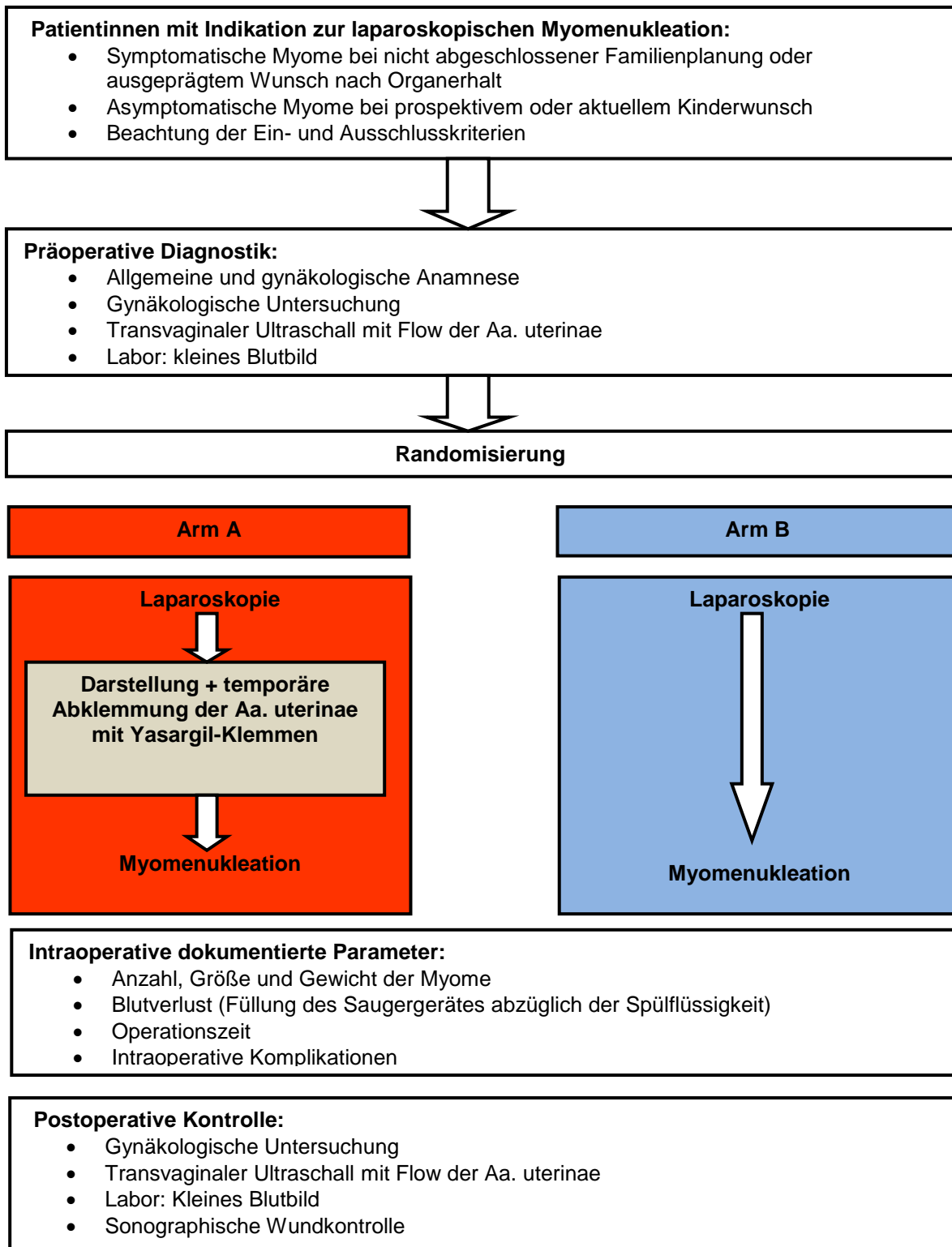
Myome sind eine weit verbreitete Erkrankung, und ihre Therapie besteht häufig aus der laparoskopischen Enukleation. Es handelt sich um eine relativ kostenintensive Therapie, deren häufigste Komplikation eine ausgeprägte Blutung darstellt. Das Problem ist seit langem bekannt, und ebenso lange wird versucht, es mittels verschiedenster Techniken zu lösen. Dennoch Die Ergebnisse sind bis heute wenig befriedigend, und der unkontrollierbare Blutverlust während der Myomenukleation bleibt eine große Herausforderung für den gynäkologischen Operateur. Eine zuverlässige Reduktion des Blutverlustes würde die laparoskopische Myomenukleation entscheidend vereinfachen und helfen, Komplikationen und Kosten zu vermeiden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue Methode vorgestellt. Sie geht der Frage nach, ob sich der Blutverlust bei der laparoskopischen Myomenukleation signifikant reduzieren lässt, wenn die Aa. uterinae mittels spezieller Gefäßklemmen während der Operation temporär und atraumatisch verschlossen werden. Bei der laparoskopischen Myomenukleation ist bisher die Verwendung von Gefäßklemmen zur Unterbindung der Blutzufuhr weitgehend unbekannt, obwohl aufgrund der weiten Verbreitung des Prinzips potentiell passende Gefäßklemmen existieren. Eine Pilotstudie mit 13 Patientinnen zeigte bereits vielversprechende Ergebnisse (38). Nun soll die Methode aufgrund einer umfangreicheren Datenbasis genauer im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bewertet werden, um sie als mögliche Alternative zu den bisherigen Techniken zu diskutieren.

Damit eine Innovation Einzug in den klinischen Alltag halten kann, muss neben der Wirksamkeit noch anderes Berücksichtigung finden, z.B. die Praktikabilität, Sicherheit und der nötige Zeitaufwand. Auf diese Aspekte wird ebenfalls ein besonderes Augenmerk gelegt.

2. Methodik

2.1 Schematische Darstellung des Studienprotokolls



2.2 Studiendesign

- Art der Studie: Prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie
- Art der Therapiezuordnung: einfach verblindet, randomisiert
- Zahl und Art der Vergleichsgruppen: 2 Parallelgruppen (Arm A und Arm B).
- Die Studie wurde durch die Ethikkommission zugelassen (Antragsnummer: EA4/079/06)

2.3 Teilnehmende Kliniken

Frauenklinik Campus Charite Mitte, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

Frauenklinik Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Klinikum Osnabrück, Am Finkenhügel 1, 49076 Osnabrück

2.4 Untersuchungskollektiv

Die Patientinnen stellten sich in der Klinik vor, und es lag die Indikation zur Myomenukleation vor.

Einschlusskriterien:

- Alter über 18 Jahre und unter 50 Jahren
- Klinischer und sonographischer Verdacht auf ein Myom
- Symptomatische Myome oder asymptomatische Myome bei Kinderwunschpatientinnen, bei denen die Indikation zur laparoskopischen Myomenukleation gestellt worden ist
- Durchgeführte Patientenaufklärung und Einverständnis
- Myom größer als 4 cm.

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahren und über 50 Jahren
- Schwere internistische Begleiterkrankung, insbesondere im Bereich des Gefäßsystems
- Psychiatrische Erkrankung, die die Studienteilnahme und Nachbeobachtung in Frage stellen
- Medikamente mit Einfluss auf die Blutgerinnung oder Hämatopoese
- Verdacht auf Malignität

2.5 Yasargil-Clips

In der Studie wurden YASARGIL-Gefäßklemmen aus Titan verwendet. Sie sind nach ihrem Erfinder, dem Neurochirurgen Michael Gazi Yasargil, benannt und finden seit vielen Jahren in der Therapie von zerebralen Aneurysmen Verwendung. Yasargil Aneurysmen Clips der 1. Generation wurden bereits 1968 auf den Markt gebracht und seitdem kontinuierlich verbessert.

Bei denen in der Studie verwendeten Yasargil-Clips handelt es sich um temporäre Titan Standard Clips (Artikelnummer: FT292T) der Firma Aesculap AG &Co. KG, Am Aesculap-Platz, 78532 Tuttlingen, Deutschland. Die Clips haben eine Maullänge von 17,5mm, eine maximale Öffnung von 10,6mm und eine Schließkraft von 90g. Die Clips wurden für die Studie mit einem Vicrylfaden von 10cm Länge ausgestattet. Der Faden wurde im Bereich der Federwicklung angebracht und ermöglichte es, am Ende der Operation den Clip durch einfachen Zug am Faden zu entfernen. Eine erneute Verwendung der Faszange war somit nicht notwendig. Durch das Anbringen des Fadens ist es außerdem einfacher, den Clip wiederzufinden, wenn er versehentlich im Bauchraum verloren geht (Abbildung 1).

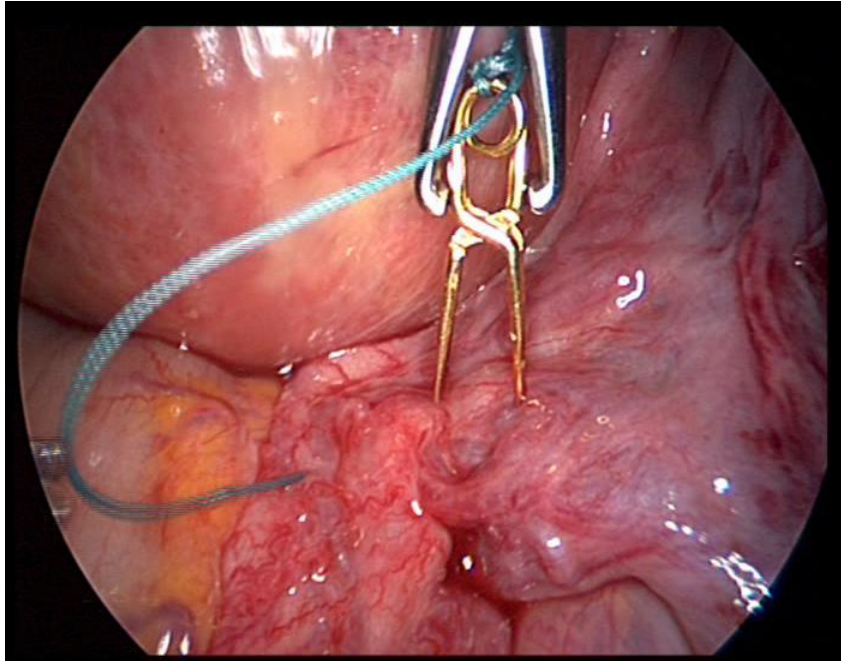


Abbildung 1: Durch Zange geöffneter Titan Standard Clip mit Vicrylfaden

2.6 Aufnahme der Probanden in die Studie und Randomisierung

Die ausführliche Aufklärung der Patientinnen erfolgte durch ein Gespräch zwischen dem Studienarzt vor Einschluss in die Studie. Die Patientinnen mussten ausreichend Bedenkzeit haben (mindestens 24 Stunden). Alle Fragen der Patientinnen wurden beantwortet und mögliche Unklarheiten beseitigt.

Vor der Randomisierung lag die unterschriebene Einwilligungserklärung und die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten vor. Die Einwilligung wurde von den Patientinnen selbständig datiert und unterschrieben. Sie konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden. Die Patientinnen wurden darauf hingewiesen, dass die Information über das Randomisierungsergebnis in der Dokumentation erhalten bleibt und die gespeicherten Daten für die Auswertung weiterhin verwendet werden. Die Aufnahme der Patientinnen in die Studie erfolgte erst, nachdem die Patientinnen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen informiert worden waren und nach ausreichender Frist schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Sie mussten die Kriterien der Randomisierung erfüllen, d.h., dass weder medizinische noch äußere bzw. persönliche Gründe vorlagen, die eine zufällige Aufteilung in einen der beiden Studienarme verbieten.

Nach Rücksprache mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien Charité war eine zentrale Randomisierung mittels Computer-Algorithmus nicht notwendig. Die Randomisierung erfolgte bei Rekrutierung der Patientin durch Öffnung eines Umschlages, der die notwendigen Studienunterlagen enthielt. Die einheitlichen und verschlossenen Umschläge verzeichneten innen auf den Dokumentationsbögen die Randomisierungsnummer für den jeweiligen Studienarm.

2.7 Prätherapeutische Anamnese und Diagnostik

Bei der Eingangsuntersuchung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, die Parameter für die Indikationsstellung erhoben und die Ausgangsbefunde dokumentiert. Folgende Untersuchungen und Daten wurden vor Therapiebeginn durchgeführt und erhoben:

Anamnese: Alter, Größe, Gewicht, Gravida, Para, Aborte, Kinderwunsch, Dysmenorrhoe, Meno/Metrorrhagie, vorbekannte Anämien, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Symptomatik, bisherige Therapieversuche, GnRH-Therapie, vorherige Operationen, Form der Kontrazeption, regelmäßige Medikamenteneinnahme und Nebendiagnosen

Ultraschall- und Dopplerdiagnostik: Anzahl und maximaler Durchmesser der Myome, Lage der Myome (subserös, intramural, submukös, intraligamentär), Doppler der Aa. uterinae und Messung der Resistenz- und Pulsatilitätsindizes

Labordiagnostik: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl

2.8 Operative Therapie

Zu Beginn der Myomenukleation wurde ein 10mm Port umbilical platziert. Weiterhin wurden zwei 5mm Ports für die Instrumente 2cm kranial und medial der Spinae iliacae posteriores superiores eingebracht. Der vierte Port, mit einem Durchmesser von 10mm, wurde 5cm suprapubisch eingebracht. Abgesehen von den Gefäßclips, wurden Standardinstrumente verwendet (Abbildung 2).



Abbildung 2: KELLY Bipolare Faszange, METZENBAUM Schere, SCHNEIDER Lymphknoten-Faszange (atraumatisch), YASARGIL clip, Faszange (atraumatisch, beide Maulteile beweglich, multiple Zähne), Tenaculum-Faszange (10mm Durchmesser). Instrumente: Karl Storz, Deutschland.

Die Patientinnen wurden in der Trendelenburg-Position gelagert, mit einer Tieflagerung des Kopfes von 20°. Der Operateur stand auf der linken, der Assistent auf der rechten Seite der Patientin.

Beginnend mit der linken Seite, hielt der Assistent die Kamera mit der linken Hand. Mit der rechten Hand hielt er die Lymphknoten-Faszange und hob vorsichtig das proximale Ende des Ligamentum rotundum an. Der Operateur hielt dasselbe Ligament etwa 5cm weiter distal. Mit der bipolaren Faszange wurde über dem M. iliopsoas eine Strecke von 3-4cm kauterisiert (Abbildung 3).

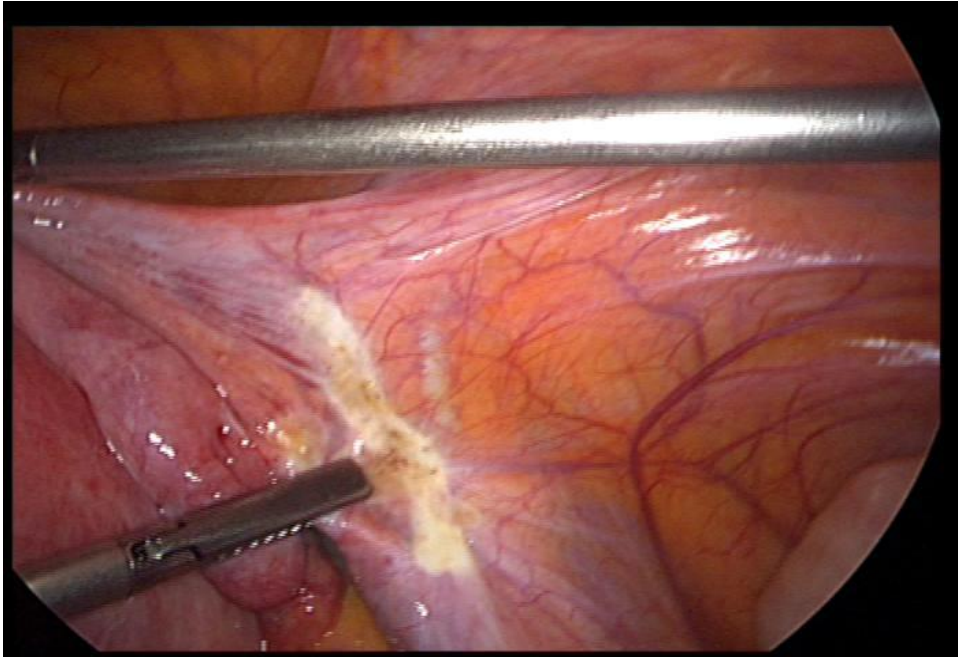


Abbildung 3: Aufgespanntes Peritoneum mit kauterisiertem Bereich über den linken iliacaalen Gefäßen

Entlang der kauterisierten Strecke ließ sich nun das Peritoneum ohne Blutverlust eröffnen. Der Assistent hob vorsichtig den medialen Rand des durchtrennten Peritoneums an, um das sogenannte "Spiderweb" zum Vorschein zu bringen. Dieses lockere Bindegewebe umgibt die retroperitoneal gelegenen Organe (Abbildung 4).

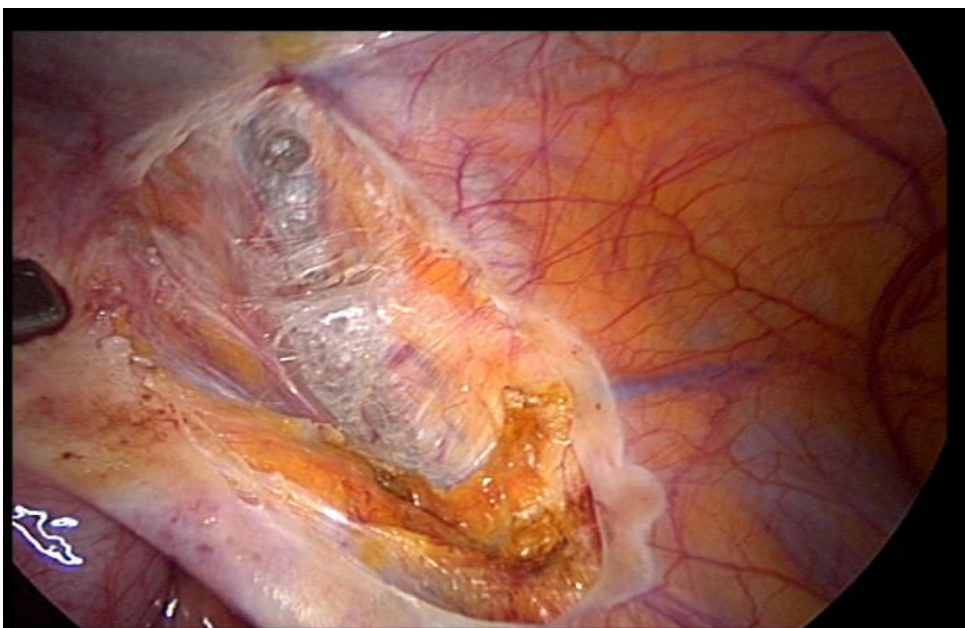


Abbildung 4: Eröffnetes Peritoneum mit "Spiderweb"

Der Operateur identifizierte den Ureter an seiner Überkreuzung der Vasa iliaca communia. Unter Medialisierung des Ureters wurde die pararectale Grube eröffnet, die A. iliaca interna identifiziert und bis zum Abgang der A. uterina freipräpariert. Anschließend erfolgte die Freipräparation der A. uterina auf einer Distanz von 2cm (Abbildung 5).

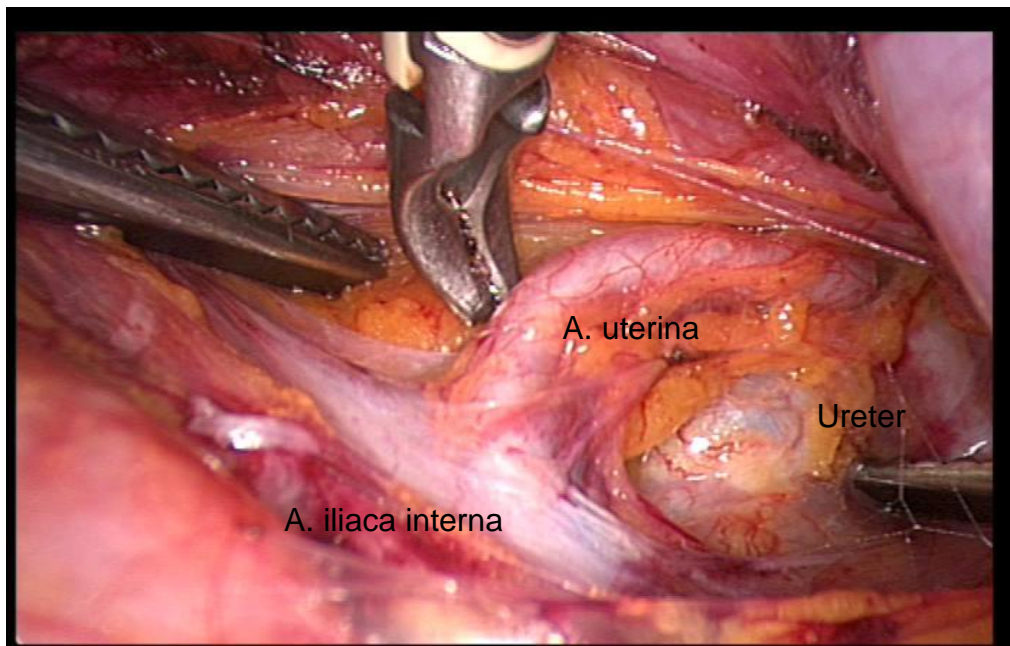


Abbildung 5: Linke A. iliaca interna mit Abgang der A. uterina.

Der Gefäßclip wurde über den 10mm Port eingebracht, mit der Faszange aufaufgespreizt und auf die A. uterina gesetzt. Anschließend wurde durch leichten Zug kontrolliert, ob der Clip fest auf dem ganzen Umfang der Arterie sitzt. Ein analoges Vorgehen erfolgte auf der Gegenseite (Abbildung 6).

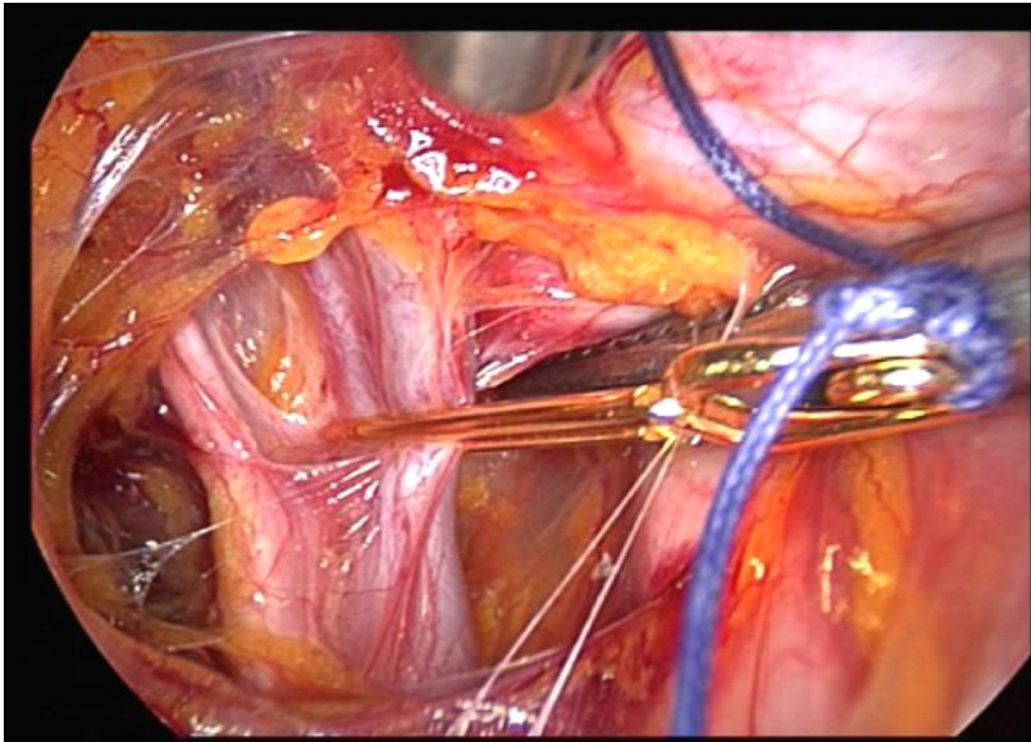


Abbildung 6: Linke A. uterina mit aufgesetztem Gefäßclip

Die dargestellten Operationsschritte wurden nur in Studienarm A durchgeführt und entfielen in Studienarm B. Anschließend wurde die konventionelle laparoskopische Myomenukulation durchgeführt, indem zunächst die bipolare Koagulation der Serosa über dem Myom erfolgte. Dann wurde die Serosa gespalten und das Myom mit der Kugelzange gefasst. Es erfolgte die schrittweise Eukulation des Myoms mit gleichzeitiger bipolarer Blutstillung. Das Myom wurde im Douglas'schen Raum abgelegt und das Wundbett sorgfältig bipolar koaguliert. Die Rekonstruktion der Uteruswand erfolgte durch intracorporale Knotentechnik mit Einzelknopfnähten und sorgfältiger Readaptation der Uteruswand. Im Falle der Cavumöffnung wurde doppelschichtig genäht.

Nach der erfolgreichen Myomenukulation wurden die Gefäßclips wieder entfernt, indem sie durch Zug an den angebrachten Vicryl-Fäden vom Gefäß abgezogen wurden. Es folgte die Kontrolle der Pulsation der Aa. uterinae und der Ureterperistaltik. Der Wiedereröffnung des Gefäßes schloss sich die erneute Kontrolle auf Blutungen aus dem Wundbett an.

Das Myom wurde schließlich mit Hilfe eines Morcellators über den suprapubischen Trokar zerkleinert und geborgen. Anschließend erfolgte eine Spülung des Bauchraumes und Kontrolle auf Bluttrockenheit. Die Instrumente wurden entfernt, sowie eine Drainage und Wundverband angelegt.

Während bzw. unmittelbar nach der Operation wurden folgende Daten erhoben:

Dauer der Operation, Durchführung einer Adhäsionslyse oder zusätzliche Maßnahmen, Dauer der Clipanlage ab Eröffnung des Retroperitoneums (nur in Arm A), Anzahl der entfernten Myome, Gewicht der entfernten Myome, Blutverlust, Transfusionsbedarf, Intraoperative Komplikationen, Änderung der OP-Strategie / des OP-Verfahrens während des Eingriffs.

Der Blutverlust wurde anhand der Füllung des Saugergerätes unter Berücksichtigung der Menge der verbrauchten Spülflüssigkeit ermittelt. Das Gewicht der Myome wurde durch das OP-Personal zeitnah bestimmt und später mit den Angaben der pathologischen Untersuchung verglichen. Lagen mehrere Myome vor, so wurde das Gewicht addiert.

2.9 Postoperativer Verlauf

Am ersten und dritten postoperativen Tag erfolgte eine Blutentnahme. Am dritten postoperativen Tag wurde außerdem ein gynäkologischer Ultraschall mit Flowmessung der beiden Aa. uterinae durchgeführt. Im Studienbogen wurden folgende Daten dokumentiert:

Ultraschall- und Dopplerdiagnostik: Verbliebene Myome, Lage der Myome (subserös, intramural, submukös, intraligamentär), Vorhandensein von Hämatomen, Lage und Größe der Hämatome, Doppler der Aa. uterinae und Messung der Resistenz- und Pulsatilitätsindizes

Labordiagnostik: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl

Postoperativer Verlauf: Komplikationen, Wundheilungsstörungen, Infektionszeichen (Fieber, Leukozytose, CRP-Anstieg), Erregernachweis, Antibioseänderung, Entlassungstag, Regelrechter Befund bei der Abschlußuntersuchung

2.10 Nachsorge

Die klinischen Nachkontrollen erfolgten durch den niedergelassenen Gynäkologen. Die Patientinnen wurden gebeten, im Falle von Komplikationen oder im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft das Studienzentrum zu benachrichtigen. Jede Patientin erhielt dazu ein spezielles Merkblatt.

2.11 Datenmanagement

Alle patientenbezogenen Daten wurden in anonymisierter Form durch zugeordnete Patientenidentifikationsnummern erfasst. Die Patientinnen wurden über die anonymisierte Weitergabe ihrer Daten und Verwendung für wissenschaftliche Auswertungen informiert.

Die Datenerhebung erfolgte zeitnah auf Dokumentationsbögen und wurde vom Studienarzt kontrolliert. Die Studiendaten waren vor fremdem Zugriff geschützt, und nur Mitarbeiter der Studie durften auf diese zugreifen. Die Originale aller Studiendokumente werden für mindestens 10 Jahre nach Beendigung der Studie aufbewahrt. Originaldaten der Studienpatientinnen (Krankenakten) werden ebenso 10 Jahre archiviert.

2.12 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch PD Dr. Dr. Werner Hopfenmüller vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin. Die Daten wurden mit Excel erfasst und anschließend in statistische Auswertungsprogramme transferiert. Folgende Verfahren kamen dabei zur Anwendung:

Die Studienergebnisse für den präoperativen Hämoglobinwert, die Anzahl der entfernten Myome, das Gewicht der Myome, der postoperative Hämoglobinabfall, der intraoperative Blutverlust und der Blutverlust bei 5 und mehr Myomen wurden mittels Box-Whisker-Plot als Diagramm dargestellt. Anhand des Mann-Whitney-Tests wurde die statistische Signifikanz berechnet. Angaben über die statistische Signifikanz der Unterschiede der analysierten Werte erfolgten mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 5\%$. Für signifikante Unterschiede gilt somit $p < 0,05$. Zusätzlich wurde bei einem Vorkommen von 5 und mehr Myomen eine Kreuztabelle angelegt.

Die Wertepaare Hämoglobinabfall/Anzahl der entfernten Myome, Blutverlust/Anzahl der entfernten Myome, Blutverlust/Myomgewicht und Blutverlust/Dauer der Operation wurden als Streudiagramm dargestellt und der Korrelationskoeffizient ermittelt.

3. Ergebnisse

Während eines Zeitraums von 27 Monaten (Januar 2007 bis März 2009) wurden insgesamt 158 Patientinnen im Alter zwischen 26 und 49 Jahren in die Studie eingeschlossen. 69 (44%) Myomenukleationen wurden mit und 89 (56%) ohne Abklemmung der Aa. uterinae durchgeführt.

3.1 Präoperativer Hämoglobinwert

Der präoperative Hämoglobinwert lag für 67 Patientinnen des Studienarms A und für 88 Patientinnen des Studienarms B vor. Der Mittelwert in Studienarm A lag bei 13,04 g/dl, das Minimum bei 7,2 g/dl und das Maximum bei 15,3 g/dl. Der Median betrug 13,30 g/dl. In der Vergleichsgruppe lag der Mittelwert bei 12,72 g/dl, das Minimum bei 7,0 g/dl und das Maximum bei 15,8 g/dl. Der Median betrug 13,1 g/dl (Tabelle 1, Abbildung 7).

| | Clip | |
|--------------------|----------------|----------------|
| | ja | nein |
| | Hb präoperativ | Hb präoperativ |
| Median | 13,30 | 13,10 |
| 25. Perzentil | 12,60 | 12,00 |
| 75. Perzentil | 13,90 | 13,70 |
| Minimum | 7,20 | 7,00 |
| Maximum | 15,30 | 15,80 |
| Mittelwert | 13,04 | 12,72 |
| Standardabweichung | 1,48 | 1,63 |
| Gültige N | N=67 | N=88 |

Tabelle 1: Präoperativer Hämoglobinwert

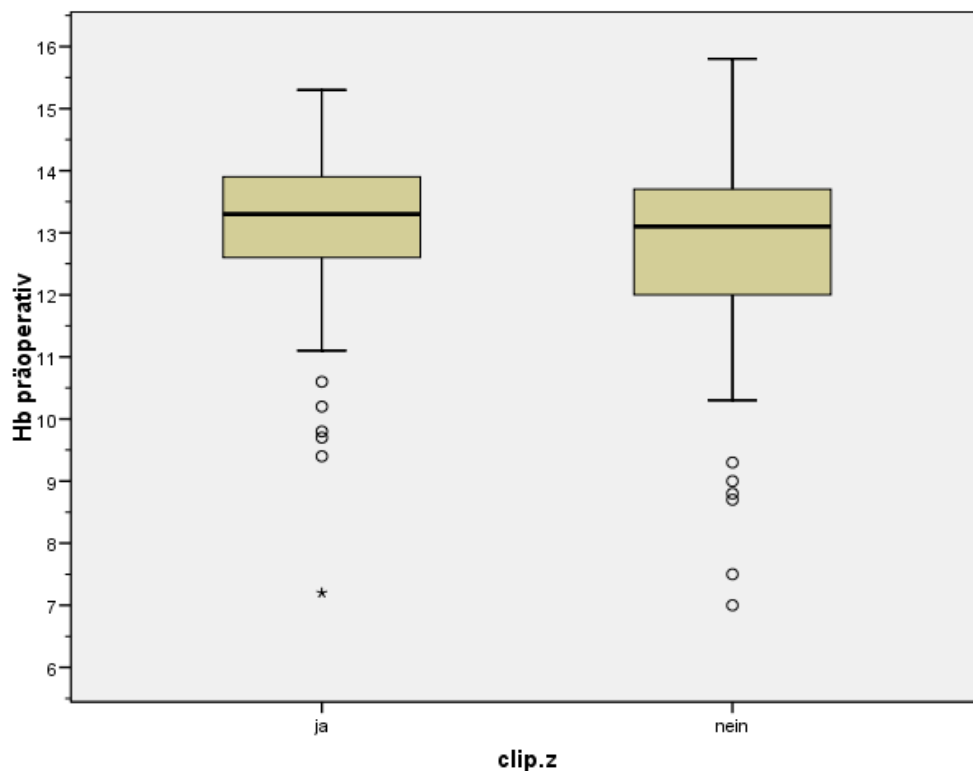


Abbildung 7: Boxplot des Präoperativen Hämoglobinwerts

Die statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich des Ausgangswertes für Hämoglobin (p-Wert [2-seitig] = 0,142) (Tabelle 2).

Ränge

| | clip.z | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|----------------|--------|-----|----------------|-----------|
| Hb präoperativ | ja | 67 | 84,07 | 5632,50 |
| | nein | 88 | 73,38 | 6457,50 |
| | Gesamt | 155 | | |

Statistik für Test^a

| | Hb präoperativ |
|--------------------------------------|----------------|
| Mann-Whitney-U | 2541,500 |
| Wilcoxon-W | 6457,500 |
| Z | -1,469 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,142 |

a. Gruppvariable: clip.z

Tabelle 2: Mann-Whitney-Test für Hämoglobin präoperativ

3.2 Anzahl der entfernten Myome

Die Anzahl der entfernten Myome variierte stark innerhalb eines Studienarms. In Studienarm A lagen Daten für 67 Patienten vor, wobei in 33,3% der Fälle nur jeweils ein einzelnes Myom entfernt wurde. In 7% der Fälle wurden jedoch 16 oder mehr Myome entfernt, in einem Einzelfall sogar 25 Myome (Tabelle 3, Abbildung 8).

Myome entfernt^a

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente | |
|--------|---------|------------|---------|---------------------|------------------------|--|
| Gültig | 1 | 23 | 33,3 | 34,3 | 34,3 | |
| | 2 | 16 | 23,2 | 23,9 | 58,2 | |
| | 3 | 3 | 4,3 | 4,5 | 62,7 | |
| | 4 | 9 | 13,0 | 13,4 | 76,1 | |
| | 5 | 5 | 7,2 | 7,5 | 83,6 | |
| | 6 | 3 | 4,3 | 4,5 | 88,1 | |
| | 7 | 1 | 1,4 | 1,5 | 89,6 | |
| | 8 | 1 | 1,4 | 1,5 | 91,0 | |
| | 9 | 1 | 1,4 | 1,5 | 92,5 | |
| | 16 | 1 | 1,4 | 1,5 | 94,0 | |
| | 18 | 1 | 1,4 | 1,5 | 95,5 | |
| | 20 | 1 | 1,4 | 1,5 | 97,0 | |
| | 24 | 1 | 1,4 | 1,5 | 98,5 | |
| | 25 | 1 | 1,4 | 1,5 | 100,0 | |
| | | Gesamt | 67 | 97,1 | 100,0 | |
| | Fehlend | System | 2 | 2,9 | | |
| | Gesamt | 69 | 100,0 | | | |

a. Clip = ja

Tabelle 3: Anzahl der entfernten Myome in Studienarm A

Im Vergleich dazu waren die Abweichungen in Studienarm B nicht ganz so stark. Bei 87 verwertbaren Datensätzen wurde in 37,1% der Fälle 1 Myom entfernt, und die maximale Anzahl der entfernten Myome betrug nur 14 Stück (Tabelle 4, Abbildung 8).

Myome entfernt^a

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente | |
|--------|---------|------------|---------|---------------------|------------------------|--|
| Gültig | 1 | 33 | 37,1 | 37,9 | 37,9 | |
| | 2 | 15 | 16,9 | 17,2 | 55,2 | |
| | 3 | 12 | 13,5 | 13,8 | 69,0 | |
| | 4 | 6 | 6,7 | 6,9 | 75,9 | |
| | 5 | 5 | 5,6 | 5,7 | 81,6 | |
| | 6 | 5 | 5,6 | 5,7 | 87,4 | |
| | 7 | 7 | 7,9 | 8,0 | 95,4 | |
| | 9 | 1 | 1,1 | 1,1 | 96,6 | |
| | 13 | 1 | 1,1 | 1,1 | 97,7 | |
| | 14 | 2 | 2,2 | 2,3 | 100,0 | |
| | Gesamt | 87 | 97,8 | 100,0 | | |
| | Fehlend | Sy stem | 2 | 2,2 | | |
| | Gesamt | | 89 | 100,0 | | |

a. Clip = nein

Tabelle 4: Anzahl der entfernten Myome in Studienarm B

Insgesamt lagen in 37 Fällen (24%) 5 und mehr Myome vor. 16 Fälle entfielen auf den Studienarm mit Clip, 21 Fälle auf den Studienarm ohne Clip (Tabelle 5).

Myom_5 * Clip Kreuztabelle

| | | | Clip | | Gesamt |
|--------|------------|-------------|--------|--------|--------|
| | | | ja | nein | |
| Myom_5 | kleiner 5 | Anzahl | 51 | 66 | 117 |
| | | % v on Clip | 76,1% | 75,9% | 76,0% |
| | 5 und mehr | Anzahl | 16 | 21 | 37 |
| | | % v on Clip | 23,9% | 24,1% | 24,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 67 | 87 | 154 |
| | | % v on Clip | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 5: Kreuztabelle; 5 und mehr Myome in Studienarm A und B

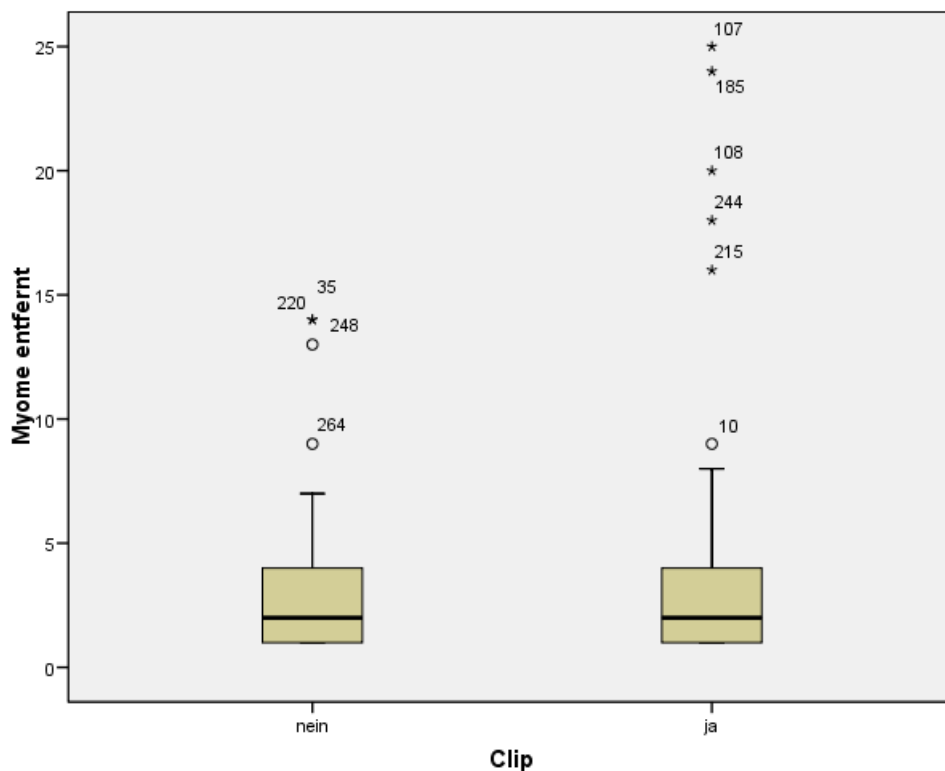


Abbildung 8: Boxplot der Anzahl der entfernten Myome

Hinsichtlich der Anzahl der entfernten Myome ergab die statistische Auswertung durch den Mann-Whitney-Test keinen signifikanten Unterschieden (p-Wert [2-seitig] = 0,747) zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 6).

Statistik für Test^a

| | Myome entfernt |
|--------------------------------------|----------------|
| Mann-Whitney-U | 2828,500 |
| Wilcoxon-W | 6656,500 |
| Z | -,323 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,747 |

a. Gruppenvariable: Clip

Tabelle 6: Mann-Whitney-Test für Anzahl der entfernten Myome

3.3 Gewicht der entfernten Myome

Dem Vergleich des Myomgewichts lagen insgesamt 107 Werte zugrunde, 54 für den Studienarm A und 53 für den Studienarm B. In Studienarm A lag das Myomgewicht zwischen 5g und 520g, bei einem Mittelwert von 144,43g. In der Vergleichsgruppe lag das geringste Myomgewicht bei 10g und das höchste bei 820g. Der Mittelwert lag mit 147,36g nahe der Parallelgruppe (Tabelle 7 und Abbildung 9).

| | | Clip | |
|-------------|--------------------|--------|--------|
| | | nein | ja |
| Myomgewicht | Median | 86 | 110 |
| | 25. Perzentil | 48 | 58 |
| | 75. Perzentil | 191 | 219 |
| | Minimum | 10 | 5 |
| | Maximum | 820 | 520 |
| | Mittelwert | 147,36 | 144,43 |
| | Standardabweichung | 171,54 | 110,64 |
| | Gültige N | N=53 | N=54 |

Tabelle 7: Myomgewicht in beiden Studienarmen

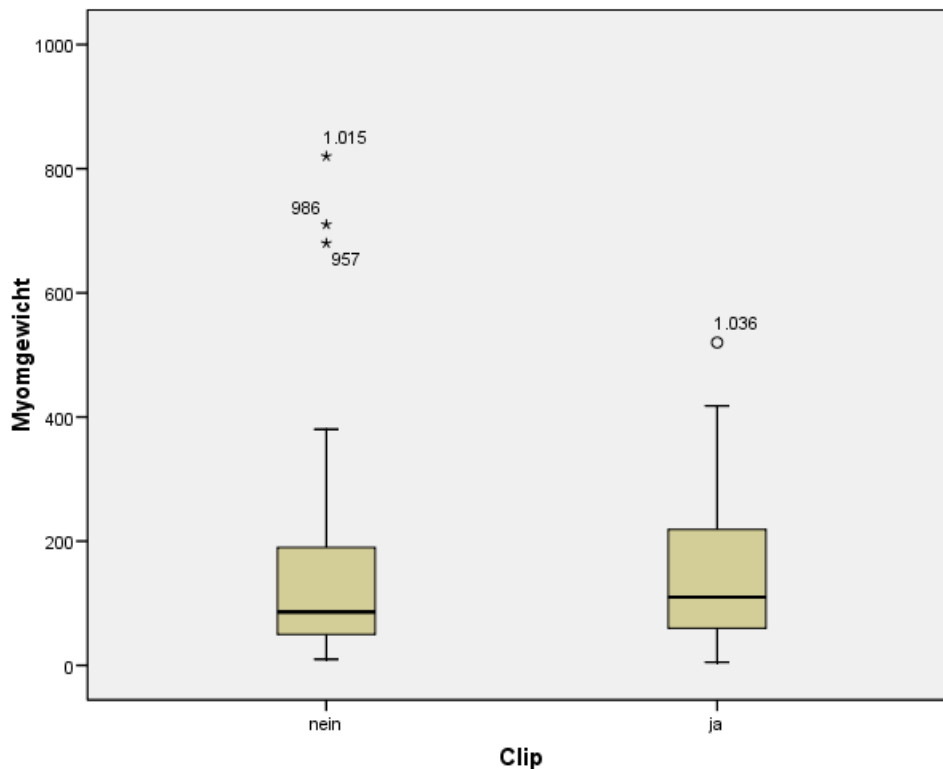


Abbildung 9: Boxplot des Myomgewichts

Die statistische Auswertung anhand des Mann-Whitney-Tests ergab mit einem p-Wert [2-seitig] von 0,27 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (Tabelle 8).

| Ränge | | | | |
|-------------|--------|-----|----------------|-----------|
| | Clip | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
| Myomgewicht | ja | 54 | 57,28 | 3093,00 |
| | nein | 53 | 50,66 | 2685,00 |
| | Gesamt | 107 | | |

| Statistik für Test ^a | |
|--------------------------------------|-------------|
| | Myomgewicht |
| Mann-Whitney -U | 1254,000 |
| Wilcoxon-W | 2685,000 |
| Z | -1,103 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,270 |

a. Gruppvariable: Clip

Tabelle 8: Mann-Whitney-Test für das Myomgewicht

Somit zeigt sich, dass es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des präoperativen Hämoglobinwertes und der Anzahl und des Gewichts der entfernten Myome gab, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse hätten führen können.

3.4 Hämoglobin-Abfall

Der Hämoglobinabfall am 3. postoperativen Tag konnte für 66 Patientinnen aus dem Studienarm A und für 86 Patientinnen aus dem Studienarm B bestimmt werden. In Studienarm A kam es in 9 Fällen (13,6%) zu keinem Abfall, der maximale Abfall betrug 4,2g/dl. Der Durchschnitt lag bei 1,4 g/dl (Tabelle 9 und 10, Abbildung 10).

| | Clip | |
|--------------------|-----------|-----------|
| | ja | nein |
| | Hb Abfall | Hb Abfall |
| Median | 1,3 | 1,5 |
| 25. Perzentil | ,3 | 1,0 |
| 75. Perzentil | 2,1 | 2,4 |
| Minimum | ,0 | ,0 |
| Maximum | 4,2 | 6,0 |
| Mittelwert | 1,4 | 1,7 |
| Standardabweichung | 1,1 | 1,1 |
| Gültige N | N=66 | N=86 |

Tabelle 9: Hämoglobinabfall am 3. postoperativen Tag

Hb Abfall^a

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|----------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig ,0 | 9 | 13,0 | 13,6 | 13,6 |
| ,1 | 5 | 7,2 | 7,6 | 21,2 |
| ,3 | 3 | 4,3 | 4,5 | 25,8 |
| ,4 | 2 | 2,9 | 3,0 | 28,8 |
| ,5 | 3 | 4,3 | 4,5 | 33,3 |
| ,7 | 3 | 4,3 | 4,5 | 37,9 |
| 1,0 | 1 | 1,4 | 1,5 | 39,4 |
| 1,1 | 1 | 1,4 | 1,5 | 40,9 |
| 1,2 | 4 | 5,8 | 6,1 | 47,0 |
| 1,3 | 3 | 4,3 | 4,5 | 51,5 |
| 1,4 | 5 | 7,2 | 7,6 | 59,1 |
| 1,5 | 3 | 4,3 | 4,5 | 63,6 |
| 1,7 | 3 | 4,3 | 4,5 | 68,2 |
| 1,8 | 2 | 2,9 | 3,0 | 71,2 |
| 1,9 | 1 | 1,4 | 1,5 | 72,7 |
| 2,1 | 4 | 5,8 | 6,1 | 78,8 |
| 2,3 | 1 | 1,4 | 1,5 | 80,3 |
| 2,4 | 1 | 1,4 | 1,5 | 81,8 |
| 2,5 | 2 | 2,9 | 3,0 | 84,8 |
| 2,6 | 1 | 1,4 | 1,5 | 86,4 |
| 2,9 | 3 | 4,3 | 4,5 | 90,9 |
| 3,0 | 2 | 2,9 | 3,0 | 93,9 |
| 3,2 | 1 | 1,4 | 1,5 | 95,5 |
| 3,7 | 1 | 1,4 | 1,5 | 97,0 |
| 4,0 | 1 | 1,4 | 1,5 | 98,5 |
| 4,2 | 1 | 1,4 | 1,5 | 100,0 |
| Gesamt | 66 | 95,7 | 100,0 | |
| Fehlend System | 3 | 4,3 | | |
| Gesamt | 69 | 100,0 | | |

a. Clip = ja

Tabelle 10: Hb-Abfall am 3. postoperativen Tag in Studienarm A

In Studienarm B kam es in 3 Fällen (3,5%) zu keinem Hämoglobinabfall am 3. postoperativen Tag. Der maximale Abfall betrug 6 g/dl und der Durchschnitt 1,7g/dl (Tabelle 9 und 11, Abbildung 10).

Hb Abfall^a

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|---------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | ,0 | 3 | 3,4 | 3,5 | 3,5 |
| | ,4 | 1 | 1,1 | 1,2 | 4,7 |
| | ,5 | 1 | 1,1 | 1,2 | 5,8 |
| | ,6 | 2 | 2,2 | 2,3 | 8,1 |
| | ,7 | 5 | 5,6 | 5,8 | 14,0 |
| | ,8 | 7 | 7,9 | 8,1 | 22,1 |
| | ,9 | 1 | 1,1 | 1,2 | 23,3 |
| | 1,0 | 5 | 5,6 | 5,8 | 29,1 |
| | 1,1 | 3 | 3,4 | 3,5 | 32,6 |
| | 1,2 | 6 | 6,7 | 7,0 | 39,5 |
| | 1,3 | 3 | 3,4 | 3,5 | 43,0 |
| | 1,4 | 6 | 6,7 | 7,0 | 50,0 |
| | 1,5 | 1 | 1,1 | 1,2 | 51,2 |
| | 1,6 | 3 | 3,4 | 3,5 | 54,7 |
| | 1,7 | 6 | 6,7 | 7,0 | 61,6 |
| | 1,8 | 3 | 3,4 | 3,5 | 65,1 |
| | 2,0 | 4 | 4,5 | 4,7 | 69,8 |
| | 2,1 | 3 | 3,4 | 3,5 | 73,3 |
| | 2,2 | 1 | 1,1 | 1,2 | 74,4 |
| | 2,4 | 5 | 5,6 | 5,8 | 80,2 |
| | 2,6 | 2 | 2,2 | 2,3 | 82,6 |
| | 2,7 | 1 | 1,1 | 1,2 | 83,7 |
| | 2,8 | 3 | 3,4 | 3,5 | 87,2 |
| | 2,9 | 6 | 6,7 | 7,0 | 94,2 |
| | 3,3 | 1 | 1,1 | 1,2 | 95,3 |
| | 3,5 | 1 | 1,1 | 1,2 | 96,5 |
| | 4,6 | 1 | 1,1 | 1,2 | 97,7 |
| | 5,7 | 1 | 1,1 | 1,2 | 98,8 |
| | 6,0 | 1 | 1,1 | 1,2 | 100,0 |
| | Gesamt | 86 | 96,6 | 100,0 | |
| Fehlend | Sy stem | 3 | 3,4 | | |
| Gesamt | | 89 | 100,0 | | |

a. Clip = nein

Tabelle 11: Hb-Abfall am 3. postoperativen Tag in Studienarm B

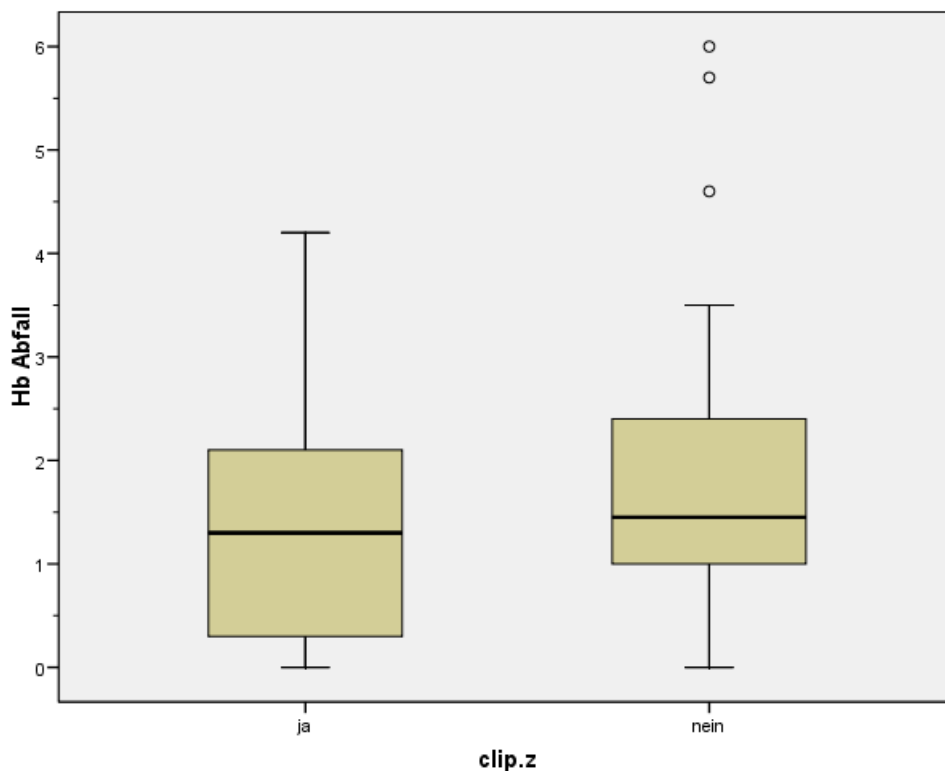


Abbildung 10: Hb-Abfall am 3. postoperativen Tag

Die Auswertung anhand des Mann-Whitney-Tests ergab keinen signifikanten Unterschied (p-Wert [2-seitig] = 0,055) des Hämoglobin-Abfalls zwischen beiden Studienarmen (Tabelle 12).

Ränge

| | clip.z | N | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|-----------|--------|-----|----------------|-----------|
| Hb Abfall | ja | 66 | 68,68 | 4533,00 |
| | nein | 86 | 82,50 | 7095,00 |
| | Gesamt | 152 | | |

Statistik für Test^a

| | Hb Abfall |
|--------------------------------------|-----------|
| Mann-Whitney-U | 2322,000 |
| Wilcoxon-W | 4533,000 |
| Z | -1,920 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,055 |

a. Gruppvariable: clip.z

Tabelle 12: Mann-Whitney-Test für den Hb-Abfall

3.5 Intraoperativer Blutverlust

Zum Vergleich des Blutverlustes lagen 91 Ergebnisse vor, 48 für Studienarm A und 43 für Studienarm B. In Studienarm A lag der Blutverlust zwischen 5ml und 850ml. Der Mittelwert betrug 169ml, der Median 135ml. In der Vergleichsgruppe wurde ein minimaler Wert von 30ml und ein maximaler Wert von 1500ml erreicht. Der Mittelwert betrug 256ml, der Median 150ml (Tabelle 13 und Abbildung 11).

| | | Clip | |
|----------------|--------------------|------|------|
| | | nein | ja |
| Blutverlust ml | Median | 150 | 135 |
| | 25. Perzentil | 65 | 33 |
| | 75. Perzentil | 300 | 200 |
| | Minimum | 30 | 5 |
| | Maximum | 1500 | 850 |
| | Mittelwert | 256 | 169 |
| | Standardabweichung | 324 | 186 |
| | Gültige N | N=43 | N=48 |

Tabelle 13: Intraoperativer Blutverlust

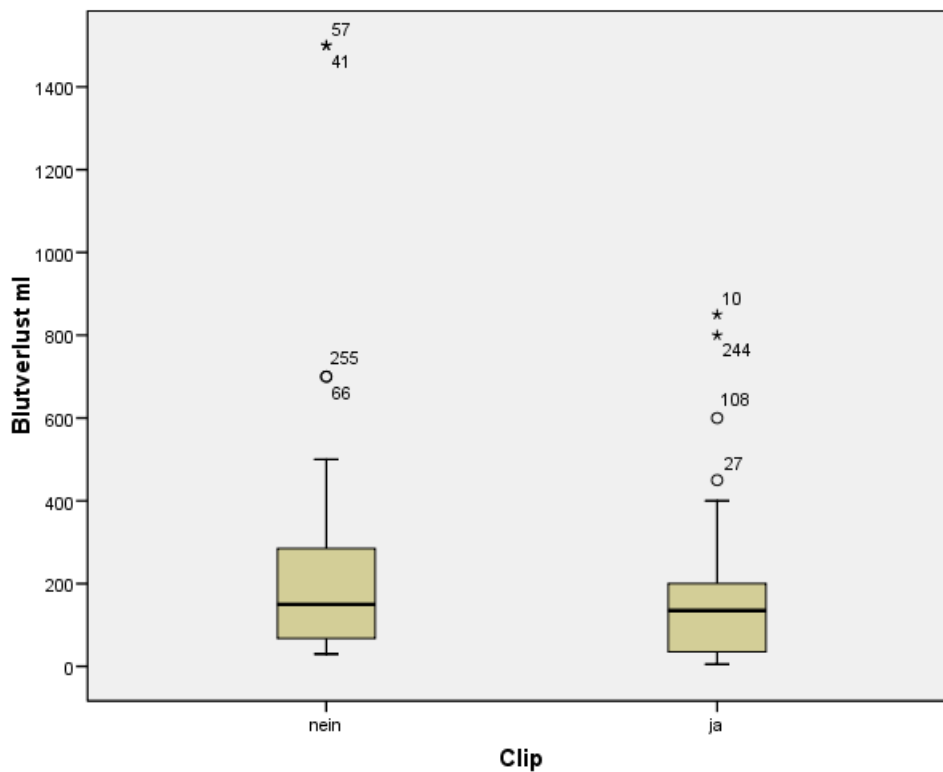


Abbildung 11: Intraoperativer Blutverlust

Der Blutverlust wurde anhand des Mann-Whitney-Test verglichen und ergab bei einem p-Wert [2-seitig] von 0,096 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 14).

Statistik für Test^a

| | Blutverlust ml |
|--------------------------------------|----------------|
| Mann-Whitney -U | 823,500 |
| Wilcoxon-W | 1999,500 |
| Z | -1,662 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,096 |

a. Gruppenvariable: Clip

Tabelle 14: Mann-Whitney-Test für den intraoperativen Blutverlust

Zusätzlich wurde für den Blutverlust eine Stratifikation nach Myomanzahl durchgeführt. Der Blutverlust bei Operationen mit 5 und mehr Myomen wurde für beide Gruppen untersucht. In Studienarm A erfolgten 12 Myomenuktationen mit 5 oder mehr Myomen. Der Blutverlust erreichte bei einem Minimum von 20ml und einem Maximum von 850ml einen wesentlich höheren Median (200ml) und Mittelwert (317,5) als bei den nicht stratifizierten Ergebnissen (Tabelle 13 und 15).

Ähnlich stellten sich die Ergebnisse in Studienarm B dar. Hier erreichte der Blutverlust bei 14 Operationen ein Minimum von 35ml und ein Maximum von 1500ml. Der Median betrug 325ml und der Mittelwert 473,93ml. Auch hier lagen die Werte weit über denen der nicht stratifizierten Daten (Tabelle 15 und Abbildung 12).

| | | Clip | |
|----------------|--------------------|--------|--------|
| | | nein | ja |
| Blutverlust ml | Median | 325 | 200 |
| | 25. Perzentil | 188 | 120 |
| | 75. Perzentil | 550 | 550 |
| | Minimum | 35 | 20 |
| | Maximum | 1500 | 850 |
| | Mittelwert | 473,93 | 317,50 |
| | Standardabweichung | 470,00 | 282,36 |
| | Gültige N | N=14 | N=12 |

Tabelle 15: Blutverlust bei 5 und mehr Myomen

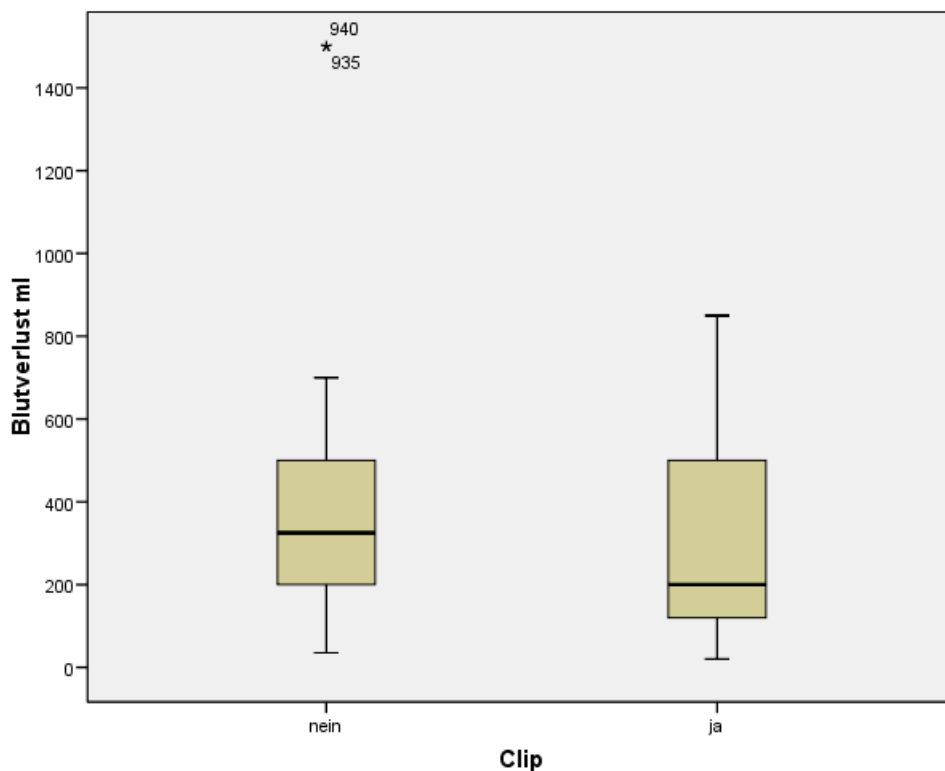


Abbildung 12: Blutverlust bei 5 und mehr Myomen

Auch bei Stratifikation der Daten zeigte sich nach Auswertung durch den Mann-Whitney-Test (p -Wert [2-seitig] = 0,366) kein signifikanter Unterschied bezüglich des Blutverlustes (Tabelle 16).

Statistik für Test^b

| | Blutverlust ml |
|---|-------------------|
| Mann-Whitney-U | 66,500 |
| Wilcoxon-W | 144,500 |
| Z | -,904 |
| Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | ,366 |
| Exakte Signifikanz [2* (1-seitig Sig.)] | ,374 ^a |

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Clip

Tabelle 16: Mann-Whitney-Test für den Blutverlust bei 5 und mehr Myomen

3.6 Postoperativer Hämoglobinabfall in Korrelation mit der Anzahl der entfernten Myome

Die Ergebnisse für den postoperativen Hämoglobinabfall in Korrelation mit der Anzahl der entfernten Myome sind als Streudiagramm für beide Studienarme dargestellt (Abbildung 13). Sowohl für beide Studienarme, als auch für deren Summe wurde der Korrelationskoeffizient errechnet. Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen ist in allen drei Gruppen mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,031 und 0,081 sehr gering.

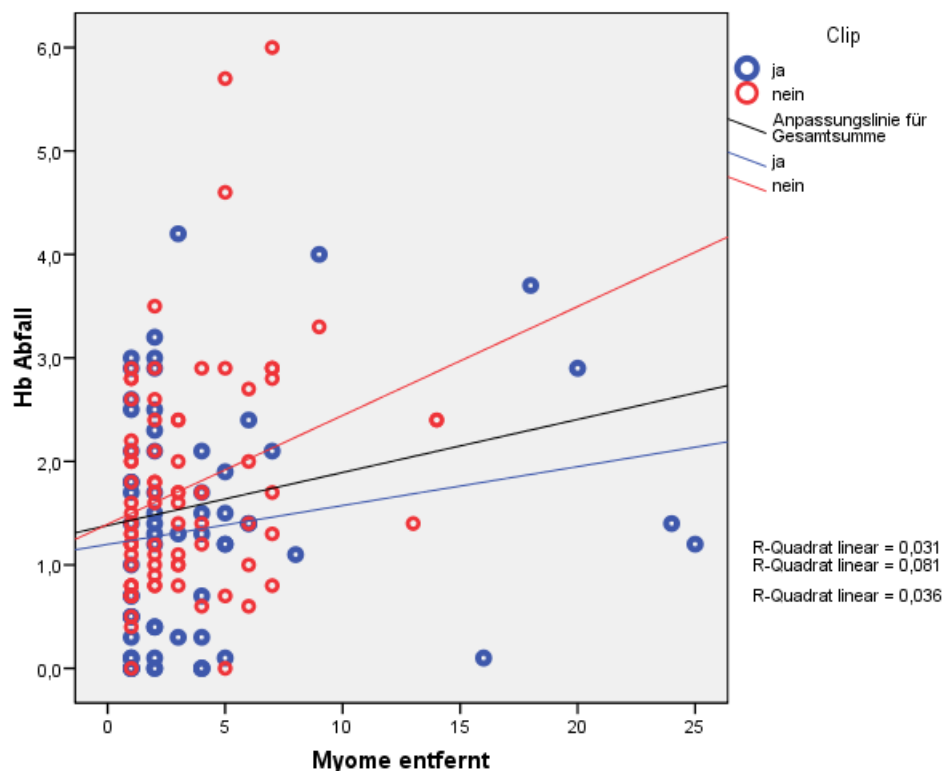


Abbildung 13: Hb-Abfall/Anzahl der entfernten Myome

3.7 Intraoperativer Blutverlust in Korrelation mit der Myomzahl

Separat für beide Studienarme sind die Ergebnisse für den intraoperativen Blutverlust und der Anzahl der entfernten Myome in den Abbildungen 14 und 15 ersichtlich. Der errechnete Korrelationskoeffizient für Studienarm A zeigt mit einem Wert von 0,346 eine schwache Korrelation zwischen den Werten. Die Korrelation in Studienarm B ist mit einem Wert von 0,098 noch geringer.

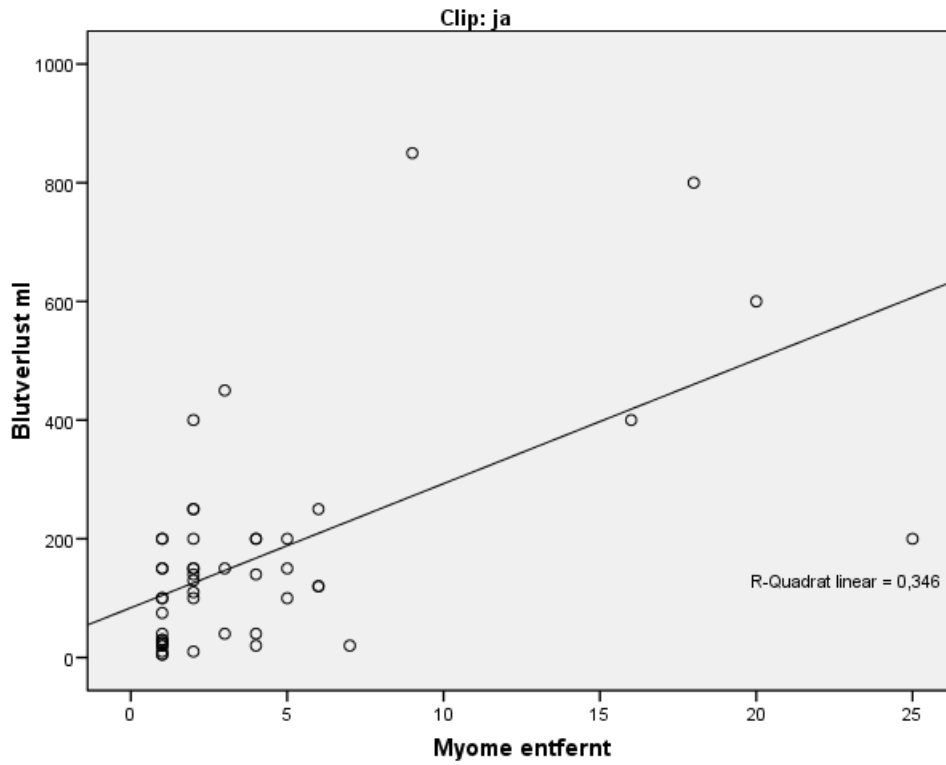


Abbildung 14: Blutverlust/Anzahl der entfernten Myome (Studienarm A)

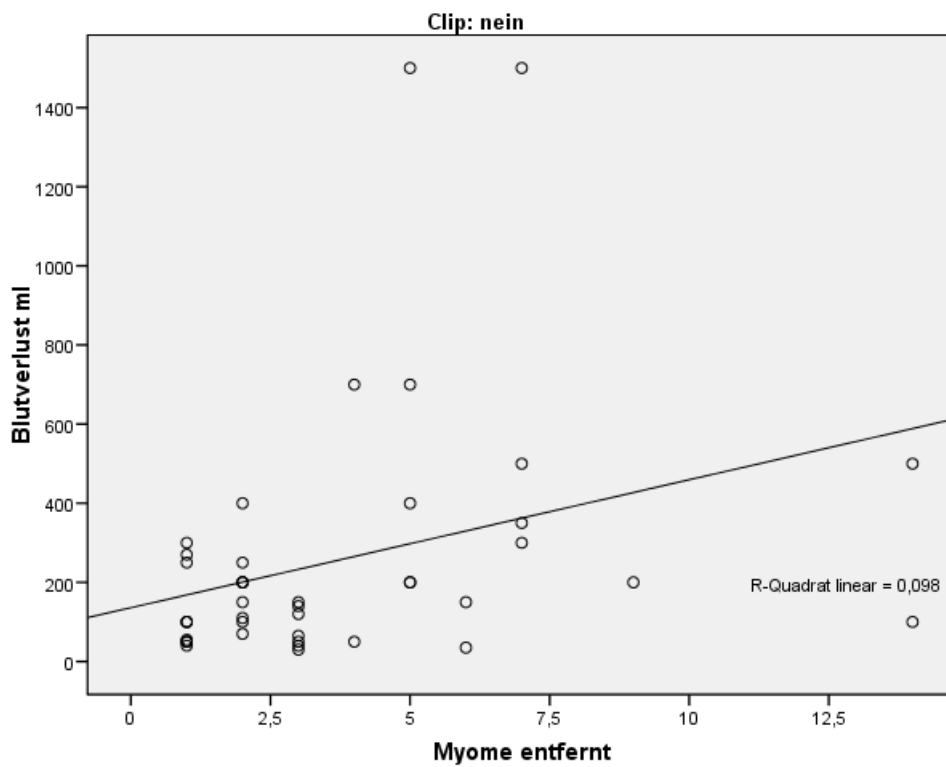


Abbildung 15: Blutverlust/Anzahl der entfernten Myome (Studienarm B)

3.8 Intraoperativer Blutverlust in Korrelation mit dem Myomgewicht

Um zu ermitteln, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Gewicht der entfernten Myome und dem intraoperativen Blutverlust gibt, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse als Streudiagramm. Der ermittelte Korrelationskoeffizient für Studienarm A (Abbildung 16) war mit einem Wert von 0,341 sehr schwach. In Studienarm B zeigte sich bei einem Wert von 0,041 praktisch keine Korrelation (Abbildung 17).

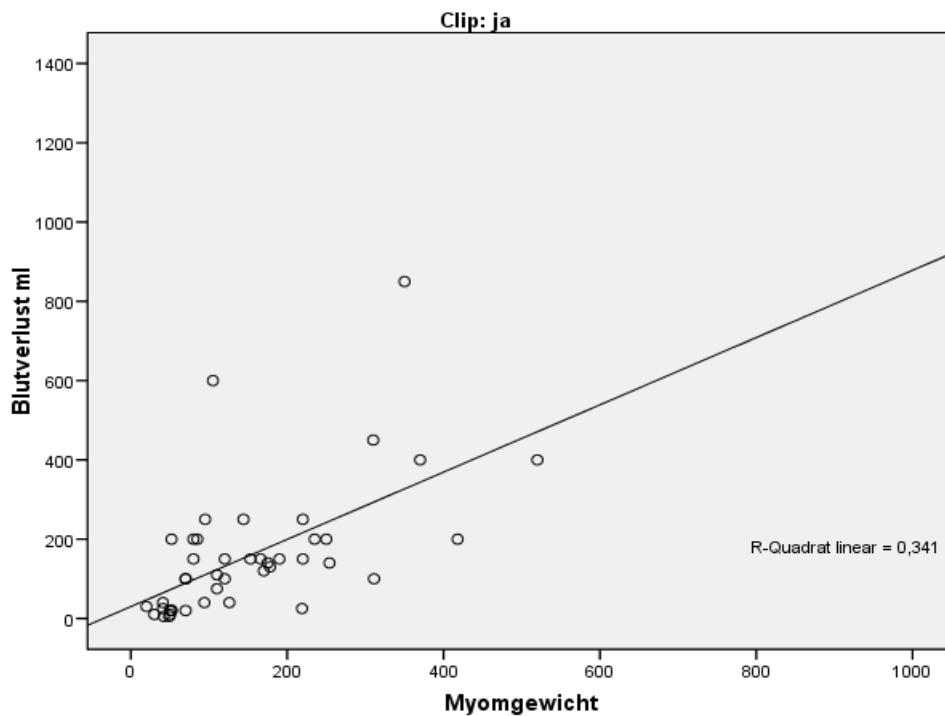


Abbildung 16: Blutverlust/Gewicht der entfernten Myome (Studienarm A)

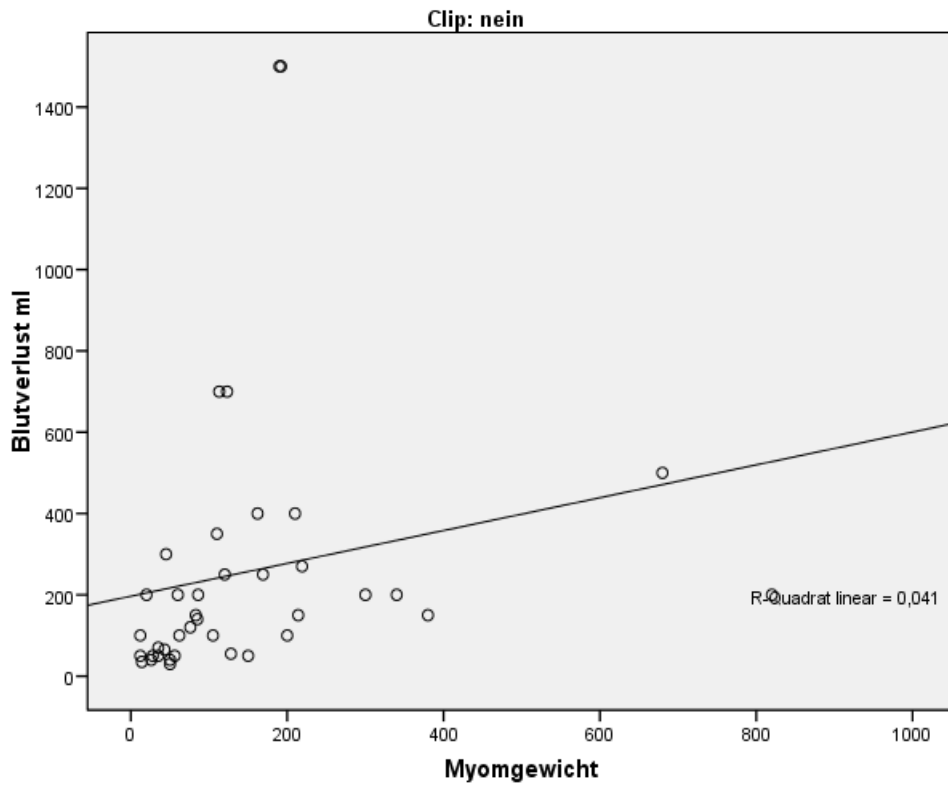


Abbildung 17: Blutverlust/Gewicht der entfernten Myome (Studienarm B)

3.9 Dauer der Operation

In Studienarm A dauerte die kürzeste Operation 55 Minuten und die längste 460 Minuten. Die lange Dauer der längsten Operation erklärt sich durch den zweifachen Bruch einer Nadel und die anschließende Suche nach dieser. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 136 Minuten. In Studienarm B betrug die kürzeste Operationszeit 37 Minuten und die längste 345 Minuten. Eine Operation dauerte durchschnittlich 120 Minuten (Tabelle 17).

| Studienarm A | | | | | | | Studienarm B | | | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| 460 | 210 | 175 | 160 | 135 | 120 | 90 | 345 | 195 | 140 | 125 | 110 | 90 | 60 |
| 350 | 205 | 170 | 158 | 132 | 120 | 83 | 340 | 180 | 138 | 120 | 110 | 85 | 60 |
| 345 | 205 | 169 | 150 | 129 | 119 | 75 | 290 | 180 | 138 | 120 | 109 | 78 | 60 |
| 338 | 198 | 169 | 150 | 129 | 117 | 75 | 239 | 180 | 135 | 116 | 107 | 75 | 60 |
| 325 | 195 | 169 | 145 | 129 | 110 | 72 | 235 | 177 | 135 | 115 | 105 | 75 | 58 |
| 245 | 195 | 162 | 145 | 125 | 100 | 72 | 228 | 172 | 135 | 115 | 100 | 72 | 56 |
| 240 | 190 | 162 | 140 | 125 | 100 | 70 | 225 | 172 | 135 | 115 | 100 | 70 | 56 |
| 230 | 185 | 160 | 140 | 121 | 98 | 60 | 220 | 170 | 133 | 115 | 100 | 70 | 55 |
| 213 | 180 | 160 | 135 | 120 | 95 | 55 | 215 | 155 | 130 | 114 | 100 | 70 | 45 |
| 210 | 180 | 160 | 135 | 120 | 90 | | 210 | 146 | 130 | 113 | 98 | 70 | 42 |
| | | | | | | | 210 | 145 | 130 | 110 | 96 | 65 | 37 |
| | | | | | | | 196 | 145 | 130 | 110 | 93 | 65 | |
| | | | | | | | 195 | 143 | 126 | 110 | 90 | 60 | |
| Durchschnitt: 136 Minuten | | | | | | | Durchschnitt: 120 Minuten | | | | | | |

Tabelle 17: Dauer der Operation in Minuten in Studienarm A und B

3.10 Blutverlust in Korrelation mit der Dauer der Operation

Ebenfalls sehr schwach war die Korrelation zwischen intraoperativem Blutverlust und Dauer der Operation. Sie betrug nur 0,247 (Abbildung 18).

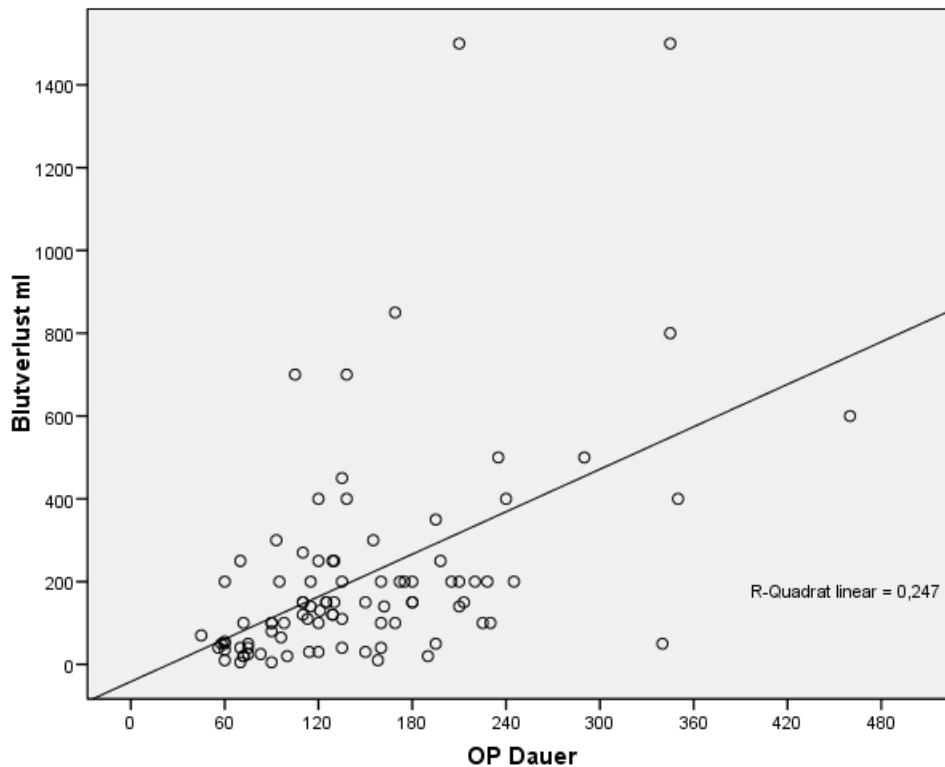


Abbildung 18: Blutverlust/Dauer der Operation

3.11 Dauer der Clipanlage

Für 42 Patientinnen aus Studienarm A wurde die Dauer der Clipanlage ermittelt. Als Dauer der Clipanlage wurde die Zeit zwischen Eröffnung des Retroperitoneums und Anlage des zweiten Clips definiert. Der dafür benötigte Zeitaufwand fiel sehr unterschiedlich aus und schwankte zwischen 6 und 40 Minuten. Im Durchschnitt benötigte der Operateur 20 Minuten für die beidseitige Anlage der Clips.

3.12 Komplikationen

Postoperativ kam es bei drei Patientinnen zu Nachblutungen. Zwei der Patientinnen stammten aus der Studiengruppe und wiesen einem Abfall des Hämoglobins auf 9,6 bzw. 6,2 g/dl auf. Die dritte Patientin gehörte zur Kontrollgruppe und wies am 3. postoperativen Tag einen Hb-Wert von 6,4 g/dl auf, nachdem der Blutverlust während der Operation bereits 1500ml betragen hatte.

Bei drei Patientinnen konnte in der Kontrolluntersuchung sonographisch ein Hämatom des Uterus nachgewiesen werden. Zwei der Patientinnen gehörten der Kontrollgruppe an, die Dritte stammte aus der Studiengruppe.

In der Studiengruppe entwickelte eine Patientin postoperativ eine Sepsis, die ihren Ursprung in einer Pyelonephritis hatte. Bei dieser Patientin hatte aufgrund eines komplexen, unübersichtlichen Operationssitus auch die Konversion zur Laparotomie stattgefunden.

Außerdem fiel postoperativ jeweils eine Patientin mit einer Harnstauungsniere Grad 2 und einem Harnwegsinfekt auf. Im Bereich der Trokareinstichstellen kam es jeweils einmal zu einer Nachblutung und zu einer Hernienbildung.

Während einer Operation stellte der zweimalige Nadelbruch im Uterus eine Komplikationen dar. Bei dieser Patientin wurde zusätzlich zwei Wochen später eine Sinusvenenthrombose nachgewiesen.

In der Kontrollgruppe musste eine Studienteilnehmerin mit einem Doppel-J-Katheter versorgt werden, da wegen eines Harnleiterkonkrementes ein Harnstau vorlag. Desweiteren erlitt eine Patientin eine Lungenarterienebolie und eine weitere wies postoperativ Herzrhythmusstörungen auf.

Zu einem postoperativen Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) kam es bei 9 Patientinnen aus der Studiengruppe und bei 11 Patientinnen aus der Kontrollgruppe.

Bei keiner der 158 Patientinnen war eine Bluttransfusion notwendig.

3.13 Doppleruntersuchung der Aa. uterinae

In 61 Fällen wurden prä- und postoperativ ein Doppler der Aa. uterinae durchgeführt und die Pulsatilitäts- und Resistenzindizes ermittelt. In keinem Fall kam es nach der Operation zu einer pathologischen Veränderung der Indizes (Tabelle 18 und 19).

| Pulsatilitätsindex präoperativ (rechts / links) | Resistenzindex präoperativ (rechts / links) | Pulsatilitätsindex postoperativ (rechts / links) | Resistenzindex postoperativ (rechts / links) |
|--|--|---|---|
| 1,57 / 1,32 | 0,76 / 0,71 | 2,06 / 1,22 | 0,83 / 0,69 |
| 2,82 / 2,58 | 0,96 / 0,84 | 2,08 / 2,41 | 0,85 / 0,87 |
| 4,33 / 3,07 | 1,00 / 1,00 | 1,67 / 1,48 | 0,75 / 0,71 |
| 0,77 / 0,71 | 1,75 / 1,32 | 0,78 / 1,08 | 0,38 / 0,63 |
| 1,13 / 1,30 | 0,59 / 0,70 | 1,37 / 2,16 | 0,67 / 0,83 |
| 1,26 / 2,52 | 0,66 / 0,78 | 1,77 / 2,38 | 0,79 / 0,85 |
| 1,51 / 1,47 | 0,88 / 0,69 | 1,45 / 1,59 | 0,93 / 0,87 |
| 1,38 / 1,59 | 0,79 / 0,73 | 1,34 / 1,53 | 0,75 / 0,63 |
| 1,23 / 1,32 | 0,53 / 0,84 | 1,13 / 1,27 | 0,65 / 0,61 |
| 1,33 / 1,53 | 0,79 / 0,93 | 1,42 / 1,49 | 0,67 / 0,84 |
| 1,79 / 1,54 | 0,82 / 0,94 | 1,71 / 1,62 | 0,76 / 0,85 |
| 1,76 / 2,18 | 0,78 / 0,82 | 1,87 / 2,81 | 0,80 / 0,83 |
| 3,05 / 1,79 | 0,94 / 0,75 | 1,68 / 2,44 | 0,77 / 0,88 |
| 2,10 / 2,20 | 0,83 / 0,90 | 1,17 / 1,58 | 0,67 / 0,74 |
| 1,24 / 1,28 | 0,68 / 0,72 | 1,26 / 1,30 | 0,70 / 0,75 |
| 2,05 / 0,89 | 0,74 / 0,57 | 1,79 / 1,12 | 0,65 / 0,77 |
| 1,27 / 1,73 | 0,95 / 0,78 | 1,11 / 1,57 | 0,87 / 0,63 |
| 0,96 / 0,90 | 0,62 / 0,59 | 0,98 / 0,87 | 0,60 / 0,55 |
| 1,94 / 1,45 | 0,81 / 0,72 | 1,94 / 1,46 | 0,81 / 0,72 |
| 1,35 / 1,25 | 0,70 / 0,67 | 2,19 / 2,11 | 0,85 / 0,80 |
| 0,84 / 1,44 | 0,57 / 0,72 | 2,42 / 2,58 | 0,87 / 0,91 |
| 1,24 / 1,08 | 0,62 / 0,62 | 1,25 / 1,12 | 0,62 / 0,66 |
| 1,14 / 1,18 | 0,68 / 0,66 | 1,05 / 1,21 | 0,55 / 0,61 |
| 0,95 / 0,96 | 0,70 / 0,62 | 0,99 / 0,95 | 0,71 / 0,64 |
| 1,22 / 1,05 | 0,62 / 0,62 | 1,53 / 1,85 | 0,51 / 0,80 |
| 1,71 / 1,18 | 0,60 / 0,62 | 2,65 / 1,75 | 0,75 / 0,92 |
| 0,84 / 1,41 | 0,50 / 0,71 | 0,84 / 1,41 | 0,50 / 0,71 |
| 2,41 / 1,33 | 0,94 / 0,73 | 1,34 / 1,93 | 0,67 / 0,78 |
| 1,99 / 1,19 | 2,13 / 3,36 | 0,72 / 0,66 | 0,81 / 0,89 |
| 0,58 / 0,68 | 0,96 / 1,02 | 0,64 / 0,70 | 1,12 / 1,33 |
| 2,42 / 3,41 | 0,84 / 0,93 | 1,56 / 3,43 | 0,75 / 0,92 |
| 0,79 / 1,08 | 0,55 / 0,37 | 0,64 / 1,29 | 1,10 / 0,69 |
| - | 0,78 / 0,79 | - | 0,71 / 0,75 |
| - | 0,54 / 0,67 | - | 0,54 / 0,67 |
| - | 0,79 / 0,72 | - | 0,83 / 0,75 |

Tabelle 18: Prä- und postoperative Pulsatilitäts- und Resistenzindizes der Aa. uterinae, Studienarm A

| Pulsatilitätsindex präoperativ (rechts / links) | Resistenzindex präoperativ (rechts / links) | Pulsatilitätsindex postoperativ (rechts / links) | Resistenzindex postoperativ (rechts / links) |
|---|---|--|--|
| 3,02 / 1,51 | 0,92 / 0,44 | 0,90 / 1,08 | 0,57 / 0,65 |
| 1,30 / 1,78 | 0,70 / 0,68 | 1,66 / 1,82 | 0,76 / 0,78 |
| 1,56 / 1,42 | 0,86 / 0,77 | 1,35 / 1,47 | 0,67 / 0,73 |
| 3,02 / 3,23 | 0,91 / 0,92 | 1,40 / 2,38 | 0,70 / 0,82 |
| 1,02 / 1,66 | 0,60 / 0,75 | 1,36 / 1,23 | 0,68 / 0,66 |
| 1,68 / 1,59 | 0,79 / 0,85 | 1,72 / 1,62 | 0,85 / 0,76 |
| 1,65 / 1,77 | 0,97 / 0,89 | 1,72 / 1,60 | 0,86 / 0,91 |
| 1,91 / 1,73 | 0,72 / 0,81 | 1,79 / 1,85 | 0,86 / 0,94 |
| 1,39 / 1,42 | 0,73 / 0,89 | 1,35 / 1,27 | 0,69 / 0,99 |
| 2,06 / 2,25 | 0,80 / 0,84 | 2,38 / 2,47 | 0,84 / 0,85 |
| 2,78 / 2,11 | 1,12 / 0,76 | 3,02 / 2,27 | 1,21 / 0,81 |
| 1,72 / 1,27 | 0,74 / 0,64 | 1,37 / 1,12 | - |
| 2,30 / 1,57 | 0,79 / 0,76 | 2,57 / 1,72 | 0,88 / 0,79 |
| 2,34 / 1,20 | 0,83 / 0,66 | 0,78 / 0,96 | 0,55 / 0,60 |
| 1,40 / 1,14 | 0,71 / 0,65 | 2,33 / 2,13 | 0,84 / 0,82 |
| 1,14 / 2,78 | 0,64 / 0,86 | 1,07 / 2,31 | 0,73 / 0,75 |
| 1,03 / 1,34 | 0,62 / 0,69 | 1,54 / 1,56 | 0,73 / 0,74 |
| 1,57 / 1,86 | 0,89 / 0,63 | 1,43 / 1,57 | 0,73 / 0,61 |
| 1,21 / 1,29 | 1,87 / 2,25 | 0,62 / 0,66 | 0,78 / 0,82 |
| 0,85 / 0,88 | 0,48 / 0,50 | 0,88 / 0,86 | 0,52 / 0,51 |
| 1,25 / 1,24 | 0,67 / 0,69 | 1,69 / 1,61 | 0,63 / 0,73 |
| 1,56 / 1,39 | 0,73 / 0,73 | 1,93 / 1,56 | 0,73 / 0,73 |
| 1,65 / 1,77 | 1,0 / 1,1 | 1,49 / 1,89 | 0,90 / 0,79 |
| - | 0,54 / 0,55 | - | 0,74 / 0,75 |
| - | 0,86 / 0,87 | - | 0,86 / 0,86 |
| - | 0,82 / 0,83 | - | 0,80 / 0,76 |

Tabelle 19: Prä- und postoperative Pulsatilitäts- und Resistenzindizes der Aa. uterinae, Studienarm B

3.14 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug insgesamt zwischen 2 und 12 Tagen. In Studienarm A lag die Aufenthaltsdauer zwischen 2 und 11 Tagen, in Studienarm B zwischen 3 und 12 Tagen. Bei der Patientin mit der Aufenthaltsdauer von 12 Tagen bestand der Verdacht auf ein Hämatom des Uterus. In beiden Studienarmen lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei 4,8 Tagen.

4. Diskussion

Die operative Entfernung von Myomen stellt bei Frauen mit Kinderwunsch das am weitesten verbreitete und älteste Behandlungskonzept dar (7). Die schwerwiegendste und häufigste Komplikation während der Myomenukleation ist seit jeher eine ausgeprägte und unkontrollierbare Blutung (18,19).

Die ersten Ansätze, dieses Problem zu lösen, wurden bereits Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieben (24). Seitdem gab es zahlreiche weitere und sehr unterschiedliche Versuche, den Blutverlust während der Operation zu reduzieren und zu kontrollieren.

Bei der laparoskopischen Myomenukleation wurden bisher jedoch keine Gefäßklemmen zur Unterbindung der Blutzufuhr standardisiert eingeführt, obwohl aufgrund der weiten Verbreitung des Prinzips potentiell passende Gefäßklemmen existieren.

Die vorliegende Arbeit informiert über Ergebnisse der Verwendung von YASARGIL-Gefäßklemmen, um die Aa. uterinae temporär abzuklemmen. Diese Ergebnisse sollen nun bewertet und mit den Resultaten anderer Methoden verglichen werden.

4.1 Randomisierung

Eine wichtige Voraussetzung für das Zustandekommen von verwertbaren Ergebnissen einer Studie ist die erfolgreiche Randomisierung des Studienkollektivs. Ziel ist es, die Studienteilnehmer unter Verwendung eines Zufallsmechanismus in die Studienarme zu verteilen. Auf diese Weise sollen bekannte und unbekannte Einflussgrößen des Studienresultats zufallsgesteuert zwischen Studien- und Kontrollgruppe verteilt werden. Durch das Verfahren wird die Wahrscheinlichkeit verringert, dass die nachgewiesenen Ergebnisse einer systematischen Verzerrung unterliegen.

Vergleicht man die drei relevanten Einflussgrößen "präoperativer Hämoglobinwert", "Anzahl der entfernten Myome" und "Gewicht der entfernten Myome", so kommt man zu dem Schluss, dass die Randomisierung mittels einheitlicher und verschlossener Umschläge erfolgreich war. Die Einflussgrößen sind in beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt; es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen nachweisen. Der p-Wert betrug zwischen 0,142 und 0,747 und lag somit

unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung dieser Parameter ist also ausgeschlossen.

4.2 Hb-Abfall, Blutverlust und Transfusionsrate

Die Studie erfasst eine ganze Reihe von Daten, die erhoben wurden um die Auswirkungen der temporären Abklemmung zu beurteilen. Um die Wirksamkeit und eventuelle Überlegenheit zu bewerten, sind drei Größen von besonderer Bedeutung. Es handelt sich dabei um den Hämoglobin-Abfall, den intraoperativen Blutverlust und die Transfusionsrate.

4.2.1 Hämoglobin-Abfall

Der in vergleichbaren Studien dokumentierte postoperative Hämoglobin-Abfall schwankte stark. So berichten Zullo et al. von einem - nach der intraoperativen Injektion von Bupivacain und Epinephrine - durchschnittlichen postoperativen Hämoglobin-Abfall von 0,8 g/dl (Kontrollgruppe: 1,9g/dl), während Frederick et al. in ihrer Kontrollgruppe einen Abfall von 5,3 g/dl feststellen (Studiengruppe: 1,7 g/dl) (29, 30).

Aus weiteren Studien sind Ergebnisse bekannt, die zwischen diesen beiden Extremwerten liegen.

Von einem starken Abfall berichten Taylor et al. sowie Celik et al. In den Kontrollgruppen stellen sie ein Absinken des Wertes um 2,96 bzw. 3,4g/dl fest, in den Studiengruppen entsprechend 2,79 und 2,9g/dl (26, 35).

Eine geringe Veränderung des Hämoglobinwertes beobachten Benassi et al. . Nach der Verwendung von Natrium-2-Mercaptoethansulfonat während der Operation sank der Wert in der Studiengruppe nur um 0,9g/dl (Kontrollgruppe: 1,7g/dl) (36).

Nach der Applikation von Oxytocin kam es bei Agostini et al. zu einem durchschnittlichen Absinken des Hämoglobins um 1,93 g/dl in der Kontrollgruppe und um 1,89 g/dl in der Studiengruppe (33).

In der vorliegenden Studie liegt die Kontrollgruppe mit einem Hämoglobin-Abfall von 1,7g/dl am untersten Rand des Spektrums. Der Wert für die Studiengruppe in Höhe von

1,4g/dl hingegen liegt im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Ergebnissen im unteren Mittelfeld.

4.2.2 Intraoperativer Blutverlust

Auch die Ergebnisse bezüglich des intraoperativen Blutverlustes variieren in verschiedenen Studien deutlich. Sie reichen von 2359ml in der Kontrollgruppe (Studiengruppe: 489ml) bei Taylor et al. hin zu 143,9ml in der Studiengruppe bei Zullo et al. (Kontrollgruppe: 212,5) (26,30). Andere Autoren stellen in den Kontrollgruppen Blutverluste von 675ml, 451ml, 445ml, 621ml und 218,5ml bzw. von 225ml, 508ml, 269,5ml, 472ml und 283,9ml in den Studiengruppen fest (29, 33,34, 35,37).

Im Vergleich dazu kommt die vorliegende Studie zu Werten von 256ml in der Kontroll- und 169ml in der Studiengruppe. Die Resultate liegen im unteren Drittel des Spektrums, das aus der Literatur bekannt ist.

4.2.3 Transfusionsraten

Der dritte wichtige Wert für die Bewertung der Wirksamkeit einer Methode ist der postoperative Bedarf an Bluttransfusionen. Taylor et al. dokumentieren diesbezüglich mit 79% in der Kontrollgruppe den höchsten Wert (Studiengruppe: 7%), während Frederick et al. ein Ergebnis von 50% (Studiengruppe: 0%) ausweisen (26, 29). Andere Autoren zeigen in der Kontrollgruppe ein sehr homogenes Bild. So liegen die Transfusionsraten von Agostini, Wang und Celik et al. bei 34%, 36,7% und 33,3%. In deren Studiengruppen gibt es dann jedoch wieder größere Unterschiede. Agostini et al. stellen eine Rate von 40,4% fest (33). Verglichen mit Raten von 6,7% und 15,3% handelt es sich um sehr hohe Werte (34, 35).

Die Resultate der hier referierten Studie weichen davon erheblich ab. Bei keiner der 158 Patientinnen wurde postoperativ eine Bluttransfusion durchgeführt.

Eine Erklärung könnte darin gesehen werden, dass die Ergebnisse der Studien nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Es besteht die Gefahr, dass Resultate miteinander verglichen werden, die aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der unterschiedlichen Methoden nicht miteinander vergleichbar sind.

Für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gibt es keinen absoluten unteren Grenzwert für Hämoglobin, ab dem transfundiert werden muss. Die Entscheidung orientiert sich individuell am einzelnen Patienten und ist abhängig von Dauer und Schwere der Anämie, von Vorgeschichte, Alter und klinischem Zustand des Patienten. Auch gibt es von Klinik zu Klinik unterschiedliche Leitlinien, die die Indikation zur Bluttransfusion regeln. In den zitierten Studien fanden sich keine Angaben darüber, anhand welcher Kriterien die Indikation zur Transfusion gestellt wurde. Dadurch ist ein Vergleich der Studien anhand der Transfusionsraten schwierig.

Ein ähnliches Problem ergibt sich beim Vergleich des postoperativen Hämoglobin-Abfalls und des intraoperativen Blutverlusts. In der vorliegenden Studie wurde der Hämoglobin-Abfall auf Grundlage des Hämoglobinwerts am 3. postoperativen Tag berechnet. Es wurde bewusst kein Wert genommen, der unmittelbar nach der Operation oder am 1. postoperativen Tag bestimmt wurde. Nach Blutverlusten kommt es reaktiv zum Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in den intravasalen Raum, was eine Verdünnung des Blutes und eine Verfälschung des Hämoglobinwerts zur Folge hat. Es ist davon auszugehen, dass sich die Verhältnisse am 3. postoperativen Tag wieder normalisiert haben. In den zum Vergleich herangezogenen Studien wurden Werte vom 1. und 2. postoperativen Tag herangezogen oder es fanden sich keine Angaben über den Zeitpunkt der Blutabnahme.

Auch das Vergleichen des intraoperativen Blutverlusts erweist sich als problematisch. Zwar wurde in allen Studien eine Myomenukleation durchgeführt, jedoch nur in zwei Studien auf laparoskopischem Wege. In allen anderen Studien wurde eine laparotomische Myomenukleation durchgeführt. Beim laparotomischen Vorgehen ist, bedingt durch die größere Wundfläche, von einem höheren Blutverlust auszugehen. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen: Der Blutverlust lag mit 212,5ml und 218,5ml bzw. mit 143,9ml und 283,8ml in den Studiengruppen weit unter den Werten der aus der Literatur bekannten Ergebnissen (30, 37).

In der vorliegenden Studie konnte in der Studiengruppe keine signifikante Veränderung des Hämoglobinabfalls, des intraoperativen Blutverlusts und der Transfusionsrate beobachtet werden. Hierfür sind einige Erklärungen denkbar: Die arterielle Versorgung des Uterus erfolgt hauptsächlich durch die Aa. uterinae, die in der Studiengruppe temporär verschlossen wurde. Allerdings teilt sich der Hauptast der

A. uterina meist an der Abgangsstelle des Lig. ovarii proprium vom Uterus in zwei Äste, den Ramus tubarius, der entlang der Tube verläuft, und den Ramus ovarii, welcher zum Ovarium hinzieht und eine Anastomose mit der A. ovarica eingeht. Es ist vorstellbar, dass durch diese Anastomose eine Blutversorgung des Uterus möglich war, auch wenn die A. uterina abgeklemmt wurde. Bei Methoden, wie z.B. der myomnahen Unterspritzung mit Vasopressin, spielt diese Anastomose keine Rolle, denn die Blutversorgung wird direkt im Bereich des Myoms reduziert. Allerdings konnten Alborzi et al. eine signifikante Reduktion des Blutverlustes und der Transfusionsrate erzielen, indem sie auch nur die Aa. uterinae ligierten. Die Ligatur der Aa. uterinae wurde in diesem Fall belassen und nach stattgefundenener Myomenukleation nicht wieder entfernt (27).

Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen dem Gewicht der entfernten Myome bzw. deren Anzahl und der Höhe des intraoperativen Blutverlusts. Walid et al. konnten nachweisen, dass der Blutverlust von der Größe der Myome abhängt. Anhand der Größe der entfernten Myome lies sich mit einer Vorhersagerate von 50% die Höhe des Blutverlusts bestimmen. Zusätzlich gab es eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Myome, die jedoch kein signifikantes Niveau erreichte.

Auch die eigenen Ergebnisse weisen auf diese Vermutung hin. Zwar waren die Korrelationen zwischen den einzelnen Wertepaaren jeweils schwach, aber dennoch positiv (Abbildungen 8-11). Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen Anzahl der entfernten Myome und dem Hämoglobin-Abfall nachgewiesen werden (Abbildung 7).

Betrachtet man nur Operationen, bei denen 5 oder mehr Myome entfernt wurden, so zeigt sich ein wesentlich höherer Blutverlust als in der nicht stratifizierten Gruppe. In der nicht stratifizierten Gruppe wurde ein Blutverlust mit einem Median von 150ml gemessen (Studiengruppe 135ml) (Tabelle 12). Wurden 5 und mehr Myome entfernt, so lag der Blutverlust bereits bei 325ml (Median) in der Kontrollgruppe und bei 200ml in der Studiengruppe. Auch die maximalen Blutverluste in beiden Studiengruppen von 1500ml bzw. 850ml sind auf Operationen zurückzuführen, bei denen 5 und mehr Myome entfernt wurden (Tabelle 14).

Die Dauer der Operation ist ein weiterer Faktor, der Einfluss auf den Blutverlust hat. Hier gilt: je länger die Operation dauert, desto höher ist der Blutverlust (Abbildung 12). In vergleichbaren Studien, in denen eine laparoskopische Myomenukleation

durchgeführt wurde, beliefen sich die durchschnittlichen Operationszeiten auf 78,7min bis 129,6min erreicht. Zullo et al. benötigten in der Studiengruppe durchschnittlich 78,7min (Kontrollgruppe: 109,2min), Altgassen et al. 129,6min bzw. 116,9min (30, 39).

Dagegen sind die eigenen durchschnittlichen Operationszeiten mit 159min in der Studiengruppe und 128min in der Kontrollgruppe hoch. Allerdings ist zu beachten, dass die Operationszeit in der Studiengruppe auch die Zeit beinhaltet, die für das Abklemmen der Aa. uterinae benötigt wurde. Diese betrug im Durchschnitt 20 Minuten. In dieser Zeit wird das Peritoneum eröffnet und der Clip aufgesetzt. Erfahrungsgemäß ein Vorgang bei dem es zu keiner messbaren Blutung kommt. Dennoch ist die Operationszeit in der Studiengruppe länger und möglicherweise ein Grund dafür, dass kein signifikanter Unterschied erreicht werden konnte.

Weitere Gründe für unterschiedliche Resultate sind möglicherweise auf das Studiendesign zurückzuführen. Es handelte sich um eine multizentrische Studie, die an drei verschiedenen Kliniken stattfand. Dementsprechend hoch war die Anzahl der beteiligten Personen. Zwar wurden Schemata der Studie und Anweisungen über die Erhebung der Daten auf den Stationen und in den Operationssälen aufgehängt, doch ist nicht auszuschließen, dass es durch die hohe Anzahl der beteiligten Personen und der zusätzlich zu erhebenden Daten zu Ungenauigkeiten bei den Messergebnissen gekommen ist.

Eine der wichtigsten Größen, um die Wirksamkeit einer Methode zu bewerten, ist der intraoperative Blutverlust. Dieser wurde gemessen, indem die Menge der verbrauchten Spülflüssigkeit vom Inhalt des Saugerbeutels subtrahiert wurde. Hier ergibt sich eine weitere mögliche Fehlerquelle, denn bedingt durch ihre weiche Konsistenz lässt sich an den Spülbeuteln nur schwer der genaue Verbrauch ablesen.

Vielleicht war das Vorgehen durch den Operateur in der Studiengruppe auch sorgloser und unvorsichtiger und die Blutstillung weniger ausgeprägt, da er sich über das reduzierte Risiko einer Blutung bewusst war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es eine Reihe von Ursachen gibt, die dazu geführt haben könnten, dass die Studien- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede weisen. Möglicherweise kommt es nur bei besonders großen und zahlreichen Myomen zu einem signifikanten Unterschied im intraoperativen Blutverlust,

im postoperativen Hämoglobin-Abfall und der Transfusionsrate. Vielleicht ist die Verwendung von Gefäßklemmen bei kleinen und wenigen Myomen sogar kontraproduktiv. Sie führt schließlich zu einer Verlängerung der Operationszeit und die Eröffnung des Retroperitoneums stellt eine weitere potentielle Blutungsquelle dar.

4.3 Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen

Eine neue Methode, die klinische Anwendung finden soll, muss nicht nur ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen, sondern es muss auch ihre Sicherheit gewährleistet sein. Möglicher Nutzen und Schaden müssen in einem vernünftigen Verhältnis stehen.

Jede zusätzliche Intervention während einer Operation birgt auch zusätzliche Risiken. Bereits bei den ersten Versuchen (1931), den Blutverlust während der Myomenukleation zu reduzieren, gab es Bedenken, dass durch das Abklemmen von Gefäßen eine Schädigung eintreten könnte, die Thrombosen und Embolien zur Folge hat. Bonney hielt diese Befürchtung bei seiner Methode für unbegründet, denn die Gefäße seien zu tief im Gewebe eingebettet, als dass eine Schädigung möglich wäre (24). Allerdings setzte seine Methode auch nicht direkt an den Gefäßen an. Taylor et al. ligierten die Gefäße direkt und konnten in zahlreichen Kontrolluntersuchungen beweisen, dass es zu keiner signifikanten Veränderung der Resistenindizes der Aa. uterinae kam (26).

Eine weitere Befürchtung ist und war das mögliche Ansammeln von toxischen Substanzen und Histamin im Uterus, während die Gefäße für mehr als 10-20 Minuten verschlossen sind. Diese Substanzen, so die Befürchtung, führen nach Wiedereröffnung der Gefäße zu einer Hypotension bis hin zum Schock. Aus diesem Grund wurden in einigen Studien die Gefäße nicht länger als 10-20 Minuten am Stück verschlossen und intermittierend geöffnet (5,18, 25).

Bei der Verwendung von Vasopressin sind einige unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben und bereits schwerwiegende Komplikationen aufgetreten. So kam es durch die lokale Injektion von Vasopressin zu einem Anstieg des Blutdrucks, zu Blutungen aus der Injektionsstelle und zur versehentlichen intravasalen Injektion (40). Zusätzlich berichten Tulandi et al. über das Auftreten von Lungenödemen und Martin et al. über

einen Myokardinfarkt (41, 42). Nezhad et al. stellten fest, dass die intravaskuläre Gabe von Vasopressin zu lebensgefährlichen Blutdruckabfällen führen kann (43).

Auch bei der Verwendung von Misoprostol sind Nebenwirkungen bekannt. Elsheikh et al. beobachten nach der vaginalen oder oralen Gabe von 400µg eine Reihe von Nebenwirkungen. Folgende Nebenwirkungen wurden festgestellt: Schüttelfrost (17,3%), Übelkeit und Erbrechen (10,2%), Kopfschmerzen und Schwindel (7,1%), Bauchschmerzen (79,6%) und Durchfall (4,1%) (44).

Wird die Blutzufuhr während der Operation, durch welches Verfahren auch immer, reduziert, so kommt es intraoperativ zu einem reduzierten Blutverlust. Dies ist erwünscht und Ziel der Intervention. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass der Operateur kleine Blutungsquellen und Blutungsquellen, die nur während Unterbrechung bzw. Reduktion der Blutzufuhr trocken sind, schwer oder gar nicht bemerkt. Eine mögliche Folge ist eine Blutung, die erst postoperativ einsetzt. Möglicherweise kommt es durch diesen Effekt in den Kontrollgruppen zu einer sicheren Blutstillung, da alle potentiellen Blutungsquellen entdeckt und versorgt werden können (29). Hier liegt ein klarer Vorteil der Gefäßklemmen. Bei Methoden wie z.B. der Unterspritzung durch Vasopressin oder die Gabe von Misopristol ist die Wirkdauer schlecht kontrollierbar, und die vasokonstriktorische Wirkung hält bis nach der Operation an. Eine nachträgliche Blutstillung ist nur durch eine erneute Operation möglich.

Anders stellt sich die Situation bei den Gefäßklemmen dar. Sie können nach Eukleation der Myome einfach, schnell und sicher entfernt werden, und die physiologische Blutzufuhr ist ohne zeitliche Verzögerung wieder vorhanden. Der Zeitraum der reduzierten Durchblutung ist somit genau kontrollierbar, und das Problem der unerkannten Blutungsquellen ist wesentlich weniger ausgeprägt.

In der vorliegenden Studie kam es in einigen Fällen postoperativ zu Komplikationen. Teilweise ist dabei kein Zusammenhang mit der Verwendung der Gefäßklemmen erkennbar. So handelt sich bei der Komplikation des Harnwegsinfekts, der Hernienbildung und der Nachblutung der Trokareinstichstelle um unspezifische Komplikationen, die eher auf die Anlage eines Dauerkatheters oder eine insuffizienten Wundverschluss zurückzuführen sind.

Bei anderen Komplikationen ist jedoch ein Zusammenhang denkbar. In zwei Fällen kam es postoperativ zu einer Nachblutung, in einem Fall zu einem Hämatom des Uterus und in einem weiteren Fall zu einer Harnstauungsniere Grad 2. Es handelt sich jedoch um Einzelfälle, die in ähnlicher Häufigkeit auch in der Kontrollgruppe auftraten.

Bei den beiden schwerwiegenden Komplikationen handelte es sich um eine Sepsis, die ihren Fokus in einer Pyelonephritis hatte, und eine 2 Wochen postoperativ diagnostizierten Sinusvenenthrombose. Inwieweit ein Zusammenhang mit der Anwendung der Gefäßklemmen bestand, ist unklar. Die Patientin mit der Sepsis fiel jedoch schon intraoperativ durch einen komplexen und unübersichtlichen Operationssitus auf, der die Konversion zur Laparotomie notwendig machte.

Das C-reaktive Protein war in der Kontrollgruppe in 9 Fällen erhöht. Bedenkt man die hohe Fallzahl von 69 Patienten, handelt es sich dabei nicht um eine auffällige Häufung. Zudem kam es in der Kontrollgruppe in 11 Fällen zu einem Anstieg.

Zwar konnte in der postoperativen Kontrolle der Resistenz- und Pulsatilitätsindizes keine pathologische Veränderung festgestellt werden und auch der von einigen Autoren befürchtete hypotensive Schock blieb aus, gleichwohl sind natürlich grundsätzlich Gefäßverletzungen möglich und auch weitere Komplikationen sind denkbar.

Durch die örtliche Nähe des Ureters zur A. uterina ist eine Irritation oder Verletzung vorstellbar. Außerdem ist durch die vermehrte Manipulation im Bauchraum von einer erhöhten Gefahr für die Bildung von Adhäsionen auszugehen. Desweiteren sind Folgen, die durch die Eröffnung des Retroperitoneums entstehen, unbekannt, und die Bildung einer retroperitonealen Fibrose muss in Betracht gezogen werden.

Abschließend ist festzustellen, dass keine auffälligen Komplikationen auftraten und die Methode als sicher gelten kann. Eine Schädigung oder Verletzung der Gefäße konnte nicht nachgewiesen werden, und ein intermittierendes Lösen der Gefäßklemmen bzw. der Ligatur, wie es von einigen Autoren gefordert wird, ist nicht notwendig. Bei Taylor et al. wurden die Aa. uterinae durchschnittlich 52 Minuten verschlossen, ohne dass eine Schädigung nachweisbar war, und auch in der Pilotstudie trat keine Schädigung der Gefäße ein (26, 38).

4.4 Anwendung im klinischen Alltag

Damit sich ein neues Verfahren im klinischen Alltag etabliert, muss nicht nur die Wirksamkeit und Ungefährlichkeit offenkundig sein, sondern es kommt noch auf eine Reihe weiterer Voraussetzungen an. Das neue Verfahren sollte den bisherigen Verfahren überlegen sein und zwar nicht nur hinsichtlich seiner Wirksamkeit, sondern auch in anderen Punkten. Hier spielen die entstehenden Kosten eine große Rolle, aber auch der zusätzliche zeitliche Aufwand und die Anforderungen an den Operateur.

In den Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, ist nur in einer Studie der Preis für das Medikament bzw. die chemische Substanz erwähnt. Benassi et al. benötigten pro Operation Natrium-2-Mercaptoethansulfonat im Wert von maximal 5,25 Dollar (36). Es ist anzunehmen, dass die Preise für die in anderen Studien verwendeten Medikamente, wie Vasopressin, Misoprostol, Epinephrin, Bupivacain und Oxytocin, nicht wesentlich höher, sondern sogar niedriger sind (18, 28, 29, 30, 33, 35). In einigen Studien fallen überhaupt keine zusätzlichen Materialkosten an, oder sie sind sehr gering (26, 37).

Der Stückpreis für einen Titan Standard Clip (Artikelnummer: FT292T) der Firma Aesculap AG &Co. KG beläuft sich auf 157,10 Euro. Demnach sind die Gefäßklemmen den anderen Methoden preislich weit unterlegen. Zwar können sie nach Sterilisation problemlos wiederverwendet werden, aber eben auch nicht unbegrenzt oft.

Auch der zusätzliche zeitliche Aufwand gehört in den Fokus. Alle mechanischen Techniken, die eine Okklusion der Arterien während der Myomenukleation zum Ziel haben, erfordern einen zusätzlichen Operationsschritt. Das Peritoneum muss eröffnet, die Aa. uterinae identifiziert und freipräpariert sowie der Gefäßclip bzw. die Ligatur angebracht werden, ähnlich wie einer anderen Studie zu entnehmen ist (45). Alborzi et al. benötigen für die Ligatur beider Aa. uterinae durchschnittlich 17 Minuten (27). In anderen Studien waren durchschnittlich 13 Minuten notwendig (46).

In dieser Studie schwankte die Dauer der Clip-Anlage zwischen 6 und 40 Minuten und erreichte einen durchschnittlichen Wert von 20 Minuten. In der dazugehörigen Pilotstudie dauerte die Clip-Anlage 10 bis 20 Minuten. Insgesamt wurde also etwas mehr Zeit für den Verschluss der Aa. uterinae benötigt.

Bei der Eröffnung des Peritoneums und dem Aufsuchen der Aa. uterinae handelt es sich nicht um eine weitverbreitete Operationstechnik, und so ist es eventuell auch auf diese Tatsache zurückzuführen, dass teilweise 40 Minuten für diesen Operationsschritt notwendig waren. Es ist zu erwarten, dass ein Operateur mit steigender Anzahl der durchgeführten Operationen in der Lage sein wird, den Zeitbedarf kontinuierlich zu reduzieren. Es handelt sich bei dem Operationsschritt zwar nicht um eine gängige Operationstechnik, doch ist sie nicht übermäßig anspruchsvoll und von jedem Operateur erlernbar.

Trifft die oben genannte Annahme zu und lässt sich der Blutverlust bei besonders großen oder zahlreichen Myomen reduzieren, so könnte der Zeitverlust, der durch die Clip-Anlage entsteht, durch eine schnellere Myomenukulation wieder wett gemacht werden. Denn bei einem blutungsarmen Operationssitus ist weniger Zeit für die Blutstillung vonnöten. Die Sichtverhältnisse sind besser und es muss seltener gespült werden.

Auch die zusätzlichen Kosten für die Gefäßklemmen könnten sich auszahlen. Denn bei geringerem Blutverlust ist mit einer kürzeren Rekonvaleszenz und einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu rechnen. Beides führt zu Kostenersparnissen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anwendung von YASARGIL-Gefäßklemmen problemlos auf andere Gebiete übertragbar ist. Ihre Verwendung bei der temporären Abklemmung der Aa. uterinae zur Reduktion des intraoperativen Blutverlusts bei der Myomenukulation ist sicher und lediglich mit einem vertretbaren zusätzlichen Aufwand verbunden. Die Operationstechnik ist nicht übermäßig anspruchsvoll und bietet bei der richtigen Indikationsstellung die Möglichkeit, einen günstigen Einfluss auf verschiedene Operationsergebnisse zu nehmen. Weitere Studien sind nötig, um zu evaluieren ob sich in Studiengruppen mit besonders großen und zahlreichen Myomen ein signifikanter Unterschied im Blutverlust nachweisen lässt.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Myome sind häufige gutartige Tumoren des Uterus, die sich bei bis zu 35% der Frauen im Alter von über 35 Jahren finden sind. Häufig werden Myome symptomatisch, und die Therapie der Wahl bei Frauen mit Kinderwunsch besteht dann in der laparoskopische Myomenukleation. Aufgrund der guten Vaskularisierung von Myome ist der Blutverlust die häufigste und schwerwiegendste intraoperative Komplikation. Eine ausreichende Kontrolle des Blutverlusts stellt somit die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Operation dar. Seit langem ist dieses Problem bekannt, und es existieren bereits zahlreiche Techniken, um den Blutverlust zu reduzieren. Bei der laparoskopischen Myomenukleation wurde bisher jedoch keine Verwendung von Gefäßklemmen zur Unterbindung der Blutzufuhr standardisiert eingeführt, obwohl aufgrund der weiten Verbreitung des Prinzips potentiell passende Gefäßklemmen existieren. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob das intraoperative, temporäre Abklemmen der Aa. Uterinae mit Gefäßklemmen während der laparoskopischen Myomenukleation den intraoperativen Blutverlust signifikant im Vergleich zu einer Kontrollgruppe reduziert.

Methodik

In die prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie wurden 158 Patientinnen eingeschlossen, bei denen die Indikation zur laparoskopischen Myomenukleation bestand. Bei 89 Patientinnen wurde die Operation auf konventionelle Weise durchgeführt, bei den 69 Patientinnen aus der Studiengruppe wurden intraoperativ die Aa. uterinae abgeklemmt. In beiden Gruppen wurden der intraoperative Blutverlust, der Hämoglobin-Abfall und die Transfusionsrate bestimmt. Zusätzlich wurden Gewicht und Anzahl der entfernten Myome, Komplikationen, Dauer der Operation und prä- und postoperativ die Pulsatilitäts- und Resistenzindizes der A. uterina dokumentiert.

Ergebnisse

Die Randomisierung war erfolgreich, es gab zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des präoperativen Hämoglobinwerts und der Anzahl und des Gewichts der entfernten Myome. In der Studiengruppe kam es

postoperativ zu einem durchschnittlichen Hämoglobin-Abfall von 1,4 g/dl verglichen mit 1,7g/dl in der Kontrollgruppe ($p = 0,055$). Der intraoperative Blutverlust in der Studiengruppe betrug 256ml (Median) und in der Kontrollgruppe 169ml (Median) ($p = 0,096$). Bluttransfusionen wurden in keinem Fall durchgeführt.

Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 136 Minuten bzw. 120 Minuten in der Kontrollgruppe.

Pathologische Veränderungen der Pulsatilitäts- und Resistenzindizes und Komplikationen, die eindeutig auf die Studienintervention zurückzuführen wären, traten nicht auf. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Gewicht und Anzahl der entfernten Myome und dem intraoperativen Blutverlust.

Schlussfolgerung

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Hämoglobin-Abfall, dem intraoperativen Blutverlust und der Transfusionsrate nachgewiesen werden. Weitere Studien sind nötig, um zu evaluieren, ob sich in Studiengruppen mit besonders großen und zahlreichen Myomen ein signifikanter Unterschied im Blutverlust erreichen lässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87:725-36.
2. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid* 2005;14:2264-82.
3. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
4. Flake G, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54.
5. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433-45.
6. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: A clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:285-98.
7. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001;357:293-8.
8. Kistner RW. Malignant Neoplasms. In *Gynecology: Principles and Practice*. 3rd ed. Chicago, USA: Year Book Press, 1979:255.
9. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility – an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974;17:44-64.
10. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
11. Zhao SZ, Wong JM, Arguelles LM. Hospitalization costs associated with leiomyoma. *Clin Ther* 1999;21:563-75.
12. Becker ER. National trends and determinants of hospitalization costs and lengths-of-stay for uterine fibroids procedures. *J Health Care Finance* 2007;33:1-16.
13. Subramanian S, Clark MA, Isaacson K. Outcome and resource use associated with myomectomy. *Obstet Gynecol* 2001;98:583-7.
14. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N et al. Management of Uterine Fibroids: An Update of the Evidence. Evidence Report/Technology, Assessment No. 154 (Prepared by RTI International–University of North Carolina Evidencebased Practice Center under Contract No. 290-02-0016). AHRQ Publication No. 07-E011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2007. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/uterupdate/uterup.pdf>

15. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white woman: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
16. Pötsch O, Emmerling D. Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland. Statistisches Bundesamt, 2008. Artikelnummer: 5126401089004.
17. Sampson JA. The blood supply of uterine myomata. *Surg Gynecol Obstet* 1912;14:215-30.
18. Fletcher H, Frederick J, Hardie M, Simeon D. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. *Obstet Gynecol* 1996;87:1014-18.
19. Walid MS, Heaton RL. Laparoscopic myomectomy: an intent-to-treat study. *Arch Gynecol Obstet* 2009; Epub ahead of print.
20. Iverson RE Jr, Chelmow D, Strohbehm K, Waldman L, Ewantash EG. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;88:415-19.
21. Berkley AS, DeCherney AH, Polan ML. Abdominal myomectomy and subsequent fertility. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:319-22.
22. Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1993;60:956-962.
23. Gehlbach DL, Sousa RC, Carpenter SE, Rock JA. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;40:45-50.
24. Bonney V. The technique and results of myomectomy. *Lancet* 1931; 220:171-177.
25. Rubin IC. Uterine fibromyomas and sterility. *Clin Obstet Gynecol* 1958;1:501-18.
26. Taylor A, Sharma M, Tsirkas P, Di Spiezio Sardo A, Setchell M, Magos A. Reducing blood loss at open myomectomy using triple tourniquets: A randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:340-45.
27. Alborzi S, Ghannadan E, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma. *Fertil Steril* 2009;92:742-7.
28. Townsend DE. Vasopressin pack for treatment of bleeding after myoma resection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1405-7.

29. Frederick J, Fletcher H, Simeon D, Mullings A, Hardie M. Intramyometrial vasopressin as a haemostatic agent during myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:435-7.
30. Zullo F, Palomba S, Corea D et al. Bupivacaine plus epinephrine for laparoscopic myomectomy: a randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:242-9.
31. Ustünsöz B, Uğurel MS, Bozlar U, Duru NK, Ustünsöz A. Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful? *Diagn Interv Radiol* 2007;13:210-2.
32. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, et al. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:471-480.
33. Agostini A, Ronda I, Franchi F, et al. Oxytocin during myomectomy: a randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:235-8.
34. 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;14:184-8.
35. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1207-10.
36. Benassi L, Lopopolo G, Pazzoni F, et al. Chemically assisted dissection of tissues: an interesting support in abdominal myomectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:65-9.
37. Sinha R, Hegde A, Warty N, Mahajan C. Laparoscopic myomectomy: enucleation of the myoma by morcellation while it is attached to the uterus. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:284-9.
38. Voss M, Koehler C, Elger F, Kruppa S, Schneider A. Temporary clipping off the uterine artery during laparoscopic myomectomy – a new technique and the results of first cases. *Gynecol Surg* 2007;4:101-05.
39. Altgassen C, Kuss S, Berger U, Löning M, Diederich K, Schneider A. Complications in laparoscopic myomectomy. *Surg Endosc* 2006;20:614-618.
40. Okin CR, Guido RS, Meyn LA, Ramanathan S. Vasopressin during abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:427-30.
41. Tulandi T, Beique F, Kimia M. Pulmonary edema: a complication of local injection of vasopressin at laparoscopy. *Fertil Steril* 1996;66:478-80.
42. Martin JD, Shenk LG. Intraoperative myocardial infarction after paracervical vasopressin infiltration. *Anesth Analg* 1994;79:1201-2.

43. Nezhat F, Admon D, Nezhat CH, Dicorpo JE, Nezhat C. Life-threatening hypotension after vasopressin injection during operative laparoscopy, followed by uneventful repeat laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;2:83-6.
44. Elsheikh A, Antsaklis A, Mesogitis S, et al. Use of misoprostol for the termination of second trimester pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:2004-6.
45. Koehler C, Hasenbein K, Klemm P, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy with lateral transection of the uterine vessels. *Surg Endosc* 2003;17(3):485-90.
46. Pokras R, Hufnagel VG. Hysterectomies in the United States 1965-1984. *Vital Health Statistics, Series 13.92*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, March 1987.
47. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany C, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006;85:22-29.

Lebenslauf

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

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Alexander Hillebrand, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Reduktion des intraoperativen Blutverlustes bei der laparoskopischen Myomenukleation durch temporäre Abklemmung der Aa. uterinae selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift