

Evaluation der krankheitsbezogenen Lebensqualität
nach uteriner Arterienembolisation (UAE) als singu-
läre Therapie sowie in Kombination mit einer tempo-
rären präoperativen uterinen Arterienembolisation (tp-
UAE) in Kombination mit einer Myomektomie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Franz Albert Schäfer

geboren am 01.07.1993 in Gera

Gutachter

- 1. apl. Prof. Dr. med. René Aschenbach, (Universitätsklinik Jena)**
- 2. Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum (Universitätsklinik Jena)**
- 3. Univ. Prof. Dr. Dr. Thomas J. Vogl (Universitätsklinikum Frankfurt/Main)**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
3 Ziele der Arbeit	7
4 Material und Methoden	8
4.1 <i>Ethikvotum und Patienteneinwilligung</i>	8
4.2 <i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	8
4.3 <i>Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QoL)-Fragebogen</i>	11
4.4 <i>Ablauf einer UAE</i>	13
4.5 <i>Statistische Auswertung</i>	14
5 Ergebnisse	15
6 Diskussion	25
6.1 <i>Nebenwirkungen und Komplikationen einer UAE und der tp-UAE mit folgender Myomektomie</i>	31
6.2 <i>Bedeutung für Folgestudien, Stärken und Limitationen</i>	33
7 Schlussfolgerung	36
8 Literaturverzeichnis	37
9 Anhang	41
9.1 <i>Abbildungsverzeichnis</i>	41
9.2 <i>Tabellenverzeichnis</i>	42
9.3 <i>UFS-QoL (Nach Vorlage Spies; Coyne et al. 2002)</i>	43
9.4 <i>Lebenslauf in tabellarischer Form</i>	47
9.5 <i>Danksagung</i>	48
9.6 <i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	49

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
cGy	Zentigray
HRQL	Health related quality of life
IDIR	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KIS	Krankenhausinformationssystem
PDK	Periduale Katheter
RIS	Radiologieinformationssystem
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SPSS	Statistical package for the Social Science
tp-UAE	temporäre präoperative Uterine Arterienembolisation
UAE	Uterine Arterienembolisation
UFS- QoL	uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire
UKJ	Universitätsklinikum Jena
µm	Mikrometer

1 Zusammenfassung

Die Hysterektomie gilt neben der Myomektomie als Goldstandard bei der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen. Als Krankheitsentität des gebärfähigen Alters haben die betroffenen Patientinnen häufig keinen abgeschlossenen Kinderwunsch und wünschen sich uterus-erhaltende Therapiealternativen (Hirst, Dutton et al. 2008). Insbesondere die uterine Arterienembolisation (UAE) etablierte sich über die letzten Jahrzehnte durch eine geringere Invasivität und Therapiesicherheit gegenüber den chirurgischen Methoden (Moss, Cooper et al. 2011). Durch eine tp-UAE unmittelbar vor der laparoskopischen Myomektomie erhofften sich zum Beispiel Schnapauff et al. und weitere Autoren besonders bei großen und zahlreichen Myomen eine Reduktion perioperativer Komplikationen wie verstärkte Blutungen und die Vermeidung einer Hysterektomie (Schnapauff, Russ et al. 2018).

Mit dem Ziel, den Nutzen der tp-UAE hervorheben und nachweisen zu können, wurde mit der vorliegenden Arbeit diese noch experimentelle Methode mit der bereits etablierten UAE zur Therapie symptomatischer Uterusmyome verglichen. Um den Therapieerfolg aus Patientensicht und objektiv beurteilen zu können, wurde prä interventionem und 6 Monate post interventionem die Symptomschwere (Symptom severity) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) durch den validierten Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life - Fragebogen (UFS-QoL) erfasst (Spies, Coyne et al. 2002).

Die Studienteilnehmerinnen erhielten vor und mindestens 6 Monate nach einer Therapie ein MRT. Für die tp-UAE existiert bisher noch keine Evidenz auf Grundlage von großangelegten und randomisierten Studien. Vergleiche mit der UAE anhand des Therapieerfolgs mit Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reduktion der Myomlast konnte ich nach meiner Literaturrecherche in Pubmed bisher nicht finden.

Retrospektiv erfasst und ausgewertet wurden Daten von 58 Patientinnen zwischen Februar 2012 und Mai 2019 (37 UAE und 21 tp-UAE).

Die UAE und die tp-UAE zeigten jeweils signifikante Reduktionen der Symptom-schwere und der Myomlast sowie eine signifikante Erhöhung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die bereits bestehende Literatur. Im gegenseitigen Vergleich konnte eine Kombination von tp-UAE und Myomektomie die Myomlast nach 6 Monaten signifikant effektiver entfernen und die Symptome besser unterbinden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhöhte sich bei beiden Interventionen, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse bestätigen beide Therapiemethoden als verlässlich anhand unserer Fragestellungen. Die tp-UAE in Kombination mit der Myomektomie beseitigte Myome in unseren Betrachtungen naturgemäß zuverlässiger und reduzierte die Symptom-schwere effektiver, erhöhte aber die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr als eine singuläre UAE. Gegenüber den Risiken einer UAE muss über die zusätzlichen operativen Risiken während einer Myomektomie gesprochen werden und eine Risiko-Nutzen-Abwägung ist durchzuführen.

2 Einleitung

Uterusmyome sind gutartige Neubildungen der glatten Muskulatur der Gebärmutter. Sie gelten als häufigster Tumor des weiblichen Genitaltrakts und treten bei etwa einem Drittel aller Frauen prämenopausal auf. Genaue Angaben zur Prävalenz sind schwierig, da Myome häufig asymptomatisch sind (Baird, Dunson et al. 2003, Hirst, Dutton et al. 2008, Goldman, Hirshfeld-Cytron et al. 2012, Najjar and Mandel 2016).

Sie unterscheiden sich in Größe, Anzahl und Lokalisation, wobei keiner dieser Parameter in direktem Zusammenhang mit der Schwere der Symptome und einer Einschränkung der Lebensqualität steht (Schnapauff, Russ et al. 2018). Studien zeigen eine Abhängigkeit vom Alter, der ethnischen Zugehörigkeit und des Einflusses von Sexualhormonen wie Östrogenen und Progesteron (Sohn, Cho et al. 2018). Symptomatisch werden Uterusmyome vor allem bei Frauen mit früher Menarche, Kinderlosigkeit, Schwangerschaft in den späteren reproduktiven Jahren, Übergewicht, bei Einnahme von Tamoxifen und afro-karibischer Herkunft. Weiterhin wird über eine genetische Prädisposition diskutiert. Multiparität und Rauchen stellen protektive Einflussfaktoren dar (Hirst, Dutton et al. 2008). Sie können Durchmesser zwischen wenigen Millimetern und 20cm erreichen. Letztere fallen bereits bei einer klinischen Untersuchung bei der Palpation des Abdomens auf (Hirst, Dutton et al. 2008).

Während intramurale Myome vollkommen von Gebärmuttermuskulatur umgeben sind, ragen submuköse Myome in Richtung der Uteruskavität. Ummantelt von Serosa wachsen subseröse Myome in Richtung der Bauchhöhle und liegen dem Uterus von außen auf. Ein Auftreten in gestielter Form ist ebenfalls möglich. Myome der Zervix uteri und des Ligamentum uteri stellen Sonderformen dar (Hirst, Dutton et al. 2008). Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung verschiedener Lokalisationen der Myome im Uterus.

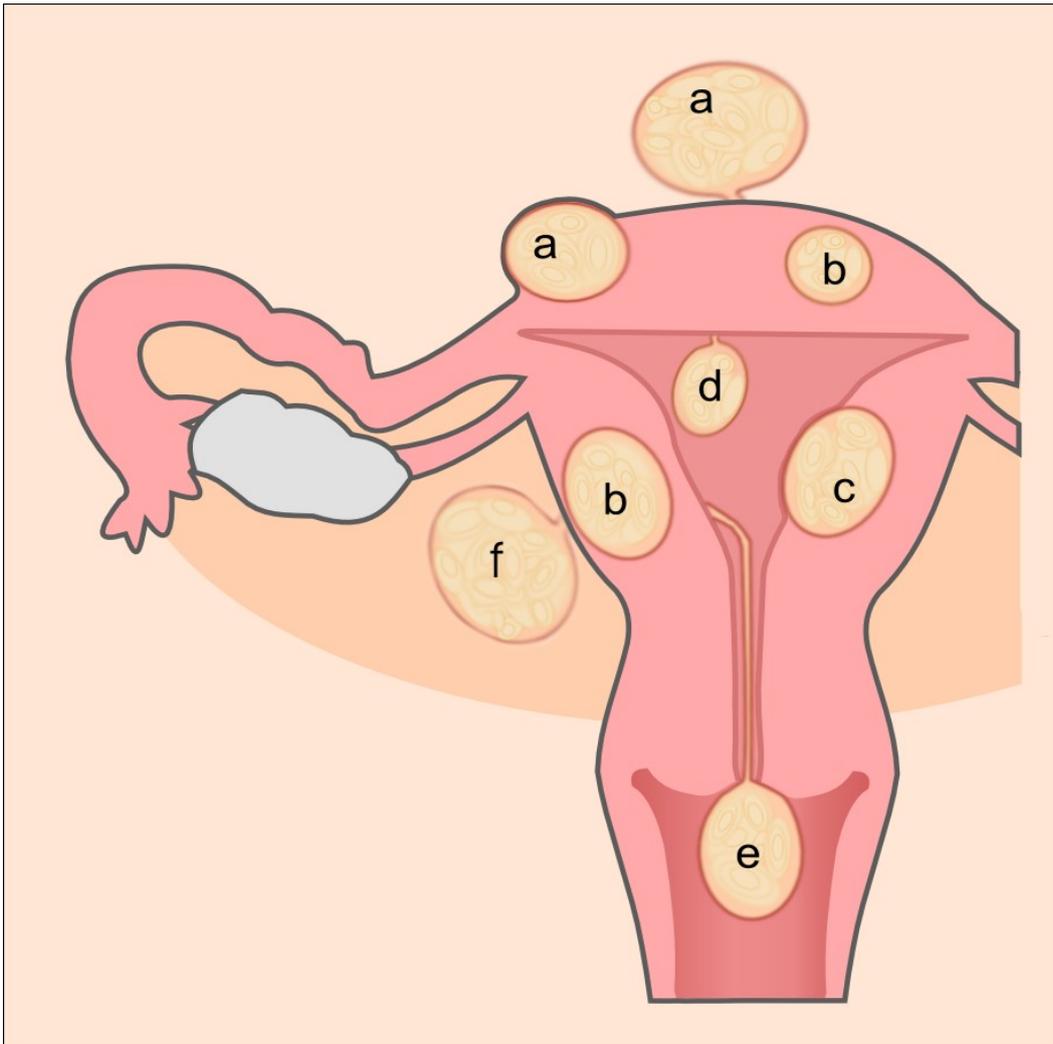


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Uterusmyome (Wikimedia Commons contributors, "File:Uterine fibroids.png").

- a) subseröse Myome
- b) intramurale Myome
- c) submucöses Myom
- d) gestieltes submucöses Myom
- e) Myoma in statu nascendi
- f) intraligamentäres Myom

Abbildung 2 Scoring Manual des UFS-QoL (Spies; Coyne et al. 2002)Abbildung 3 Schematische Darstellung der Uterusmyome (Wikimedia Commons contributors, "File:Uterine fibroids.png").

- g) subseröse Myome
- h) intramurale Myome
- i) submucöses Myom
- j) gestieltes submucöses Myom
- k) Myoma in statu nascendi
- l) intraligamentäres Myom

Die Mehrzahl der betroffenen Frauen bleibt beschwerdefrei. In der Regel sind uterine Myome Zufallsbefunde bei gynäkologischen Routineuntersuchungen. In diesem Fall besteht keine Gefährdung der Gesundheit und auch keine Behandlungsindikation (Kaufmann, Costa et al. 2003).

Werden Myome symptomatisch, treten typischerweise Menorrhagie und Hypermenorrhoe sowie regelunabhängige Blutungen auf. Diese Blutungen können Anämien und damit einhergehende Symptome, wie Abgeschlagenheit, verursachen. Außerdem geben Patientinnen Dysmenorrhoe, abdominelle Druckgefühle, Unterbauchschmerzen und Infertilität an (Kaufmann, Costa et al. 2003, Hirst, Dutton et al. 2008). Die Variabilität der Symptome geht dabei auf die unterschiedlichen Lokalisationen im Uterus zurück (siehe Abb. 1). Submuköse und intramurale Myome sind vor allem für Menorrhagien und Hypermenorrhoe verantwortlich. Patientinnen mit großen subserösen Myomen leiden vermehrt unter einem abdominellen Druckgefühl und Unterbauchschmerzen. Diese verdrängende Wirkung kann mit einer verringerten Fertilität und Aborten einhergehen. Es ist zu betonen, dass die Lebensqualität und die Teilnahme am alltäglichen Leben durch einzelne Symptome oder deren Kombination deutlich eingeschränkt werden kann. Eine letale Gefährdung ist für diese Krankheitsentität nicht regelhaft.

Initial als gutartiger Tumor bezeichnet, wird in etwa 0,1% der Fälle eine maligne Entartung und die Entstehung von Sarkomen beschrieben (Hirst, Dutton et al. 2008).

Für die Auswahl einer geeigneten Therapie ist nicht nur die Schwere der Symptome, sondern auch die Beeinflussung der Frauen in ihrem alltäglichen Leben ausschlaggebend. Ein bestehender Kinderwunsch stellt einen weiteren entscheidenden Faktor dar. Die Symptomwahrnehmung ist individuell unterschiedlich. Eine Therapieindikation besteht ausschließlich bei symptomatischen Uterusmyomen.

Konservativ-medikamentöse Ansätze sind zum Beispiel die Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga und selektiven Progesteronrezeptormodulatoren (De La Cruz and Buchanan 2017). Erbitten Patientinnen eine definitive Heilung und haben einen abgeschlossenen Kinderwunsch, stellt die Hysterektomie die Methode der Wahl dar (Lefebvre, Vilos et al. 2003). Frauen mit Kinderwunsch haben die Möglichkeit einer Myomektomie mit eigenen Vor- und Nachteilen gegenüber der Entfernung des Uterus. Die benannten Behandlungen gehören zu den operativen Therapiemöglichkeiten

(Gynecologists 2011). Interventionelle Therapieverfahren stellen eine Alternative zur Chirurgie und medikamentösen Therapie dar. Neben dem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall ist die UAE als radiologisch-interventionelles Verfahren hervorzuheben. Diese radiologische Intervention hat sich in der großangelegten und randomisierten „EMMY“ Studie über 10 Jahre im Vergleich zur Hysterektomie als gleichwertig erwiesen (de Bruijn, Ankum et al. 2016).

Gegenstand aktueller Forschung ist die Kombination einer temporären präoperativen UAE (tp-UAE) und einer darauffolgenden Myomektomie, die im UKJ bereits durchgeführt wird. Der erhoffte Nutzen besteht in einer Reduktion der perioperativen Blutungen. Von großer Bedeutung ist ebenso eine Verkürzung der Operations- und Hospitalisierungszeit.

Der explizite Wunsch des Uteruserhalts bei bestehendem Kinderwunsch stellt ein weiteres wichtiges Ziel dar. Eine Laparoskopie gerät technisch an ihre Grenzen, wenn uterine Myome ein bestimmtes Größenniveau überschreiten. In diesen Fällen erfolgt eine offene Myomektomie oder eine Hysterektomie (Goldman, Hirshfeld-Cytron et al. 2012, Schnapauff, Russ et al. 2018).

3 Ziele der Arbeit

Die UAE war bereits Teil von großangelegten Studien in evidenzbildenden Vergleichen mit der Hysterektomie und der singulären Myomektomie bei der Therapie symptomatischer Uterusmyome. Die tp-UAE stellt eine Erweiterung der Myomektomie dar, um den Patientinnen einen Uteruserhalt zu ermöglichen. Die singuläre UAE und die tp-UAE mit folgender Myomenukleation wurden bisher nur in wenigen Studien direkt miteinander verglichen. Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist, die Evidenz für uteruserhaltende Therapiemethoden zu erweitern. Dieses soll durch das Erfassen der Veränderungen der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach 6 Monaten im standardisierten UFS-QoL-Fragebogen anhand einer Gegenüberstellung dieser beiden Therapien realisiert werden. Ergänzend zu diesen subjektiven Parametern wird die Reduktion der Myomlast im MRT geprüft. Ferner wird dargestellt, ob ein Zusammenhang zwischen der verwendeten Methode und dem Outcome existiert.

4 Material und Methoden

4.1 Ethikvotum und Patienteneinwilligung

Alle Therapien und erhobenen Daten dieser Studie unterlagen den ethischen Grundsätzen der Helsinki Deklaration 1964 für die medizinische Forschung am Menschen oder ähnlichen ethischen Standards. Die Daten wurden ausschließlich mit der Zustimmung der Patientinnen erhoben. Diese retrospektive Studie erhielt am 01.04.2021 die Zustimmung der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena. (Reg.-Nr.: 2021-2174-Daten)

4.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie untersucht insgesamt 58 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen in einem Zeitraum zwischen Februar 2012 und Mai 2019. Die Indikation zur singulären UAE und tp-UAE wurde bei allen Patientinnen interdisziplinär im Myomzentrum im Konsensus Gynäkologie/Radiologie des UKJ gestellt. Weiterhin erfolgte die Einteilung in die jeweilige Interventionsgruppe individuell nach der Lokalisation im Uterus, der Beeinflussung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität und der Kinderplanung. In den Leitlinien zur Therapie von symptomatischen Uterusmyomen gibt es hierfür keine Empfehlungen.

Im Rahmen der Qualitätssicherung plant das Myomzentrum Jena für jede Patientin nach der Therapieindikation einen UFS-QoL-Fragebogen und ein MRT vor und 6 Monate nach Intervention. Aus diesem Grund erhielten im Beobachtungszeitraum zunächst alle Patientinnen einen Eingangsfragebogen und ein MRT. Von 204 Frauen erhielten 111 eine singuläre UAE und 93 eine temporäre UAE mit anschließender Myometomie. Im Verlauf begann 2016 die Studie und es erfolgte die Frage zur Studienteilnahme. Diese lehnten 31 (singuläre UAE) und 35 (tp-UAE) ab. Wenn zustimmende Patientinnen sich nicht nach 6 Monaten im Myomzentrum des UKJ vorstellten, kontaktierte das Studiensekretariat des IDIR Jena die Frauen telefonisch oder postalisch zur Vervollständigung der Fragebögen und der Verlaufsbildgebung. Bei 43 Frauen der singulären UAE und 37 der Vergleichsgruppe fehlten Fragebögen oder ein MRT. In der Folge ergab sich aus 204 potenziellen Studienteilnehmerinnen ein Kollektiv von 58 Frauen.

Einschlusskriterium war eine erfolgte Aufklärung und die unterschriebene Einwilligung zur Studienteilnahme. Außerdem waren ein prä- und 6 Monate postinterventionell ausgefüllter Fragebogen und ein MRT notwendig. Die Teilnehmerrinnen waren bei Studieneinschluss mindestens 18 Jahre alt.

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine fehlende Einverständniserklärung sowie unvollständige Unterlagen und Verlaufsbildgebungen. Demographisch ermittelt wurde das Patientenalter. Ferner wurde das Alter bei Embolisation erfasst. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten wie zuvor beschrieben 58 Patientinnen (28,4%) von möglichen 204 in die Auswertung eingeschlossen werden.

Als primären Endpunkt definierten wir den HRQL-Score (Health Related Quality of Life-Score) im UFS-QoL nach einer UAE und tp-UAE.

Die sekundären Endpunkte sind die Beeinflussung der Symptomschwere (Symptom severity) und die Subscores im UFS-QoL nach einer UAE und tp-UAE. Die Größenveränderung der Myome und der Grad der Devaskularisierung nach UAE und tp-UAE stellen einen weiteren sekundären Endpunkt dar.

Als Fragebogen wurde der standardisierte UFS-QoL-Fragebogen genutzt. Seine Scores werden in Punkt 4.3 näher beschrieben (Spies, Coyne et al. 2002). Die Studienteilnehmerinnen erhielten vor Ort oder postalisch einen Fragebogen zum Ausfüllen. Die Myomgröße, die Anzahl und der Grad der Devaskularisierung nach einer UAE wurden im MRT von einem erfahrenen Radiologen des Uniklinikums Jena ermittelt.

Wenn Frauen multiple Myome aufwiesen, wurde in Anlehnung an die WHO-Kriterien zur Verlaufsbeurteilung bei Lymphomen der kleinste und größte Diameter multipliziert und dann die Summe der Produkte gebildet (Ganten 2012). Diese Summe der Produktdiameter wird im Verlauf der weiteren Arbeit als „Myomlast“ bezeichnet. Ein fehlendes Kontrastmittelenhancement entspricht einer Devaskularisierung und wird mit einem Therapieansprechen assoziiert (Nikolaidis, Siddiqi et al. 2005).

Nach Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde den Studienteilnehmerinnen eine Patienten-ID zugeordnet und diese somit pseudonymisiert. Die Auswertung des Fragebogens und der Verlaufsbildgebungen erfolgte verblindet, bekannt war nur die zugehörige Gruppe (UAE oder tp-UAE) und die Patienten-ID.

Arztbriefe, OP-Protokolle und MRT-Befunde wurden den Programmen SAP (Systeme, Anwendungen, Produkte), PACS (Picture Archiving and Communication System), KIS (Krankenhausinformationssystem) und RIS (Radiologieinformationssystem) entnommen. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 26 und Microsoft Excel.

4.3 Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QoL)-Fragebogen

Der UFS-QoL beinhaltet 37 Fragen. Unterteilen kann man diesen in 8 Fragen zur Symptomschwere und 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Nach einer Formel von James B. Spies et al. ergeben sich ein Score für die Symptom severity und die HRQL sowie verschiedene Subscores (Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-conscious und Sexual function). Für eine sinnvolle Auswertung sind >50% ausgefüllte Fragen notwendig (Spies, Coyne et al. 2002, Harding, Coyne et al. 2008). Vor einer Verwendung des UFS-QoL-Fragebogens erfolgte das Einholen der Erlaubnis von den Autoren über das Studienbüro des IDIR in Jena. In die Studie einbezogene Frauen füllten diesen Fragebogen unmittelbar vor und mindestens 6 Monate nach der Intervention aus. Die statistische Auswertung wurde anhand des Scoring manuals von Spies et al. durchgeführt. Den Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „mäßig“, „ziemlich“ und „sehr“ im Abschnitt Symptom severity, sowie „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ im Abschnitt HRQL wurden Zahlenwerte von 1 bis 5 zugeordnet. Für einzelne, nicht beantwortete Fragen sieht das Scoring Manual vor, den Mittelwert der beantworteten Fragen zu errechnen. Voraussetzung hierfür sind >50% ausgefüllte Fragen, die für die Bildung eines Scores notwendig sind. Wurde wiederum dieses Merkmal nicht erfüllt, wurden die entsprechenden Unterkategorien von einer Auswertung ausgeschlossen (Spies, Coyne et al. 2002).

Die HRQL, Symptom severity und Subscores wurden mit den dargestellten Formeln im UFS-QoL Scoring Manual ermittelt und wie vorgesehen transformiert. Entsprechend Abb. 2 sind hohe Werte in der Symptom severity mit einer großen Symptomschwere und kleine Scores mit einer geringen Symptomschwere korreliert. Hohe Werte in der HRQL entsprechen einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei einem Therapieansprechen sollten sich in der Folge die HRQL und Subscores erhöhen und die Symptom severity verringern.

UFS-QoL Scoring Manual

To calculate a symptom score for symptom severity, create a summed score from the items listed below and then use the formula below the table to transform the value. This will provide symptom scores where higher score values are indicative of greater symptom severity or bother and lower scores will indicate minimal symptom severity (high scores = bad).

Scale	Sum Item Values	Lowest and Highest Possible Raw Scores	Possible Raw Score Range
Symptom Severity	Sum 1 – 8	8, 40	32

Transformation for Symptom Severity raw scores ONLY:

$$\text{Transformed Score} = \frac{(\text{Actual raw score} - \text{lowest possible raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$$

For the HRQL subscales (concern, activities, energy/mood, control, self-conscious, and sexual function), create summed scores of the items listed below for each individual subscale. To calculate the HRQL total score, sum the value of each individual subscale (do not sum individual items). Use the formula below the table to transform all values. Higher scores will be indicative of better HRQL (high = good).

Scale	Sum Item Values	Lowest and Highest Possible Raw Scores	Possible Raw Score Range
Concern	9+15+22+28+32	5, 25	20
Activities	10+11+13+19+20+27+29	7, 35	28
Energy/mood	12+17+23+24+25+31+35	7, 35	28
Control	14+16+26+30+34	5, 25	20
Self-conscious	18+21+33	3, 15	12
Sexual function	36+37	2, 10	8
HRQL TOTAL	Sum of 6 Subscale Scores	29, 145	116

Formula for transformation of HRQL raw scores ONLY:

$$\text{Transformed Score} = \frac{(\text{Highest possible score} - \text{Actual raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$$

Missing Items

For the subscale analyses, if < 50% of the scale items are missing, the scale should be retained with the mean scale score of the items present used to impute a score for the missing items. If ≥ 50% of the items are missing, no scale score should be calculated, the subscale score should be considered missing. If a subscale score is missing, the HRQL total cannot be calculated.

Abbildung 4 Scoring Manual des UFS-QoL (Spies; Coyne et al. 2002)

4.4 Ablauf einer UAE

Nach Anlage eines PDK (Zentral-OP) zur postoperativen Schmerzkontrolle erfolgte die UAE und tp-UAE nach standardisiertem Vorgehen. Nach Lokalanästhesie mit 1% Xylocitin rechts inguinal erfolgt die arterielle Punktion in modifizierter Seldinger-Technik mittels Hohlneedle. Anschließend wird eine 5F-Schleuse eingebracht und mit NaCl und 5000 I.E. Heparin gespült. Danach erfolgt die Sondierung der A. iliaca interna links mit einem RIM-Katheter. Nach Darstellung der Anatomie erfolgt die superselektive Sondierung der A. uterina links mit einem 2.7F Mikrokatheter (Progreat, Terumo, Japan). Für beide Embolisationsverfahren ist die Zielposition distal der Abgänge der zervikalen Arterien. Das verwendete Embolisat für die UAE war Embozene 700µm (Embozene/varian medical systems), für die tp-UAE Gelaspon (Gelita-Spon Standard, Gemita Medical, Eberbach/Germany). Für die UAE wurde zunächst bis zur 1. Stase embolisiert. Anschließend wurde nach 3-5 Minuten Wartezeit erneut bis zur 2. Stase embolisiert. Dieses Vorgehen sichert eine vollständige Embolisation. Für die tp-UAE wurde bis zur kompletten Stase embolisiert. Da es sich um eine temporäre Embolisation handelt, wurde nicht bis zur 2. Stase embolisiert. Nach Abschluss der Embolisation links wurde das Vorgehen auf der rechten Seite wiederholt. Alle Eingriffe erfolgten demnach bilateral. Nach Abschluss des Eingriffes erfolgte die Entfernung der Katheter sowie der Schleuse und der Verschluss des Punktionskanales mit einem Verschlusssystem (Exoseal®) sowie die Anlage eines Druckverbandes für 2 Stunden. Bettruhe bestand für alle Patientinnen bis zur Entfernung des PDK.

Patientinnen zur tp-UAE wurden anschließend sofort in den OP verbracht, Patientinnen zur UAE wurden auf die Station zurückverlegt. Dementsprechend erfolgte die Myomenukleation nach temporärer UAE am selben Tag.

Die Myomektomie wurde als laparoskopische Myomektomie nach Standard im UKJ durch die Frauenklinik durchgeführt. Eine Nachsorge erfolgte ebenfalls in der Frauenklinik des UKJ.

4.5 Statistische Auswertung

Der primäre Endpunkt HRQL-Score, die sekundären Endpunkte Severity Score, die Subscores sowie die Myomlast werden für beide Interventionen mittels Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben separat ausgewertet.

Um den therapeutischen Nutzen der beiden Interventionen miteinander zu vergleichen, wird ein Mann-Whitney-U-Test anhand des primären und sekundären Endpunkts durchgeführt. Die Entscheidung für die statistischen Tests erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Studien im UKJ. Da für den Mann-Whitney-U-Test nicht zwingend eine Normalverteilung der Werte vorliegen muss, wurde auf eine weitere Analyse hierfür verzichtet.

Deskriptiv werden die einzelnen Gruppen durch Alter, Median, die 25. und 75. Perzentile gegenübergestellt. Ferner wird der Grad der Devaskularisierung beschrieben. Das Signifikanzniveau für alle Tests beträgt $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Version 26, IBM SPSS Statistics, Chicago, USA).

5 Ergebnisse

Insgesamt wurden 58 Patientinnen in das Studienkollektiv eingeschlossen. Von diesen erhielten 37 Frauen (63,8%) eine UAE, 21 Patientinnen (36,2%) erhielten eine tp-UAE. Alle Embolisierungen wurden ohne Komplikationen durchgeführt.

UAE-Gruppe

Der Altersmedian der Gruppe war 48 Jahre (37-60 Jahre). Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der UAE. Innerhalb der Patientengruppe lag die Myomlast initial bei maximal 4 Myomen. Von 37 Patientinnen hatten 18 (48,6%) singuläre Myome, wobei der Diameter zwischen 9mm und 48,7mm lag.

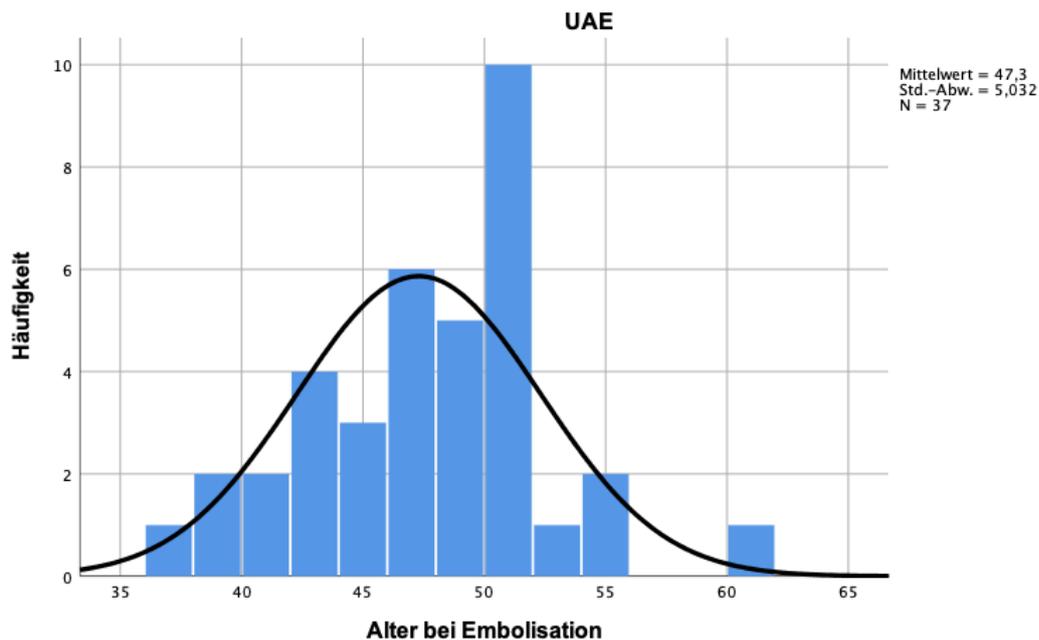


Abbildung 3 Balkendiagramm Alter bei UAE

HRQL-Score UAE-Gruppe

Insgesamt konnten 36 Fragebögen ausgewertet werden, eine Patientin hatte den Bogen nicht vollständig ausgefüllt, dieser ging nicht in die Auswertung ein. Tabelle 1 zeigt die Punktwertverteilungen innerhalb dieser Gruppe prä- und postinterventionell, wobei sich ein statistisch signifikanter Unterschied aller Einzelparameter postinterventionell ergibt ($p = <0,001 - 0,028$). Der Boxplot in Abb. 4 zeigt die Prä- und Postvergleiche mit Bezug auf den HRQL-Score.

Severity-Score und Subscores UAE-Gruppe

Anhand Tabelle 1 wird nach 6 Monaten eine signifikante Verringerung der Punktwerte in der Symptomschwere deutlich ($p <0,001$). In den Subscores zeigte sich jeweils eine signifikante Erhöhung der Punktwerte ($p = <0,001-0,028$). Die Ergebnisse der Symptom severity werden in Abb. 5 veranschaulicht.

Myomlast und Kontrastmittelenhancement UAE-Gruppe

Die Myomlast anhand der Summe der Produktdiameter reduzierte sich signifikant ($p = <0,001$). Eine der 37 Patientinnen wies 6 Monate post interventionem ein Kontrastmittelenhancement auf als Hinweis für unvollständige Embolisation. Der Prä-Post-Vergleich wird in Abb. 6 und Tabelle 1 veranschaulicht.

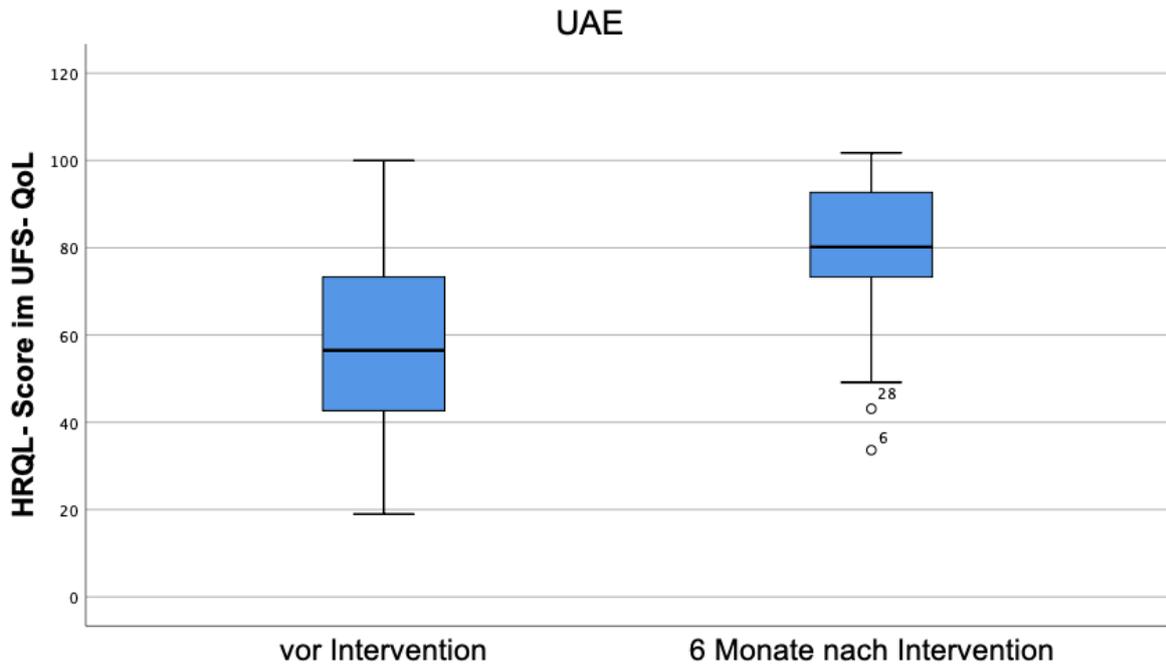


Abbildung 4 Boxplot mit der Veränderung der HRQL-Scores nach UAE

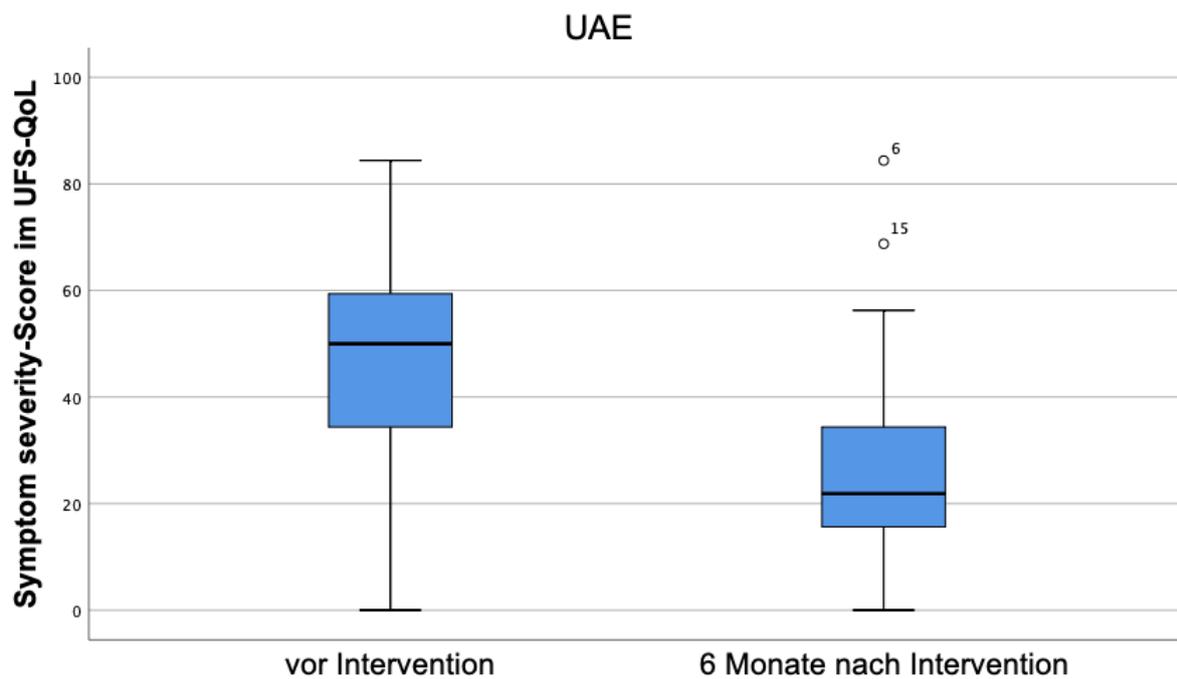


Abbildung 5 Boxplot mit der Veränderung der Symptom severity- Scores nach UAE

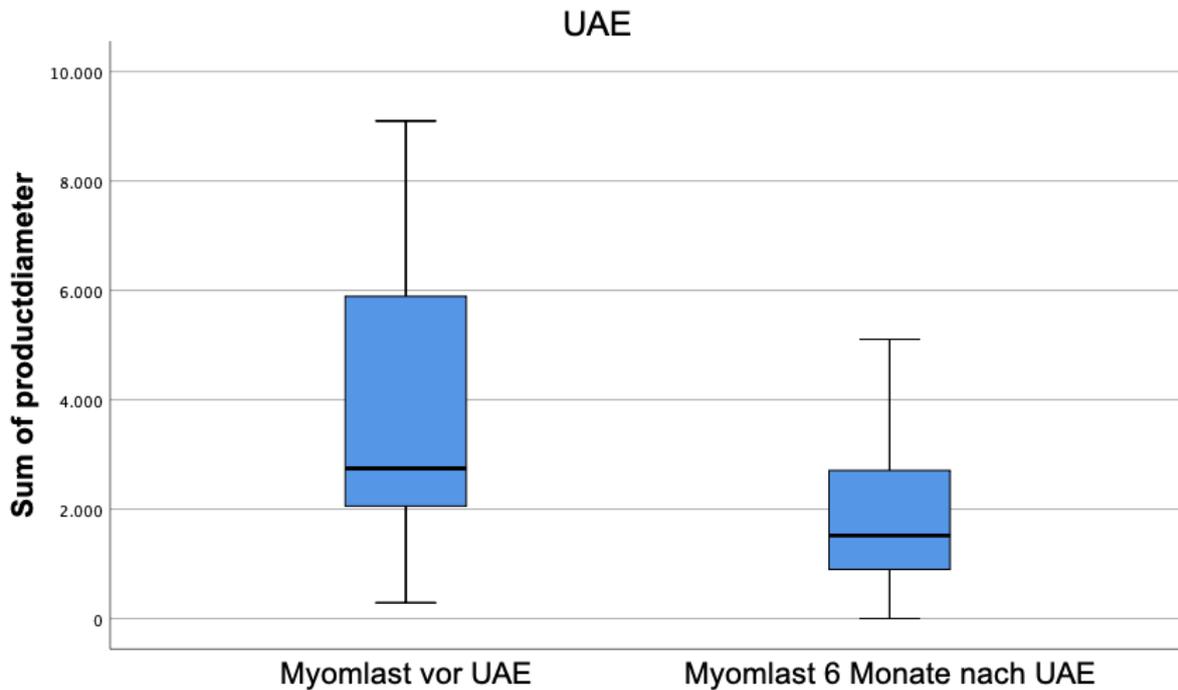


Abbildung 6 Boxplot mit der Veränderung der Sum of productdiameter- Scores vor und nach UAE

	N(a)	prä UAE		post UAE		p-Wert(c)
		Median	(25./75.P)	Median	(25./75.P)	
Symptom severity	37	50,0	(28,1/59,3)	21,8	(14,0/34,3)	<0,001*
HRQL	36(b)	55,1	(41,8/73,2)	80,1	(72,8/92,8)	<0,001*
Sum of Productdiameters	37	2746,0	(2046,0/5957,0)	1517,0	(829,0/2826,5)	<0,001*
Concern	37	55,0	(30,0/85,0)	80,0	(62,5/95,0)	0,001*
Activities	37	53,5	(39,2/78,5)	96,4	(85,7/103,5)	<0,001*
Energy/mood	37	53,5	(32,1/71,4)	78,5	(57,1/100,0)	0,001*
Controls	36(b)	60,0	(42,5/72,5)	85,0	(66,2/95,0)	0,001*
Self-conscious	37	75,0	(58,3/100,0)	91,6	(66,6/100,0)	0,017*
Sexual function	36(b)	50,0	(25,0/75,0)	75,0	(28,1/84,3)	0,028*

Tabelle 1 Veränderungen der Punktwerte in den Main- und Subscores des UFS-QoL und der Myomlast vor und 6 Monate nach einer permanenten UAE

(a) Anzahl der Patientinnen

(b) Eine Frau füllte HRQL-Score und zwei Subscore betreffende Fragen unvollständig aus

(c) Prüfung auf Signifikanz im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, $p < 0,05$ markiert mit *

tp-UAE-Gruppe

Der Altersmedian dieser Gruppe entsprach 45 Jahre (38,5-48,5). Im Vergleich zur UAE-Gruppe waren diese Patientinnen statistisch signifikant jünger ($p=0,041$). Abb. 7 zeigt die Verteilung nach Alter zum Zeitpunkt der Intervention. Innerhalb der Patientengruppe (21 Patientinnen) waren die Myome größer und häufiger singular (85,7%), wobei Diameter von bis zu 116mm gemessen wurden.

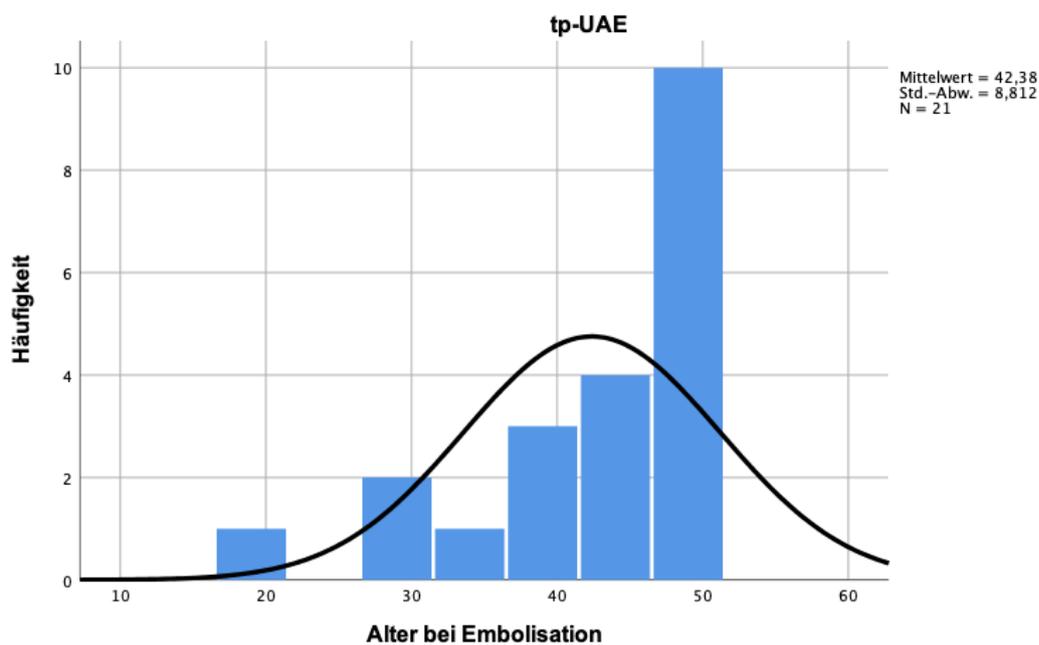


Abbildung 7 Balkendiagramm Alter bei tp-UAE mit anschließender Myomektomie

HRQL Score tp-UAE-Gruppe

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte eine signifikante Erhöhung im HRQL-Score ($p < 0,001$) mit Hilfe der Kombinationstherapie. Abb. 8 zeigt die Prä- und Postvergleiche mit Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Außerdem illustrieren Abb. 8 und Tabelle 2 diesen signifikanten Unterschied.

Severity-Score und Subscores tp-UAE-Gruppe

Das kombinierte Therapieverfahren zeigte außerdem eine signifikante Reduktion der Punktwerte nach 6 Monaten im Severity Score ($p = <0,001$). Die Subscores erhöhten sich nach tp-UAE ($p = <0,001-0,015$) jeweils signifikant. Dieser Unterschied wird in der Tabelle 2 und Abb. 9 veranschaulicht.

Myomlast und Kontrastmittelenhancement tp-UAE-Gruppe

Die Myomlast wurde entsprechend Tabelle 2 signifikant verringert ($p = <0,001$). Nach 6 Monaten wies keine der 21 Patientinnen ein Kontrastmittelenhancement auf. Der Prä-post-Vergleich wird in Abb. 10 veranschaulicht.

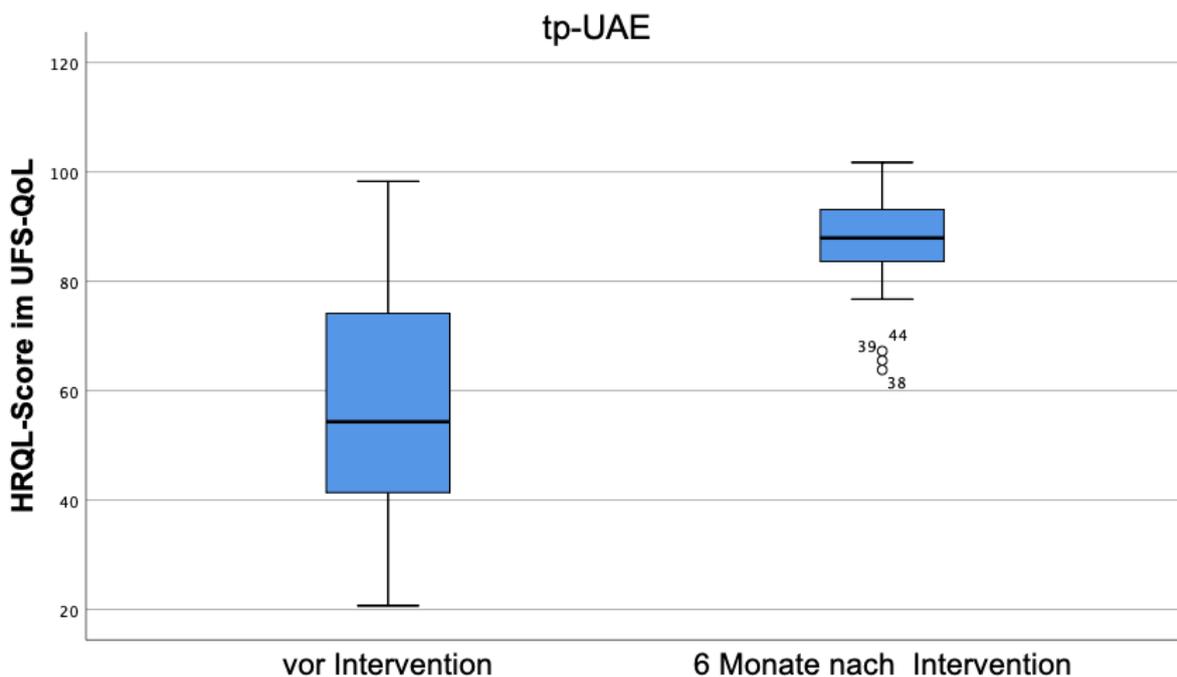


Abbildung 8 Boxplot mit der Veränderung der HRQL-Scores nach tp-UAE mit folgender Myomektomie

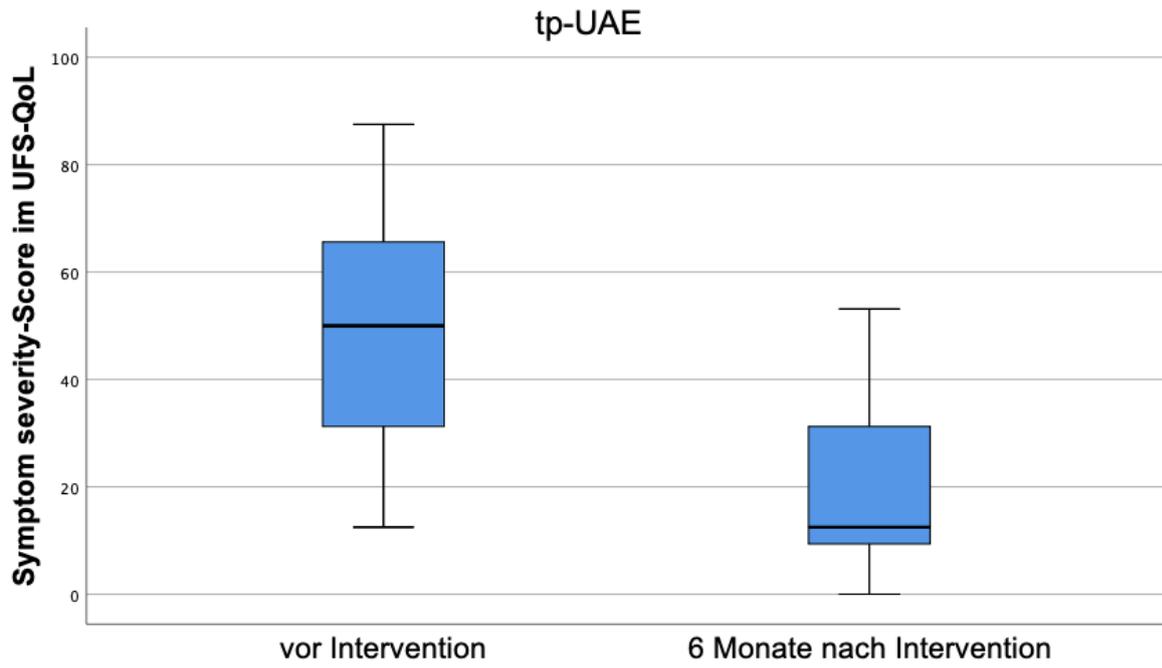


Abbildung 9 Boxplot mit der Veränderung der Symptom-Severity-Scores nach tp-UAE

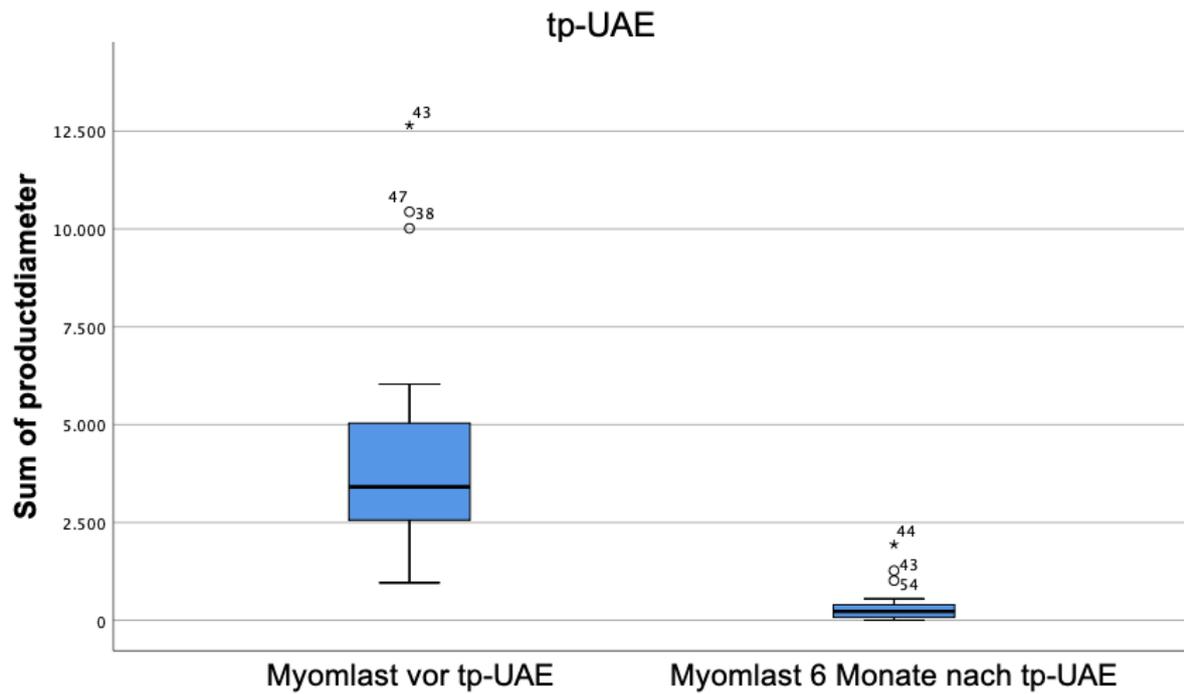


Abbildung 10 Boxplot mit der Veränderung der Sum of productdiameter nach tp-UAE

	N(a)	prä tp-UAE		post tp-UAE		p-Wert(b)
		Median	(25./75.P)	Median	(25./75.P)	
Symptom severity	21	50,0	(29,6/68,7)	12,5	(9,3/34,3)	<0,001*
HRQL	21	54,3	(39,6/75,4)	87,9	(80,1/93,9)	<0,001*
Sum of productdiameter	21	3410,0	(2468/5408)	225,0	(40,0/397,5)	<0,001*
Concern	21	60,0	(32,5/90,0)	95,0	(72,5/100,0)	0,001*
Activities	21	64,2	(35,7/91,0)	103,5	(92,8/107,1)	<0,001*
Energy/mood	21	53,5	(35,7/73,2)	85,7	(69,6/98,2)	<0,001*
Controls	21	55,0	(35,0/80,0)	85,0	(75,0/95,0)	<0,001*
Self-conscious	21	75,0	(41,6/87,5)	83,3	(66,6/100,0)	0,015*
Sexual function	21	37,5	(31,2/62,5)	75,0	(50,0/75,0)	0,003*

Tabelle 2 Veränderungen der Punktwerte in den Main- und Subscores des UFS-QoL und der Myomlast vor und 6 Monate nach einer tp-UAE mit folgender Myomektomie

(a) Anzahl der Patientinnen

(b) Prüfung auf Signifikanz im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, $p < 0,05$ markiert mit*

Vergleich von UAE und tp-UAE

Beide Interventionen erhöhten die Punktwerte im HRQL-Score signifikant gegenüber der jeweiligen Basiswerterhebung, wobei naturgemäß die Kombination aus tp-UAE und Myomektomie die höheren absoluten Differenzen aufwies. Ein signifikanter Unterschied wurde für die Differenzen der Summe der Produktdiameter (3122 vs.1528; $p=0,001$) und die Differenz der Symptom severity (-31,2 vs. -12,5; $p=0,048$) zugunsten der tp-UAE -Gruppe gefunden. Alle anderen Scores waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Abb. 11 zeigt die Veränderungen in der HRQL und der Symptom severity und Abb. 12 die Verringerung der Myomlast nach 6 Monaten. In Tabelle 3 sind die entsprechenden Ergebnisse des Vergleichs der Interventionen dargestellt.

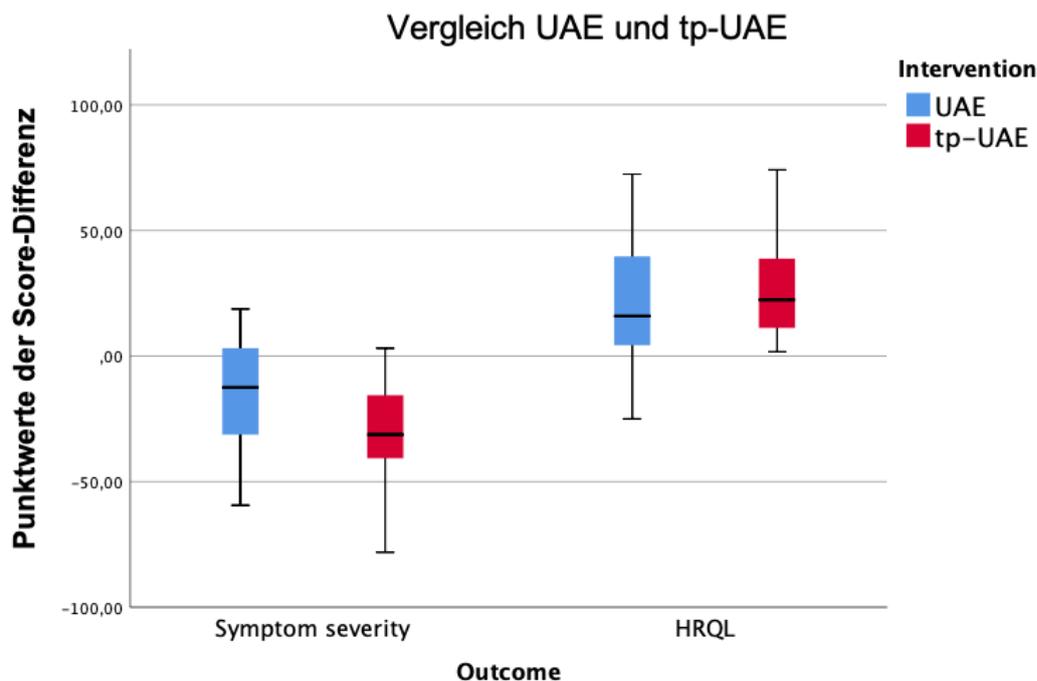


Abbildung 11 Boxplot mit Outcomevergleich zwischen UAE und tp-UAE anhand der Score-Differenzen für Symptom-severity und HRQL

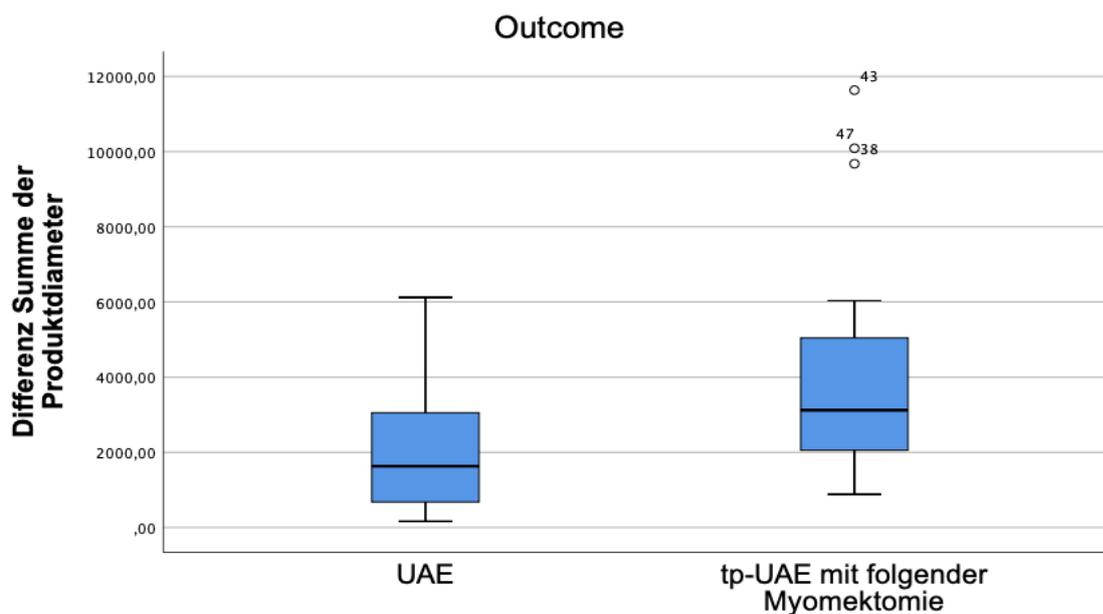


Abbildung 12 Boxplot mit Outcomevergleich bezüglich der Differenzen der Sum of productdiameter

	N(a)	UAE	N(a)	tp-UAE	p-Wert(c)
		Median (25./75.P)		Median (25./75.P)	
Alter bei Embolisation(d)	37	48 (43-51)	21	45,0 (38,5/48,0)	0,041*
Symptom severity	37	-12,5 (-32,8/3,1)	21	-31,2 (-42,1/-15,6)	0,048*
HRQL	36(b)	15,9 (3,8/40,0)	21	22,4 (11,2/41,3)	0,221
Sum of productdiameter	37	1528 (679/3052)	21	3122 (2016/5348)	0,001*
Concern	37	15,0 (0,0/45,0)	21	15,0 (2,5/50,0)	0,330
Activities	37	32,1 (14,2/57,1)	21	35,7 (12,5/57,1)	0,994
Energy/mood	37	14,2 (-1,7/39,2)	21	21,4 (10,7/33,9)	0,281
Controls	36(b)	17,5 (0,0/43,7)	21	30,0 (10,0/40,0)	0,256
Self-conscious	37	0,0 (-4,1/25,0)	21	16,6 (0,0/45,8)	0,098
Sexual function	36(b)	0,0 (0,0-25,0)	21	25,0 (0,0-37,5)	0,177

Tabelle 3 Outcome-Vergleich zwischen UAE und tp-UAE mit folgender Myomektomie anhand der Score-Differenz im UFS-QoL und der Myomlast anhand der Sum of productdiameter 6 Monate nach Intervention

(a) Anzahl der Patientinnen

(b) Eine Frau füllte HRQL- und Subscore betreffende Fragen unvollständig aus

(c) Prüfung auf Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test , $p < 0,05$ markiert mit *

(d) In Jahren

6 Diskussion

Die vorliegende Studie bestätigt die Effektivität der interventionell-radiologischen Embolisationsverfahren bei symptomatischen Uterusmyomen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die klassische, permanente UAE zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Myomlast innerhalb von 6 Monaten führt und die Scores für die QoL sich signifikant verbessern. In der Gruppe der Patientinnen, die eine präoperative Embolisation mit nachfolgender Myomektomie erhielten, konnten wir ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zeigen. Gegenüber der Gruppe der Patientinnen, welche ausschließlich embolisiert wurden, war die Myomlast signifikant niedriger. Dieser Unterschied ist leicht erklärbar, da die Myome weitestgehend operativ entfernt worden sind.

Einer permanenten UAE unterzogen sich 37 Patientinnen. Diese Frauen waren im Median 48 Jahre alt und signifikant älter als die Vergleichsgruppe. Frauen in dieser Altersgruppe haben in der Regel einen abgeschlossenen Kinderwunsch und sind eine geeignete Zielgruppe der permanenten UAE.

Der HRQL-Score im UFS-QoL-Fragebogen erhöhte sich nach 6 Monaten signifikant. Da hohe Punktwerte mit einer hohen Lebensqualität einhergehen, ist dieser Unterschied mit einem Therapieansprechen zu assoziieren. Die Punktwerte der Symptomsevere (Symptom severity) verringerten sich nach 6 Monaten signifikant, was mit einer Reduktion der Symptome und einem Therapieerfolg korreliert. Die Subscores erhöhten sich signifikant, was mit einem Therapieerfolg zu verbinden ist. Die HRQL- und Subscores verhalten sich reziprok der Symptom severity.

Sechs Monate nach UAE reduzierte sich die Myomlast im MRT (Summe der Produktdiameter) signifikant. Diese Veränderung korreliert erneut mit einem Therapieerfolg und bestätigt die positiven Veränderungen im UFS-QoL. Das fehlende Kontrastmittelenhancement der Myome nach Intervention beschreibt avitales, nicht perfundiertes Gewebe (s. Abb. 13). Nur eine der 37 Frauen wies postinterventionem ein Kontrastmittelenhancement auf. Dieser Zusammenhang ist einseitig und lässt keine abschließende statistische Analyse zu. Die Verringerung der Myomlast ist mit einem Unterbinden der Blutversorgung und dem Schrumpfen der Myome zu begründen.

Gleiches gilt für das Kontrastmittelenhancement, da avitales Myomgewebe nicht durch Kontrastmittel erreicht werden kann. In Einzelfällen kann es zum Beispiel durch eine unvollständige Embolisation oder arterielle Umgehungskreisläufe zu einem Enhancement kommen.

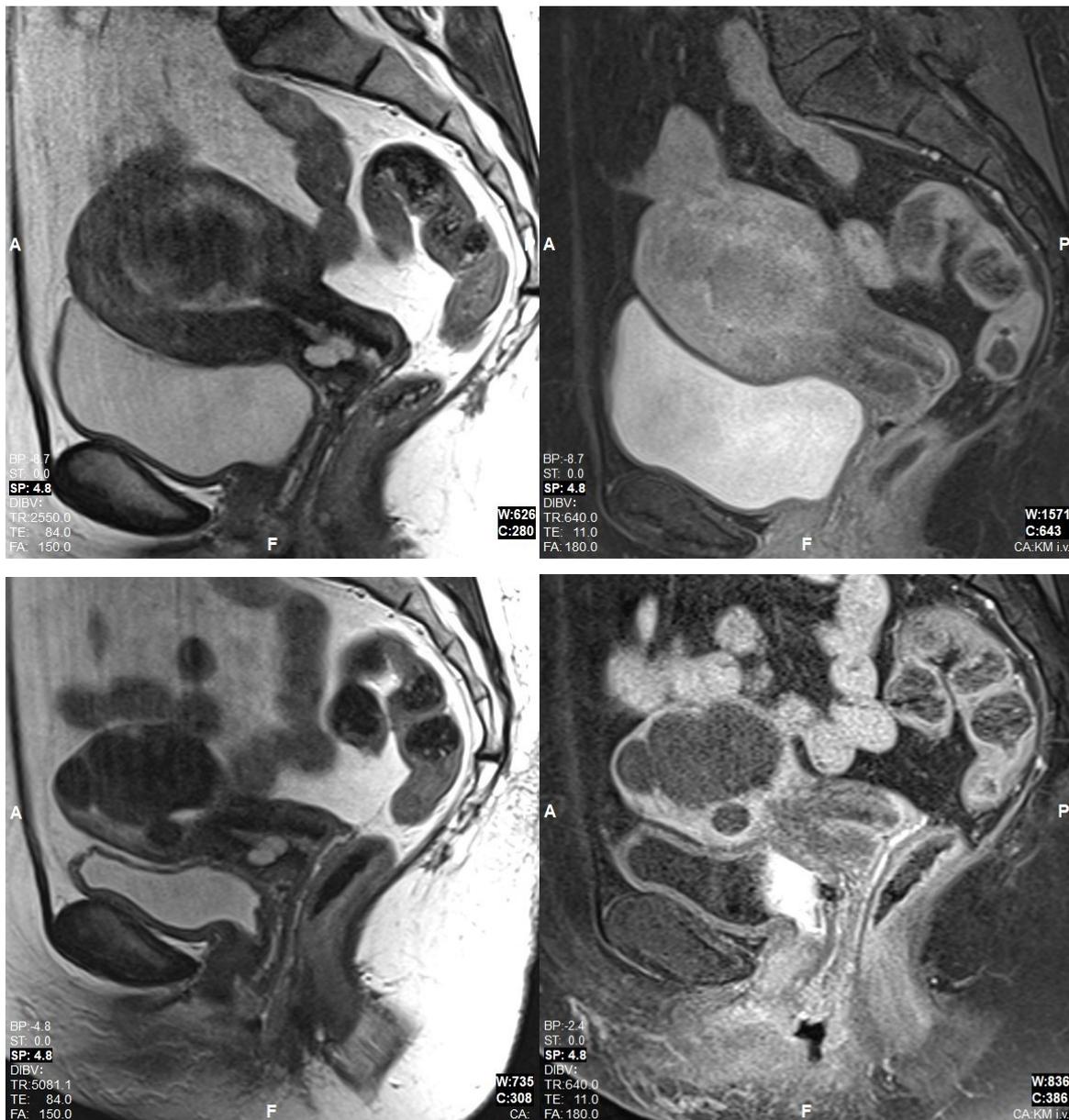


Abbildung 13 Fallbeispiel UAE. Obere Reihe: prä-interventionelle MRT in T2w und T1w nach KM (v.l.n.r.) mit Darstellung mehrerer Myome mit Hauptbefund an der Hinterwand. Untere Reihe: MRT-Kontrolle nach 6 Monaten in T2w und T1w nach KM (v.l.n.r.) mit deutlicher Schrumpfung der Befunde sowie fehlender KM-Anreicherung als Zeichen der vollständigen Devaskularisierung der Myome

Die UAE erzielte jeweils signifikante Verbesserungen der untersuchten Parameter und therapierte demzufolge effektiv die symptomatischen Uterusmyome nach 6 Monaten. Unsere Erkenntnisse konnten die Schlussfolgerungen der großangelegten randomisierten „EMMY-Trial“ bestätigen. Bei 2/3 der 88 Patientinnen mit einer UAE als Therapie (Gesamtkollektiv 177) konnte eine Hysterektomie im long-term follow-up nach 10 Jahren vermieden werden. De Bruijn et al. verwendeten ebenfalls den UFS-QoL-Fragebogen zur Beurteilung des subjektiven Therapieansprechens. Fünf und zehn Jahre nach einer UAE war die Patientenzufriedenheit vergleichbar mit den Ergebnissen der Hysterektomie (de Bruijn, Ankum et al. 2016). Im Jahr 2014 verglich das Cochran Review von Gupta et al. in einer Metaanalyse sieben Studien miteinander. Die bereits erwähnte „Emmy-Trial“ war eine dieser Studien. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Patientenzufriedenheit zwischen UAE, Myomektomie und der Hysterektomie festgestellt werden (Gupta, Sinha et al. 2014). Weiterhin untersuchten Ukybassova et al. das „Schrumpfen“ jeweils 3, 6 und 12 Monate nach einer UAE bei 337 Frauen. Innerhalb des Studienkollektivs konnte bei 97,4% eine Volumenreduktion von größer 50% erreicht werden (Gupta, Sinha et al. 2014, Ukybassova, Terzic et al. 2019). Die beschriebenen Studien erbrachten vergleichbare Ergebnisse zu unseren und bestätigen die UAE als Therapiealternative neben der Hysterektomie als bekannter Goldstandard bei symptomatischen Uterusmyomen.

Eine tp-UAE mit anschließender Myomektomie erhielten 21 Patientinnen. Sie waren im Median 45 Jahre alt und somit signifikant jünger als die Vergleichsgruppe mit UAE. Bezüglich der Symptomschwere (Symptom severity) verringerten sich die Punktwerte nach 6 Monaten signifikant, was einer Verminderung der Symptome entspricht und somit als Therapieerfolg zu bewerten ist. Bei den Subscores im UFS-QoL erhöhten sich entsprechend des HRQL-Scores die Punktwerte und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dieser signifikante Unterschied bestätigt statistisch wirksam eine Verringerung des Leidensdruckes. Sechs Monate nach einer selektiven Entfernung konnten im MRT entweder keine Uterusmyome mehr nachgewiesen werden oder es präsentierten sich deutlich verminderte Durchmesser. Die Myomlast wurde insofern signifikant verringert. Verbleibende Myombestandteile waren bei keiner der 21 Patientinnen perfundiert. Es wurde kein Kontrastmittelenhancement nachgewiesen. Dieser Zusammenhang stellt sich einseitig dar. Somit kann hierfür kein abschließender statistischer Test durchgeführt werden.

Die nicht mehr nachweisbaren Myome und das fehlende Kontrastmittelenhancement sind insbesondere ein Ergebnis der Myomektomie und ein zu erwartender Zusammenhang. Im Gegensatz zur UAE verbleibt das hypoxische Gewebe nicht in situ oder muss noch schrumpfen, sondern wird einige Stunden nach der temporären UAE exziiert. Die durch die Myomektomie nicht adressierbaren, kleineren Myome werden vom embolisierenden Effekt der tp-UAE jedoch ebenfalls erreicht und somit wird die Rezidivfreiheit nach Myomektomie im Beobachtungszeitraum erklärbar. Diese Ergebnisse bestätigten die bereits bestehende, jedoch überschaubare Literatur. In der jüngeren Vergangenheit führten Schnapauff et al. 2018 in einer prospektiven Studie eine tp-UAE mit folgender offener Myomenukleation bei insgesamt 21 Frauen durch. Diese Patientinnen äußerten den Wunsch nach Organerhalt als eine unabdingbare Voraussetzung. Eingeschlossen wurden Frauen mit einem Uterus myomatosus über Bauchnabelniveau, da das Komplikationsrisiko einer singulären Myomektomie beim Überschreiten dieser anatomischen Grenze als zu hoch eingeschätzt wurde. Wichtige klinische Endpunkte waren die durch einen Fragebogen erfasste Patientenzufriedenheit, der perioperative Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten und die Krankenschreibungsdauer (Schnapauff, Russ et al. 2018). Auch McLucas et. al untersuchten den Nutzen einer tp-UAE zwischen 1999 und 2010. Dabei wurden Daten von 20 Patientinnen retrospektiv anhand des geschätzten Blutverlustes, der Fluoroskopiezeit und der Hospitalisierungszeit miteinander verglichen. Die MRT-Verlaufskontrolle erfolgte nach 3 bis 6 Monaten. Sekundäre Hysterektomien oder Bluttransfusionen waren nicht notwendig. Auch Rezidive konnten nicht beobachtet werden. Im Resümee wurde dargelegt, dass die tp-UAE mit folgender Myomektomie einen Outcome-Vorteil bei Frauen mit großen Uterusmyomen und dem Wunsch nach Organerhalt darstellt (McLucas and Voorhees 2015). In unserem Kollektiv wurden die Myomektomien mittels laparoskopischer Technik durchgeführt. Mit der wachsenden Erfahrung bei Laparoskopien wurden Myomektomien zunehmend auch in der internationalen Literatur berücksichtigt. Dumoussset et. al untersuchten 22 Patientinnen retrospektiv und integrierten laparoskopische und offene Myomektomien in die Betrachtungen. Von 22 Frauen äußerten 15 den Wunsch nach Fertilitätserhalt. Vor beiden Interventionen erfolgte eine präoperative UAE. Die tp-UAE führte in dieser Studie zu einem verringerten intraoperativen Blutverlust, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war nicht notwendig. Bei einer der 22 Patientinnen erfolgte eine sekundäre Hysterektomie.

Vergleichend zu den bereits erwähnten Studienergebnissen konnte eine tp-UAE die Erfolgsrate einer Myomektomie erhöhen und den Organerhalt ermöglichen (Dumoussset, Chabrot et al. 2008).

Bisher wurde jede Intervention für sich untersucht und erbrachte jeweils positive Ergebnisse im UFS-QoL und in der radiologischen Verlaufskontrolle nach 6 Monaten.

Der Vergleich der beiden Therapien miteinander ergab, dass die tp-UAE zu einer signifikant höheren Reduktion der Symptomschwere führte. Auch bildmorphologisch lässt sich dieser Zusammenhang signifikant bestätigen. Bei einer Myomektomie wird das Myom in toto entfernt. Da es sich in unseren Betrachtungen um eine Verlaufskontrolle im kürzeren Intervall handelt, können sich weniger Rezidive bilden. In der Folge erzielt die Kombinationstherapie im short-term follow-up eine bessere Reduktion der Myomlast. Die besseren Ergebnisse der Symptom severity könnten sich ebenso mit einer unmittelbaren Entfernung der Ursache des Problems erklären lassen. Solange die Myome nach einer UAE schrumpfen, können diese weiterhin Blutungen und Schmerzen verursachen. Bei einer Myomektomie sind die Wundschmerzen und möglichen operationsbedingten Blutungen in diese Betrachtung mit einzubeziehen. Möglicherweise wird bei den Patientinnen eine schnellere Symptomkontrolle als effektiver betrachtet und führt zu den signifikant besseren Ergebnissen im Fragebogen. Die singuläre UAE hingegen benötigt technisch bedingt etwas mehr Zeit für die Symptomreduktion. Dieser Effekt lässt sich insbesondere bei Symptomen wie abdominellem Druckgefühl und Unterbauchschmerzen als Folge besonders großer Myome erklären.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität im HRQL-Score und in den Subscores erbrachte für beide Verfahren nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede im Outcome. Die Myome sind nach einer tp-UAE und der Myomektomie unmittelbar entfernt. Nach unserer Analyse bedeutet diese jedoch nicht eine größere Beeinflussung des subjektiven Leidensdruckes im UFS-QoL-Fragebogen. Der HRQL-Score setzt sich aus den Subscores zusammen. In der Auswertung ergaben sich in keiner der Untergruppen signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen. Wie bereits erwähnt, wurden die Symptome in der tp-UAE Gruppe effektiver verringert.

Selbst nach der unmittelbaren Reduktion der Blutungen oder Schmerzen können sich insbesondere die psychosozialen Aspekte wie Selbstsicherheit oder Besorgnis (Subscores im UFS-QoL-Fragebogen) verzögert verbessern. Die singuläre UAE benötigt technisch bedingt etwas mehr Zeit für die Symptomkontrolle.

Die Symptomreduktion ist einer der ersten zu beobachtenden Therapieeffekte. Eine Verringerung der somatischen Symptome der Myome geht nicht zeitgleich mit einer Beendigung der psychischen Folgeschäden einher. Diese benötigen mehr Zeit. Somit annulliert sich der zu Beginn bestehende Unterschied und beide Interventionen beeinflussen die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit vergleichbarem Ergebnis.

Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass bisher keine Vergleiche einer singulären UAE und einer tp-UAE mit folgender Myomektomie existieren. In der Regel fanden Vergleiche zwischen einer singulären Myomenukleation und einer Myomektomie in Kombination mit einer UAE statt. Zwischen 2004 und 2010 führten Goldman et. al einen dieser Vergleiche zwischen tp-UAE und singulärer Myomektomie durch. Klinische Endpunkte waren Blutverlust, Interventionszeit und die Myomgröße. Die Arbeitsgruppe konnte keine signifikanten Outcome-Unterschiede finden, jedoch waren die Myome der tp-UAE-Gruppe größer (Goldman, Hirshfeld-Cytron et al. 2012). Diese Beobachtung lag auch in unserem Kollektiv vor.

Ähnliche Fragestellungen untersuchten Üstünsöz et al. Die betreuenden Ärzte stellten bei 15 infertilen Frauen mit Myomen größer 10cm eine Indikation zur tp-UAE. Fünfzehn weitere Patientinnen erhielten eine singuläre Myomentfernung. Diese Untersuchung erbrachte eine relevante Reduktion der Operationszeit und eine Verringerung des intraoperativen Blutverlustes bei erfolgter tp-UAE. Die Gruppe benötigte keine Bluttransfusionen. Außerdem konnte die Verweilzeit im Krankenhaus reduziert werden. Tp-UAE-Patientinnen entwickelten keine Komplikationen in dieser retrospektiven Auswertung. Bezüglich der Endpunkte war eine Kombinationstherapie demnach erfolgreicher als eine singuläre Myomektomie (Ustünsöz, Uğurel et al. 2007).

Wie bereits erwähnt, wurden UAE und tp-UAE bisher noch nicht miteinander verglichen und die Ergebnisse dieser Arbeit sind nicht direkt mit anderen Studien zu vergleichen. In zwei der drei untersuchten Endpunkte zeigte sich in unserer Studie die tp-UAE gegenüber einer singulären UAE vorteilhaft und konnte das Outcome erhöhen.

6.1 Nebenwirkungen und Komplikationen einer UAE und der tp-UAE mit folgender Myomektomie

Für eine UAE geeignet sind Patientinnen mit großen, symptomatischen Myomen, deren Kinderwunsch abgeschlossen ist. Sonderfälle stellen junge Frauen mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt dar. Ein bestehender Kinderwunsch stellt eine relative Kontraindikation dar. Einzelne Fallberichte über Komplikationen wie verstärkte peripartale Blutungen, Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und fetale Wachstumsstörungen sorgen für Diskussionen unter Gynäkologen und Radiologen, auch wenn es keinerlei Evidenz hierfür gibt. Fallberichte beschreiben unter anderem eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Sectio caesaria (Mara and Kubinova 2014). Eine prospektive, multizentrische Studie in Ontario mit 555 Patientinnen beschrieb hingegen gute Outcomes bezüglich der Schwangerschaft nach UAE. Jedoch wurde empfohlen, bei Post-UAE Schwangerschaften ein engmaschiges Monitoring der Plazentafunktion durchzuführen (Pron, Mocarski et al. 2005).

Bei Langzeitbetrachtungen über 5 Jahre werden Re-Interventionsraten und sekundäre Hysterektomie-Raten zwischen 26,4–34,6% beschrieben (Kröncke and David 2010, van der Kooij, Bipat et al. 2011, Salehi, Jalilian et al. 2015).

Im Gegensatz zur Hysterektomie und der Myomektomie ist die UAE zwingend mit einer Strahlenexposition verbunden. Ovarien sind strahlensensibel und anfällig für karzinogene Entartungen. Folglich sind optimierte Abläufe notwendig, um die Strahlenexposition zu verringern. Dabei sollte die Bildqualität nicht auf Kosten des klinischen Erfolgs verschlechtert werden (Sommer, Voigt et al. 2018).

Vetter et al. versuchten diese Strahlenexposition zu quantifizieren. Bei insgesamt 5 Angiographien stellten sie eine Strahlenexposition von durchschnittlich 51 mGy an den Ovarien fest. Diese effektive Dosis der umgebenden Organe wurde auf Grundlage der Monte Carlo Simulation errechnet. Das entspricht in etwa der doppelten Dosis einer abdomniellen Computertomographie (Vetter, Schultz et al. 2004). Gemessen an anderen Prozeduren mit Fluoroskopie ist die Strahlendosis einer UAE insgesamt als erhöht einzuordnen. Im Vergleich dazu ist jedoch die Bestrahlung des Beckens bei Morbus Hodgkin mit Werten zwischen 2600- 35000 mGy eine Intervention mit deutlich höherer Strahlendosis. Auf Grundlage der bekannten Risiken einer Beckenbestrahlung bei Morbus Hodgkin und einer deutlich niedrigeren Strahlendosis während einer

UAE schätzten Nikolic et al. das Risiko einer akuten oder langfristigen Strahlenverletzung als niedrig ein (Nikolic, Spies et al. 2000). Auch andere Organe sind durch Strahlung während einer Fluoroskopie betroffen und sollten bei der möglichen Strahlenexposition berücksichtigt werden. Dabei sind insbesondere die Haut und der Uterus zu nennen. Jedoch sind, wie bei den Ovarien, Strahlenschäden durch eine UAE eher unwahrscheinlich (Glomset, Hellesnes et al. 2006). Im klinischen Alltag wird durch die Reduktion der Aufnahme von Serien und stattdessen dem Speichern der Durchleuchtungen nach Kontrastmittelgabe die Strahlendosis mit dem Faktor 50-100 verringert. Weiterhin ist die Größe und Sondierbarkeit der Myome und die Erfahrung des Interventionsradiologen entscheidend.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen und Komplikationen einer tp-UAE mit folgender Myomektomie intra- und postoperativ zählen ein ausgeprägter Blutverlust und Verletzungen der umliegenden Organe wie Ureter oder Harnblase. Ergänzt werden die Nebenwirkungen durch jene der UAE. Durch die mechanische Zerkleinerung mit einem sogenannten „Power-Morcellator“ können unerkannte Karzinome verschleppt und im Peritoneum verteilt werden (Wright, Tergas et al. 2014, Tanos, Berry et al. 2018). Nach einer Myomektomie besteht das erhöhte Risiko einer Uterusruptur, was in der Regel einen Kaiserschnitt notwendig macht (Ustünsöz, Uğurel et al. 2007).

6.2 Bedeutung für Folgestudien, Stärken und Limitationen

Aus unseren Ergebnissen lassen sich folgende Schwerpunkte ableiten: Als Indikation der tp-UAE vor einer Myomektomie gilt ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund einer bestimmten Myomgröße. Diese Grenzwerte unterscheiden sich in der bestehenden Literatur. McLucas et. al gingen bei Myomen größer 4cm, Üstünsöz et. al ab 10cm und Ngeh et al. ab Erreichen des Bauchnabelniveaus von einem erhöhten Blutungsrisiko mit möglicher Transfusion von Blutprodukten oder einer folgenden Hysterektomie aus. Bisher existieren keine in Leitlinien festgelegten Grenzwerte und die Indikation bleibt der klinischen Erfahrung des behandelnden Arztes überlassen (Ngeh, Belli et al. 2004, Ustünsöz, Uğurel et al. 2007, McLucas and Voorhees 2015).

Interessant ist die Überlegung, eine tp-UAE bei Frauen mit großen Uterusmyomen anzuwenden, die keine Fremdblutübertragungen erhalten können oder diese ablehnen. Ngeh et. al. betrachtete die tp-UAE für Zeugen Jehovas mit Wunsch nach Organerhalt und hohem Blutungsrisiko als eine gute Therapiemöglichkeit (Ngeh, Belli et al. 2004). Ebenfalls könnten Patienten mit seltenen Blutgruppen oder Transfusionsreaktionen in der Anamnese gegebenenfalls von einer tp-UAE profitieren, wenn eine singuläre UAE nicht indiziert ist. Derzeit stellt der Kinderwunsch eine relative Kontraindikation für eine permanente UAE dar. Bisher wird ein negativer Einfluss der UAE auf die Fertilität kontrovers diskutiert. Zum aktuellen Zeitpunkt existiert in keine Richtung Evidenz und die Bewertungen beruhen auf einzelnen Fallberichten und wenigen Studien. Guo et. al. erwähnen eine Rate von 1,23% Amenorrhoe nach UAE. Diese ist am ehesten bei einer permanenten UAE zu erwarten durch eine dauerhafte Beeinträchtigung der Durchblutung der Ovarien und einer nachfolgenden Funktionseinschränkung zu erklären (Guo, Yang et al. 2008). Pron et. al beschreiben hingegen gute Outcomes bei Schwangerschaften nach einer UAE (Pron, Mocarski et al. 2005).

Allgemein wird, wie bereits beschrieben, bei Post-UAE-Schwangerschaften ein engmaschiges Monitoring der Plazentafunktion empfohlen (Pron, Mocarski et al. 2005).

Wir führten die permanenten oder temporären Embolisationen nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen im gebärfähigen Alter durch. Die Fertilität und Geburten nach der Intervention waren nicht Teil unserer Betrachtungen.

Die Geburtenrate nach einer tp-UAE wurde bisher nur einzeln beleuchtet. Nabeshima et al. beschreiben eine 30-Jährige Frau mit primärer Sterilität, großen Uterusmyomen und ein hohes damit einhergehendes Risiko für relevante Blutungen sowie Organverlust. Eine tp-UAE wurde erfolgreich durchgeführt und die betroffene Frau konnte in der Folge ein Kind gebären (Nabeshima, Murakami et al. 2003).

Da für beide Therapien keine zielführende Evidenz zur Fertilität nach einer Intervention existiert, sollte die Geburtenrate nach Embolisation durch zukünftige Studien als klinischer Endpunkt miteinbezogen werden. Ein wichtiger Nachteil gegenüber einer Hysterektomie oder einer singulären Myomektomie ist, dass bei einer UAE und der tp-UAE jeweils eine Durchleuchtung und dadurch eine Strahlenexposition notwendig ist. In einem Aufklärungsgespräch ist diese notwendige Strahlung zu benennen und über strahlenbedingte Schäden zu sprechen.

Unsere Studie ist ein short-term follow-up über 6 Monate. Vielversprechend wäre ein Vergleich zwischen tp-UAE mit folgender Myomektomie und der permanenten UAE, sowie mit der Hysterektomie oder einer singulären Myomektomie im long-term follow-up. Folgestudien sollten nach Möglichkeit Parameter wie perioperativen Blutverlust, Bluttransfusionen, Operationszeiten und Hospitalisierungszeiten mit einbeziehen, um objektive Aussagen über einen Behandlungserfolg treffen zu können.

Retrospektive Studien sind in ihrer Wertigkeit prospektiven und randomisierten Studien unterlegen. Unsere Studie weist eine geringe Fallzahl auf und ist retrospektiv. Die Stichprobengröße ergab sich automatisch bei der behandelten Patientenzahl über den Beobachtungszeitraum. Neben einer Ablehnung der Studienteilnahme (31,8%), fehlten entweder MRT-Verlaufsuntersuchungen oder die UFS-QoL-Fragebögen wurden nicht zurückgesendet oder diese unvollständig ausgefüllt (39,8%). Weiterhin wurde keine Prüfung für eine benötigte Stichprobengröße durchgeführt. Dieser Aspekt sollte in einer Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Durch die unterschiedliche Größe der Interventionsgruppen kann eine Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf andere Kliniken eingeschränkt sein. Um fundierte Aussagen treffen zu können, sollte eine randomisierte prospektive Studie mit einer vergleichbaren Fragestellung und einer größeren Fallzahl durchgeführt werden.

Jede Interventionsgruppe sollte die gleiche Teilnehmeranzahl enthalten und es sollte eine Ermittlung der benötigten Stichprobengröße durchgeführt werden. Die Wertigkeit der Ergebnisse würde sich damit erhöhen.

Wie bereits beschrieben, existieren für „große Myome“ lediglich subjektive Grenzen wie Diameter zwischen 4-10cm oder gröbere Angaben wie das Erreichen des Bauchnabelniveaus (Ngeh, Belli et al. 2004, Ustünsöz, Uğurel et al. 2007, McLucas and Voorhees 2015). Nach Möglichkeit sollten die Leitlinien bei der Therapie von symptomatischen Uterusmyomen Grenzwerte enthalten, wann Myome für sich oder in der Kombination (Myomlast) als groß gelten und das Blutungsrisiko erhöht ist. Weiterhin stellt das valide Erfassen der Myomlast oder des Myomvolumens eine Herausforderung dar. Myome sind typischerweise ellipsoid. Es existieren bisher keine standardisierten Vorgehensweisen, wie Myome in ihrer „Größe“ miteinander verglichen werden.

Wir verwendeten die WHO-Kriterien zur Verlaufskontrolle bei Lymphomen und bildeten das Produkt der beiden größten Diameter. Bei multiplen Myomen wurden diese Produkte addiert. Ähnlich der WHO-Kriterien für Verlaufskontrollen nach einer Therapie bei Lymphomen sollten standardisierte Messmethoden definiert werden (Ganten 2012). Eine weitere Möglichkeit wäre das regelhafte Verwenden der Formel für die Volumenberechnung eines gestreckten Ellipsoids ($V = a \times b \times c \times \pi/6$).

7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Arbeit konnten zeigen, dass Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen sowohl von einer singulären UAE als auch von der tp-UAE mit folgender Myomektomie profitieren.

Der validierte UFS-QoL-Fragebogen stellte eine einfache Möglichkeit dar das subjektive Empfinden und den Leidensdruck der Patientinnen abzubilden und sollte in zukünftigen Betrachtungen weiterhin verwendet werden.

Die tp-UAE mit folgender Myomektomie konnte die Symptomschwere effektiver reduzieren und die Myome verlässlicher entfernen. Im gegenseitigen Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL-Score) nach 6 Monaten. Der HRQL-Score stellt im UFS-QoL-Fragebogen einen wesentlichen Anteil dar. Die signifikant bessere Symptomreduktion und Verringerung der Myomlast der tp-UAE könnte mit der unmittelbaren Entfernung der Myome korrelieren und relativiert sich im weiteren Verlauf bei der Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demgegenüber steht, dass bereits eine singuläre UAE in zahlreichen Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität effektiv verbessern konnte. Insbesondere bei jungen Frauen mit vorhandenem Kinderwunsch und großen Myomen bietet eine tp-UAE einen alternativen Therapieansatz.

Zusammenfassend erweitert die tp-UAE mit folgender Myomektomie das therapeutische Spektrum bei Patientinnen mit symptomatischen Myomen und kann bei entsprechender Indikationsstellung, insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch, den Patientinnen angeboten werden. Gegenüber der klassischen permanenten UAE bestehen hinsichtlich der Lebensqualität in unserer Studie nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede.

8 Literaturverzeichnis

Baird, D. D., D. B. Dunson, M. C. Hill, D. Cousins and J. M. Schectman (2003). "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence." Am J Obstet Gynecol **188**(1): 100-107.

de Bruijn, A. M., W. M. Ankum, J. A. Reekers, E. Birnie, S. M. van der Kooij, N. A. Volkers and W. J. Hehenkamp (2016). "Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial." Am J Obstet Gynecol **215**(6): 745.e741-745.e712.

De La Cruz, M. S. and E. M. Buchanan (2017). "Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment." Am Fam Physician **95**(2): 100-107.

Dumoussset, E., P. Chabrot, B. Rabischong, N. Mazet, S. Nasser, C. Darcha, J. M. Garcier, G. Mage and L. Boyer (2008). "Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy." Cardiovasc Intervent Radiol **31**(3): 514-520.

Ganten, M. K. (2012). "[Response criteria for malignant lymphoma]." Radiologe **52**(4): 330-337.

Glomset, O., J. Hellesnes, N. Heimland, G. Hafsahl and H. J. Smith (2006). "Assessment of organ radiation dose associated with uterine artery embolization." Acta Radiol **47**(2): 179-185.

Goldman, K. N., J. E. Hirshfeld-Cytron, M. E. Pavone, A. P. Thomas, R. L. Vogelzang and M. P. Milad (2012). "Uterine artery embolization immediately preceding laparoscopic myomectomy." Int J Gynaecol Obstet **116**(2): 105-108.

Guo, W. B., J. Y. Yang, W. Chen and W. Q. Zhuang (2008). "[Amenorrhea after uterine fibroid embolization: a report of six cases]." Ai Zheng **27**(10): 1094-1099.

Gupta, J. K., A. Sinha, M. A. Lumsden and M. Hickey (2014). "Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids." Cochrane Database Syst Rev(12): Cd005073.

Gynecologists, A. C. o. O. a. (2011). "Uterine Fibroids." Retrieved 04 Mai, 2020, from <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Uterine-Fibroids#done>.

Harding, G., K. S. Coyne, C. L. Thompson and J. B. Spies (2008). "The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL)." Health Qual Life Outcomes **6**: 99.

Hirst, A., S. Dutton, O. Wu, A. Briggs, C. Edwards, L. Waldenmaier, M. Maresh, A. Nicholson and K. McPherson (2008). "A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study." Health Technol Assess **12**(5): 1-248, iii.

Kaufmann, M., S. D. Costa and A. Scharl (2003). Die Gynäkologie, Springer- Verlag.

Kröncke, T. and M. David (2010). "Uterusarterienembolisation zur Myombehandlung Ergebnisse des III. Radiologisch-gynäkologischen Konsensustreffens." FRAUENARZT **2010**.

Lefebvre, G., G. Vilos, C. Allaire, J. Jeffrey, J. Arneja, C. Birch, M. Fortier and M. S. Wagner (2003). "The management of uterine leiomyomas." J Obstet Gynaecol Can **25**(5): 396-418; quiz 419-322.

Mara, M. and K. Kubinova (2014). "Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons." Int J Womens Health **6**: 623-629.

McLucas, B. and W. D. Voorhees, 3rd (2015). "The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization." Int J Gynaecol Obstet **130**(3): 241-243.

Moss, J. G., K. G. Cooper, A. Khaund, L. S. Murray, G. D. Murray, O. Wu, L. E. Craig and M. A. Lumsden (2011). "Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results." Bjog **118**(8): 936-944.

Nabeshima, H., T. Murakami, Y. Sato, Y. Terada, N. Yaegashi and K. Okamura (2003). "Successful pregnancy after myomectomy using preoperative adjuvant uterine artery embolization." Tohoku J Exp Med **200**(3): 145-149.

Najjar, M. and M. Mandel (2016). "Round Ligament Leiomyoma Presenting as an Incarcerated Inguinal Hernia: Case Report and Review of the Literature." Case Rep Surg **2016**: 9380212.

Ngeh, N., A. M. Belli, R. Morgan and I. Manyonda (2004). "Pre-myomectomy uterine artery embolisation minimises operative blood loss." Bjog **111**(10): 1139-1140.

Nikolaidis, P., A. J. Siddiqi, J. C. Carr, R. L. Vogelzang, F. H. Miller, H. B. Chrisman, A. A. Nemcek, Jr. and R. A. Omary (2005). "Incidence of nonviable leiomyomas on contrast material-enhanced pelvic MR imaging in patients referred for uterine artery embolization." J Vasc Interv Radiol **16**(11): 1465-1471.

Nikolic, B., J. B. Spies, M. J. Lundsten and S. Abbara (2000). "Patient radiation dose associated with uterine artery embolization." Radiology **214**(1): 121-125.

Pron, G., E. Mocarski, J. Bennett, G. Vilos, A. Common and L. Vanderburgh (2005). "Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial." Obstet Gynecol **105**(1): 67-76.

Salehi, M., N. Jalilian, A. Salehi and M. Ayazi (2015). "Clinical Efficacy and Complications of Uterine Artery Embolization in Symptomatic Uterine Fibroids." Glob J Health Sci **8**(7): 245-250.

Schnapauff, D., M. Russ, T. Kroncke and M. David (2018). "Analysis of presurgical uterine artery embolization (PUAE) for very large uterus myomatosis; patient's desire to preserve the uterus; case series and literature review." Rofo.

Sohn, G. S., S. Cho, Y. M. Kim, C. H. Cho, M. R. Kim and S. R. Lee (2018). "Current medical treatment of uterine fibroids." Obstet Gynecol Sci **61**(2): 192-201.

Sommer, C. M., W. Voigt, M. Klapp Oliger, C. L. Schlett, S. Erpenbach, K. Thomas, A. Hatopp, P. Kurz and G. M. Richter (2018). "Radiation Exposure During Uterine Fibroid Embolization (UFE): A Confounder-Controlled Comparison Between a State-of-the-Art Angiography Unit and a Conventional Angiography unit." Rofo **190**(3): 250-258.

Spies, J. B., K. Coyne, N. Guaou Guaou, D. Boyle, K. Skyrnarz-Murphy and S. M. Gonzalves (2002). "The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata." Obstet Gynecol **99**(2): 290-300.

Tanos, V., K. E. Berry, M. Frist, R. Campo and R. L. DeWilde (2018). "Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy." Biomed Res Int **2018**: 8250952.

Ukybassova, T., M. Terzic, J. Dotlic, B. Imankulova, S. Terzic, F. Shauyen, S. Garzon, L. Guo and L. Sui (2019). "Evaluation of Uterine Artery Embolization on Myoma Shrinkage: Results from a Large Cohort Analysis." Gynecol Minim Invasive Ther **8**(4): 165-171.

Ustünsöz, B., M. S. Uğurel, U. Bozlar, N. K. Duru and A. Ustünsöz (2007). "Is uterine artery embolization prior to myomectomy for giant fibroids helpful?" Diagn Interv Radiol **13**(4): 210-212.

van der Kooij, S. M., S. Bipat, W. J. Hehenkamp, W. M. Ankum and J. A. Reekers (2011). "Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis." Am J Obstet Gynecol **205**(4): 317.e311-318.

Vetter, S., F. W. Schultz, E. P. Strecker and J. Zoetelief (2004). "Patient radiation exposure in uterine artery embolization of leiomyomata: calculation of organ doses and effective dose." Eur Radiol **14**(5): 842-848.

Wright, J. D., A. I. Tergas, W. M. Burke, R. R. Cui, C. V. Ananth, L. Chen and D. L. Hershman (2014). "Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation." Jama **312**(12): 1253-1255.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UTERUSMYOME, WIKIMEDIA COMMONS CONTRIBUTORS, "FILE:UTERINE FIBROIDS.PNG	4
ABBILDUNG 2 SCORING MANUAL DES UFS-QOL (SPIES; COYNE ET AL. 2002)	12
ABBILDUNG 3 BALKENDIAGRAMM ALTER BEI UAE.....	15
ABBILDUNG 4 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER HRQL-SCORES NACH UAE.....	17
ABBILDUNG 5 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER SYMPTOM SEVERITY- SCORES NACH UAE.....	17
ABBILDUNG 6 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER SUM OF PRODUCTDIAMETER- SCORES VOR UND NACH UAE	18
ABBILDUNG 7 BALKENDIAGRAMM ALTER BEI TP-UAE MIT ANSCHLIEßENDER MYOMEKTOMIE	19
ABBILDUNG 8 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER HRQL-SCORES NACH TP-UAE MIT FOLGENDER MYOMEKTOMIE	20
ABBILDUNG 9 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER SYMPTOM-SEVERITY-SCORES NACH TP-UAE	21
ABBILDUNG 10 BOXPLOT MIT DER VERÄNDERUNG DER SUM OF PRODUCTDIAMETER NACH TP-UAE	21
ABBILDUNG 11 BOXPLOT MIT OUTCOMEVERGLEICH ZWISCHEN UAE UND TP-UAE ANHAND DER SCORE-DIFFERENZEN FÜR SYMPTOM-SEVERITY UND HRQL	23
ABBILDUNG 12 BOXPLOT MIT OUTCOMEVERGLEICH BEZÜGLICH DER DIFFERENZEN DER SUM OF PRODUCTDIAMETER	24
ABBILDUNG 13 FALLBEISPIEL UAE. OBERE REIHE: PRÄ-INTERVENTIONELLE MRT IN T2W UND T1W NACH KM (V.L.N.R.) MIT DARSTELLUNG MEHRERER MYOME MIT HAUPTBEFUND AN DER HINTERWAND. UNTERE REIHE: MRT-KONTROLLE NACH 6 MONATEN IN T2W UND T1W NACH KM (V.L.N.R.) MIT DEUTLICHER SCHRUMPFUNG DER BEFUNDE SOWIE FEHLENDER KM-ANREICHERUNG ALS ZEICHEN DER VOLLSTÄNDIGEN DEVASKULARISIERUNG DER MYOME	26

9.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 VERÄNDERUNGEN DER PUNKTWERTE IN DEN MAIN- UND SUBSCORES DES UFS-QOL UND DER MYOMLAST VOR UND 6 MONATE NACH EINER PERMANENTEN UAE	18
TABELLE 2 VERÄNDERUNGEN DER PUNKTWERTE IN DEN MAIN- UND SUBSCORES DES UFS-QOL UND DER MYOMLAST VOR UND 6 MONATE NACH EINER TP-UAE MIT FOLGENDER MYOMEKTOMIE.....	22
TABELLE 3 OUTCOME-VERGLEICH ZWISCHEN UAE UND TP-UAE MIT FOLGENDER MYOMEKTOMIE ANHAND DER SCORE-DIFFERENZ IM UFS-QOL UND DER MYOMLAST ANHAND DER SUM OF PRODUCTDIAMATER 6 MONATE NACH INTERVENTION.....	24

9.3 UFS-QoL (Nach Vorlage Spies; Coyne et al. 2002)

Patientenname:

Monat und Jahr der Behandlung (ggf. Datum):

Körpergröße zum Zeitpunkt der Behandlung (ca.):

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Behandlung (ca.):

Fragebogen zu Beschwerden bei Gebärmuttermyomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (German version of the UFS-QOL)

Unten sind einige Beschwerden aufgeführt, die bei Frauen mit Gebärmuttermyomen auftreten können. Betrachten Sie bitte alle diese Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen oder Ihrer Monatsblutung. In diesen Fragen geht es darum, wie sehr Ihnen diese Beschwerden **vor der Behandlung** zu schaffen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (x), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort „überhaupt nicht“ an.

Wie sehr hat Ihnen in den letzten 3 Monaten folgendes zu schaffen gemacht:	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1. Starke Blutungen während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/>				
2. Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/>				
3. Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung?	<input type="checkbox"/>				
4. Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus?	<input type="checkbox"/>				
5. Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?	<input type="checkbox"/>				
6. Häufiges Wasserlassen tagsüber?	<input type="checkbox"/>				
7. Häufiges nächtliches Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>				
8. Müdigkeit?	<input type="checkbox"/>				

In den folgenden Fragen geht es um die Auswirkungen der Myombeschwerden auf Ihr Leben und um Ihre Gefühle und Erfahrungen damit. Bitte beziehen Sie jede Frage auf die Erfahrungen, die Sie in den letzten drei Monaten mit Ihren Gebärmuttermyomen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (x), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort „nie“ an.

Wie oft in den letzten 3 Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
9. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar war?	<input type="checkbox"/>				
10. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?	<input type="checkbox"/>				
11. Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten, (z.B. Sport, spazieren gehen,...) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>				
12. dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>				
13. dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?	<input type="checkbox"/>				
14. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben?	<input type="checkbox"/>				
15. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				
16. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, weniger leistungsfähig zu sein?	<input type="checkbox"/>				
17. dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>				
18. dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen die Gewichtszunahme ansehen könnte?	<input type="checkbox"/>				
19. dazu geführt, dass es Ihnen schwer fiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun?	<input type="checkbox"/>				
20. Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf eine Party gehen) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>				

Wie oft in den letzten 3 Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
21. dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich waren?	<input type="checkbox"/>				
22. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				
23. dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren?	<input type="checkbox"/>				
24. dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren?	<input type="checkbox"/>				
25. dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>				
26. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Gesundheit gemacht haben?	<input type="checkbox"/>				
27. dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollten?	<input type="checkbox"/>				
28. dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden?	<input type="checkbox"/>				
29. dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?	<input type="checkbox"/>				
30. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht haben?	<input type="checkbox"/>				
31. dazu geführt, dass Sie gereizt waren?	<input type="checkbox"/>				
32. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				

Wie oft in den letzten 3 Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
33. einen Einfluss darauf gehabt, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Monatsblutung trugen?	<input type="checkbox"/>				
34. Ihnen das Gefühl gegeben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben?	<input type="checkbox"/>				
35. dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten, als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen?	<input type="checkbox"/>				
36. Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?	<input type="checkbox"/>				
37. dazu geführt, dass Sie sexuelle Betätigung vermieden haben?	<input type="checkbox"/>				

9.5 Danksagung

Nach einer sehr aufschlussreichen Zeit zum Abschluss meiner Dissertation möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber und Herrn PD Dr. med. René Aschenbach danken. Insbesondere in der finalen Phase fühlte ich mich stets unterstützt und mit konstruktiven Vorschlägen wurde mir der Weg geebnet, um meine wissenschaftliche Arbeit erfolgreich abschließen zu können.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Gutachtern, die ihre Zeit und ihre Qualifikation zur Bewertung meiner Arbeit aufgewendet haben.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern des Promotionsbüros des IDIR Jena Frau Laura Graziani, Frau Claudia Grahnert, Frau Elisabeth Lammers und Frau Kathrin Tittel, die mich bei meiner Datensammlung unterstützt und zur erfolgreichen Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben. Insbesondere das angenehme Arbeitsklima im Team des IDIR Jena hat mir sehr gefallen und geholfen fokussiert zu bleiben.

Ich danke Herrn Dr. Thomas Lehmann, der mich bei der statistischen Auswertung meiner Daten und der Interpretation meiner Ergebnisse unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Frau Gizem Schäfer- Barutcu und meiner Familie Ulrike, Stefan und Robert Schäfer bedanken, die für mich eine Stütze in jeglicher Lebensphase sind und waren und maßgeblich dazu beigetragen haben meine Arbeit zu finalisieren. Ich danke euch für eure Zeit und eure Gedanken, die mir den Weg in die Medizin und meine Tätigkeit als Arzt ebneten. Zuletzt möchte ich meinem Schwager Cem Barutcu und meinen Schwiegereltern der Familie Barutcu für die Aufnahme in der Familie danken. Durch diese Unterstützung war der Start bei meiner ersten Arbeitsstelle am Uniklinikum Münster erleichtert und meine Gedanken frei für die Fertigstellung meiner Dissertation.

Danke.

9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, Prof. Dr. med. René Aschenbach, Dr. Thomas Lehmann, Laura Graziani, Claudia Grahner, Elisabeth Lammers,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Münster, 01.07.2022

Unterschrift Franz Albert Schäfer