

# **Einfluss der präoperativen Darmsanierung vor Operationen bei Ovarialkarzinom auf das postoperative Ergebnis**

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Ilkiz Bozdogan**

aus Istanbul, Türkei

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. med. Mignon-Denise Keyver-Paik
2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Schmidt

Tag der Mündlichen Prüfung: 28. Juli 2023

Aus der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea

## **Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	7
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	9
1.1	Tumore des Ovars	9
1.2	Staging und operative Therapie bei Ovarialkarzinom	12
1.2.1	Vorgehen im Frühstadium	12
1.2.2	Vorgehen im Spätstadium	13
1.3.	Operative Therapie des Keimstrangstromatumors und des Keimzelltumors	15
1.4	Das Zervix-, Endometrium-, Vulva- und Vaginalkarzinom	16
1.5	Operative Therapie beim Zervix-, Endometrium-, Vulva- und Vaginalkarzinom	17
1.6.	Präoperative Darmvorbereitung	21
1.7	Enhanced Recovery After Surgery ERAS®	23
1.7.1	Darmvorbereitung nach dem ERAS®- Konzept	24
1.7.2	ERAS® in der Gynäkologie	25
1.7.2.1	perioperative Maßnahmen	25
1.7.2.2	postoperative Maßnahmen	26
1.8	Bonner Adaptation des ERAS® -Protokolls	27
1.9	Fragestellung der Dissertation	33
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	34
2.1	Datenerhebung	34
2.2	Statistik	34
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	35
3.1	Das Patientinnenkollektiv	35
3.1.1	Komorbiditäten	36
3.1.2	FIGO-Stadien	37
3.2	Protokolladhärenz	38
3.3	Intraoperative Phase	40
3.4	Postoperative Phase	41
3.4.1	Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang und Abführmittelgabe	41
3.4.2	Postoperative Komplikationen	42

3.4.3	Postoperativer Ileus	45
3.4.4	Anastomoseninsuffizienzen	46
3.5	Patientinnen mit Ovarialkarzinom	46
3.6.	Erster postoperativer Stuhlgang und Krankenhausverweildauer	49
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Die Protokolladhärenz	51
4.2	Intraoperative Phase	52
4.3	Postoperative Phase	53
4.3.1	Postoperative Komplikationen	53
4.3.2	Dauer bis zum ersten Stuhlgang und Abführmittelgabe	54
4.3.3	Postoperativer Ileus	55
4.3.4	Anastomoseninsuffizienz	56
4.4	Patientinnen mit Ovarialkarzinom	60
4.5	Erster Stuhlgang und Krankenhausverweildauer	62
4.6	Limitationen und Fehlerquellen	65
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AICC	Akaike Information Criterion-Corrected
b.B.	bei Bedarf
BMI	Body Mass Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRS	cytoreductive Surgery
CT	Computer Tomography
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
DK	Dauerkatheter
DM	Diabetes Mellitus
EBL	Estimated Blood Loss
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HPV	Humanes Papillomavirus
HWI	Harnwegsinfektion
IMC/ICU	Intermediate/ Intensive Care Unit
LOS	Length of Stay
MS	Magensonde
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
OS	Overall Survival
PAP	perioperative antibiotische Prophylaxe

pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PDK	Periduralkatheter
Tbl	Tabletten
Tgl	täglich
TVT	tiefe Venenthrombose
VAC	Vacuum Assisted Closure
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1. Einleitung

### 1.1 Tumore des Ovars

Eierstockkrebs ist eine komplexe Krankheit mit vielen Subtypen. Ovarialtumore können in drei Kategorien eingeteilt werden, die auf dem histologischen Ursprung des Tumors basieren: Epitheliale Tumore, Keimzelltumore und Keimstrang-Stroma-Tumore, wobei die epithelialen Tumoren den häufigsten Typ darstellen und 90 % aller malignen Ovarialtumore ausmachen (Chen et al., 2008). Die unten angegebenen epidemiologischen Daten beziehen sich daher auf das Ovarialkarzinom.

Etwa 8000 Frauen erkranken in Deutschland pro Jahr an einem Ovarialkarzinom. Ein Drittel aller bösartigen Neubildungen der weiblichen Genitale sowie die Hälfte aller Sterbefälle werden durch Eierstockkrebs verursacht. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren. 5-10 % aller bösartigen Ovarialkarzinome treten bereits bis zum 45. Lebensjahr auf. Etwa 75% der Fälle werden in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 43 % über alle Stadien (Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI, 2017). Unter den malignen gynäkologischen Erkrankungen hat das Ovarialkarzinom die Entität die schlechteste Prognose. Dies stellt die zweithäufigste Todesursache der Frauen weltweit bei gynäkologischem Krebs dar (Reid et al., 2017).

Einer der wichtigsten Risikofaktoren, die zu Eierstockkrebs beitragen, ist die erbliche Veranlagung (Nguyen et al., 1994). Verwandte ersten Grades haben ein drei- bis siebenfach erhöhtes Risiko, insbesondere wenn mehrere Verwandte betroffen sind (Negri et al., 2003; Stratton et al., 1998; Sutcliffe et al., 2000; Ziogas et al., 2000). Hoch penetrante Mutationen in BRCA1- und BRCA2-Genen erhöhen das Risiko erheblich und machen die Mehrheit der erblichen Fälle und 10-15 % aller Fälle aus (Lynch et al., 2009; Malander et al., 2004; Pal et al., 2005). Das hereditäre nicht-polypöse Kolorektalkarzinom macht mindestens 2 % der Fälle aus und kann ein Lebenszeitrisiko von bis zu 20 % mit sich bringen (Bonadona et al., 2011; Prat et al., 2005). Hormonelle Faktoren wie Kinderlosigkeit oder Unfruchtbarkeit erhöhen, viele Geburten und längere Stillzeiten senken das Risiko (Jordan et al., 2012; La Vecchia et al., 2017). Eine

Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause, insbesondere mit Östrogenmonopräparaten, ist ebenfalls ein Risikofaktor (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015; Coughlin et al., 2000). Ovulationshemmer haben dagegen einen schützenden Effekt (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008; Soini et al., 2014; Tworoger et al., 2007). Auch Übergewicht spielt eine Rolle und scheint das Risiko zu erhöhen (Dixon et al., 2016; Leitzmann et al., 2009; Renehan et al., 2008).

Die epithelialen Tumore sind der häufigste Typ und machen ungefähr 60 % aller Ovarialtumore und 90 % aller malignen Ovarialtumore aus (Chen et al., 2008). Sie werden nach gegenwärtigem Konsensus histologisch eingeteilt in seröse (high-grade und low-grade), endometrioid, klarzellige, muzinöse, seromuzinöse und undifferenzierte Ovarialkarzinome sowie maligne Brenner-Tumore (Köbel et al., 2008; McCluggage et al., 2015; Prat et al., 2017; Singh et al., 2017). Das (high-grade) seröse Ovarialkarzinom bildet die häufigste Gruppe unter diesen Tumorarten mit mehr als 50 % der Fälle (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021; American Cancer Society, 2018). Es wird häufig im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, zeigt eine hohe Proliferationsrate, eine hohe chromosomale Instabilität und ist durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und in den BRCA1- und BRCA2-Genen charakterisiert (Kossai et al., 2018). Bei den BRCA1/2-Mutationen handelt es sich entweder um Keimbahnmutationen oder um somatische Mutationen. Während somatische BRCA-Mutationen auf das Tumorgewebe begrenzt ist, bedeutet der Nachweis einer Keimbahnmutation des BRCA-Gens ein zusätzliches erhöhtes Tumorrisiko für die Patientinnen selbst (z.B. für Mammakarzinome) sowie für ihre Nachkommen und ihre Anverwandte (Alsop et al., 2012; Moschetta et al., 2016).

Keimstrang-Stroma-Tumore machen 7 % der malignen Ovarialtumore aus und sind aufgrund ihres Entstehungsprozesses meist mit hormonellen Anomalien verbunden (Chen et al., 2008). Die Tumore können Hormone wie Östrogen oder Testosteron bilden und demnach hormonbedingte Symptome wie vaginale Blutung oder Sistieren des menstrualen Zyklus und vermehrte Körper- und Gesichtsbehaarung (Hirtuismus) mit sich bringen (American Cancer Society, 2018; Schultz et al., 2016).

Schließlich machen die Keimzelltumore die restlichen 3-5 % aller malignen Ovarialtumore aus und sind somit innerhalb der Gruppe aller ovariellen Neoplasien selten (Chen et al., 2008; Orphanet Germany, 2014).

Für alle malignen epithelialen und nicht-epithelialen Tumoren gilt die TNM-Klassifikation (Edge et Compton, 2010), die mit der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) konkordant ist (Heintz et al., 2001). Aus Tabelle 1 ist die Einteilung nach FIGO und das entsprechende TNM Stadium von gynäkologischen Tumoren zu entnehmen.

**Tab. 1:** Allgemeine Einteilung gynäkologischer Tumoren nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)

FIGO STADIUM	TNM STADIUM	BEFUND
Stadium 0	Tis	Carcinoma in situ
Stadium I	T1	Tumor auf das Ausgangsorgan begrenzt
Stadium II	T2	Tumor auf das angrenzende Gewebe ausgedehnt
Stadium III	T3, N	Ausdehnung bis zum nächsten Organ, Lymphknotenbefall
Stadium IV	T4, M	Einbruch in angrenzendes Organ, Fernmetastasen

Bei den verschiedenen gynäkologischen Tumoren werden die FIGO-Stadien dann jeweils noch etwas feiner unterteilt und dazu spezifische Einteilungskriterien aufgestellt.

Beispiel: FIGO Stadium IIIb (T3) bei Ovarialkarzinom: Ausbreitung des Tumors außerhalb des kleinen Beckens und/oder Peritonealmetastasen, die makroskopisch kleiner als 2 cm sind.

## **1.2 Staging und operative Therapie bei Ovarialkarzinom**

### **1.2.1 Vorgehen im Frühstadium**

Das erste Ziel der Operation bei Ovarialkarzinom ist das Staging. Unter Staging versteht man die systematische Exploration des gesamten Abdomens mit Entnahme multipler Peritonealbiopsien und die vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen, mit dem Ziel, das Krankheitsstadium festzustellen (siehe Tab. 1) (Borges und Schmalfeldt, 2011), da dies ein wichtiger Faktor für das Gesamtüberleben (OS) ist. Durch das Erkennen okkultur Tumorabsiedlungen erfolgt ein „upstaging“ des Tumors mit gegebenenfalls erforderlicher Intensivierung der nachfolgenden Systemtherapie (Javadi et al., 2010; Trimbos etl al., 2010; Vergote et al., 2001).

Der Eingriff soll über eine Längsschnittlaparotomie erfolgen. Nach der Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle (Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileocoecalklappe inkl. Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum) werden tumorverdächtige Ansiedlungen entfernt. Bei makroskopisch unauffälligem Befund werden systematische Peritonealbiopsien aus dem Douglas'schen Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden beidseits, den parakolischen Rinnen und den Zwerchfellkuppeln beidseits entnommen (Berek et al., 2019; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

Die Adnexektirpation beidseits und die Hysterektomie sind Standart im Rahmen des Stagings. Es gibt derzeit keine randomisierten Studien zum Fertilitätserhalt beim Ovarialkarzinom. Unter Voraussetzung eines adäquaten Stagings kann im Stadium FIGO IA bei dringendem Patientenwunsch aber ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden. In diesem Fall muss die Patientin über das erhöhte Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden (Berek et al., 2019; Ditto et al., 2015; Zanetta et al., 1997).

Das weitere Staging umfasst eine infragastrische Omenektomie sowie eine Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp. Eine pelvine und paraaortale

Lymphonodektomie ist ebenfalls (ausgenommen beim Frühstadium muzinöses G1 Ovarialkarzinom) empfohlen (Benedetti Panici et al., 2020; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

In der Regel folgt bereits bei einem Frühkarzinom zumindest die Platinhaltige, zumeist aber die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitxel (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

### **1.2.2 Vorgehen im Spätstadium**

Die zytoreduktive Chirurgie (CRS), auch Debulking genannt, ist die Basis der Therapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit dem Ziel, die Tumormasse möglichst zu entfernen und kein makroskopisch sichtbares Residuum zurückzulassen (Berek et al., 2018; Brand et al., 2017; Hernandez-Lopez et al., 2018; Orr et al., 2018).

Das Debulking ist der wichtigste und zugleich der einzige beeinflussbare Prognosefaktor der Krankheit. Zahlreiche Studien zeigen, dass makroskopische Tumorfreiheit mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose einhergeht (Ataseven et al., 2016; Berek et al., 2019; Bristow et al., 2002; Chang et al., 2013; du Bois et al., 2009; Eisenkop et al., 2003; Hacker et al., 1983; Hacker und Rao, 2017; Horowitz et al., 2015; Lheureux et al., 2019, Lisio et al., 2019).

Der Eingriff erfolgt über eine primäre Laparotomie und beinhaltet die komplette Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen sowie die Hysterektomie mit beiden Adnexen, die infragastrische Omenektomie und die Entfernung von tumorbefallenem Peritoneum (Berek et al., 2019; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Darmeingriffe sind in circa 30 - 50 % der Fälle bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erforderlich. Das komplette Dünndarmmesenterium sowie die rechte Kolonrinne gehören zu den Prädilektionsstellen, an denen sich häufig Peritonealkarzinose befindet (Berek et al., 2019; Burges und Schmalfeldt, 2011; Greogorio et al., 2014). Neben der Darmresektion können erweiterte Maßnahmen je nach Tumorbefall im Sinne einer Leber- oder Pankreasteilresektion, Splenektomie, Cholezystektomie oder Diaphragmastripping nötig sein, um eine Tumorfreiheit erreichen

zu können (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021; Eisenhauer et al., 2009).

Eine europäische prospektive multizentrische Studie (LION-Studie) wurde durchgeführt, die den Einfluss einer systemischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (ab FIGO III) bewertet. Es hat sich gezeigt, dass eine systematische Lymphonodektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (ab FIGO III), die makroskopisch tumorfrei operiert wurden und klinisch unauffällige Lymphknoten aufwiesen, im Gesamtüberleben nicht von der Lymphonodektomie profitierten. Darüber hinaus war die systematische Lymphonodektomie mit höherem intraoperativem Blutverlust, höheren Transfusionsraten und einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen assoziiert, weswegen auf eine systemische Lymphonodektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ohne klinisch erkennbare Lymphknoten (sog. „bulky nodes“) verzichtet werden sollte (Benedetti Panici et al., 2020; Harter et al., 2019; Salcedo-Hernandez et al., 2020).

Seit vielen Jahren wird darüber diskutiert, ob Patientinnen, für die eine primäre Operation nicht in Frage kommt oder nach deren Primäroperation keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte, eine neoadjuvante Chemotherapie und nachfolgend eine zweite Operation durchgehen sollten. Der Eingriff nennt sich „Interval-Debulking“. Auf Basis von drei großen und einer kleineren, randomisierten Phase-III-Studie lässt sich mittlerweile eine klare Empfehlung für die primäre Debulking-Operation und gegen eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Intervall-OP und postoperativer Chemotherapie aussprechen (Redman et al., 1994; Rose et al., 2004; van der Burg et al., 1995; Vergote et al., 2010). Es hat sich gezeigt, dass selbst Patientinnen nach vollständiger Tumorresektion nach dem Interval-Debulking eine kürzere Lebenserwartung haben, als solche, die nach der primären Behandlung tumorfrei waren (Gorodnova et al., 2018). Eine makroskopische Tumorfreiheit nach Primär-OP ist mit einem deutlich längeren Überleben verbunden (Greimel et al., 2013; Vergote et al., 2010; Vergote et al., 2018).

Typischerweise folgt auf die Operation eine adjuvante platin- und taxanhaltige Chemotherapie, in der Regel in Abhängigkeit von ergänzenden genetischen Untersuchungen in Kombination mit VEGF-Antikörper und/ oder Inhibitoren der DNA

Reparaturenzyme, sogenannte PARP-Inhibitoren (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021; Eisenhauer et al., 2009).

### **1.3 Operative Therapie des Keimstrangstromatumors und des Keimzelltumors**

Bei malignen Keimstrangstromatumoren kann sich die operative Therapie an die Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose orientieren, bei organbegrenzten Keimstrangstromatumoren erfolgt typischerweise eine unilaterale Tuben- und Eileiterentfernung und es besteht, soweit makroskopisch nicht befallen, meist keine Routine-Indikation für eine Hysterektomie. In diesem Fall sollte jedoch immer eine Abrasio durchgeführt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Die vollständige Entfernung vom makroskopisch sichtbaren Tumor sollte immer angestrebt werden, da dies der wichtigste prognostische Faktor für die Krankheit ist (Colombo et al., 2007; Miller et al., 1997; Nosov et al., 2009; Sehouli et al., 2004).

Ziel der chirurgischen Therapie bei malignen Keimzelltumoren ist neben der histologischen Typisierung die komplette Tumorentfernung und die adäquate Stadieneinteilung unter Erhalt der Fertilität bei unauffälligen Genitalien (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Das operative Vorgehen entspricht dem Vorgehen bei Keimstrangstromatumoren und das Ausmaß des Eingriffes hängt von der Ausdehnung des Tumorbefalls ab. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen ist in den meisten Fällen möglich (Gershenson et al., 2007; Pectasides et al., 2008; Low et al., 2012).

Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten bei beiden Krebsarten ist zurzeit nicht belegt (Brown et al., 2009; Chen et al., 2018; Mahdi et al., 2011).

#### **1.4 Das Zervix-, Endometrium-, Vulva- und Vaginalkarzinom**

Das Zervixkarzinom ist weltweit das zweithäufigste gynäkologische Karzinom der Frau nach dem Mammakarzinom (Sung et al., 2021). In Deutschland erkranken etwa 4300 Frauen jährlich am Zervixkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter am bereits invasiven Karzinom beträgt 55 Jahre. Das häufigere in-situ-Karzinom wird meist bei Frauen entdeckt, die im Mittel 20 Jahre jünger sind (Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI, 2017). Hauptursache vom Zervixkarzinom sind sexuell übertragene humane Papillomviren (HPV), insbesondere Hochrisikoviren wie HPV 16 und 18 (Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI, 2017). Seit der Einführung der Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen ((jährlicher PAP-Abstrich, HPV-Impfung) kann die Krankheit verhindert oder im Frühstadium diagnostiziert werden und hat insgesamt eine bessere Prognose als das Ovarialkarzinom (Burd et al., 2003; Seifert et al., 2014; Tsikouras et al., 2016; Wuerthner et al., 2016). Da die Teilnahmequote der Frauen in Deutschland an der Vorsorgeuntersuchung weiter gering war wurde 2020 ein neues Präventionsprogramm mit Einladung der Frau zur Screeningteilnahme eingeführt. Hier wird der zytologische Abstrich alle drei Jahre mit einem HPV Test als prognostischer Marker eingesetzt und die Patientin zu einer weiterführenden kolposkopischen Abklärung eingeladen, wenn einer der Tests auffällig ist. Wenn die Zytologie und der HPV-Test negativ sind, erfolgt die nächste Untersuchung nach drei Jahren (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021).

Die Inzidenz des Endometriumkarzinom beträgt in Deutschland 11000 Neuerkrankungen. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu und der Erkrankungsgipfel liegt bei 75 - 79 Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI, 2017). Etwa 80 % der Endometriumkarzinome sind hormonabhängig, für diese ist langfristiger Östrogeneinfluss ein Risikofaktor. Eine frühe erste Regelblutung, späte Wechseljahre sowie Kinderlosigkeit erhöhen das Risiko (Allen et al., 2010; Beral et al., 2005; Chlebowski et al., 2015; Lacey et al., 2005). Auch Übergewicht und Bewegungsmangel spielen eine Rolle (Ali et al., 2013; Dossus et al., 2011; Njoku et al., 2020; Raglan et al., 2019). Die atypische vaginale Blutung gilt als Leitsymptom und tritt bereits im Frühstadium der Erkrankung auf. Dies ermöglicht eine frühzeitige Diagnose (etwa 70 % der Fälle werden im Stadium I diagnostiziert) und



Behandlung, was wiederum die Sterberate bei dieser Krankheit senkt (Amant et al., 2005; Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI, 2017).

Das Vaginalkarzinom ist im Vergleich zu den anderen malignen gynäkologischen Erkrankungen die seltenste mit ungefähr 500 Neuerkrankungen im Jahr. Das Vulvakarzinom zeigt eine Inzidenz von ungefähr 3000 Neuerkrankungen (Schweiger et al., 2019). Die Mehrheit aller Vaginal- und Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (>95 %), Adenokarzinome der Vagina sind mit < 5 % und die der Vulva mit < 1 % deutlich seltener (Lilic et al., 2010; Schweiger et al., 2019). Das mediane Erkrankungsalter der betroffenen Frauen ist mit 73 Jahren rund vier Jahre höher als beim Endometrium- und Ovarialkarzinom und 20 Jahre höher als beim Zervixkarzinom (Zentrum für Krebsregisterdaten-RKI). Eine HPV-Infektion ist einer der wichtigsten Risikofaktoren, bis zu 74 % aller Plattenepithelkarzinome der Vagina sind HPV-assoziiert (Alemany et al., 2014; Sinno et al., 2014). 3-5 % der Patientinnen mit einer Lichen Sclerosus entwickeln ein Vulvakarzinom, hierzu besteht auch ein Risiko für die Entstehung eines Vaginalkarzinoms (Halonen et al., 2017; Lee et al., 2015). Trotz früher Symptomatik hat das Vaginalkarzinom eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 63 % im FIGO Stadium I und 20 % im FIGO Stadium IV (Ries et al., 2001). Im Vergleich dazu ist das Vulvakarzinom mit einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % verbunden (Schweiger et al., 2019).

### **1.5 Operative Therapie beim Zervix-, Endometrium-, Vulva- und Vaginalkarzinom**

Das Staging bei Zervixkarzinom erfolgt, anders als beim Ovarialkarzinom, durch eine histologische Untersuchung nach Probeentnahme der Zervix und anderem extrazervikalen befallenen Gewebe, der CT und MRT Untersuchung sowie in fortgeschrittenen Fällen der Narkoseuntersuchung mit Zystoskopie und Rektoskopie. Ein Lymphknotenbefall wird histologisch intraoperativ nach (laparoskopischer) Entnahme festgestellt (Tsikouras et al., 2016; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Die klassische Operationstechnik bei gegebener Operabilität und ohne befallenen Lymphknoten ist leitliniengemäß die radikale Hysterektomie. Die Radikalität und Ausdehnung des Eingriffs wird stadiunabhängig nach der Klassifikation nach Piver

et al. Bestimmt. Folgendes basiert auf den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, AWMF (2021) für das Zervixkarzinom:

Piver I bezeichnet die extrafaziale Hysterektomie (hier keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren). Bei Piver II handelt es sich lediglich um eine extrafaziale Hysterektomie mit Absetzung der A. uterina und Abtrennung der Ligg. Uretosacralia und cardinalia auf halben Weg zum Kreuzbein oder zur Beckenwand. Die Ureteren werden präpariert, jedoch nicht aus dem Lig. Pubovesicale herausgelöst. Bei Piver III, früher auch Operation nach Wertheim-Meigs genannt, wird die A. uterina an ihrem Ursprung aus der A. iliaca interna abgesetzt, die Ligg. Uretosacralia und cardinalia werden hier an ihren Ursprüngen abgesetzt. Das obere Drittel der Vagina wird entfernt, die Ureteren werden bis zur Einmündung in die Harnblase präpariert. Piver IV bezeichnet die erweiterte radikale Hysterektomie; zusätzlich zu den Schritten der Piver III werden hier die Ureteren komplett aus der Lig. Pubovesicale herausgelöst und  $\frac{3}{4}$  der oberen Vagina entfernt. Unter Umständen ist die Mitnahme von Teilen der Blase und des distalen Ureters (mit Ureterneuimplantation) vorgesehen. Bei Frühstadium mit Lymphgefäßinvasion und bis zu einer auf die Zervix beschränkten Tumorgroße bis 2cm ist eine Sentinellymphonodektomie bds. indiziert. Bei tumorbehafteten Sentinellymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen ist die (diagnostische) paraaortale Lymphonodektomie als operatives Staging empfohlen. Dies bedingt dann auch den Verzicht auf die radikale Hysterektomie mit einer Therapieänderung zur primären Radiochemotherapie des Beckens und nach Tumorausdehnung auch der paraaortalen Region.

Bei diesen Techniken muss auch über den Zugangsweg (laparoskopisch, roboterassistiert, abdominal, vaginal) entschieden werden. Die Überlegenheit des roboterassistierten Verfahrens und der konventionellen Laparoskopie gegenüber der Laparotomie bei Gebärmuttereingriffen wird immer noch intensiv untersucht. Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, des intraoperativ verabreichten Volumens, der Häufigkeit von postoperativen Komplikationen und der Menge an postoperative Bluttransfusionen wäre das roboterassistierte Verfahren im Vergleich zur Laparotomie beim Zervixkarzinom vorteilhaft (Jin et al., 2019; Liu et al., 2017; Wang et al., 2015).

Studien haben aber gezeigt, dass ein offenes Vorgehen zur radikalen Hysterektomie der Laparoskopie überlegen ist, vor allem im Frühstadium. In einer großen multizentrischen Phase-III Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer LACC-Trial), publiziert im Jahr 2018, wurden 631 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO Ia1 bis FIGO Ib1 entweder in den Arm einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie (inklusive roboterassistiert) oder einer abdominalen offenen radikalen Hysterektomie randomisiert. Die Zielgrößen waren das krankheitsfreie Überleben nach 4,5 Jahren, die nicht-Unterlegenheit der minimalinvasiven Gruppe sowie die Rezidivrate und das Gesamtüberleben nach drei Jahren. Es konnte keine nicht-Unterlegenheit der mikrochirurgischen vs. Offenen Verfahren bezüglich des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden. Hinsichtlich des Gesamtüberleben nach drei Jahren war die offene Hysterektomie der laparoskopischen Hysterektomie ebenso signifikant überlegen (Ramirez et al., 2018). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen weitere große Kohortenstudien, wo das Gesamtüberleben der Patientinnen im FIGO Ia1-b2 nach laparoskopischem Vorgehen im Vergleich zum offenen Verfahren deutlich niedriger war (Melamed et al., 2018; Cusimano et al., 2019). Der generelle Einsatz minimalinvasiver Techniken ist nicht empfehlenswert, weswegen die Leitliniengruppe derzeit empfiehlt, die Patientinnen mit einem Zervixkarzinom <FIGO Iib über die Datenlage zu informieren und eine offene abdominale radikale Hysterektomie zu bevorzugen (Hillemanns et al., 2019). Die Wahl des Vorgehens sollte individuell nach Krankheitsstadium bestimmt werden.

Ebenso ist beim Endometriumkarzinom die Grundlage der operativen Therapie eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektirpation. Eine Sentinellymphonodektomie kann durchgeführt werden. Alle suspekten oder palpatorisch und makroskopisch vergrößerten Lymphknoten sollen entfernt werden (Concin et al., 2020;. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021). Die konventionelle Laparoskopie ist das Standardverfahren für die Hysterektomie und beidseitige Adnexektirpation im klinischen Stadium I (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021; Galaal et al., 2012). Ein roboterassistiertes Vorgehen kann ebenso eingesetzt werden. Laut Studien erzielen roboterunterstützte laparoskopische Verfahren vergleichbar gute Ergebnisse wie nicht roboterassistierte Laparoskopie in den peri- und postoperativen Phasen (Chan et al., 2015; Wright et al., 2012). Es stellte sich in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014

heraus, dass die Komplikationsrate, stationäre Aufenthaltsdauer, der Blutverlust und die Transfusionshäufigkeit im Vergleich zur Laparotomie signifikant niedriger waren. Im Vergleich zur nicht assistierten Laparoskopie waren die Komplikationsrate, der Blutverlust und die Konversionsrate für die roboterassistierte Operation signifikant niedriger (Ran et al., 2014). Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom hat sich gezeigt, dass eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit ein längeres Gesamtüberleben (OS) mit sich bringt (Barlin et al., 2010; Brooks et al., 2019; Tanner et al., 2011). Bei fortgeschrittenen Stadien, insbesondere bei Peritonealkarzinose, ist die Laparotomie das Verfahren der Wahl.

Beim Vulvakarzinom ist die operative Entfernung der befallenen Region die Therapie der Wahl. Das Ausmaß der Operation hängt vom Krankheitsstadium ab: Tumore, die höchstens einen Millimeter weit in die Tiefe gewachsen sind, sollten mit einem Sicherheitsabstand von mindestens drei Millimeter entfernt werden. In späteren Stadien bis zu 4 cm Größe soll eine Sentinellymphonodektomie durchgeführt werden, bei größeren Tumoren die systematischen inguinofemorale, gegebenenfalls die pelvine Lymphonodektomie. Der Tumor soll komplett entfernt werden, bei großen Tumoren kann eine Hemivulvektomie oder eine komplette Vulvektomie mit platischer Rekonstruktion notwendig werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG S2k-Leitlinie, 2016).

Die Mehrheit der Vaginalkarzinome wird radio(chemo)therapiert (Gadducci et al., 2015; Luo et al., 2008; Stock et al., 1995). Die aktuelle Datenlage zur operativen Behandlung des Vaginalkarzinoms ist unbefriedigend. Für die Entscheidung der operativen Intervention spielt der Ort des Tumorbefalls sowie das Krankheitsstadium eine Rolle (Houghton et al., 1982). Das Spektrum der Operation reicht von der lokalen Exzision über die partielle und totale Kolpektomie (Entfernung der Scheidenwand) bis zur vorderen und/oder hinteren Exenteration (Entfernung der Harnblase und Harnröhre oder des Perineums, Anus und Rektum) (Tjalma et al., 2001). Aufgrund der ausgedehnten lymphatischen Anastomosen der Vagina ist eine sichere Zuordnung zwischen Tumorsitz und Lymphabflussrichtung nicht sicher möglich. Die operative Therapie in Hinsicht auf den Lymphabfluss erfolgt in der Praxis analog zum Vorgehen beim Zervixkarzinom (bei

Befall der oberen Hälfte der Vagina) oder Vulvakarzinom (bei Befall der unteren Hälfte der Vagina) (Höckel et al., 2012; Kurman und Robert; 2014; Rubin et al., 1985).

### **1.6 Präoperative Darmvorbereitung**

Nach der Einführung von Anästhetika und Antiseptika konnten Chirurgen Ende des 19. Jahrhunderts komplexe Eingriffe in der Bauchfellhöhle durchführen (Robinson et al., 2012). Durch diese Art von Operation stieg aber die Rate an postoperativen Infektionen an. Der Grund dafür war die Mangel an Antibiotika und die Kontamination vom Operationsfeld durch den Darminhalt (Nichols et al., 1973).

Ärzte versorgten ihre Patienten präoperativ mit besonderen Diäten und Laxativen, um den Darm vor der Operation entleeren zu können. Dadurch kam es zu weniger postoperativen Komplikationen wie z.B. Anastomoseninsuffizienzen oder Wundinfektionen (Rosenberg et al., 1971). Die Begründung dafür war, dass die Darmspülung die Menge an Kot und somit auch die intraluminale Bakterienkolonisation reduziere (Fanning et al., 2011). Patienten wurden jahrzehntelang vor Operationen mit großen Mengen hypertoner Lösung vorbereitet, um den Darm von Fäzes befreien und die Bakterienlast verringern zu können (Hayashi et al., 2009).

Mit Einsatz der ersten Antibiotika im medizinischen Alltag wurde die Kombination aus der mechanischen Darmreinigung und der perioperativen Gabe eines systemisch verabreichten Antibiotikums zum Standard vor elektiver Bauchchirurgie (Hayashi et al., 2009; Zmora et al., 2003). Durch die Kombination aus oralen Antibiotika und mechanischer Darmspülung konnten die postoperativen Infektionsraten signifikant gesenkt werden (Midura et al., 2018).

Es gibt eine Vielzahl an Abführmitteln, die für die präoperative Darmspülung geeignet sind. Man unterscheidet zwischen Polyethylenglycollösungen (PEG-Lösungen) und salinischen Mitteln wie Natriumphosphat oder Magnesiumcitrat (Beck et al., 1986). Das Trinken dieser Substanzen führt zur osmotischen Diarrhoe und befreit den Darm von Stuhlmassen. PEG-Lösungen werden in Wasser aufgelöst und getrunken. Sie wirken als osmotisches Laxanz, indem sie Wasser binden (Michael et al., 1985). Dafür ist das

Trinken von relativ großen Flüssigkeitsmengen erforderlich. Oft wird über Nebenwirkungen wie unangenehmer Geschmack, Übelkeit und Erbrechen berichtet (Bucher et al., 2005). Patienten, die die Lösung nicht trinken können, werden mit einer nasogastralen Sonde versorgt, was offensichtlich die Patienten beeinträchtigt und mit Aspirationsgefahr einhergeht (de Graaf et al., 2006; Sigmon et al., 2021). Natriumphosphat ist zwar einfacher zu trinken, kann aber zu Elektrolytentgleisungen wie Störungen im Natrium-, Kalium-, Calcium- und Phosphatgehalt führen (Pineda et al., 2008). Das Prinzip der Wirkung liegt darin, dass das Salz die Darmwand nicht durchdringen kann und somit im Darmlumen verbleibt. Dort wird ein osmotischer Gradient aufgebaut, der dazu führt, dass Wasser ins Darmlumen gezogen wird. Dadurch kommt es zur wässrigen Diarrhoe (Cohen et al., 1994).

In den letzten Jahren wurde der Nutzen der mechanischen Darmvorbereitung in zahlreichen klinischen Studien in Frage gestellt. Aus histologischer Sicht verursacht die mechanische Darmsanierung morphologische Änderungen im Darm (Vanner et al., 1990; Zwas et al., 1996). So wurde nachgewiesen, dass die mechanische Darmvorbereitung mit einem Verlust von Schleimhaut und Epithelzellen sowie inflammatorischen Änderungen einhergeht (Bucher et al., 2006). Darüber hinaus wurde in zahlreichen Metaanalysen aus der kolorektalen Chirurgie gezeigt, dass die alleinige mechanische Darmvorbereitung präoperativ keinen signifikanten Vorteil in Hinsicht auf postoperative Komplikationsraten bietet (Güenaga et al., 2011; Pineda et al., 2008; Rollins et al. 2018; Zhu et al., 2009). Das Antibiotikum hat einen größeren Einfluss auf die Keimbesiedlung im Darm und geht somit mit geringerem Risiko für Wundinfektionen einher (Garfinkle et al., 2017; Midura et al., 2018). Die alleinige Anwendung von mechanischer Darmvorbereitung reduziert weder die Anastomoseninsuffizienzen, noch die Infektionsrate, die Verweildauer oder die Mortalität (Klinger et al., 2019; Koller et al., 2018; Rollins et al., 2018). Außerdem kann es durch die Diarrhoen zu Elektrolytverschiebungen durch Natrium- und Kaliumverluste kommen, was zur Muskelschwäche und Darmatonie führen kann (Sanders et al., 2001). Es wird betont, dass auf die routinemäßige Anwendung von alleiniger mechanischer Darmspülung im klinischen Alltag verzichtet werden sollte (Cao et al., 2011; Dahabreh und Steele et al., 2015; Koller et al., 2018; Pineda et al., 2008).

## 1.7 Enhanced Recovery After Surgery ERAS®

Zu den häufigsten Herausforderungen im klinischen Alltag gehört die schnelle und komplikationslose Erholung nach großen Operationen. Bei jeder Operation wird in den hormonellen, metabolischen, immunologischen und neurologischen Status des Patienten eingegriffen, wobei der Körper eine gewisse Reaktion auf diesen chirurgischen Stress zeigt. Das kennzeichnet sich durch eine reduzierte funktionale Kapazität, die die postoperative Erholungsphase erheblich beeinflusst (Minella et al., 2017).

Für Ärzte ist es wichtig, das postoperative funktionale Outcome möglichst zu verbessern und die Heilungsphase zu beschleunigen. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®), ein empirisch mit einzelnen Interventionen zusammengestelltes Behandlungskonzept, wurde zu diesem Zweck entwickelt und wird regelmäßig prospektiv evaluiert (Ljungqvist et al., 2017).

ERAS® ist inzwischen das führende multimodale Behandlungskonzept für Patienten, die eine große Operation erfahren (Thanh et al., 2020). Das Ziel hierbei ist, die postoperative Erholung durch prä-, peri- und postoperativ eingesetzte Maßnahmen zu verbessern und zu beschleunigen. Diese bestehen u.a. aus der Vermeidung langwirkender Opiode, einer Flüssigkeitsgabe (Glucosedrink) bis 2 Stunden vor der Operation, der fehlenden Darmspülung präoperativ, Vermeidung von Drainagen und Magensonden und einer frühen Mobilisation und Ernährung (Gustaffson et al., 2012). Dazu gehört die ausführliche Aufklärung des Patienten über den Eingriff aber auch über das Programm und die Notwendigkeit dessen Kooperation (Gustaffson et al., 2011).

Eine Metaanalyse zeigt, dass ERAS®-Programme den Patienten ermöglichen, sich schneller nach dem Eingriff zu erholen. Dies reduziert insgesamt die Verweildauer im Krankenhaus um 30% oder mehr als 2 Tage nach großen chirurgischen Baueingriffen. Trotz früherer Entlassung aus dem Krankenhaus sind die Wiederaufnahmen nicht gestiegen (Greco et. al 2014). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass postoperative unerwünschte Ereignisse um 40% reduziert werden konnten, insbesondere nicht-kardiale Komplikationen wie zum Beispiel pulmonale oder kardiovaskuläre Probleme (Greco et. al 2014).

Die ERAS<sup>®</sup> Society entwickelt evidenzbasierte Protokolle für die multimodale Patientenversorgung, die zur Verbesserung der postoperativen Erholung der Patienten dienen. Darüber hinaus dient der ERAS<sup>®</sup>-Behandlungspfad als Orientierungshilfe für die an der perioperativen Behandlung beteiligten Personen und soll dadurch ein integriertes Zusammenarbeiten ermöglichen (Cavallaro et al., 2019).

### **1.7.1 Darmvorbereitung nach dem ERAS<sup>®</sup>-Konzept**

Das Weglassen der orthograden Darmlavage sowie ein rascher postoperativer Kostaufbau sind einige Maßnahmen aus dem ERAS<sup>®</sup>-Behandlungskonzept, die die Darmtätigkeit des Patienten fördern (Nelson et al., 2019).

Eine frühestmögliche orale Nahrungszufuhr ist Voraussetzung für eine rasche Normalisierung der Darmpassage, die einer prolongierten Darmatonie entgegengewirkt und gleichzeitig die Toleranz gegenüber fester Kost beschleunigt (Bisgaard und Kehlet, 2002; Minig et al., 2009). Eine frühzeitige Mobilisierung des Patienten nach der Operation verhindert ebenfalls eine Darmatonie sowie Komplikationen wie einen postoperativen Ileus oder Anastomoseninsuffizienzen (Anderson et al., 2003; Khoo et al., 2007).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Verzicht auf den Einsatz von systemischen Opioiden als Anästhesieverfahren. Es ist mittlerweile gut bekannt, dass Opiode eine Verlangsamung der Magenentleerung sowie eine Verminderung der Darmperistaltik bewirken (Akbarali und Dewey, 2017; Müller-Lissner et al., 2017). Dies kommt durch die agonistische Wirkung an den  $\mu$ -Rezeptoren zustande und kann eine Darmatonie und folglich eine prolongierte Obstipation aufrechterhalten. Der Einsatz einer Periduralanästhesie statt systemischer Opiode dient dem schnelleren Wiedererlangen der Darmpassage, das am ersten Flatus gemessen wird, sowie einer Verminderung von morphinassoziierter Übelkeit und Erbrechen (Kuo et al., 2006; Meyer et al., 2018).



### **1.7.2 ERAS® in der Gynäkologie**

Die ERAS® Gynäkologie/Onkologie Richtlinien wurden auf der Basis von starker Evidenz erstmals in Februar 2016 publiziert, mit der Absicht, die bestmögliche perioperative Pflege für gynäkologische/onkologische Operationen zu schaffen.

2019 wurden die Richtlinien für Gynäkologie/Onkologie aktualisiert. Im Folgenden werden ein paar Elemente aus den ERAS® Leitlinien für Gynäkologie zusammengefasst, die wir in unserer Studie auch eingesetzt haben.

#### **1.7.2.1 perioperative Maßnahmen**

Die präoperative Aufklärung und Beratung der Patientin wird in den ERAS® Leitlinien stark empfohlen, um die Patientin über den Eingriff möglichst ausführlich informieren und sie psychisch vorbereiten oder die Angst vor der Operation reduzieren zu können (Nelson et al., 2019). Studien haben gezeigt, dass gynäkologische Patientinnen sich besser auf den Eingriff einstellen und weniger psychische Belastung erleiden, wenn sie vorher über die Operation genau aufgeklärt wurden (Booth et al., 2005; Mattsson et al., 2018; Stewart et al., 2000).

Im Rahmen der ERAS® Leitlinien für Gynäkologie wird von der routinemäßigen präoperativen Darmvorbereitung vor minimalinvasiven Eingriffen und vor offenen Laparotomien abgeraten (Nelson et al., 2019). Aufgrund des Datenmangels in der Gynäkologie wurden hierfür Daten aus der kolorektalen Literatur extrapoliert. Laut Studien aus der kolorektalen Literatur reduziert die alleinige mechanische Darmvorbereitung die postoperative Morbidität nicht und kann daher weggelassen werden (Cao et al., 2012; Dahabreh und Steele et al., 2015; Pineda et al., 2008; Slim et al., 2009). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass der Verzicht auf eine mechanische Darmspülung vor großen gynäkologischen Operationen die Rate an postoperativen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen nicht erhöht (Kalogera et al., 2013; Kalogera et al., 2017). Eine weitere Maßnahme, die die Darmfunktion und die schnelle Erholung unterstützen soll, ist das präoperative kohlenhydratreiche Fasten (Smith et al., 2014). Bis 6 Stunden vor der Operation sollte die Patientin leichte Kost und bis 2 Stunden präoperativ klare

Flüssigkeiten inklusive kohlenhydratreicher Getränke zu sich nehmen (Bilku et al., 2014, Kaska et al., 2010; Mathur et al., 2010).

Darüber hinaus sollen die Patientinnen eine Thromboembolieprophylaxe erhalten, bestehend aus Strümpfen und niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin oder direkten oralen Antikoagulantien, welche schon präoperativ initiiert werden sollte, um das Risiko an einer postoperativen Thrombembolie zu reduzieren (Gould et al., 2012; Key et al., 2020).

Die kurzzeitige Verwendung von Dauerkathetern, Magensonden und Drainagen soll die Rate an postoperativen Komplikationen wie Wundinfektionen und respiratorischen Infektionen reduzieren (Nelson et al., 2007; Rau et al., 2011; Vinay et al., 2015).

#### **1.7.2.2 postoperative Maßnahmen**

Um postoperative Wundinfektionen vorbeugen zu können, werden sogenannte „Surgical Site Infection Reduction Bundles“ eingesetzt. Diese Sammlung beinhaltet eine angemessene antibiotische Prophylaxe aus Cephalosporinen erster Generation, eine präoperative Hautdesinfektion mit chlorhexidin-basierter antimikrobieller Seife, die Erhaltung von perioperativer Normothermie, die Vermeidung von Drainagen sowie die kontinuierliche Überwachung von Glukosewerten, um eine mögliche perioperative Hypoglykämie rechtzeitig zu behandeln (Johnson et al., 2016; Lippitt et al., 2017; Novetsky et al., 2014; Taylor et al., 2017).

Die Gabe von Opioiden soll vermieden werden, um die postoperative Übelkeit und körperliche Stressantwort zu minimieren (Sneyd et al., 1998; Tramér et al., 1999). Stattdessen soll eine multimodale Analgesie mit Analgetika mit verschiedenen Mechanismen bevorzugt werden, wie zum Beispiel eine Kombination aus Paracetamol, Gabapentin und nicht steroidal Antiphlogistika (Long et al., 2018; Meyer et al., 2018; Miralpeix et al., 2016).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die reguläre Diät innerhalb 24 Stunden nach dem Eingriff. Ein frühzeitiger Kostaufbau führt zu einer früheren Wiederaufnahme der Darmtätigkeit

sowie einer kürzeren Verweildauer und weniger postoperativen Komplikationen (Minig et al., 2009; Wischmeyer et al., 2018).

Ebenso wird auf das postoperative Kaugummikauen großen Wert gelegt. Mittlerweile ist allgemein bekannt, dass das Kauen das gastrointestinale System aktiviert und somit zu einer Ausschüttung der gastrointestinalen Hormone führt (de Leede et al., 2018). Durch die Darmanregung werden die Zeit bis zur ersten Defäkation, zu den ersten intestinalen Geräuschen und Bewegungen und die gesamte Verweildauer im Krankenhaus vermindert (Ertas et al., 2013; Nanthiphatthanachai et al., 2020). Dies reduziert auch das Auftreten von postoperativen Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen und postoperativer Ileus (Xu et al., 2018).

Trotz schwacher Evidenz wird empfohlen, dass die Patientinnen vor ihrer Entlassung ausführliche Informationen über den Eingriff und den postoperativen Verlauf bekommen. Nach ausreichender Aufklärung der Patientinnen ist ein erfolgreiches Selbstmanagement der Genesung zu Hause möglich (Coleman et al., 2013; Jones et al., 2017). Das könnte ungeplante Arztbesuche unmittelbar nach der Entlassung sowie eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus reduzieren (Dawes et al., 2014).

Schließlich ist es wichtig, die Protokolladhärenz unter den multidisziplinären Kollegen durchgehend zu beurteilen. Wenn die Compliance zum ERAS®-Behandlungspfad gut untersucht wird, kann man die Auswirkung von einzelnen ERAS®-Elementen auf den Outcome besser identifizieren (Bisch et al., 2018; Berian et al., 2019).

### **1.8 Bonner Aptatation des ERAS®-Protokolls**

Unsere Studie war eine prospektive Beobachtungsstudie aus 58 Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen, die sich zwischen April 2019 und März 2020 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn einer Tumorstaging- oder Tumordebulking-Operation oder einer anderen großen gynäkologischen Operation unterziehen mussten. Ein an ERAS® angelegter Form des ERAS®-Behandlungspfad wurde als perioperatives Management modifiziert umgesetzt, um signifikante Ergebnisse im perioperativen Management zu untersuchen. Das Ziel der Studie war es, den postoperativen Outcome

bei unseren Patientinnen zu beurteilen sowie sie mit den nach traditionellen perioperativen Maßnahmen behandelten gynäkologischen Patientinnen zu vergleichen. Die interdisziplinäre Umsetzung des angepassten Protokolls war schwierig und nicht immer vollständig durchführbar.

Vor der Durchführung der klinischen Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ein Ethikvotum erlangt.

Alle an der Studie teilnehmenden Patientinnen wurden mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung aufgeklärt. Die Patientinnen haben sich dazu bereiterklärt, dass ihre Daten zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden. Hierzu haben sie eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

Für die statistische Analyse im Anschluss wurden einerseits alle 58 Patientinnen berücksichtigt, andererseits wurde eine separate Gruppe aus Patientinnen mit nur Ovarialkarzinom gebildet. Die Gruppe bestand aus 36 Patientinnen, die insgesamt ein homogenes Kollektiv mit vergleichbaren Eigenschaften bildeten, welches sich für eine gut auswertbare statistische Analyse eignete.

Von den Patientinnen wurden Name, Vorname, Geburtsdatum/Alter, Körpergröße, Körpergewicht sowie Staging nach der FIGO Klassifikation erfasst. Auch Voroperationen und folgende Komorbiditäten wurden dokumentiert:

- Arterielle Hypertonie,
- Adipositas
- Diabetes Mellitus,
- arterielle und venöse Gefäßerkrankungen,
- Herz- und Lungenerkrankungen,
- Nierenfunktionsstörungen,
- gastrointestinale, hämatologische, neurologische sowie psychische Vorerkrankungen,

- Zustand nach Chemotherapie
- Autoimmunerkrankungen und
- Fettstoffwechselstörungen

Nach dem Eingriff wurden Operationsmethoden und -zeiten, intraoperative Volumensätze, Art und Anzahl der Drainagen und die Harnableitung erfasst sowie wohin die Patienten postoperativ verlegt wurden. Des Weiteren wurden Zeitpunkt des ersten Stuhlganges, Art und Zeitpunkt der ersten oralen Nahrungsaufnahme, Zeitpunkt der Drainage- und Magensondenentfernung sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes festgehalten.

Folgende postoperative Komplikationen wurden aufgezeichnet:

- postoperative Infektionen mit Fieber wie HWI,
- Ileus oder Subileus,
- Anastomoseninsuffizienzen und Harnfistel,
- Pleuraerguss,
- Wundheilungsstörungen,
- Nachblutungen,
- postoperative arterielle Hypertonie
- Lymphozele,
- neurologische, psychische und arterielle Komplikationen
- 

Der typische Verlauf und die Umsetzung des Protokolls waren folgendermaßen:

Am Tag vor der geplanten Operation wurde in einem ausführlichen Gespräch mit der Patientin die Anamnese erhoben. Eine klinische Untersuchung inklusive Entnahme einer Blutprobe und eine Aufklärung über den geplanten Eingriff und die bestehenden Risiken fanden statt.

Die Patientin durfte feste Nahrung bis 6 Stunden, sowie klare Flüssigkeiten bis 2 Stunden vor der Operation zu sich nehmen. Dazu wurde täglich Fresubindrinks (ein Glucosedrink)

als sogenanntes „carbonhydrate loading“ angeboten, um eine prä- und intraoperative Hypoglykämie vermeiden und den Metabolismus konditionieren zu können.

Am Operationstag wurde die Patientin ausschließlich mit einem Klyisma vorbereitet. Eine perioperative antibiotische Prophylaxe wurde verabreicht (Ampicillin-Sulbactam 3 g/ Cefuroxim 1,5 g oder Cefuroxim 1,5 g mit Metronidazol 500 mg, bei Penicillinallergie Clindamycin 900 mg mit Metronidazol 500 mg). Zum Aspirationsschutz wurde eine Magensonde gelegt. Den Operateur wurde im Anschluss an den Eingriff darum gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, in dem er die Fragen nach der Zugänglichkeit des Operationsgebiets, der Mobilisierbarkeit des Darms und zu dem Flüssigkeitsaustritt in das Operationsgebiet beantwortet und jeweils als „gut“, „eher gut“, „mittel“, „eher schlecht“ oder „schlecht“ beurteilt. Zudem wurde angegeben, ob ein Rest des Tumors nach dem Eingriff verbleiben musste. Der Fragebogen soll einen Überblick über den Eindruck des Operateurs zur Qualität der Operation geben.

Im Anschluss an die Operation wurde die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin initiiert. Auf Station wurden der Patientin Thrombosestrümpfe angezogen, um die Thromboseprophylaxe zu vervollständigen. Sobald die Patientin wach war, durfte sie klare Flüssigkeiten trinken und weiche Kost essen. Die postoperative Analgesie erfolgte soweit möglich per Periduralkatheter und/oder mittels orale nicht-steroidale Antirheumatika (Ibuprofen 600 oder 800 mg, Metamizol 5 g/ 24 h bzw. 40 Tropfen 4 g, Paracetamol 500 - 1000 mg). Täglich wurde der Patientin Blut abgenommen.

Am ersten postoperativen Tag sollten die Magensonde sowie der Blasenkatheter entfernt werden. Ab diesem Zeitpunkt wurde schrittweise begonnen, der Patientin feste Nahrung zu verabreichen. Außerdem wurden die Patientinnen dazu ermutigt, sich frühestmöglich zu bewegen, um den Darm anzuregen. Physiotherapie wurde bis zur selbständigen Mobilisation zweimal täglich angeboten. Zur Ileusprophylaxe wurde der Patientin empfohlen, viermal am Tag für zehn Minuten Kaugummi zu kauen.

Ab dem zweiten postoperativen Tag wurden bei Bedarf u.a. Bisacodyl-Tabletten als Abführmaßnahme angeboten, die Easy-Flow Drainagen konnten soweit möglich nach

Rücksprache mit dem Operateur ebenfalls ab dem zweiten postoperativen Tag entfernt werden.

Der Periduralkatheter war spätestens am dritten postoperativen Tag zu entfernen. Ab dem vierten postoperativen Tag war eine selbstständige Mobilisation zu erwarten.

Die perioperativ verabreichte Antibiose war ab dem fünften postoperativen Tag abzusetzen, zu diesem Zeitpunkt durften die Patientinnen auch Wunschkost genießen.

Am Tag der Entlassung fand erneut eine klinische Abschlussuntersuchung inklusive Blutentnahme und ein Entlassungsgespräch statt.

In Tabelle 2 sind die Maßnahmen aus dem umgesetzten Protokoll zusammengefasst.

Tab. 2: Überblick des umgesetzten Protokolls nach (postoperativen) Tagen

	OP Tag	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Ernährung	OP Chirurgie I + Fresubindrink	OP Chirurgie II + Fresubindrink	OP Chirurgie II + Fresubindrink	OP Chirurgie II + Fresubindrink	OP Chirurgie III
Infusionstherapie	30ml/kg KG/24h Anpassung der Infusionsmenge nach Bedarf und Ausscheidung	30ml/kg KG/24h Anpassung der Infusionsmenge nach Bedarf und Ausscheidung	30ml/kg KG/24h Anpassung der Infusionsmenge nach Bedarf und Ausscheidung	Infusionen absetzen prüfen	Keine planmäßig
Analgesie	PCA, Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol b.B.	PCA, Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol b.B.	PCA, Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol b.B.	PCA ex prüfen, Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol (ggf.) Oxycodon 10 mg akut b.B. (bei PCA ex)	Ibuprofen, Metamizol, Paracetamol (ggf.) Oxycodon 10 mg akut b.B. (bei PCA ex)
Abführmaßnahmen	Darmvorbereitung mit Klysma um 6 Uhr	4 x tgl. zuckerfreien Kaugummi kauen für mind. 10 min	2 Tbl. Bisacodyl, 4 x tgl. zuckerfreien Kaugummi kauen für mind. 10 min	4 x tgl. zuckerfreien Kaugummi kauen für mind. 10 min	4 x tgl. zuckerfreien Kaugummi kauen für mind. 10 min
Mobilisierung	Ggf. im Sessel für mind. 30 min	Auf Stationsebene Physiotherapie 2xtgl.	Auf Stationsebene Physiotherapie 2xtgl.	Auf Stationsebene Physiotherapie 2xtgl., selbständig	Selbständig Mobilisation
Antibiose	PAP: Ampicillin-Sulbactam 3g/ Cefuroxim 1,5g/ Cefuroxim 1,5g mit Metronidazol 500mg  bei Penicillinallergie Clindamycin 900mg mit Metronidazol 500mg	(nach Anordnung)  Ampicillin-Sulbactam 3g/ Cefuroxim 1,5g/ Cefuroxim 1,5g mit Metronidazol 500mg	(nach Anordnung)  Ampicillin-Sulbactam 3g/ Cefuroxim 1,5g/ Cefuroxim 1,5g mit Metronidazol 500mg	(nach Anordnung)  Ampicillin-Sulbactam 3g/ Cefuroxim 1,5g/ Cefuroxim 1,5g mit Metronidazol 500mg	Nach Anordnung
Drainagen	Magensonde und DK	Magensonde ex, DK ex	Ggf. EF ex	Ggf. EF ex	



### 1.9 Fragestellung der Dissertation

Bis 2018 wurde an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn vor den Eingriffen Tumordebulking und Tumorstaging bei Ovarialkarzinom aber auch vor anderen großen Eingriffen eine mechanische Darmvorbereitung mit einer Spüllösung über zwei Tage vorgenommen. Diese präoperative Darmreinigung bietet den Patienten laut aktueller Studien keinen Vorteil. Die Daten stammen allerdings überwiegend aus der Kolorektalchirurgie. Bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen gibt es zu dieser Fragestellung noch weniger gut untersuchte Ergebnisse.

Die präoperative Darmvorbereitung in der Frauenklinik wurde dem ERAS®-Verfahren angepasst. In die vorliegende Arbeit wurden Daten von 58 Patientinnen, die sich einer großen gynäkologischen Operation unterziehen mussten, ausgewertet und mit Patientinnen aus der aktuellen Literatur verglichen, die nach dem früheren Ablauf behandelt wurden.

Folgende Aspekte sollten gezielt untersucht werden:

1. Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs nach Operation
2. Dauer des Krankenhausaufenthaltes
3. Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation
4. Vorkommen und Art der postoperativen Komplikationen wie z.B. Wundheilungsstörung, Anastomoseninsuffizienz, postoperativer Ileus
5. Umstellung des perioperativen Antibiotikums, der perioperativen Nahrungsaufnahme sowie der applizierten Magensonde
6. intraoperativ verabreichtes Volumen

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung**

In die vorliegende Arbeit wurden 58 Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen aufgenommen, die sich zwischen April 2019 und März 2020 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn einer Tumorstaging- oder Tumordebulking-Operation oder einer anderen großen gynäkologischen Operation unterziehen mussten.

Als Grundlage für die Erhebung der Patientendaten dienten neben der Anamnese, die Krankenakten, Pflegeprotokolle, Arztbriefe, Operationsberichte, Laborberichte, Narkoseprotokolle und das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) ORBIS.

### **2.2 Statistik**

Die Daten wurden mit dem Software Programm Microsoft Excel® erfasst. Die Zahlenwerte wurden mit dem Software Programm SPSS® Statistics 26.0 statistisch ausgewertet. Eine ausführliche deskriptive Statistik über die Patientengruppe sowie über die Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen und Interventionen wurden durchgeführt. Durch eine Poisson-Regression und eine Negativ-Binomial-Regression wurden Korrelationen zwischen der Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang sowie der Dauer bis zur Entlassung mit den umgesetzten Elementen aus dem Protokoll berechnet. Ein p-Wert  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die durchgeführten Analysen wurden anschließend von einem Statistikwissenschaftler vor Publikation auf mathematische Korrektheit überprüft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Das Patientinnenkollektiv

Das Patientinnenkollektiv bestand aus 58 Personen, die alle an gynäkologischen Krankheiten erkrankt waren (u.a. 62 % Ovarialkarzinom, 13,8 % Zervixkarzinom, 10,3 % Endometriumkarzinom). Der Mittelwert des Alters betrug ca. 58 Jahre, die jüngste Patientin war 25 und die älteste 82 Jahre alt. Im Mittel betrug die Verweildauer im Krankenhaus 13 Tage (Median = 11 Tage), allerdings ist eine Patientin aufgrund von postoperativen Komplikationen erst 98 Tage nach der Operation aus der Universitätsklinik Bonn entlassen worden, welche als „Ausreißer“ angesehen werden kann. Trotzdem wurde sie in die statistischen Auswertungen mitgezählt.

Trotz einer Verweildauer von über einer Woche betrug die mittlere postoperative Dauer auf Intensivstation knapp einen halben Tag. Die allgemeinen deskriptiven Informationen über die Patientinnen sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3:** Allgemeine deskriptive Statistik über die Patientengruppe im Hinblick auf Alter, Gewicht, Größe, BMI, Dauer auf Intensivstation und Entlassungstag

	Alter (y)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI	Intensivstation (d)	Entlassung (d)
Mittelwert	57,9	75,0	164,8	27,7	0,41	13
Standardabweichung	12,7	17,9	5,9	6,8	0,817	13,3
Minimum	25	45,0	151	17,8	0	4
Maximum	82	137,2	180	53,6	3	98
Median	60,5	73,5	165	28,8	0	11
Quartile	25	51,0	160	22,7	0	7
	50	60,5	165	26,3	0	11
	75	67,3	168,25	31,6	1	14

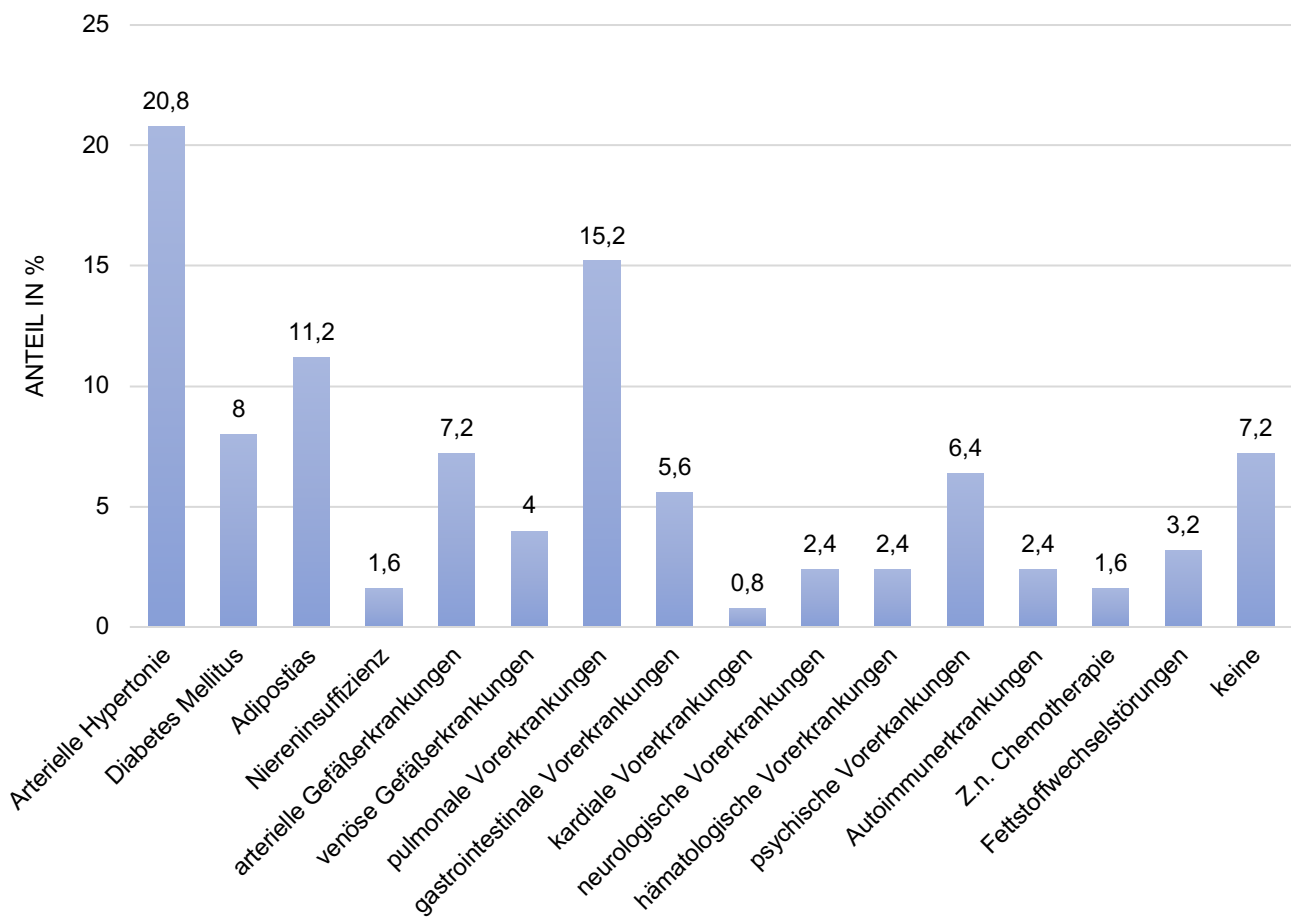
### 3.1.1 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Patientinnen wurden unter 15 Gruppen zusammengefasst und können aus der Abbildung 1 entnommen werden.

Das häufigste erfasste Risikofaktor war die arterielle Hypertonie, die 20,8 % der Komorbiditäten ausmachten, gefolgt von pulmonalen Vorerkrankungen mit 15,2 %, die das Asthma Bronchiale, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), einen bestehenden Pleuraerguss oder Lungenödem sowie den Nikotinabusus umfassten.

Unter den arteriellen Gefäßerkrankungen waren u.a. die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die Arteriosklerose, die koronare Herzkrankheit, Z.n. Myokardinfarkt (MI) sowie Aneurysmen und Stenosen zu verstehen. Dies machte 7,2 % aller Komorbiditäten aus. Varizen, die tiefe Venenthrombose (TVT) und die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) wurden unter venöse Vorerkrankungen eingeteilt und waren bei 4 % der erfassten Risikofaktoren zu sehen.

Gastrointestinale Vorerkrankungen wie die Refluxkrankheit und Gastritis wurden als 5,6 % der Komorbiditäten verzeichnet. 14 Patientinnen waren medizinisch gesehen übergewichtig, was auch den relativ hohen mittleren BMI von 27,7 erklärt.



**Abb.1:** Relative Häufigkeiten der Risikofaktoren bei Patientinnen

### 3.1.2 FIGO-Stadien

Mehr als 40 % der Patientinnen befanden sich nach FIGO Kriterien im Stadium I einer gynäkologischen Krankheit. Im Stadium II waren nur drei Patientinnen, unter denen zwei mit Ovarial- und eine mit Zervixkarzinom diagnostiziert wurden. 16 Patientinnen befanden sich im Stadium III, von denen litten 75 % unter Ovarialkarzinom, der Rest unter Endometriumkarzinom. Die beiden Patientinnen im FIGO Stadium IV waren ebenfalls an einem high-grade Ovarialkarzinom erkrankt.

In Tabelle 4 wurde die Häufigkeitsverteilung auf FIGO Stadien zusammengefasst.

**Tab. 4:** Häufigkeitsverteilung der Patientinnen auf FIGO Stadien

		Absolut (N)	Relativ (%)
FIGO Stadien	Rezidiv/andere	12	20.7
	I	25	43.1
	II	3	5.2
	III	16	27.6
	IV	2	3.4
	Total	58	100.0

### 3.2 Protokolladhärenz

Um die Adhärenz an das Protokoll messen zu können, mussten zunächst die Parameter aus dem Protokoll einzeln auf einen signifikanten Einfluss auf das Outcome untersucht werden. Alle Parameter wurden angeschaut und die folgenden waren am besten statistisch auswertbar: Antibiotikum-Einnahme, Dauer der Magensonden- und Periduralkathetereinsatz.

Die Patientinnen wurden in Gruppen eingeteilt, die kein Antibiotikum, das Antibiotikum entsprechend dem Protokoll oder mehr Antibiotikum (wiederum in Bezug auf das Protokoll) zu sich genommen haben. Bezüglich der Magensonde wurden sie entweder „nach Protokollanweisung“ oder „nicht nach Protokollanweisung“ gruppiert (Die Entfernung der Magensonde am ersten postoperativen Tag wurde als „nach Protokollanweisung“ eingestuft). Genauso wurden die Patientinnen in Hinsicht auf die Periduralkatheteranwendung differenziert: die Entfernung des PDK bis zum vierten postoperativen Tag wurde als „nach Protokollanweisung“ angesehen. Die Patientinnen, bei denen der PDK später entfernt wurde, wurden demnach unter „nicht nach Protokollanweisung“ eingeordnet.

Unter den Patientinnen, die im operativen Verlauf eine Magensonde erhielten (N= 35), wurde bei 57,1 % die Magensonde nach Protokoll entfernt. 15 aus 35 Patientinnen (42,9 %) hatten die Magensonde länger als einen Tag postoperativ. Dies überschreitet die in

den ERAS®-Richtlinien beschriebene Dauer. Aus Tabelle 5 kann die Häufigkeitsverteilung der Patientinnen mit Magensonde entnommen werden.

**Tab. 5:** Tabelle zur Veranschaulichung der Handhabung der Magensonde

		MS nach Protokoll		
		Nein	Ja	Total
MS vorhanden	Nein	23	0	23
	Ja	15	20	35
Total		38	20	58

Bei mehr als der Hälfte des Patientinnenkollektivs (51,7 %) wurde der Periduralkatheter dem Protokoll entsprechend entfernt, nämlich bis zum vierten postoperativen Tag. Zwei Patientinnen hatten nach der Operation keinen Periduralkatheter mehr gehabt und wurden auch zu dieser Gruppe gezählt. Die restlichen 28 Patientinnen (48,2 %) trugen den Periduralkatheter länger als im Protokoll empfohlen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Protokolladhärenz bezüglich der Periduralkatheteranwendung.

**Tab. 6:** Tabelle zur Veranschaulichung der Handhabung des Periduralkatheters

		PDK nach Protokoll		
		Nein	Ja	Total
PDK vorhanden	Nein	0	2	2
	Ja	28	28	56
Total		28	30	58

Die Anzahl an Patientinnen, die kein Antibiotikum erhielten, betrug 16 aus 58 Patientinnen (27,6 %). 18 Patientinnen (31 %) wurden das Antibiotikum entsprechend dem Protokoll verabreicht und 24 Patientinnen (41,4 %) nahmen zu viel Antibiotikum zu sich.

Tabelle 7 fasst die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patientinnen zusammen, die sich an das Protokoll in Hinsicht auf die Anwendung der Magensonde, des Periduralkatheters sowie auf die Antibiotikungabe gehalten haben.

**Tab. 7:** Überblick über die Protokolladhärenz

Parameter	Anzahl (N)	Relativ (%)
Magensonde	20	34,5
Periduralkatheter	30	57,1
Antibiotikum	18	31

### 3.3 Intraoperative Phase

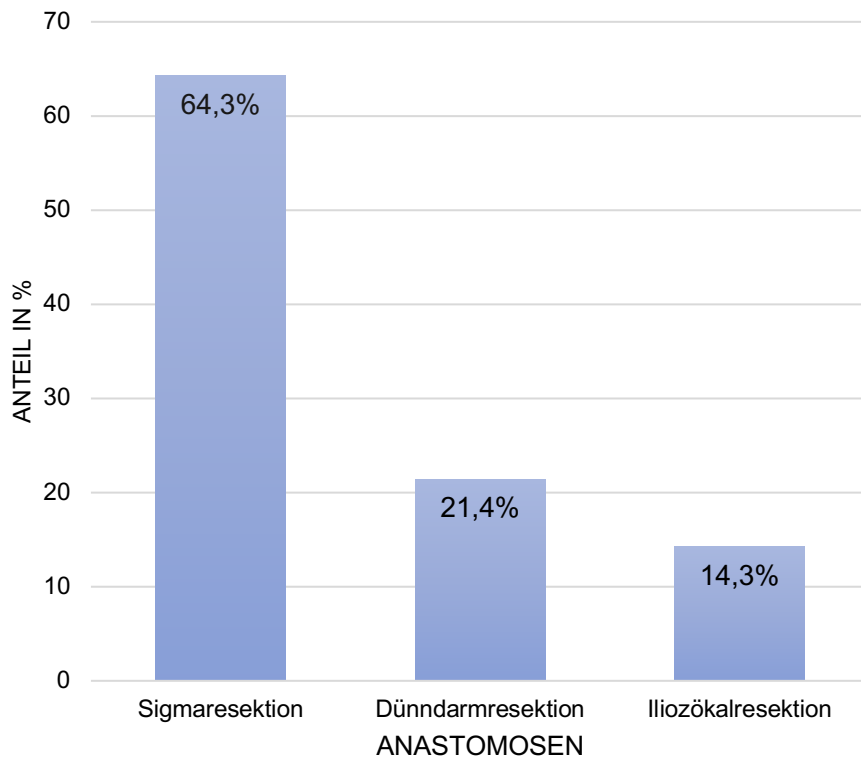
Die relativen Häufigkeiten der Anastomosen sind in Abbildung 2 dargestellt. Während des Eingriffs mussten sich 13 Patientinnen einer Darmresektion unterziehen, eine Patientin brauchte sowohl eine Sigma- als auch eine Iliozökalresektion, sodass insgesamt 14 Resektionen durchgeführt wurden. Bei diesen Patientinnen lag die mittlere Operationsdauer bei  $337 \pm 102$  min, also 60 % länger als bei den Patientinnen ohne Darmeingriff (Operationsdauer  $211 \pm 82$  min). Die mittlere Operationsdauer unter allen Patientinnen betrug  $239 \pm 102$  min (Median 233,5 min).

Das intraoperativ verabreichte Volumen bei allen Patientinnen betrug im Mittel  $3911 \pm 1772$  ml (Median 3500 ml) mit einem Minimum von 1500 ml und einem Maximum von 8939 ml, das wiederum einer Patientin verabreicht wurde, bei der eine Sigmaresektion erfolgte. Die intraoperativ verabreichte Menge an Flüssigkeiten bei den Patientinnen, denen einen Teil des Darmes entfernt wurde, war durchschnittlich  $4833 \pm 1927$  ml. Die Patientinnen ohne Darmresektion wurden im Mittel  $3645 \pm 1671$  ml verabreicht.

Die durchschnittliche Menge an intraoperativ verlorenem Blut (EBL) betrug unter allen Patientinnen  $306 \pm 214$  ml (Median 300 ml). Die Patientinnen ohne eine Darmresektion verloren im Mittel nur  $264 \pm 204$  ml, Patientinnen mit einer Darmresektion hingegen  $452 \pm 191$  ml.



Zusammengefasst dauerte der operative Eingriff länger bei den Patientinnen, denen einen Teil des Darmes entfernt wurde. Die intraoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge sowie der Blutverlust waren ebenso größer als bei den Patientinnen ohne Darmresektion.



**Abb.2:** Relative Häufigkeiten der intraoperativ durchgeführten Darmresektionen

### 3.4 Postoperative Phase

#### 3.4.1 Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang und Abführmittelgabe

7 % der Patientinnen haben bis zum dritten postoperativen Tag ihren ersten Stuhlgang gehabt. 13,8 % haben am vierten postoperativen Tag, 3,4 % am fünften, 5,2 % am sechsten und nur eine Patientin eine Woche nach der Operation abgeführt. Die mediane Dauer bis zum ersten Stuhl aller Patientinnen betrug drei Tage.

Bei 17 % der Patientinnen gab es keinen Bedarf für Abführmittel bis zum Auftreten des ersten Stuhlgangs, 50 % haben nur einmal ein Abführmittel bekommen. Maximal wurde drei Mal ein Abführmittel vor der ersten postoperativen Defäkation gegeben, dies war bei

13,8 % der Patientinnen der Fall. Im Mittel betrug die Dauer bis zum ersten Stuhl ca. drei Tage.

Die Tabellen 8 und 9 stellen die Tage bis zum ersten Stuhlgang nach der Operation und die Häufigkeit von der notwendigen Abführintervention bei den Patientinnen dar.

**Tab. 8:** Tage bis zur ersten Defäkation

	Anzahl an Patientinnen	Prozent-angabe
1	6	10,3
2	15	25,9
3	23	39,7
4	8	13,8
5	2	3,4
6	3	5,2
7	1	1,7
Total	58	100.0

**Tab. 9:** Häufigkeit der Interventionen mit Abführmitteln

	Anzahl an Patientinnen	Prozent-angabe
0	10	17,2
1	29	50
2	11	19
3	8	13,8
Total	58	100

### 3.4.2 Postoperative Komplikationen

Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden bei jeder Patientin erfasst und nach Schweregrad (Tabelle 10) eingeteilt. Bei 33 Patientinnen tritt postoperativ irgendeine Form von Komplikationen auf, die restlichen 25 Patientinnen erlebten keine Komplikation.

25,9 % der Patientinnen litten postoperativ unter einem Harnwegsinfekt oder einer anderen Infektion mit Fieber und mussten dementsprechend mit Antiphlogistika und/oder Antibiotika behandelt werden. Von den 10 Patientinnen (17,2 %), die nach der Operation einen Pleuraerguss entwickelten, mussten bei drei eine Punktion und Drainage des Ergusses erfolgen. Eine Wundheilungsstörung kamen ebenfalls bei zehn Patientinnen (17,2 %) vor, von denen die Hälfte mit einer VAC-Therapie (vacuum-assisted closure)

versorgt wurden. Die VAC-Einlagen wurden bei Bedarf gewechselt. Bei allen Patientinnen wurden die Wunden regelmäßig mit Wundgelen wie Granudacyn gespült.

Die wenigen Patientinnen (5,2 %), die im postoperativen Verlauf eine arterielle Hypertonie entwickelten, haben ACE-Hemmer zur Blutdruckregulierung erhalten.

Den Patientinnen (3,4 %), mit einer postoperativen Nachblutung wurden Erythrozytenkonzentrate verabreicht, um einen normwertigen Hämoglobingehalt zu schaffen. Hierbei war bei einer Patientin eine perianale Blutung nach einer Sigmaresektion zu beobachten, die eine invasive Intervention notwendig machte, nämlich eine Koloskopie mit Clipping der blutigen Gefäße. Bei der anderen Patientin handelte sich um die Versorgung eines ausgerissenen Ileostomas, welches im Laufe der postoperativen Phase aufgrund einer Ileumperforation angelegt wurde.

Im Falle einer Lymphozelenentwicklung (5,2 %) wurde eine CT-gesteuerte Punktion in Lokalanästhesie durchgeführt. Bei neurologischen oder psychischen postoperativen Komplikationen (3,4 %) wie z.B. sensomotorische Defizite oder postoperatives Delir/Psychose, war eine intensivmedizinische Versorgung notwendig, um eine engere Überwachung zu ermöglichen. Die arteriellen Komplikationen (5,2 %) wie Organ(teil-)infarkte oder Arterienverschlüsse wurden je nach Schweregrad operativ oder pharmakologisch durch Antikoagulation behandelt.

**Tab. 10:** Klassifikation und Schweregraden der chirurgischen Komplikationen (Dindo et al., 2004)

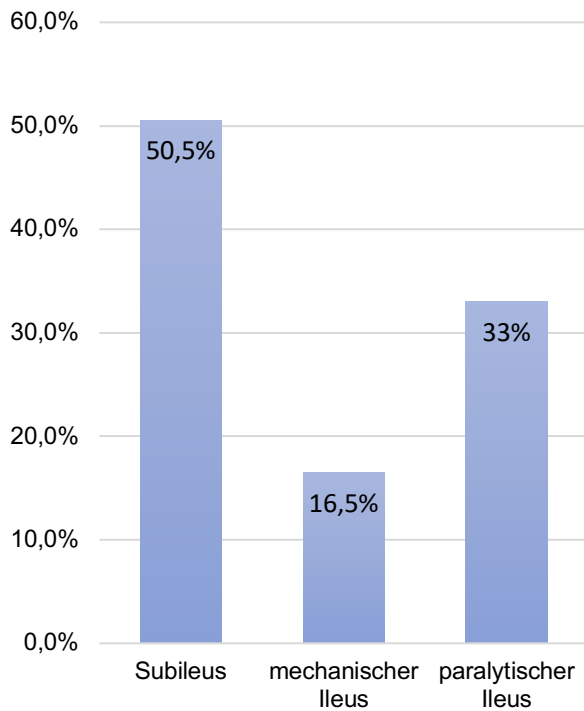
Schweregrad	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologisch, chirurgisch, endoskopisch oder radiologisch einzugreifen Erlaubte therapeutische Regime sind folgende: Arzneimittel wie Antiemetika, Analgetika, Diuretika, Elektrolytgabe und Physiotherapie. Dieser Schweregrad beinhaltet ebenfalls die Behandlung von infizierten Wunden im Bett
Grad II	Komplikationen, bei denen andere pharmakologische Arzneimittel erforderlich sind als die Erlaubten bei Grad I Komplikationen Bluttransfusionen und parenterale Infusionen sind hier ebenfalls enthalten
Grad III	Komplikationen, bei denen chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen erforderlich sind
IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (inklusive Komplikationen des ZNS), bei denen die Aufnahme auf Intensivpflegestation erforderlich ist Einzelorgandysfunktion (inklusive Dialyse) Multiorgandysfunktion
Grad V	Tod des Patienten

Die zugeteilten Schweregrade geben einen Überblick über die Schwere der aufgetretenen Komplikationen und machen es möglich, allgemeine Aussagen über die notwendigen Interventionen zu treffen.

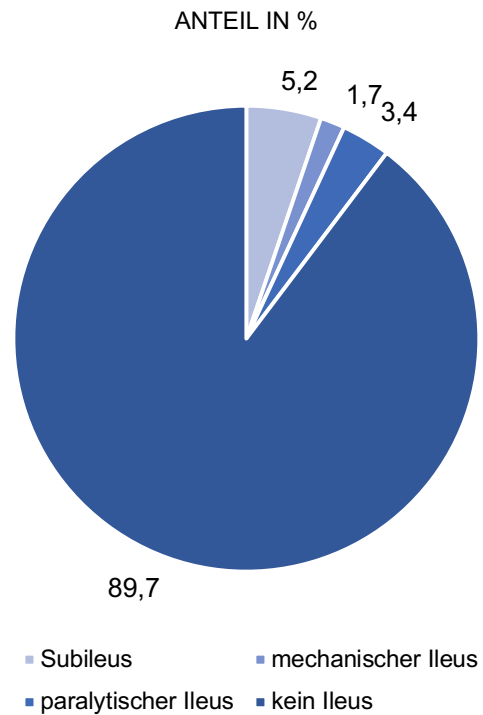
Wenn man die höchsten vorliegenden Schweregrade bei den Patientinnen mit postoperativen Komplikationen alleine betrachtet, sind diese wie folgt: 12,1 % waren eine GI-, 20,7 % waren eine GII-, 19 % waren eine GIII- und 5 % waren eine GIV-Komplikation. Die allermeisten Komplikationen waren unter GII eingestuft, konnten also nicht-invasiv beseitigt werden. Die schwersten Komplikationen, bei denen eine Aufnahme auf IMC/ICU erforderlich war, sind nur bei 5 % der Patientinnen vorgekommen. Darüber hinaus lag keine GV Komplikation vor, keine Patientin ist an oder während des operativen Eingriffs verstorben.

### 3.4.3 Postoperativer Ileus

Insgesamt 6 Patientinnen (10,3 %) waren von einem Subileus oder Ileus betroffen. Bei zwei Patientinnen handelte es sich um einen paralytischen Ileus und bei 3 Patientinnen um einen Subileus. Es wurde in beiden Fällen abführende Mittel gegeben, um den Darm zu stimulieren und die Defäkation in Gang zu bringen. Eine Besserung wurde festgestellt, sodass eine vorübergehende parenterale Ernährung vermieden werden konnte. Eine Patientin litt unter einem mechanischen Ileus, der durch die extremen Verwachsungen bei Peritonealkarzinose bedingt war und operativ behandelt werden musste.



**Abb. 3:** Säulendiagramm von den vorgekommenen Ileusarten unter den Patientinnen mit Ileussyndrom



**Abb. 4:** Tortendiagramm von den vorgekommenen Ileusarten im gesamten Kollektiv

Abbildung 3 veranschaulicht den Anteil der aufgetretenen Ileusarten an den Patientinnen, die einen Ileus hatten. Abbildung 4 veranschaulicht der Anteil an Patientinnen mit einem Ileus in Bezug auf das Gesamtkollektiv.

### 3.4.4 Anastomoseninsuffizienzen

Aus den 13 Patientinnen, die sich einer Darmresektion unterzogen haben, litten zwei davon unter Anastomoseninsuffizienzen (ca. 15,4%). Einer Patientin wurde das Colon sigmoideum reseziert, der anderen Patientin wurde der Ileozökopol entfernt. Therapeutisch wurde im betroffenen Abschnitt des Darms ein Stoma angelegt. Tabelle 11 fasst die allgemeinen Eigenschaften dieser Patientinnen sowie die operativen Maßnahmen zusammen.

**Tab. 11:** Allgemeine Informationen über die Patientinnen mit Anastomoseninsuffizienz

	Alter (y)	Karzinom	OP-Dauer (min)	BMI	Risikofaktoren	Andere postoperative Komplikationen
Ileozökalsektion	60	Endometrium	275	30,9	Adipositas	HWI, arterielle Hypertonie
Sigma-resektion	62	Ovarial	504	29,1	Adipositas, DM, arterielle Gefäß-erkrankung	HWI, Pleuraerguss, sek. Wundheilung, arterielle Komplikationen

### 3.5 Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Um die postoperative Morbiditätsrate bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom besser veranschaulichen zu können, wurde eine separate deskriptive Analyse durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der Patientinnen wurde in Hinsicht auf Anastomoseninsuffizienzen, den postoperativ entstandenen Ileus, den ersten postoperativen Stuhlgang, die Verweildauer im Krankenhaus und die Operationsdauer erstellt.

Insgesamt gab es 36 Patientinnen (62% des Gesamtkollektivs), die unter einem Ovarialkarzinom litten. Bei diesen Patientinnen betrug die Operationsdauer im Mittel ca. 237 Minuten (Median = 232,5 min). Postoperativ kam es bei insgesamt drei Patientinnen

zu einer Ileus-Symptomatik, dies machte 8,4 % des Kollektivs aus. Zehn aus 36 Patientinnen wurde einen Teil des Darms reseziert, darunter litt eine Patientin im postoperativen Verlauf unter einer Anastomoseninsuffizienz (2,8 %). Der Median für den ersten postoperativen Stuhlgang betrug drei Tage. Die Patientinnen wurden durchschnittlich am 11. Tag entlassen (Median = 11 Tage). In Tabelle 12 und 13 sind die deskriptiven Informationen der Ovarialkarzinom-Patientinnen und deren (post)operativen Verlauf zu finden. Tabelle 14 schildert die vorgekommenen Ileusarten.

**Tab. 12:** Allgemeine Informationen über die Ovarialkarzinom-Patientinnen

	Mittelwert
Alter (y)	58,7
BMI	26,8
OP-Dauer (min)	237
Erster postoperativer Stuhlgang (d)	3 (Median)
Verweildauer (d)	11

**Tab. 13:** Häufigkeiten der FIGO-Stadien unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen

		Absolut (N)	Relativ (%)
FIGO Stadien	Rezidiv/andere	4	11,1
	I	15	41,7
	II	2	5,5
	III	13	36,1
	IV	2	5,5
	Total	36	100.0

**Tab. 14:** Häufigkeiten der aufgetretenen Ileus-Arten bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen

Ileus Arten	Anzahl an Patientinnen	Prozentangabe
Kein Ileus	33	91,6
Subileus	1	2,8
Mechanischer Ileus	1	2,8
Paralytischer Ileus	1	2,8



### 3.6 Erster postoperativer Stuhlgang und Krankenhausverweildauer

Folgende Parameter aus dem Protokoll wurden in Bezug auf einen relevanten Einfluss auf den Eintritt des ersten postoperativen Stuhlgangs statistisch mittels einer Poisson-Regression analysiert: Antibiotikum-Einnahme, Dauer der Magensonden- und Periduralkathetereinsatz. Diese Variablen wurden so kodiert, dass man die Effekte auf den ersten Stuhlgang möglichst gezielt untersuchen konnte. Die Patientinnen wurden in Gruppen eingeteilt, die kein Antibiotikum, das Antibiotikum entsprechend dem Protokoll oder zu viel Antibiotikum (wiederum in Bezug auf das Protokoll) zu sich genommen haben. Bezüglich der Magensonde wurden sie entweder „nach Protokollanweisung“ oder „nicht nach Protokollanweisung“ gruppiert (Die Entfernung der Magensonde am ersten postoperativen Tag wurde als „nach Protokollanweisung“ eingestuft). Als metrische Regressor wurde die Tage bis zur PDK-Entfernung in das Modell einbezogen. Als Referenzgruppe wurden immer diejenigen Patientinnen genommen, die sich an das Protokoll gehalten haben, um den Protokolleinfluss besser analysieren zu können.

Bei den Patientinnen, denen die Magensonde nicht am ersten postoperativen Tag entfernt wurde, konnte eine Zunahme an der Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang von ca. 18,8 % bestimmt werden. In anderen Worten kann man sagen, dass die Dauer bis zur ersten postoperativen Defäkation bei den Patientinnen, die von der Protokollanweisung abgeweicht sind, 1,188-mal so lang war (95 % KI: 0,856 – 1,65).

Sowohl die Abwesenheit von Antibiotikum als auch das übermäßige Antibiotika-Einnahme sprachen für eine kürzere Dauer bis zum Auftritt des ersten Stuhlgangs (um ca. 29,1 % oder ca. 6,5 %; 95 % KI: 0,46 – 1,094 oder 0,664 – 1,309) im Vergleich zu der Gruppe, die die im Protokoll empfohlene Antibiotikumtherapie bekommen haben.

Die verlängerte Liegedauer des PDK um einen weiteren Tag bedeutete eine Zunahme der Dauer bis zum ersten Stuhlgang um 7,4 % (95 % KI: 0,975 – 1,183).

Die gleichen Variablen wurden auf einen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus mittels einer Negativ-Binomial-Regression untersucht. Die Negativ-Binomial-Regressionsanalyse ergab, dass Patientinnen, bei denen die Magensonde nicht

nach Protokollanweisung gehandhabt wurde, um ca. 9,1 % (95 % KI: 0,831 – 1,434) später entlassen worden sind als diejenigen, die sich an das Protokoll gehalten hatten.

Patientinnen, die im Vergleich zum Protokoll mehr Antibiotikum genommen haben, sind demnach ca. 1,7-mal so lang im Krankenhaus geblieben (95 % KI: 1,264 – 2,292). Im Gegensatz dazu sprach das Weglassen der Antibiotika-Gabe für eine kürzere Krankenhausverweildauer um 10,7 % (95 % KI: 0,619 – 1,29).

Die verlängerte Liegedauer des PDK um einen weiteren Tag bedeutete eine Zunahme der Dauer bis zur Entlassung um 19,9 % (95 % KI: 1,109 – 1,296).

## 4. Diskussion

### 4.1 Die Protokolladhärenz

Nach der Vorauswahl der Protokollparameter mit signifikantem Einfluss auf den Outcome (Zeit bis zum ersten Stuhlgang und Krankenhausverweildauer) wurde die Anzahl der Patientinnen analysiert, bei denen die betrachteten Parameter umgesetzt wurden (siehe Tab. 7). 34,5 % der Patientinnen, die eine Magensonde erhalten haben, wurden nach Protokoll behandelt; 57,1 % der Patientinnen wurden entsprechend dem Protokoll bezüglich der Benutzung des Periduralkatheters behandelt sowie 31 % bezüglich der Antibiotikum-Einnahme. In der Literatur wird von einer Protokolladhärenz zwischen 70 und 90 % berichtet, wobei die Schwelle von 70 % mit einer signifikanten Senkung der postoperativen Komplikationsrate einhergeht (Agarwal et al., 2019; Cakir et al., 2013; Jurt et al., 2017; Schneider et al., 2020). Die niedrige Protokolladhärenz spielt eine große Rolle beim Auftreten von unerwünschten postoperativen Ereignissen (Bisch et al., 2018; Gustaffson et al., 2011; Wijk et al., 2014). Bei unseren Patientinnen wurde eine hohe Protokolladhärenz im Hinblick auf die genannten Parameter nicht erreicht. Das Ausschließen anderer Parameter im Rahmen der Vorauswahl und die geringe Anzahl an Patientinnen hat vermutlich dazu beigetragen. Außerdem wurde die Parameter aus dem Protokoll interdisziplinär nicht einheitlich eingesetzt. Trotzdem waren deren Einflüsse auf den postoperativen Outcome statistisch auswertbar.

Die ERAS<sup>®</sup>-Richtlinien werden bei gynäkologischen Operationen noch sehr unterschiedlich implementiert und es liegt wenige Daten über die Umsetzung dieser Richtlinien bei gynäkologischen Patientinnen vor (Bhandoria et al., Kalogera et al., 2013; 2020, Ore et al., 2020; Wijk et al., 2019). Eine bessere Einhaltung der Elemente des ERAS<sup>®</sup>-Protokolls ist entscheidend für den größten klinischen Nutzen und sollte in zukünftigen Studien streng kontrolliert werden (Ban et al., 2019; Cakir et al., 2013; Gustafsson et al., 2011; Jurt et al, 2017; the ERAS<sup>®</sup> Compliance Group, 2015; Wijk et al., 2014).

## 4.2 Intraoperative Phase

Für die Einschätzung der Einflüsse des an das ERAS<sup>®</sup>-Programm angepassten Bonner Protokolls auf die intraoperative Phase haben wir folgende Parameter gemessen: Operationsdauer, intraoperativ verabreichtes Volumen und der intraoperative Blutverlust (EBL).

Bei unseren Patientinnen war die mittlere Operationsdauer 239 Minuten mit einem Median von 233,5 Minuten. Das verabreichte Volumen betrug im Mittel 3911 ml mit einem Median von 3500 ml und der Blutverlust lag durchschnittlich bei 306 ml mit einem Median von 300 ml. Kalogera et al. haben im Jahr 2011 eine Studie mit 241 gynäkologischen Patientinnen durchgeführt, mit dem Ziel, die Auswirkungen des ERAS<sup>®</sup>-Protokolls zu untersuchen. Die mediane Operationsdauer bei ihren Patientinnen, die einer komplexen zytoreduktiven Operation unterzogen wurden, betrug 227 min und liegt damit nah bei unseren Werten. Die geschätzte Menge an verlorenem Blut betrug bei dieser Gruppe 700 ml im Median, im Vergleich dazu war der Blutverlust bei unseren Patientinnen deutlich niedriger. Eine intraoperative Bluttransfusion musste bei 46 % der Patientinnen erfolgen, hierzu liegt keine konkrete Menge vor (Kalogera et al., 2013). In einer klinischen Revision der Implementierung eines ERAS<sup>®</sup>-Programms mit 389 Patientinnen, die ebenfalls durch eine Laparotomie aufgrund einer gynäkoonkologischen Krankheit behandelt wurden, betrug die mediane Operationsdauer 150 Minuten mit einem intraoperativen Blutverlust von 175 ml (Carter et al., 2012). Aktuell werden aufgrund neuen Operationstechniken und verbesserten Operationsbedingungen kürzere Operationszeiten berichtet. In einer prospektiven randomisierten Studie wurde bei 112 gynäkologischen Patientinnen, die sich eine Laparotomie unterziehen mussten und mit einem ERAS<sup>®</sup>-Protokoll begleitet wurden, lag die mediane Operationsdauer bei 186 min. Hier ist zu erwähnen, dass in diesem Patientinnenkollektiv auch Patientinnen mit benignen Erkrankungen eingeschlossen waren. Darüber hinaus betrug der mediane Blutverlust 200 ml (Dickson et al., 2017). In einer weiteren Studie über die Einflüsse des ERAS<sup>®</sup>-Protokolls auf die postoperative Erholungsdauer wurde eine Operationsdauer von 174 min berichtet (Tankou et al., 2021).

Weitere Studien zu ERAS<sup>®</sup> und Fast-Track-Protokollen, die sich auf die Bewertung intraoperativen Ergebnisse bei gynäkologischen Patientinnen konzentrieren, sind

erforderlich, um einen sicheren Vergleich machen zu können (Wijk et al., 2014). Die inhomogene Verteilung von Patientinnen und unterschiedliche Umsetzung der Elemente erklären die oben genannten Unterschiede. Darüber hinaus sind ein internationaler Konsens und konkrete Leitlinien erforderlich, um die Umsetzung der Elemente bei gynäkologischen Patientinnen zu standardisieren, damit aussagekräftige Vergleiche getroffen werden können (de Groot et al., 2015; Lindemann et al., 2017; Schneider et al., 2020).

### **4.3 Postoperative Phase**

#### **4.3.1 Postoperative Komplikationen**

Die Implementation eines ERAS®-Konzepts ermöglicht eine schnellere postoperative Erholung, die statistisch mit geringeren Komplikationsraten und reduzierter postoperativer Mortalität einhergeht (Bajsova et al., 2019; Bisch et al., 2018; Bogani et al., 2021; Marx et al., 2010; Yilmaz et al., 2018).

Der postoperative Verlauf nach dem gynäkologischen ERAS®-Protokoll beinhaltet eine frühzeitige Mobilisierung, die durch eine kurzzeitige Verwendung von Dauerkathetern, Magensonden und Drainagen erreicht werden kann. Dies ermöglicht ebenfalls eine frühe Wiederaufnahme der Darmmotalität, die durch den Verzicht auf Opioidgabe und durch einen frühzeitigen Kostaufbau unterstützt wird. Diese Protokollelemente haben wir bei unserem Patientinnenkollektiv umgesetzt.

Bei 56,9 % unserer Patientinnen war eine Form von Komplikation zu sehen, davon war die häufigste ein Harnwegsinfekt oder eine andere Art postoperativer Infektion. 19 % aller Komplikationen waren als eine GIII-Komplikation eingestuft, 5 % als ein GIV. Kalogera et al., hatten ebenso bei 56 % ihrer Patientinnen postoperative Komplikationen dokumentiert, 21 % stellten einen Schweregrad von GIII oder höher dar. Bisch et al. berichtete von einer Reduktion der postoperativen Komplikationsrate von 53,3 % auf 36,2 % im Rahmen ihrer ERAS®-Studie. Gastrointestinale Komplikationen machten die Mehrheit der Komplikationen aus.

Die Art des malignen Tumors sowie Patienteneigenschaften wie BMI, Alter, individuelle Morbidität tragen zu der Rate an Komplikationen und deren Schweregrad bei (Boitano et al., 2018; Bakker et al., 2014; Nagle et al., 2015). Der größte Anteil der Komplikationen bei unseren Patientinnen war unter dem Schweregrad GI oder GII eingestuft. Unter Berücksichtigung der niedrigen Patientenzahl und im Vergleich zu aktuellen Studien ist diese Rate als günstig zu bewerten (Lee et al., 2019; Wang et al., 2012).

#### **4.3.2 Dauer bis zum ersten Stuhlgang und Abführmittelgabe**

Die mediane Dauer bis zum ersten Stuhlgang bei unseren Patientinnen betrug drei Tage. Studien, die die Einflüsse der ERAS®-Elemente auf die Darmmortalität untersuchen, berichten über unterschiedliche Dauer bis zur ersten Defäkation. Kalogera et al. haben auch bei ihren Patientinnen von einer medianen Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang von drei Tagen beobachtet (Kalogera et al., 2013). In zwei weiteren Studien, wo Patienten einer Darmoperation unterzogen und mit einem ERAS®-Protokoll begleitet wurden, wurde der erste Stuhlgang im Median am zweiten postoperativen Tag festgestellt (Basse et al., 2004; Marx et al., 2010).

Bisch et al. haben zwischen 2017 und 2018 insgesamt 518 gynäkoonkologische Patientinnen vor und nach Implementation eines ERAS®-Konzepts bezüglich postoperativer Ergebnisse miteinander verglichen, bei 367 Patientinnen wurden die ERAS®-Leitlinien bei Staging- und Debulkingeingriffen eingesetzt. 77,11 % der Patientinnen haben im postoperativen Verlauf ein Abführmittel bekommen (Bisch et al., 2018). Im Vergleich dazu erhielten 82,8 % unserer Patientinnen mindestens einmal ein Abführmittel. Die Gabe von Abführmitteln zeigt einen günstigen Effekt auf die Darmmortalität, ist sicher anzusetzen und verkürzt die Zeit bis zur ersten postoperativen Defäkation (Fanning und Hojat, 2011; Hansen et al., 2007).

Durch die kürzere Einnahme von Antibiotika tritt der erste postoperative Stuhlgang früher ein und sorgt für eine schnellere Regeneration der Darmflora (Duzgun 2019; Saurabh et al., 2020). Eine mittlere Dauer bis zum ersten Stuhl von drei Tagen bei unserem Patientinnenkollektiv passt zu den veröffentlichten Daten (Mohsina et al., 2019; Vlad et al., 2020).

### 4.3.3 Postoperativer Ileus

Eine schwere Komplikation ist der postoperative Ileus, welcher nach großen Eingriffen im Bauchraum, insbesondere am Darm, auftreten kann (Vather und Bisset, 2013; Cascales Campos et al., 2011). Der Entstehungsmechanismus eines postoperativen Ileus ist aktuell nicht klar. Es wird von einer komplexen Genese ausgegangen, die ein Zusammenspiel von einer gastrointestinalen Entzündungsreaktion, einer Reizung der Peritonealoberflächen und Wirkungen unterschiedlicher Pharmaka beinhaltet, was dann zu einer unkoordinierten peristaltischen Antwort im Darm führt (Zeinali et al., 2009).

Die Inzidenz von einem postoperativen Ileus nach einer gynäkologischen Operation variiert in der Literatur zwischen 5 % und 25 % (Bakkum- Gamez et al., 2012; Cutillo et al., 1998; Kornblith et al., 2009; Fanning et al., 2011; LaRosa et al., Mazzotta et al., 2020; 1993; Pearl et al., 1998; Wolff et al., 2007). In unserem Kollektiv betrug die Rate an postoperativem Ileus 10,3 %. Von den sechs Patientinnen hatten die Hälfte ihren ersten postoperativen Stuhlgang erst nach dem dritten postoperativen Tag. Ein sehr wahrscheinlicher Grund dafür ist die unvollständige Umsetzung von den ERAS®-Elementen (Minimierung des präoperativen Fastens, Verzicht auf Opioidanalgetika und einer mechanischen Darmspülung, früher postoperativer Kostaufbau, frühe postoperative Mobilität, Weglassen / möglichst kurze Anwendung von Drainagen und Kathetern), die die gastrointestinale Funktion in der postoperativen Phase auf unterschiedlichen Art und Weisen unterstützen soll. So zeigte sich, dass bei diesen Patientinnen die Magensonde später entfernt wurde sowie die Antibiotika länger eingesetzt wurden. Darüber hinaus hatten zwei dieser Patientinnen ein BMI von knapp 40, was eine frühzeitige postoperative Mobilisierung behinderte.

Ein weiteres Element aus den ERAS®-Leitlinien ist das tägliche Kaugummikauen, welches ebenso das Auftreten von einem postoperativen Ileus verhindern sollte, indem das gastrointestinale System stimuliert wird (Bisch et al., 2019; Ertas et al., 2013; Roslan et al., 2020). In unserer Patientengruppe war die Umsetzung dieses Elements eingeschränkt (nur 46,5 % haben täglich Kaugummi gekaut), weil die Patientinnen das Kaugummi-Kauen verweigerten oder die Dokumentation lückenhaft war. Dieser Parameter konnte daher nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Eine Rate an postoperativem

Ileus von 10,3 % ist aber trotzdem vergleichbar mit Studien, sodass hier ein möglicher Effekt auf die postoperative Darmfunktion angenommen werden könnte.

Fanning und Hojat zeigten einen signifikanten Einfluss des frühen postoperativen Kostaufbaus bei gynäkologischen Patientinnen, welches die Entstehung eines postoperativen Ileus verhindert. Die Rate lag bei 7 %. Boitano et al. hatten zwischen 2016 und 2017 eine Studie mit 376 gynäkologischen Patientinnen durchgeführt, mit der Absicht, die Auswirkung eines ERAS®-Behandlungspfades auf die postoperative Magen-Darm-Funktion gezielt zu untersuchen. Die postoperative Ileusrate war bei der ERAS®-Gruppe deutlich niedriger (2,8 % vs. 15,7 %). Bei 33 % der Patientinnen aus unserem Kollektiv mit einem postoperativen Ileus war der postoperative Kostaufbau verzögert.

Die aktuelle Literatur zeigt, dass die Elemente aus dem ERAS®-Protokoll den Gastrointestinaltrakt bei der postoperativen Erholung unterstützt und die Entstehung eines postoperativen Ileus vorbeugen kann (Arnold et al., 2015; Boitano et al., 2018; Huang et al., 2014; Kathopoulis et al., 2021; Karadag et Mulayim, 2018; Ryan et al., 2015). Gegebenfalls erklärt die zögerliche Umsetzung des Protokolls durch einige Operateure der Klinik das vermehrte Auftreten des postoperativen Ileus bei den untersuchten Patientinnen.

#### **4.3.4 Anastomoseninsuffizienz**

Im untersuchten Patientinnenkollektiv gab es zwei Patientinnen, die nach einer Darmresektion eine Anastomoseninsuffizienz erlitten. Das entspricht 3,4 % des Gesamtkollektivs und 15,4 % der Patientinnen, die eine Darmresektion erhielten. Je nach Publikation variiert die Rate an Anastomoseninsuffizienzen. Daher kann kein fester „Normwert“ (Häufigkeit an Insuffizienzen, die als üblich gilt) festgestellt werden. Die Inzidenz variiert meist zwischen 0 – 20 % (Fanning und Hojat, 2011; Platell et al., 2007). In einer großen Studie betrug der Anteil an Patienten mit einem Anastomosenleck, die sich aufgrund ihres Kolonkarzinoms eine Darmoperation unterziehen mussten, 3,5 % (Haskins et al. 2016). Im Rahmen einer Studie über die Prävention von Anastomoseninsuffizienzen bei Ovarialkarzinom-Patientinnen wurde eine Rate an Insuffizienzen von 16,9 % festgestellt (Koscielny et al., 2019). Bei Patientinnen mit



Ovarialkarzinom, die mit einer zytoreduktiven Operation behandelt wurden, lag der Anteil an vorgekommenen Anastomoseninsuffizienzen in einer weiteren Studie bei 6,95 % (Egger et al., 2020).

Die Insuffizienz der hergestellten Darmanastomose ist eine schwere Komplikation, die tödlich verlaufen kann (Caulfield und Hyman, 2013; Konishi et al., 2006). Ob es einen direkten Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz und der präoperativen Darmvorbereitung gibt, ist noch nicht geklärt (Haskins et al., 2016). Aus einer Metaanalyse aus der Kolorektalchirurgie geht hervor, dass die Rate an Anastomoseninsuffizienzen von der Art oder Anwesenheit einer Darmsanierung unabhängig ist. Die Studie ergab, dass kein Unterschied in der Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen zwischen den Patienten bestand, die entweder mit einer mechanischen Darmspülung, einem Einlauf oder ohne Darmvorbereitung behandelt wurden (Rollins et al., 2018). In einer etwas älteren aber umfangreichen Metaanalyse, in der 13 prospektive randomisierte Studien mit 4777 Patienten untersucht wurden, stellte sich heraus, dass bei 4 % der Patienten mit präoperativer mechanischer Darmpräparation ein Anastomosenleck auftrat, verglichen mit 3 % der Patienten ohne Präparation (Guenaga et al., 2005). Weitere Studien aus der kolorektalen Literatur heben hervor, dass der Einsatz einer mechanischen Darmspülung die Entstehung und die Behandlung einer möglichen Anastomoseninsuffizienz nicht beeinflusst (Vasiliu et al., 2018; Zorbas et al., 2019). Auch in der gynäkologischen Onkologie wird betont, dass die mechanische Darmvorbereitung keinen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen hat und für gynäkologische Eingriffe nicht essenziell ist (Liu et al., 2016; Wells et al., 2011). Angesichts des Risikos einer Elektrolytstörung und der möglichen Dehydratation sowie der Belastung durch den Eingriff sollte die mechanische Darmvorbereitung vor gynäkologischen Operationen nicht mehr als Standard angesehen werden. Hinsichtlich der Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz bietet die Darmspülung keinen Vorteil.

Der Entstehungsmechanismus einer Anastomosenleckage ist nicht vollständig klar. Sogar die Definition von einer Anastomoseninsuffizienz im medizinischen Alltag variiert beträchtlich (Bruce et al., 2001). Es wurden zahlreiche Risikofaktoren und mögliche Auslöser einer Anastomosenleckage definiert, die aus vielen verschiedenen Studien der

letzten Jahre hervorgehen. Unter den häufigsten Faktoren wurden eine ASA-Klassifikation ab Stufe III, eine präoperative Steroid- oder NSAR-Einnahme, die Art der chirurgischen Resektion, eine präoperative Malnutrition, die Erfahrung des Chirurgen sowie die Stelle und Größe des Tumors erfasst (Bakker et al., 2014; Kawada et al., 2014; Sciuto et al., 2018; Sparreboom et al., 2018; Vasiliu et al., 2015). Daraus lässt sich schließen, dass die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz auf mehrere Faktoren zurückzuführen ist, die mit dem Eingriff sowie dem Chirurgen und dem Patienten assoziiert sein können.

Ein starker Konsens besteht über den Einfluss der Operationsdauer sowie des BMI und des Alters des Patienten auf das Auftreten von Anastomosenleckagen. Nach Angaben unterschiedlicher Studien ist eine Operationsdauer über drei Stunden ein signifikanter Risikofaktor für eine postoperative Insuffizienz der Darmanastomose (Alves et al., 2002; Buchs et al., 2008; Choi et al., 2010; Huh et al., 2010). Die Dauer der Operationen bei den Patientinnen in unserem Kollektiv, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt haben, betrug 275 und 504 Minuten (siehe Tab. 6). Bei unseren Patientinnen könnte demnach die lange Operationsdauer eine mögliche Ursache für die entstandenen Insuffizienzen sein.

In einer Studie über Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde berichtet, dass ein BMI ab 30 mit einer signifikant erhöhten postoperativen Morbidität einhergeht (Nagle et al., 2015). Darüber hinaus wurde in weiteren Studien der Kolonchirurgie beschrieben, dass ein hoher BMI eine wichtige Ursache für Anastomoseninsuffizienzen sei (Vasiliu et al., 2015; Yamamoto et al., 2012). Ab einem BMI von ca. 30 wird ein Patient klinisch als übergewichtig bewertet (Weir und Jan, 2021). Dieser Grenzwert ist je nach Literatur unterschiedlich und es werden auch geschlechtsspezifische oder altersspezifische Grenzwerte angegeben. Die BMI von unseren Patientinnen, die eine Anastomoseninsuffizienz erlitten, betrugen 30,9 und 29,1, weshalb die Patientinnen als adipös eingestuft wurden. Der hohe BMI unserer Patientinnen könnte eine Rolle bei der Entwicklung ihrer Anastomoseninsuffizienzen gespielt haben.

Das hohe Alter hängt ebenfalls mit einer erhöhten postoperativen Morbidität zusammen. In einer Studie, in der Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen nach einer zytoreduktiven Chirurgie bei Ovarialkarzinom untersucht wurden, stellte sich heraus, dass das Risiko, die Operation mit einer Resterkrankung zu verlassen, mit zunehmendem Alter alle zehn Jahre um das 1,29-fache stieg (Egger et al., 2020). Obwohl unsere Patientinnen zur Zeit der Operation noch Anfang sechzig waren, könnte ihr Alter (evtl. mit anderen Faktoren) ein Anastomosenleck mitverursacht haben.

Der genaue Prozess der Regeneration der Darmschleimhaut ist nicht vollständig geklärt. Es wird von den folgenden Phasen ausgegangen: die Inflammation, die Proliferation und das Remodeling, wo die Reifung und Differenzierung der Darmepithelzellen stattfinden (Thompson et al., 2006; Thornton und Barbul, 1997). Da es sich bei jedem Darmeingriff oder Legung einer Anastomose um eine Verletzung der Darmschleimhaut handelt, ist es naheliegend, dass die Verlängerung der inflammatorischen Phase oder die Störung der proliferatorischen Phase eine Anastomoseninsuffizienz mit sich bringen können (Guyton et al., 2016, Sturm et al., 2008). Des Weiteren verändert der Eingriff die lokale physiologische Mikrobiota an der Stelle der Anastomose erheblich (Shogan et al., 2014). Zudem wurde es nachgewiesen, dass die Anwesenheit von spezifischen Bakterienfamilien sowie eine geringe mikrobielle Vielfalt mit einer Anastomoseninsuffizienz korrelieren (van Praagh et al., 2016). Daher können wir davon ausgehen, dass die intraluminale Darmflora unserer Patientinnen zur Pathogenese des Anastomosenlecks beigetragen hat.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Entwicklung einer Anastomosenleckage das Resultat komplexer Wechselwirkungen ist, die durch das Darmmikrobiom, Patienteneigenschaften wie Alter und BMI, die Operationstechnik und -dauer sowie den anschließenden postoperativen Krankenhausverlauf zustande kommen. Die geringere Rate von 3,4 % einer Anastomoseninsuffizienz in unserem Gesamtkollektiv im Vergleich zur Literatur könnte mit der Anwendung des ERAS<sup>®</sup>-Protokolls erklärt werden (Bisch et al., 2018; Carter et al., 2012).

#### 4.4 Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Da es noch sehr wenige Studien über die Implementierung von multimodalen Fast-Track-Programmen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom vorliegen, wurde in dieser Studie beabsichtigt, den Einfluss des ERAS®-Protokolls insbesondere der umgestellten Darmvorbereitung auf die postoperative Morbidität nach einer Debulking-Operation zu veranschaulichen. Die Gruppe aus Patientinnen stellte ein homogeneres Kollektiv mit ähnlichen Eigenschaften dar, im Vergleich zu der Gesamtgruppe mit Krankheiten verschiedener Entität.

Besonders wurde auf das Vorkommen von Ileus oder Anastomoseninsuffizienzen, die Operations- und Verweildauer sowie den ersten postoperativen Stuhlgang achtgegeben. Die Inzidenz von einem Ileus bei Patientinnen mit einer gynäkologischen Krankheit schwankt zwischen 5 und 25 % (Bakkum- Gamez et al., 2012; Cutillo et al., 1998; Kornblith et al., 2009; Fanning et al., 2011; LaRosa et al., Mazzotta et al., 2020; 1993; Pearl et al., 1998; Wolff et al., 2007). In der Studie von Egger et al. waren ca. 13,6 % der Ovarialkarzinom-Patientinnen von einem Ileus betroffen. Ein postoperativer Ileus trat nur bei 8,4 % unserer Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf (siehe Tab. 8), was auf die umgesetzten Protokollelemente wie den Verzicht auf einer mechanischen Darmsanierung zurückgeführt werden könnte.

In der Studie von Koscielny et al. über die Prävention von Anastomoseninsuffizienzen bei Ovarialkarzinom-Patientinnen betrug die Rate an Insuffizienzen 16,9 %. In unserer Gruppe erlitt lediglich eine Patientin (2,8 %) eine Anastomoseninsuffizienz unter allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Das entspricht nur 1 % der Patientinnen, denen im Rahmen einer zytoreduktiven Operation bei Ovarialkarzinom ein Teil des Darms reseziert werden musste. In vergleichbarer Weise wurde in einer Studie über Patientinnen mit einer gynäkoonkologischen Krankheit und die präoperative Darmvorbereitung festgestellt, dass die Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen bei Patientinnen ohne präoperative Darmsanierung bei nur 2 % lag (Liu et al., 2016). Dies deckt sich mit unserem Outcome bezüglich postoperativer Anastomoseninsuffizienzen.

In einer anderen Studie über Ovarialkarzinom-Patientinnen und den Einsatz eines perioperativen Fast-Track-Programmes nach zytoreduktiver Operation betrug die Operationsdauer 380 Minuten (Cascales Campos et al., 2011). Im Vergleich dazu war die Operationsdauer im Median 232,5 Minuten bei unseren Ovarialkarzinom-Patientinnen. Selbstverständlich kann die zytoreduktive Operation mit dem Ziel, eine komplette Tumorfreiheit zu erreichen, lange dauern. In der Literatur schwankt die mediane Dauer einer zytoreduktiven Operation zwischen ca. 235 und 560 Minuten (Batista et al., 2017; Pamela et al., 2018; Swain et al., 2018; Thong et al., 2017). Die relativ kurze Dauer bei unserem Kollektiv könnte auf das umgesetzte perioperative Management zurückgeführt werden.

Auch der Zeitpunkt der Entlassung der Ovarialkarzinom-Patientinnen variiert in der Literatur. In den Studien von Marx et al. und Batista et al., wo Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ein multimodales Fast-Track-Programm durchgingen, war die mediane Verweildauer 5 bzw. 4 Tage. Cascales Carlos et al. berichteten über eine mittlere LOS von  $6,94 \pm 1,56$  Tagen. Ausgenommen davon war die Wiederaufnahme der Patientinnen für eine Revision oder für die Behandlung unerwarteter Komplikationen. Unsere Patientinnen wurden am elften postoperativen Tag entlassen. In ähnlicher Weise wurde in der Studie von Liu et al. eine Verweildauer von  $8,5 \pm 4,5$  Tagen gemessen. Die Krankenhausaufenthaltsdauer hängt von vielen Faktoren ab und kann präoperativ nicht vorhergesagt werden. Patientencharakteristika, postoperativ aufgetretene Komplikationen und das Ausmaß des operativen Eingriffs spielen eine große Rolle bei der Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus (Carey et al., 2006; Gagnon et al., 2017; Giraldi et al., 2019; Smith et al., 2019). Die Verweildauer von unseren Ovarialkarzinom-Patientinnen ist zwar etwas länger als in der Literatur, ist aber dennoch plausibel.

Um die Wiederaufnahme der gastrointestinalen Funktion zu messen, haben wir den Zeitpunkt des ersten postoperativen Stuhlgangs bei unseren Patientinnen dokumentiert. Die erste postoperative Defäkation erfolgte bei der Fast-Track Gruppe von Marx et al. am zweiten postoperativen Tag, bei unseren Patientinnen am dritten postoperativen Tag. Im Rahmen des ERAS®-Protokolls wurde die Darmmotilität bei Bedarf mit der Gabe von Bisacodyl-Tabletten unterstützt. Der Effekt von Laxativen ist bemerkenswert und kann die

mediane Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang um einen Tag reduzieren (Hansen et al., 2006).

Um den Einfluss von einem implementierten Fast-Track-Programm wie dem ERAS®-Konzept auf den perioperativen Verlauf bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom besser verstehen zu können, müssen mehr Studien veröffentlicht werden. Die Umstellung von einer mechanischen Darmsanierung auf die Nutzung eines Einlaufs, oder sogar den Verzicht auf jeglicher Darmvorbereitung, ist noch nicht Standard in der Gynäkoonkologie (Lindemann et al., 2017). Insbesondere im Rahmen eines Debulkings bei Ovarialkarzinom, bei der es meist zu einer Darmresektion kommt, müssen die Effekte des ERAS®-Protokolls näher untersucht werden.

#### **4.5 Erster Stuhlgang und Krankenhausverweildauer**

Die Poisson-Regression eignet sich zur statistischen Analyse von Zähldaten, das bezeichnet die Daten, bei denen die Beobachtungen nur aus natürlichen Zahlen bestehen. Um den möglichen Zusammenhang zwischen der Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang der Patientinnen und der ERAS®-Protokollumsetzung analysieren zu können, wurde eine Poisson-Regression durchgeführt. Es handelte sich hierbei um Zähldaten: Die Tage bis zur ersten Defäkation nach dem Eingriff wurden bei jeder Patientin dokumentiert. Die Poisson-Regression gehört zu den gängigen generalisierten linearen Modellen in der Statistik. Da man Zähldaten viel effizienter mit einer diskreten Wahrscheinlichkeitsverteilung wie der Poisson-Verteilung modellieren kann, wurde für diese statistische Analyse die Poisson-Regression eingesetzt.

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollelementen und der geringen Anzahl an Patientinnen in der Stichprobe, musste eine Vorauswahl der Variablen getroffen werden, deren Haupteffekte auf den postoperativen Outcome zu untersuchen waren.

Dazu wurden die Protokollelemente (wie die Magensondenlegung, die Antibiotika-Einnahme, die Entfernung des PDK, das Kaugummikauen, die aufgenommene Kost, die Operationsdauer und das intraoperativ verabreichte Volumen) separat und in Kombinationen auf Signifikanz und auf den kleinsten AICC-Wert im Rahmen des Poisson-

Modells überprüft. Der AIC-Wert (Akaike Informationskriterium) dient dazu, verschiedene Modellkandidaten im Rahmen einer Likelihood-basierten Schlussfolgerung zu vergleichen. Der AICC-Wert bezeichnet den AIC-Wert mit Korrektur für endliche Stichproben und wurde bei der Modellauswahl als Qualitätskriterium benutzt. Das Modell mit dem kleinsten AICC-Wert wurde bevorzugt, in diesem Fall war es das Poisson-Modell mit den folgenden Prädiktoren: die postoperative Antibiotika-Einnahme, die Dauer bis zur Entfernung von der Magensonde sowie vom Periduralkatheter. Alle anderen Parameter mussten weggelassen werden.

In unserem Modell hatten die einzelnen Prädiktoren keinen statistisch signifikanten Einfluss, obwohl das Modell mit dem niedrigsten AICC-Wert gewählt wurde. Die p-Werte für die Variablen Magensondenentfernung, Antibiotikum-Einnahme und PDK-Entfernung lagen weit über 0,05 (0,303; 0,286; 0,145).

Darüber hinaus betrug der Quotient aus der Devianz des Modells und der zugehörigen Freiheitsgraddifferenz 0,472. Dies ist ein Wert aus der Anpassungsgüte, der bei einem gültigen Modell nahe bei eins liegen sollte.

Der Omnibus-Test dient ebenfalls als statistisches Gütekriterium, indem er das erstellte Modell mit dem hypothetischen Modell ohne Kovariaten oder Prädiktoren (sog. intercept-only model) vergleicht. Liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Modellen vor, lässt das darauf schließen, dass die gewählten Prädiktoren einen Einfluss auf das zu untersuchende Ergebnis hat. Dies war hierbei auch nicht der Fall ( $p = 0,142$ ).

Obwohl das Modell die statistischen Gütekriterien nicht erfüllt, waren unsere Ergebnisse bis auf die von der Antibiotikum-Einnahme trotzdem nachvollziehbar. Unsere Erwartung, dass der längere Einsatz der Magensonde zu einer späteren Aufnahme der Darmfunktion und somit einem späteren postoperativen Stuhlgang führt, hat sich bestätigt. Ebenso hatte die kürzere Nutzung vom Periduralkatheter einen positiven Effekt auf einen früheren Eintritt des ersten postoperativen Stuhlgangs.

Ähnlich wie die Poisson-Regression dient die Negativ-Binomial-Regression ebenfalls zur Modellierung von Zähldaten. Die Tage bis zur Entlassung der Patientinnen wurden anhand der Negativ-Binomial-Regression statistisch ausgewertet.

Bei der Durchführung der Regressionsanalyse kam heraus, dass bei diesem Datensatz eine sogenannte „Überdispersion“ vorlag. Dies bezeichnet eine Diskrepanz zwischen der tatsächlich beobachteten Varianz in den Daten und der vom Modell erwarteten theoretischen Varianz. In einer Poisson-Verteilung ist der Erwartungswert gleich der Varianz. Daten, die eine Überdispersion zeigen, führen oft zu einer Verletzung der Validität des Poisson-Modells, da sie diese strenge Annahme nicht erfüllen. In so einem Fall ist die Negativ-Binomial-Regression eine Alternative zur Auswertung der Zähldaten, denn hierbei wird nicht davon ausgegangen, dass die Varianz der beobachteten Daten gleich ihrem Erwartungswert ist. Die Negativ-Binomial-Regression ermöglicht also die Anpassung der erwarteten Varianz der zu untersuchenden Datenverteilung. Aus diesem Grund wurde dieses Modell zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Protokollumsetzung und Tage bis zur Entlassung genutzt.

Ähnlich wie bei der Poisson-Regressionsanalyse musste bei der Analyse der Verweildauer eine Auswahl an Protokollelementen getroffen werden, um deren Einfluss auf die Verweildauer beobachten zu können. Die Parameterkombination aus Magensondenentfernung, Antibiotikum-Einnahme und PDK-Entfernung bildete hierbei ebenfalls das Modell mit dem niedrigsten AICC-Wert.

Die Prädiktoren zeigten hier einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Dauer bis zur Entlassung mit p-Werten deutlich unter 0,05, ausgenommen der Faktor Magensondenentfernung ( $p = 0,53$ ). Darüber hinaus betrug der Abweichungsquotient 0,977 und lag somit sehr nah an eins. Der Omnibustest zeigte ebenfalls eine statistische Signifikanz ( $p = 0,00$ ).

Der Grund, warum wir die Krankenhausverweildauer als wichtigen Bezugspunkt genommen haben, um die Protokollumstellung und deren Folgen analysieren zu können, lag darin, dass aus der Krankenhausverweildauer viele Schlussfolgerungen gezogen



werden können. So wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass die Implementierung eines ERAS®-Behandlungskonzeptes die LOS wesentlich reduzieren kann. Dies gelingt einerseits dadurch, dass die Umsetzung von ERAS®-Protokollen die Rate an postoperativen Komplikationen reduziert, was mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt gekoppelt ist, des Weiteren werden eine schnellere postoperative Erholung und eine große Patientenzufriedenheit mithilfe der einzelnen ERAS®-Elemente erreicht, was ebenfalls mit einer kürzeren Verweildauer korreliert. (Bajsova et al., 2019; Boitano et al., 2018; de Groot et al., 2015; Kalogera et al., 2013; Schneider et al., 2020). Aus finanzieller Sicht hat das auch einen positiven Effekt auf Krankenhauskosten und innerklinische Ressourceneinsparung. All dies hat sich nicht nur in der kolorektalen Chirurgie, sondern auch in den letzten Jahren in der gynäkologischen Onkologie bewährt (Agarwal et al., 2019; Bisch et al., 2018; Dickson et al., 2017; Miller et al., 2014; Modesitt et al., 2016).

So zeigte sich in unseren Ergebnissen der Negativ-Binomial-Regression, dass die Parameter wie die späte Entfernung von der Magensonde, die längere oder übermäßige Gabe von Antibiotika sowie die späte Entfernung vom Periduralkatheter zu einer längeren LOS führen. Obwohl diese Parameter nur einen kleinen Teil des umgesetzten ERAS®-Protokolls bildeten, ist es aus den Ergebnissen naheliegend und nachvollziehbar, dass sie einen großen Effekt auf die Krankenhausverweildauer hatten.

#### **4.6 Limitationen und Fehlerquellen**

Die wichtigste Limitation dieser Arbeit war die kleine Patientenzahl ( $n = 58$ ), die die statistische Analyse und Faktorenevaluation wesentlich beschränkte. Die kleine Patientengruppe hatte zur Folge, dass die Gesamtheit der eingesetzten Maßnahmen statistisch nicht untersucht werden konnte. Dies führte dazu, dass wir eine Vorauswahl aus den umgesetzten Protokollelementen treffen und unterschiedliche Parameterkombinationen bilden mussten, um das beste statistisch vertretbare Modell finden zu können. Eine größere Stichprobe ermöglicht eine bessere Poisson-Verteilung innerhalb der Gruppe, die für eine gültige Poisson-Regressionsanalyse vorausgesetzt ist.

Eine weitere wichtige Limitation dieser Arbeit war die retrospektive Datenerhebung sowie das inhomogene Patientenkollektiv. Lücken in der Dokumentation von umgesetzten

Protokollelementen oder Ereignissen im postoperativen Verlauf haben die Datenerhebung zusätzlich erschwert. Dies entsteht einerseits dadurch, dass diese retrospektive Analyse auf Daten basiert, die prospektiv erhoben wurden. Andererseits ist die fehlende und problematische Protokolladhärenz ein Grund dafür. Beispielsweise gelang es ungefähr der Hälfte unserer Patientinnen nicht, das Kauen von Kaugummi viermal täglich für eine Dauer von zehn Minuten einzuhalten, sodass wir dieses Element statistisch nicht untersuchen konnten. Das könnte natürlich mehrere Gründe haben wie zum Beispiel Zahnprobleme (z.B. Zahnersatz im Alter), lückenhafte Dokumentation der Pflegekraft oder persönliche Gründe. Deshalb mussten wir hierbei diesen Parameter aus unseren statistischen Analysen weglassen.

Der Einsatz des ERAS<sup>®</sup>-Programms in der Gynäkoonkologie ist noch nicht weit verbreitet, weswegen es schwierig war, ausreichend Literatur zu finden. In neueren Studien liegt die Evidenz vor, dass das ERAS<sup>®</sup>-Konzept bei Debulking mit einer geringeren Verweildauer, geringeren postoperativen Komplikationen und somit einer schnelleren postoperativen Erholung assoziiert ist (Bisch et al., 2020; de Groot et al., 2015; Scheib et al., 2018; Tankau et al., 2021). Das Fehlen von prospektiven Studien in der Gynäkoonkologie hinsichtlich der Auswirkungen eines solchen Programmes ist aber noch Sorge vieler Wissenschaftler (Diakosavvas et al., 2020; Elias et al., 2020; Lindemann et al., 2017; Schneider et al., 2020).

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war das an den ERAS<sup>®</sup> Behandlungspfad orientierte perioperative Management umzusetzen und dieses multimodale Konzept auf postoperative Einflüsse zu untersuchen. Insbesondere war es wichtig herauszufinden, wie sich der Verzicht auf präoperative Darmreinigung im Rahmen eines ERAS<sup>®</sup>-Protokolls vor den Eingriffen Tumordebulking und Tumorstaging bei Ovariakarzinom und anderen gynäkologischen Krankheiten auf das postoperative Ergebnis auswirkt. Außerdem sollten die möglichen Einflussfaktoren von den restlichen ERAS<sup>®</sup>-Protokollelementen abgeleitet werden. Neben der deskriptiven Auswertung von Patientencharakteristika, dem intraoperativen Verlauf und den aufgetretenen postoperativen Komplikationen wurden die Auswirkungen der Verwendung von Magensonde und Periduralkatheter sowie Antibiotikum-Einnahme gezielt auf die Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und die Verweildauer im Krankenhaus untersucht und kritisch beleuchtet.

Die Arbeit beruht auf der retrospektiven Analyse von 58 Patientinnen im Rahmen einer prospektiv durchgeführten Studie in der Frauenklinik der Universität Bonn, die sich im Zeitraum zwischen April 2019 und März 2020 einer großen gynäkologischen Operation unterziehen mussten.

Der modifizierte ERAS<sup>®</sup> Behandlungspfad wurde möglichst vollständig eingesetzt. Wir konnten zeigen, dass die spätere Entfernung der Magensonde und des Periduralkatheters sowie eine längere oder übermäßige Gabe von Antibiotika zu einer längeren LOS und einer verzögerten Wiederaufnahme der Darmfunktion führen. Eine mediane Dauer von drei Tagen bis zum ersten postoperativen Stuhlgang bei unseren Patientinnen stimmte mit den Ergebnissen zahlreicher Studien in diesem Gebiet überein. Darüber hinaus war die Rate an postoperativem Ileus bei unseren Patientinnen als relativ niedrig einzustufen und stellte ein mögliches Ergebnis der umgesetzten ERAS<sup>®</sup>-Protokollelemente dar. Die Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen deckte sich mit denen in der aktuellen Literatur und war mit dem hohen Alter und BMI sowie mit der langen Operationsdauer erklärbar. Die noch nicht genau verstandene Rolle von Darmmikrobiota bei der Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen hätte eine weitere Ursache sein können.

Die wichtigen Limitierungen dieser Arbeit lagen in der retrospektiven Datenerhebung sowie in dem vergleichsweise kleinen Kollektiv von 58 Patientinnen. Bezüglich der fehlenden Darmsanierung vor elektiven gynäkologischen Operationen und der Umsetzung von ERAS®-Programmen in der Gynäkologie ist die Datenlage insgesamt unbefriedigend, sodass weitere Studien notwendig sind.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeiten der Risikofaktoren bei Patientinnen	37
Abbildung 2: Relative Häufigkeiten der intraoperativ durchgeführten Darmresektionen	41
Abbildung 3: Säulendiagramm von den vorgekommenen Ileusarten unter den Patientinnen mit Ileussympptomatik	45
Abbildung 4: Tortendiagramm von den vorgekommenen Ileusarten im gesamten Kollektiv	45

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Einteilung gynäkologischer Tumoren nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).	11
Tabelle 2: Überblick des umgesetzten Protokolls nach (postoperativen) Tagen	32
Tabelle 3: Allgemeine deskriptive Statistik über die Patientengruppe im Hinblick auf Alter, Gewicht, Größe, BMI, Dauer auf Intensivstation und Entlassungstag	35
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen auf FIGO Stadien	38
Tabelle 5: Tabelle zur Veranschaulichung der Handhabung der Magensonde	39
Tabelle 6: Tabelle zur Veranschaulichung der Handhabung des Periduralkatheters	39
Tabelle 7: Überblick über die Protokolladhärenz	40
Tabelle 8: Tage bis zur ersten Defäkation	42
Tabelle 9: Häufigkeit der Interventionen mit Abführmitteln	42
Tabelle 10: Klassifikation und Schweregraden der chirurgischen Komplikationen	44
Tabelle 11: Allgemeine Informationen über die Patientinnen mit Anastomoseninsuffizienz	46
Tabelle 12: Allgemeine Informationen über die Ovarialkarzinom-Patientinnen	47
Tabelle 13: Häufigkeiten der FIGO-Stadien unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen	48
Tabelle 14: Häufigkeiten der aufgetretenen Ileus-Arten bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen	48

## 8. Literaturverzeichnis

Agarwal R, Rajanbabu A, P V N 5th, Goel G, Madhusudanan L, U G U. A prospective study evaluating the impact of implementing the ERAS protocol on patients undergoing surgery for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2019; 29(3): 605-612

Akbarali HI, Dewey WL. The gut-brain interaction in opioid tolerance. *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier, 2017; 37: 126-130

Aleman L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, Joura EA, Maldonado P, Klaustermeier J, Salmerón J, Bergeron C, Petry KU, Guimerà N, Clavero O, Murillo R, Clavel C, Wain V, Geraets DT, Jach R, Cross P, Carrilho C, Molina C, Shin HR, Mandys V, Nowakowski AM, Vidal A, Lombardi L, Kitchener H, Sica AR, Magaña-León C, Pawlita M, Quint W, Bravo IG, Muñoz N, de Sanjosé S, Bosch FX; HPV VVAP study group. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*, 2014; 50(16): 2846-2854

Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*, 2013; 78(5): 448-459

Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K, Gavrilyuk O, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Fournier A, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N, Sacerdote C, Krogh V, Bendinelli B, Tumino R, Panico S, Bergmann M, Schuetze M, van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, van Gils CH, Amiano P, Barricarte A, Chirlaque MD, Molina-Montes ME, Redondo ML, Duell EJ, Khaw KT, Wareham N, Rinaldi S, Fedirko V, Mouw T, Michaud DS, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*, 2010; 172(12): 1394-1403

Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg*, 2002; 26(4): 499-502

Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2012; 30(21): 2654-2663

Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*, 2005; 366(9484): 491-505

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>. (Zugriffsdatum: 13.10.2021)

Anderson AD, McNaught CE, MacFie J, Tring I, Barker P, Mitchell CJ. Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care. *Br J Surg*, 2003; 90(12): 1497-504

Arnold A, Abbott J, Aitchison LP. Preoperative Mechanical Bowel Preparation for Abdominal, Laparoscopic, and Vaginal Surgery: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015; 22(5): 737-752

Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, du Bois A. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*, 2016; 140(2): 215-220

Bajsova S, Klát J. ERAS protocol in gynecologic oncology. *Ceska Gynekol*, 2019; 84(5): 376-385

Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg*, 2014; 101(4): 424-432



Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, Weaver AL, Allensworth S, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Podratz KC. Incidence of and risk factors for postoperative ileus in women undergoing primary staging and debulking for epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2012; 125(3): 614-620

Ban KA, Berian JR, Ko CY. Does Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols in Colorectal Surgery Improve Patient Outcomes? *Clin Colon Rectal Surg.*, 2019; 32(2): 109-113

Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2010; 118(1): 14-28

Basse L, Thorbøl JE, Løssl K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum*, 2004; 47(3): 271-277

Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, Teles ALB, Badiglian-Filho L, Leão CS. Neoadjuvant chemotherapy followed by fast-track cytoreductive surgery plus short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: preliminary results of a promising all-in-one approach. *Cancer Manag Res*, 2017; 869-878

Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, Teles ALB, Badiglian-Filho L, Leão CS. Neoadjuvant chemotherapy followed by fast-track cytoreductive surgery plus short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: preliminary results of a promising all-in-one approach. *Cancer Manag Res* 2017; 869-878

Beck DE, Fazio VW, Jagelman DG. Comparison of oral lavage methods for preoperative colonic cleansing. *Dis Colon Rectum*, 1986; 29(11): 699-703

Benedetti Panici P, Giannini A, Fischetti M, Lecce F, Di Donato V. Lymphadenectomy in Ovarian Cancer: Is It Still Justified? *Curr Oncol Rep*, 2020; 22(3): 22

Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2005; 365(9470): 1543-1551

Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018; 143: 59-78

Berek, JS, Kehoe, S, Kumar, L & Friedlander, M 2018, 'Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 59-78

Berian JR, Ban KA, Liu JB, Ko CY, Feldman LS, Thacker JK. Adherence to Enhanced Recovery Protocols in NSQIP and Association With Colectomy Outcomes. *Ann Surg*, 2019; 269(3): 486-493

Bhandoria GP, Bhandarkar P, Ahuja V, Maheshwari A, Sekhon RK, Gultekin M, Ayhan A, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Wan YL, Knapp P, Dobroch J, Zmaczyński A, Jach R, Nelson G. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: an international survey of peri-operative practice. *Int J Gynecol Cancer*, 2020; 30(10): 1471-1478

Bilku DK, Dennison AR, Hall TC, Metcalfe MS, Garcea G. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl*, 2014; 96(1): 15-22

Bisch S, Nelson G, Altman A. Impact of Nutrition on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology. *Nutrients*, 2019; 11(5): 1088

Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, Ganshorn H, Meyer LA, Ramirez PT, Dowdy SC, Nelson G. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2021; 161(1): 46-55

Bisch SP, Wells T, Gramlich L, Faris P, Wang X, Tran DT, Thanh NX, Glaze S, Chu P, Ghatage P, Nation J, Capstick V, Steed H, Sabourin J, Nelson G. Enhanced Recovery

After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: System-wide implementation and audit leads to improved value and patient outcomes. *Gynecol Oncol*, 2018; 151(1): 117-123

Bisgaard T, Kehlet H. Early Oral Feeding After Elective Abdominal Surgery- What Are the Issues?, *Nutrition*, 2002; 28: 944-948

Bogani G, Sarpietro G, Ferrandina G, Gallotta V, Di Donato V, Ditto A, Pinelli C, Casarin J, Ghezzi F, Scambia G, Raspagliesi F. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecology oncology. *Eur J Surg Oncol*, 2021; 47(5): 952-959

Boitano TKL, Smith HJ, Rushton T, Johnston MC, Lawson P, Leath CA 3rd, Xhaja A, Guthrie MP, Straughn JM Jr. Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecol Oncol*, 2018; 151(2): 282-286

Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011; 305: 2304-2310

Booth K, Beaver K, Kitchener H, O'Neill J, Farrell C. Women's experiences of information, psychological distress and worry after treatment for gynaecological cancer. *Patient Educ Couns*, 2005; 56(2): 225-232

Brand AH, DiSilvestro PA, Sehouli J, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment. *Ann Oncol*, 2017; 28: viii25-viii29

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2002; 20(5): 1248-1259

Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol*, 2009; 113(1): 86-90

Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2001; 88(9): 1157-1168

Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 2003; 16(1): 1-17

Buttmann-Schweiger, N., Barinoff, J., Waldmann, A. Barnes B, Kraywinkel K. Epidemiologie der Krebserkrankungen von Vulva und Vagina in Deutschland. *Der Onkologe*, 2019; 396–403

Bucher P, Gervaz P, Egger JF, Soravia C, Morel P. Morphologic alterations associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Dis Colon Rectum*, 2006; 49(1): 109-112

Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermiolod B, Ern  M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg*, 2005; 92: 409-414

Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*, 2008; 23(3): 265-270

Burges A, Schmaldfeldt B. Ovarialkarzinom: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int*, 2011; 108(38): 635-641

Cakir H, van Stijn MF, Lopes Cardozo AM, Langenhorst BL, Schreurs WH, van der Ploeg TJ, Bemelman WA, Houdijk AP. Adherence to Enhanced Recovery After Surgery and length of stay after colonic resection. *Colorectal Dis*, 2013; 15(8): 1019-1025

Cao F, Li J, Li F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27: 803-810

Carey MS, Victory R, Stitt L, Tsang N. Factors that influence length of stay for in-patient gynaecology surgery: is the Case Mix Group (CMG) or type of procedure more important? *J Obstet Gynaecol Can*, 2006; 28(2): 149-155

Carter J. Fast-track surgery in gynaecology and gynaecologic oncology: a review of a rolling clinical audit. *ISRN Surg*, 2012

Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, Gil Gómez E, Martínez Frutos IM, Parrilla Paricio P. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2011; 37(6): 543-548

Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg*, 2013; 148(2): 177-82

Cavallaro P, Bordeianou L. Implementation of an ERAS Pathway in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*, 2019; 32(2): 102-108

Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, Kapp DS. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol*, 2015; 139(2): 300-305

Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2013; 130(3): 493-498

Chatzipapas I, Kathapoulis N, Kipriotis K, Loutradis D, Protopapas A, Samartzis K, Valsamidis D. Mechanical bowel preparation before gynecologic laparoscopic procedures: Is it time to abandon this practice? *Obstet Gynaecol Res*, 2021; 47(4): 1487-1496

Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 2003; 97: 2631-2642

Chen Y, Ning Y, Zhang Q, Xie Y. Prognostic Impact of Lymphadenectomy in Different Stages of Malignant Germ Cell Tumor of the Ovary Based on Propensity Score Matching. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2018; 21(9): 652-661

Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*, 2009; 114(1): 26-31

Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, Thomson CA, Howard BV, Wactawski-Wende J, Chen C, Rohan TE, Simon MS, Reed SD, Manson JE. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2015; 108(3): 350

Choi DH, Hwang JK, Ko YT, Jang HJ, Shin HK, Lee YC, Lim CH, Jeong SK, Yang HK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *J Korean Soc Coloproctol*, 2010; 26(4): 265-273

Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Nogueras JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, Jensen J, Bonner GF, Ruderman WB. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum*, 1994; 37(7): 689-696

Coleman EA, Chugh A, Williams MV, Grigsby J, Glasheen JJ, McKenzie M, Min SJ. Understanding and execution of discharge instructions. *Am J Med Qual*, 2013; 28(5): 383-391

Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007; 25(20): 2944-2951

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008; 371(9609): 303-314

Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2015; 385(9980): 1835-1842

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout R, O'Donnell d, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2021; 31(1): 12-39

Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*, 2000; 53(4): 367-375

Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, Willows K, Ferguson SE. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2019; 221(6): 619

Cutillo G, Maneschi F, Franchi M, Giannice R, Scambia G, Benedetti-Panici P. Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet Gynecol*, 1999; 93(1): 41-5

Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, Trikalinos TA. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum*, 2015; 58: 698-707

Dawes AJ, Sacks GD, Russell MM, Lin AY, Maggard-Gibbons M, Winograd D, Chung HR, Tillou A, Hiatt JR, Ko C. Preventable readmissions to surgical services: lessons learned and targets for improvement. *J Am Coll Surg*. 2014; 219(3): 382-389

de Graaf P, Slagt C, de Graaf JL, Loffeld RJ. Fatal aspiration of polyethylene glycol solution. *Neth J Med*, 2006; 64: 196–198

de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016; 95(4): 382-395

de Leede EM, van Leersum NJ, Kroon HM, van Weel V, van der Sijp JRM, Bonsing BA; Kauwgomstudie Consortium. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *Br J Surg*, 2018; 105(7): 820-828

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 1. Auflage, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2017



Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vaginal Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html) (Zugriffsdatum 15.10.2021)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AWMF-Registernummer: 032/042, 2018. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-042I\\_S2k\\_Vaginalkarzinom-Vorstufen-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-042I_S2k_Vaginalkarzinom-Vorstufen-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-11.pdf). (Zugriffsdatum: 16.10.2021)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AWMF-Registernummer 015/059. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_vulva-vagina/015-059I\\_S2k\\_Vulvakarzinom\\_und\\_Vorstufen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2016-03\\_1.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_vulva-vagina/015-059I_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-03_1.pdf). (Zugriffsdatum: 16.10.2021)

Diakosavvas M, Thomakos N, Haidopoulos D, Lontos M, Rodolakis A. Controversies in preoperative bowel preparation in gynecologic and gynecologic oncology surgery: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 2020; 302(5): 1049-1061

Dickson EL, Stockwell E, Geller MA, Vogel RI, Mullany SA, Ghebre R, Witherhoff BJ, Downs LS Jr, Carson LF, Teoh D, Glasgow M, Gerber M, Rivard C, Erickson BK, Hutchins J, Argenta PA. Enhanced Recovery Program and Length of Stay After Laparotomy on a Gynecologic Oncology Service: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 2017; 129(2): 355-362

Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, Reato C, Donfrancesco C, De Carrillo KJ, Raspagliesi F. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol*, 2015; 138(1): 78-82

Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, Pharoah PD, Pearce CL, Zheng W, Painter JN; AOCS Group & Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), Chenevix-Trench G, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vergote I, Lambrechts S, Van Nieuwenhuysen E, Rossing MA, Doherty JA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Rudolph A, Moysich KB, Odunsi K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Shvetsov YB, Dörk T, Park-Simon TW, Hillemanns P, Bogdanova N, Butzow R, Nevanlinna H, Pelttari LM, Leminen A, Modugno F, Ness RB, Edwards RP, Kelley JL, Heitz F, Karlan BY, Kjær SK, Høgdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Cunningham JM, Winham SJ, Giles GG, Bruinsma F, Milne RL, Southey MC, Hildebrandt MA, Wu X, Lu KH, Liang D, Levine DA, Bisogna M, Schildkraut JM, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Bandera EV, Olson SH, Salvesen HB, Thomsen LC, Kopperud RK, Bjorge L, Kiemeny LA, Massuger LF, Pejovic T, Cook LS, Le ND, Swenerton KD, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Lubiński J, Huzarski T, Gronwald J, Menkiszak J, Wentzensen N, Brinton L, Yang H, Lissowska J, Høgdall CK, Lundvall L, Song H, Tyrer JP, Campbell I, Eccles D, Paul J, Glasspool R, Siddiqui N, Whittemore AS, Sieh W, McGuire V, Rothstein JH, Narod SA, Phelan C, Risch HA, McLaughlin JR, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Wu AH, Pike MC, Tseng CC, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Budzilowska A, Spiewankiewicz B, Webb PM; Ovarian Cancer Association Consortium. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*, 2016; 45(3): 884-895

du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1733-1739

Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S,

Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2010; 127(2): 442-451

du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009; 115: 1234–1244

Duzgun O: Evaluation of Enhanced Recovery After Following a Surgical Protocol for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. *Med Arch*, 2019; 73(5): 331-337

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(6):1471-1474

Eisenhauer EL, Chi DS. Ovarian Cancer Surgery- Heed This LION's Roar. *N Engl J Med*, 2019; 380: 871-873

Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*, 2003; 90(2): 390-396

Elias K. Knowing but not doing: the state of global enhanced recovery after surgery in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer*, 2020; 30(10): 1479

Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, Solmaz U, Dogan A, Yildirim Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*, 2013; 118-122

Fanning J, Hojat R. Safety and Efficacy of Immediate Postoperative Feeding and Bowel Stimulation to Prevent Ileus After Major Gynecologic Surgical Procedures. *Int J Osteopath Med*, 2011; 469-472

Fanning J, Valea FA. Perioperative bowel management for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 309-314

Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015; 93(3): 211-224

Gagnon LH, Tang S, Brennand E. Predictors of length of stay after urogynecological surgery at a tertiary referral center. *Int Urogynecol J*, 2017; 28(2): 267-273

Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; (9): CD006655

Garfinkle R, Abou-Khalil J, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky CA, Gordon P, Demian M, Boutros M. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching. *Dis Colon Rectum*, 2017; 60(7): 729-737

Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007; 25(20): 2938-2943

Giraldi G, Montesano M, Sandorfi F, Iachini M, Orsi GB. Excess length of hospital stay due to healthcare acquired infections: methodologies evaluation. *Ann Ig*, 2019; 31(5): 507-516

Gorodnova TV, Sokolenko AP, Kuligina E, Berlev IV, Imyanitov EN. Principles of clinical management of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*, 2018; 7(6): 56

Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141(5): 1369

Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*, 2014; 38(6): 1531-1541

Greimel E, Kristensen GB, van der Burg ME, Coronado P, Rustin G, del Rio AS, Reed NS, Nordal RR, Coens C, Vergote I; European Organization for Research and Treatment of Cancer - Gynaecological Cancer Group and NCIC Clinical Trials Group. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 2013; 131(2): 437-444

Greogorio Nd, Ebner F, Janni W. Ovarialkarzinom: Entscheidend ist die Qualität der primären Operation. *Dtsch Arztebl*, 2014; 111(45): 22

Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Outcomes After Colorectal Cancer Surgery. *Arch Surg*, 2011; 146(5): 571-577

Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist

O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg*, 2013; 37: 259–284

Guthrie D, Davy ML, Philips PR. A study of 656 patients with "early" ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1984; 17(3): 363-369

Guyton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of Perioperative Anastomotic Healing Complications: Anastomotic Stricture and Anastomotic Leak. *Adv Surg*, 2016; 50(1): 129-141

Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; (9): CD001544

Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 1983; 61(4): 413-420

Hacker NF, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017; 41: 71-87

Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer*, 2017; 140(9): 1998-2002

Hansen CT, Sørensen M, Møller C, Ottesen B, Kehlet H. Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(4): 311

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019; 380(9): 822-832

Haskins IN, Fleshman JW, Amdur RL, Agarwal S. The impact of bowel preparation on the severity of anastomotic leak in colon cancer patients. *J Surg Oncol*, 2016; 114(7): 810-813

Hayashi MS, Wilson SE. Is there a current role for preoperative non-absorbable oral antimicrobial agents for prophylaxis of infection after colorectal surgery? *Surg Infect*, 2009; 10(3): 285-288

Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat*, 2001; 6(1): 107-138  
Hernandez-Lopez LA, Elizalde-Mendez A. How far should we go in optimal cytoreductive surgery for ovarian cancer? *Chin Clin Oncol*, 2020; 9(5): 70

Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B, Kimmig R, Lampe B, Runnebaum I, Ulrich U, Wallwiener M, Fehm T, Tempfer C; AGO Uterus and the AGE of the DGGG. Updated Opinion of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) and the Gynecological Endoscopy Working Group (AGE) of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) on the Randomized Study Comparing Minimally Invasive with Abdominal Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer (LACC). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019; 79(2): 145-147

Höckel M, Horn LC, Eienenkel J. (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol*, 2012; 127(2): 297-302

Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*, 2015; 33(8): 937-943

Houghton CR, Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vagina: a clinical study of the location of the tumor. *Gynecol Oncol*, 1982; 13(3): 365-372

Huang H, Wang H, He M. Is mechanical bowel preparation still necessary for gynecologic laparoscopic surgery? A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg*, 2015; 8(2): 171-179

Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue. *Am J Surg*, 2010; 199(4): 435-441

Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 2016; 206(6): 1351-1360

Jin YM, Liu SS, Chen J, Chen YN, Ren CC. Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *PLoS One*, 2018; 13(3): e0193033

Jones D, Musselman R, Pearsall E, McKenzie M, Huang H, McLeod RS. Ready to Go Home? Patients' Experiences of the Discharge Process in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program for Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*, 2017; 21(11): 1865-1878

Johnson MP, Kim SJ, Langstraat CL, Jain S, Habermann EB, Wentink JE, Grubbs PL, Nehring SA, Weaver AL, McGree ME, Cima RR, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Using Bundled Interventions to Reduce Surgical Site Infection After Major Gynecologic Cancer Surgery. *Obstet Gynecol*, 2016; 127(6): 1135-1144

Jordan SJ, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Rossing MA. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 2012; 23(6): 919-927

Jurt J, Sliker J, Frauche P, Addor V, Solà J, Demartines N, Hübner M. Enhanced Recovery After Surgery: Can We Rely on the Key Factors or Do We Need the Bel Ensemble? *World J Surg*, 2017; 41(10): 2464-2470



Kalogera E, Bakkum-Gamez JN, Jankowski CJ, Trabuco E, Lovely JK, Dhanorker S, Grubbs PL, Weaver AL, Haas LR, Borah BJ, Bursiek AA, Walsh MT, Cliby WA, Dowdy SC. Enhanced Recovery in Gynecologic Surgery. *Obstet. Gynecol*, 2013; 122(2): 319-328

Kalogera E, Nitschmann CC, Dowdy SC, Cliby WA, Langstraat CL. A prospective algorithm to reduce anastomotic leaks after rectosigmoid resection for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 2017; 144(2): 343-347

Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, Bares P, Bares D, Schusterová B, Pyszková L, Tosnerová V, Sluka M. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery—a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*, 2010; 122(1-2): 23-30

Kawada K, Hasegawa S, Hida K, Hirai K, Okoshi K, Nomura A, Kawamura J, Nagayama S, Sakai Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc*, 2014; 28(10): 2988-2295

Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2020; 38(5): 496-520

Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg*, 2007; 245(6): 867-872

Klinger AL, Green H, Monlezun DJ, Beck D, Kann B, Vargas HD, Whitlow C, Margolin D. The Role of Bowel Preparation in Colorectal Surgery. *Ann Surg*, 2019; 269(4): 671-677

Koller SE, Bauer KW, Egleston BL, Smith R, Philp MM, Ross HM, Esnaola NF. Comparative Effectiveness and Risks of Bowel Preparation Before Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg*, 2018; 267(4): 734-742

Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg*, 2006; 202(3):439-444

Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2009; 27(32): 5337-5342

Koscielny A, Ko A, Egger EK, Kuhn W, Kalff JC, Keyver-Paik MD. Prevention of Anastomotic Leakage in Ovarian Cancer Debulking Surgery and Its Impact on Overall Survival, *Anticancer Res*, 2019; 39(9): 5209-5218

Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, Swenerton K, Gilks CB, Huntsman D. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med*, 2008; 5(12): e232

Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *J. Clin. Med*, 2006; 97: 640-646

Kurman, Robert J.; International Agency for Research on Cancer.; World Health Organization. *ARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl*, 2014

La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*, 2017; 26(1): 55-62

Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14(7): 1724-1731

LaRosa JA, Saywell RM Jr, Zollinger TW, Oster TL, Erner BK, McClain E. The incidence of adynamic ileus in postcesarean patients. Patient-controlled analgesia versus intramuscular analgesia. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1993; 38(4): 293-300

Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*, 2015; 151(10): 1061-1067

Lee SH, Oh SR, Cho YJ, Han M, Park JW, Kim SJ, Yun JH, Choe SY, Choi JS, Bae JW. Comparison of vaginal hysterectomy and laparoscopic hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*, 2019; 19(1): 83

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 032/034-OL, 2018. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL\\_Endometriumkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf). (Zugriffsdatum: 16.10.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0 AWMF-Registernummer: 032/035OL, 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. (Zugriffsdatum: 13.10.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.1. AWMF-Registernummer: 032/033OL, 2021.

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLI\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf).  
(Zugriffsdatum 16.10.2021).

Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*, 2009; 115(4): 812-822

Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*, 2019; 69(4): 280-304

Lilic V, Lilic G, Filipovic S, Visnjic M, Zivadinovic R. Primary carcinoma of the vagina. *J BUON*, 2010; 15(2): 241-247

Lindemann K, Kok PS, Stockler M, Jaaback K, Brand A. Enhanced Recovery After Surgery for Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of Interventions Trialed. *Int J Gynecol Cancer*, 2017; 27(6): 1274-1282

Lippitt MH, Fairbairn MG, Matsuno R, Stone RL, Tanner EJ 3rd, Wick EC, Angarita AC, Roche KL, Levinson KL, Bergstrom JE, Sinno AK, Curless MS, Wethington S, Temkin SM, Efron J, Hobson D, Fader AN. Outcomes Associated With a Five-Point Surgical Site Infection Prevention Bundle in Women Undergoing Surgery for Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*, 2017; 130(4): 756-764

Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*, 2019; 20: 952

Liu WT, Hsiao CW, Jao SW, Yu MH, Wu GJ, Liu JY, Liu CC, Chan JH, Hu JM, Hu SI, Chang PK. Is preoperative bowel preparation necessary for gynecological oncology surgery? *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016; 55(2): 198-201

Liu Z, Li X, Tian S, Zhu T, Yao Y, Tao Y. Superiority of robotic surgery for cervical cancer in comparison with traditional approaches: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2017; 40: 145-154

Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*, 2017; 152(3): 292-298

Long JB, Bevil K, Giles DL. Preemptive Analgesia in Minimally Invasive Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019; 26(2): 198-218

Low JJ, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26(3): 347-355

Lu Z, Chen J. Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014; 43(10): 649-50

Luo LM, Huang HF, Pan LY, Shen K, Wu M, Xu L. Clinical analysis of 42 cases of primary malignant tumor in vagina. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2008; 43(12): 923-927

Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, Godwin AK. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*, 2009; 3(2): 97-137

Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, Tamimi H, Morris RT, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer*, 2011; 105(4): 493-497

Malander S, Ridderheim M, Måsbäck A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, Nilbert M, Borg A. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer*, 2004; 40(3): 422-428

Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH, Ottosen C, Lundvall L, Ottesen B, Callesen T, Kehlet H. The effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006; 85(4): 488-492

Mathur S, Plank LD, McCall JL, Shapkov P, McIlroy K, Gillanders LK, Merrie AE, Torrie JJ, Pugh F, Koea JB, Bissett IP, Parry BR. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br J Surg*, 2010; 97(4): 485-94

Mattsson E, Einhorn K, Ljungman L, Sundström-Poromaa I, Stålberg K, Wikman A. Women treated for gynaecological cancer during young adulthood - A mixed-methods study of perceived psychological distress and experiences of support from health care following end-of-treatment. *Gynecol Oncol*, 2018; 149(3): 464-469

Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016; 2: 160-161

Mazzotta E, Villalobos-Hernandez EC, Fiorda-Diaz J, Harzman A, Christofi FL. Postoperative Ileus and Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction: Pathogenic Mechanisms and Novel Treatment Strategies Beyond Colorectal Enhanced Recovery After Surgery Protocols. *Front Pharmacol*, 2020; 11: 583422

McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann JA, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJ, Vang R, Hirschowitz L; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*, 2015; 28(8): 1101-1122

Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, Seagle BL, Alexander A, Barber EL, Rice LW, Wright JD, Kocherginsky M, Shahabi S, Rauh-Hain JA. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2018; 379(20): 1905-1914

Meyer LA, Lasala J, Iniesta MD, Nick AM, Munsell MF, Shi Q, Wang XS, Cain KE, Lu KH, Ramirez PT. Effect of an Enhanced Recovery After Surgery Program on Opioid Use and Patient-Reported Outcomes. *Obstet Gynecol*, 2018; 132(2): 281-290

Michael KA, DiPiro JT, Bowden TA, Tedesco FJ. Whole-bowel irrigation for mechanical colon cleansing. *Clin Pharm*, 1985; 4(4): 414-424

Midura EF, Jung AD, Hanseman DJ, Dhar V, Shah SA, Rafferty JF, Davis BR, Paquette IM. Combination oral and mechanical bowel preparations decreases complications in both right and left colectomy. *Surgery*, 2018; 163(3): 528-534

Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer*. 1997; 79(10): 1951-1955

Miller TE, Thacker JK, White WD, Mantyh C, Migaly J, Jin J, Roche AM, Eisenstein EL, Edwards R, Anstrom KJ, Moon RE, Gan TJ. Enhanced Recovery Study Group. Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesth Analg*, 2014; 118(5): 1052-1061

Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol*, 2017; 56(2): 295-300

Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, Botteri E, Colombo N, Iodice S, Landoni F, Peiretti M, Roviglione G, Maggioni A. Early oral versus "traditional" postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(6): 1660-1668

Modesitt SC, Sarosiek BM, Trowbridge ER, Redick DL, Shah PM, Thiele RH, Tiourine M, Hedrick TL. Enhanced Recovery Implementation in Major Gynecologic Surgeries. *Obstet Gynecol*, 2016; 128 (3): 457-466

Mohsina S, Shanmugam D, Sureshkumar S, Kundra P, Mahalakshmy T, Kate V. Adapted ERAS Pathway vs. Standard Care in Patients with Perforated Duodenal Ulcer-a Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg*, 2018; 22(1): 107-116

Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2016; 27(8): 1449-1455

Mulayim B, Karadag B. Do We Need Mechanical Bowel Preparation Before Benign Gynecologic Laparoscopic Surgeries, A Randomised, Single-Blind, Controlled Trial. *Gynecol Obstet Invest*, 2018; 83: 203-208

Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid- Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Medicine*, 2017; 18: 1837-1863

Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, deFazio A, Fereday S, Hung J, Johnatty SE; Australian Ovarian Cancer Study Group, Fasching PA, Beckmann MW, Lambrechts D, Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Lambrechts S, Risch HA, Rossing MA, Doherty JA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Goodman MT, Ness RB, Moysich K, Heitz F, du Bois A, Harter P, Schwaab I, Matsuo K, Hosono S, Goode EL, Vierkant RA, Larson MC, Fridley BL, Høgdall C, Schildkraut JM, Weber RP, Cramer DW, Terry KL, Bandera EV, Paddock L, Rodriguez-Rodriguez L, Wentzensen N, Yang HP, Brinton LA, Lissowska J, Høgdall E, Lundvall L, Whittemore A, McGuire V, Sieh W, Rothstein J, Sutphen R, Anton-Culver H, Ziogas A, Pearce CL, Wu AH, Webb PM; Ovarian Cancer Association Consortium. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*, 2015; 113(5): 817-826

Nanthiphatthanachai A, Insin P. Effect of Chewing Gum on Gastrointestinal Function Recovery After Surgery of Gynecological Cancer Patients at Rajavithi Hospital: A Randomized Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020; 21(3): 761-770



Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, Parazzini F, Tavani A, Carbone A, La Vecchia C. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 2003; 39(4): 505-510

Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. *Int Gynecol*, 2019; 29: 651-668

Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD004929

Nguyen HN, Averette HE, Janicek M. Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer*, 1994; 74(2): 545-55

Nichols RL, Broido P, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM. Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg*, 1973; 178(4): 453-462

Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020; 65: 66-78

Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Farias-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 2009; 19(4): 628-633

Novetsky AP, Zigelboim I, Guntupalli SR, Ioffe YJ, Kizer NT, Hagemann AR, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, Massad LS. A phase II trial of a surgical protocol to decrease the incidence of wound complications in obese gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol*, 2014; 134(2): 233-237

Ore AS, Shear MA, Liu FW, Dalrymple JL, Awtrey CS, Garrett L, Stack-Dunbier H, Hacker MR, Esselen KM. Adoption of enhanced recovery after laparotomy in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer*, 2020; 30(1): 122-127

OrphaNet Germany. Malignant germ cell tumor of ovary. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=35807](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=35807). (Zugriffsdatum 14.10.2021)

Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hemol Oncol Clin North Am*, 2018; 32(6): 943-964

Pal T, Permeth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, LaPolla J, Hoffman M, Martino MA, Wakeley K, Wilbanks G, Nicosia S, Cantor A, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*, 2005; 104(12): 2807-2816

Pamela K, Matthias Z, Reinhold KR, Julia P, Peter M, Alexander P, Dietmar Ö. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): a Single-Center Experience in Austria. *J Gastrointest Surg*, 2018; 22(5): 884-893

Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 2007; 71-79

Pearl ML, Valea FA, Fischer M, Mahler L, Chalas E. A randomized controlled trial of early postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet Gynecol*, 1998; 92(1): 94-7

Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev*, 2008; 34(5): 427-441

Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical Bowel Preparation in Intestinal Surgery: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *J Gastrointest Surg*, 2008; 12: 2037-2044

Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*, 2005; 36: 861–870

Prat J. Pathology of borderline and invasive cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017; 41: 15-30

Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*, 2019; 145(7): 1719-1730

Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2018; 379(20): 1895-1904

Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9(9): e108361

Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 2011; 26(4): 423-429

Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101(2): 142-146

Reid BM, Permuth JB, Sellers TA: Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*, 2017; 14: 9-32

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008; 371(9612): 569-578

Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub, 2007; No. 07-6215

Robert Koch Institut, 2017: Gebärmutterkörperkrebs (Endometriumkarzinom). <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterkoerperkrebs/gebaermutterkoerperkrebs.html> (Zugriffsdatum: 15.10.2021)

Robert Koch Institut, 2017: Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom). <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html> (Zugriffsdatum 15.10.2021)

Robert Koch Institut, 2017: Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebbaermutterhalskrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebbaermutterhalskrebs_node.html) (Zugriffsdatum: 15.10.2021)

Robert Koch Institut, 2017: Eierstockkrebs (Vulvakarzinom). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html) (Zugriffsdatum 15.10.2021)

Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg*, 2012; 25(3): 141-149

Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2018; 24(4): 445-536

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, Small JM; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*, 2004; 351(24): 2489-2497

Rosenberg IL, Graham NG, De Dombal FT, Goligher JC. Preparation of the intestine in patients undergoing major large-bowel surgery, mainly for neoplasms of the colon and rectum. *Br J Surg*, 1971; 58(4): 266-269

Roslan F, Kushairi A, Cappuyns L, Daliya P, Adiamah A. The Impact of Sham Feeding with Chewing Gum on Postoperative Ileus Following Colorectal Surgery: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Gastrointest Surg*, 2020; 24(11): 2643-2653

Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, 1985; 20(3): 346-353

Ryan NA, Ng VS, Sangi-Haghpeykar H, Guan X. Evaluating Mechanical Bowel Preparation Prior to Total Laparoscopic Hysterectomy. *JLS*, 2015; 19(3): e2015.00035

Salcedo-Hernández RA. Can lymphadenectomy be omitted in advanced ovarian cancer? -a brief review. *Chin Clin Oncol*, 2020; 9(4): 46

Sanders G, Mercer SJ, Saeb-Parsey K, Akhavani MA, Hosie KB, Lambert AW. Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *Br J Surg*, 2001; 88(10): 1363-1365

Saurabh K, Sureshkumar S, Mohsina S, Mahalakshmy T, Kundra P, Kate V. Adapted ERAS Pathway Versus Standard Care in Patients Undergoing Emergency Small Bowel Surgery: a Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg*, 2020; 24(9):2077-2087

Scheib SA, Thomasee M, Kenner JL. Enhanced Recovery after Surgery in Gynecology: A Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019; 26(2): 327-343

Schneider S, Armbrust R, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*, 2020; 301(2): 315-326

Schultz KA, Harris AK, Schneider DT, Young RH, Brown J, Gershenson DM, Dehner LP, Hill DA, Messinger YH, Frazier AL. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *J Oncol Pract*, 2016; 12(10): 940-946

Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol*, 2018; 24(21): 2247-2260

Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, Nehmzow M, Opri F, Klare P, Dietel M, Lichtenegger W. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res*, 2004; 24(2C): 1223-1229

Seifert U, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland: Evidenz und Umsetzung [Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014; 57(3): 294-301

Shogan BD, Smith DP, Christley S, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. *Microbiome.*, 2014; 2:35

Singh N, Gilks CB. The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology*, 2017; 70(1): 56-69

Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, Lynch CF, Cozen W, Saber MS, Peters ES, Wilkinson EJ, Copeland G, Hopenhayn C, Watson M, Lyu C, Unger ER. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive vaginal cancer from a registry-based population. *Obstet Gynecol*, 2014; 123(4): 817-821

Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg*, 2009; 249(2): 203-209

Smith CG, Davenport DL, Hoffman MR. Characteristics Associated with Prolonged Length of Stay after Myomectomy for Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019; 26(7): 1303-1310

Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; (8): CD009161

Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol*, 1998; 15: 433-445

Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*, 2014; 124(2 Pt 1): 292-299

Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF, Dutch ColoRectal Audit group. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum*, 2018; 61(11): 1258-1266

StatPearls: Sigmon DF, An J, 2021: Nasogastric Tube. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> (Zugriffsdatum: 20.09.2021)

Stewart DE, Wong F, Cheung AM, Dancey J, Meana M, Cameron JI, McAndrews MP, Bunston T, Murphy J, Rosen B. Information needs and decisional preferences among women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2000; 77(3): 357-361

Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*, 1995; 56(1): 45-52

Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105(5): 493-499

Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(3): 348-353

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021; 71(3): 209-249

Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2000; 87(1): 110-117

Swain D, Yates A, Mohamed F, Dayal S, Tzivanakis A, Cecil T, Moran B. Do patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal malignancy need parenteral nutrition? *Pleura Peritoneum*, 2018; 3(4): 20180123

Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A,

Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*, 2013; 109(7): 1760-1765



Tankou JI, Foley O, Falzone M, Kalyanaraman R, Elias KM. Enhanced recovery after surgery protocols improve time to return to intended oncology treatment following interval cytoreductive surgery for advanced gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2021; e2015.00035

Tanner EJ, Leitao MM Jr, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, Barakat RR, Jewell EL. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2011; 123(3): 548-552

Taylor JS, Marten CA, Munsell MF, Sun CC, Potts KA, Burzawa JK, Nick AM, Meyer LA, Myers K, Bodurka DC, Aloia TA, Levenback CF, Lairson DR, Schmeler KM. The DISINFECT Initiative: Decreasing the Incidence of Surgical INFECTIONS in Gynecologic Oncology. *Ann Surg Oncol*, 2017; 24(2): 362-368

Thanh N, Nelson A, Wang X, Faris P, Wasylak T, Gramlich L, Nelson G. Return on investment of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) multiguide line, multisite implementation in Alberta, Canada. *Can J Surg*, 2020; 63(6): 542-550

The ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection, *Ann. Surg.*, 2015; 261(6): 1153-1159

Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery*, 2006; 26(3): 131-136

Thong SY, Chia CS, Ng O, Tan G, Ong ET, Soo KC, Teo M. A review of 111 anaesthetic patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Singapore Med J*, 2017; 58(8): 488-496

Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am*, 1997; 77(3): 549-573

Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*, 2001; 81(3): 360-365

Tramèr MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 1999; 88: 1354-1361

Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102(13): 982-987

Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, Bothou A, Galazios G. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*, 2016; 21(2): 320-325

TwoRoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*, 2007; 166(8): 894-901

van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332(10): 629-634

van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, Harmsen HJ, Olinga P, Havenga K. Intestinal microbiota and anastomotic leakage of stapled colorectal anastomoses: a pilot study. *Surg Endosc*, 2016; 30(6): 2259-2265

Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard

polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85(4): 422-427

Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia (Bucur)*, 2015; 110(4): 319-326

Vather R, Bissett I. Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations. *ANZ J Surg*, 2013; 83(5): 319-324

Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, Jayson GC, Johnson N, Swart AM, Verheijen R, McCluggage WG, Perren T, Panici PB, Kenter G, Casado A, Mendiola C, Stuart G, Reed NS, Kehoe S; EORTC; MRC CHORUS study investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*, 2018; 19(12): 1680-1687

Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*, 2001; 357(9251): 176-182

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2010; 363(10): 943-953

Vinay HG, Raza M, Siddesh G. Elective Bowel Surgery with or without Prophylactic Nasogastric Decompression: A Prospective, Randomized Trial. *J Surg Tech Case Rep*, 2015; 7(2): 37-41

Vlad O, Catalin B, Mihai H, Adrian P, Manuela O, Gener I, Ioanel S. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients undergoing radical cystectomy with ileal urinary diversions: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(27): e20902

Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*, 2015; 15: 928

Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg*, 2012; 16(7): 1379-1388

Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls*, 2021

Wells T, Plante M, McAlpine JN; Communities of Practice Groups on behalf of the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. Preoperative bowel preparation in gynecologic oncology: a review of practice patterns and an impetus to change. *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21(6): 1135-1142

Wijk L, Franzen K, Ljungqvist O, Nilsson K. Implementing a structured Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol reduces length of stay after abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014; 93(8): 749-756

Wijk L, Udumyan R, Pache B, Altman AD, Williams LL, Elias KM, McGee J, Wells T, Gramlich L, Holcomb K, Achtari C, Ljungqvist O, Dowdy SC, Nelson G. International validation of Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 2019; 221(3): 237

Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Disease*, 2005; 304-310

Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, Thiele RH, Everett S, Grocott M, Gan TJ, Shaw AD, Thacker JKM, Miller TE, Hedrick TL, McEvoy MD, Mythen

MG, Bergamaschi R, Gupta R, Holubar SD, Senagore AJ, Abola RE, Bennett-Guerrero E, Kent ML, Feldman LS, Fiore JF Jr, Perioperative Quality Initiative (POQI) 2 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg*, 2018; 126(6): 1883-1895

Wolff BG, Viscusi ER, Delaney CP, Du W, Techner L. Patterns of gastrointestinal recovery after bowel resection and total abdominal hysterectomy: pooled results from the placebo arms of alvimopan phase III North American clinical trials. *J Am Coll Surg*, 2007; 205(1): 43-51

Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, Goldman N, Neugut AI, Herzog TJ, Hershman DL. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2012; 30(8): 783-791

Wuerthner BA, Avila-Wallace M. Cervical cancer: Screening, management, and prevention. *Nurse Pract*, 2016; 41(9): 18-23

Xu C, Peng J, Liu S, Qi DY. Effect of chewing gum on gastrointestinal function after gynecological surgery: A systematic literature review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*, 2018; 44(5): 936-943

Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y, Yamamoto S. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012; 22(3): 239-243

Yilmaz G, Akça A, Aydin N. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in patients undergoing abdominal hysterectomies. *Ginekol Pol*, 2018; 89(7): 351-356

Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*, 1983; 250(22): 3072-307

Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, Mangioni C. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104(9): 1030-1035

Zeinali F, Stulberg JJ, Delaney CP. Pharmacological management of postoperative ileus. *Can J Surg*, 2009; 52(2): 153-157

Zhu QD, Zhang QY, Zeng QQ, Yu ZP, Tao CL, Yang WJ. Efficacy of mechanical bowel preparation with polyethylene glycol in prevention of postoperative complications in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 2010; 25(2): 267-275

Ziogas A, Gildea M, Cohen P, Bringman D, Taylor TH, Seminara D, Barker D, Casey G, Haile R, Liao SY, Thomas D, Noble B, Kurosaki T, Anton-Culver H. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000; 9(1): 103-111

Zmora O, Wexner SD, Hajjar L, Park T, Efron JE, Noguerras JJ, Weiss EG. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am Surg*, 2003; 69(2): 150-154

Zorbas KA, Yu D, Choudhry A, Ross HM, Philp M. Preoperative bowel preparation does not favor the management of colorectal anastomotic leak. *World J Gastrointest Surg*, 2019; 11(4): 218-228

Zwas FR, Cirillo NW, el-Serag HB, Eisen RN. Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc*, 1996; 43(5): 463-466