

**Perioperatives Management und Outcome bei Hämophiliepatienten in
der Allgemein- und Viszeralchirurgie mit dem Schwerpunkt Minimal
invasiver Eingriffe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Safia Bensoukehal

aus Bonn

2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. med. J. C. Kalff

2.Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.04.2016

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. J. C. Kalff

**Meinen Eltern Habib und Ouarida
sowie meinem Mann Samer
in Dankbarkeit für ihre liebevolle Unterstützung
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	8
1.	Einleitung	9
1.1	Blutgerinnungssystem und Blutungsleiden.....	9
1.1.1	Blutgerinnungssystem	9
1.1.2	Hämophilie A und B.....	14
1.1.3	Von Willebrand Syndrom.....	15
1.1.4	Geschichte der Bluterkrankheit	16
1.1.5	Therapie	17
1.1.6	Hämophiliezentrum Bonn	19
1.2	Laparoskopische Eingriffe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie	20
1.2.1	Laparoskopische Cholezystektomie	21
1.2.2	Total extraperitoneale Hernioplastik	22
1.2.3	Laparoskopische Appendektomie	23
1.3	Komplikationen.....	24
1.4	Blutwerte	25
1.4.1	Hämoglobin	25
1.4.2	Quick-Wert	26
1.4.3	aPTT	26
1.5	Hämophilie in der Allgemein- und Viszeralchirurgie	27
1.6	Ziel der Arbeit.....	27
2.	Material und Methoden.....	29
2.1	Studiendesign.....	29
2.2	Patientenkollektiv	29
2.2.1	Laparoskopisch operierte Hämophile (LOH)	31
2.2.2	Laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile (LONH)	32
2.2.3	Konventionell operierte Hämophile (KOH)	32
2.2.4	Schweregrad der Hämophilie	33
2.2.5	Konduktorinnen	34
2.2.6	Von Willebrand Syndrom-Patienten	35

2.3	Statistische Auswertung	35
3.	Ergebnisse	37
3.1	OP-Dauer	37
3.1.1	Gesamte Gruppen	37
3.1.2	Cholezystektomie	38
3.1.3	Leistenherniotomie	39
3.1.4	Appendektomie	40
3.2	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	41
3.2.1	Gesamter stationärer Aufenthalt (GSA).....	41
3.2.2	Postoperativer stationärer Aufenthalt (PSA).....	45
3.3	Liegedauer der Drainagen.....	49
3.3.1	LOH.....	50
3.3.2	LONH	50
3.3.3	KOH	50
3.4	Komplikationen.....	50
3.5	Faktorverbrauch	51
3.5.1	Schwere Hämophilie	53
3.5.2	Leichte Hämophilie.....	55
3.5.3	Konduktorinnen	56
3.6	Blutwerte	58
3.6.1	Hämoglobin	58
3.6.2	Quickwert	59
3.6.3	aPTT	60
4.	Diskussion	63
4.1	Studienlage	63
4.2	OP-Dauer	64
4.3	Dauer des stationären Aufenthaltes	64
4.4	Liegedauer der Drainagen.....	65
4.5	Komplikationen.....	67
4.6	Faktorverbrauch	67
4.7	Blutwerte	68
4.8	Schlussfolgerung.....	69

5.	Zusammenfassung	71
6.	Abbildungsverzeichnis.....	74
7.	Tabellenverzeichnis.....	76
8.	Literaturverzeichnis.....	77
9.	Danksagung	83
10.	Lebenslauf.....	84

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CHE	Cholezystektomie
d	Tag
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
FX	Faktor X
GSA	Gesamtstationärer Aufenthalt
HB	Hämoglobin
IE	Internationale Einheit
IQR	Interquartilsabstand
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOH	Konventionell operierte Hämophile
LA	Laparoskopische Appendektomie
LC	Laparoskopische Cholezystektomie
LOH	Laparoskopisch operierte Hämophile
LONH	Laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile
max	Maximum
MIC	minimal invasive Chirurgie
min	Minimum
N	Anzahl der Patienten
KA	Konventionelle Appendektomie
KC	Konventionelle Cholezystektomie
KL	Konventionelle Leistenhernienreparation
PSA	Postoperativer stationärer Aufenthalt
TAPP	Transabdominale präperitoneale Hernioplastik
TEP	Totale extraperitoneale Hernioplastik
TF	Tissue Factor
u.a.	unter anderem
vWF	von Willebrand Faktor
vWS	von Willebrand Syndrom
vWS 2N	von Willebrand Syndrom Typ Normandie

1. Einleitung

Die intra- und postoperative Blutung ist immer noch eine gefürchtete Komplikation in der Chirurgie und bedarf insbesondere bei Hämophiliepatienten einer intensiven perioperativen Betreuung. Da Hämophiliepatienten bis zu den 1950er Jahren einer sehr hohen perioperativen Mortalität von bis zu über 60 % ausgesetzt waren, wurden bis dato nur Notfalloperationen durchgeführt (Craddock et al., 1948; Rudowski, 1980). Dank der Entwicklung der modernen Faktorpräparate in den 1960er und 1970er Jahren konnte die Mortalität sehr effektiv auf bis zu unter 5 % gesenkt werden (Lingohr et al., 2013).

Da intraoperativ auftretende Blutungen im Falle eines konventionellen viszeralchirurgischen Eingriffs meist schneller und besser zu kontrollieren sind, werden Patienten, bei denen eine Blutungskomplikation zu erwarten ist momentan in der Regel primär konventionell operiert (Gadacz et al., 1990).

Studien konnten allerdings zeigen, dass viszeralchirurgische Eingriffe, die laparoskopisch durchgeführt werden, bei Nicht-Blutern hinsichtlich der Liegedauer, der Schmerzen und der Kosmetik ein besseres Ergebnis erzielen als konventionelle Eingriffe (Agabiti et al., 2013; Mallen und Paulson, 1993; Schirmer et al., 1991).

Die folgende Arbeit wurde initiiert, um das perioperative Management sowie insbesondere das Outcome (Morbidität und Mortalität) hämophiler Patienten nach laparoskopisch durchgeführten viszeralchirurgischen Eingriffen mit dem Outcome gesunder bzw. nicht-hämophiler Patienten zu vergleichen. Hierdurch soll geklärt werden, ob sich die Vorteile der minimal invasiven Chirurgie (MIC) auch für Hämophiliepatienten reproduzieren lassen und sich somit eine standardmäßige Anwendung begründen lässt.

1.1 Blutgerinnungssystem und Blutungsleiden

1.1.1 Blutgerinnungssystem

Die Hämostase umfasst alle komplexen Vorgänge die zur Blutstillung führen und den Körper vor einem Blutverlust schützen. Sie besteht aus den wichtigen Komponenten Thrombozyten, Gefäßendothel, plasmatische prokoagulatorische und inhibitorische Gerinnungsfaktoren sowie dem Fibrinolyse-System. Über 100 bisher bekannte Proteine regulieren in verschiedenen Wechselwirkungen die Fließfähigkeit des Blutes aber auch

die lokal begrenzte Blutstillung im Falle einer Verletzung (Oldenburg und Hertfelder, 2006).

Wie in Abbildung 1 dargestellt, unterteilt sich die Hämostase in eine primäre und sekundäre Hämostase. Bei dieser spielen die Blutgefäße, welche von innen vollständig mit Endothel ausgekleidet sind, eine entscheidende Rolle. Die Endothelzellen besitzen eine antithrombotische Wirkung, indem sie durch bestimmte Strukturen und Mechanismen die Aktivierung der Hämostase verhindern und neutralisieren. Das Subendothel ist dagegen thrombogen. Bei einer Verletzung des Endothels kommt es zur Freilegung von subendothelialen Strukturen, wie Kollagen, an die Thrombozyten binden und so die primäre Hämostase in Gang setzen. Bei hoher Strömungsgeschwindigkeit, wie in größeren Gefäßen und Arterien, ist die direkte Bindung an das Subendothel durch das Kollagen nicht möglich. Hier spielt der von Willebrand Faktor (vWF) eine wichtige Rolle: Er bindet an Kollagen und andere freigelegte subendotheliale Strukturen und entfaltet sich zur gestreckten Form. Die Thrombozyten können so über spezielle Rezeptoren (GPIb/IX-Komplex), die sich in großen Mengen an der Oberfläche des Thrombozyten befinden, auch bei großer Strömungsgeschwindigkeit anhaften. Durch die Adhäsion an das Subendothel werden viele Aktivierungsprozesse in Gang gesetzt, die letztendlich einen primären über Fibrinogenbrücken zusammengehaltenen Thrombozyten-Thrombus bilden. Diese Form ist noch nicht stabil und muss durch Fibrin in der sekundären Hämostase stabilisiert werden (Oldenburg und Hertfelder, 2006; Zimmerman und Valentino, 2013).

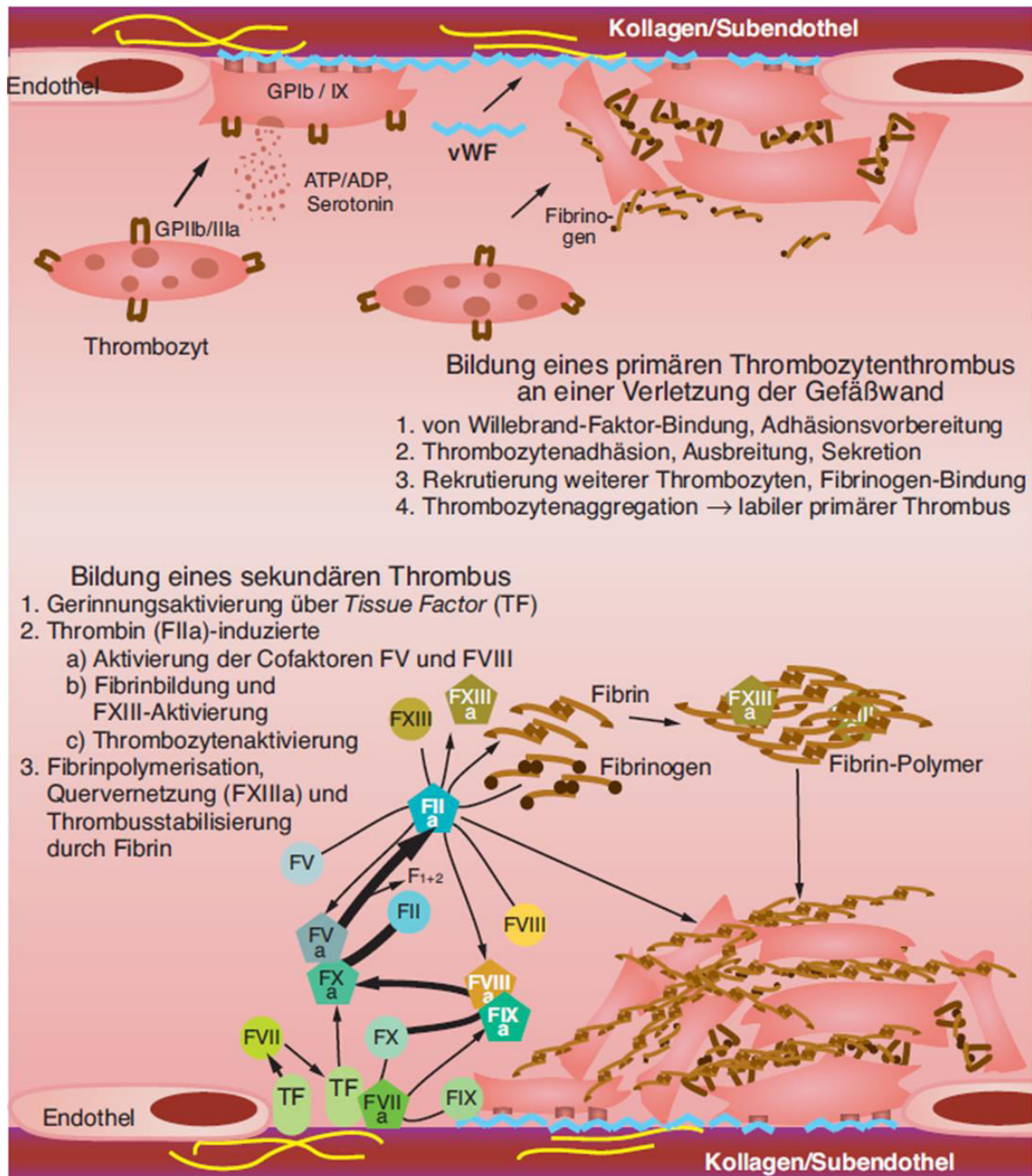


Abb. 1: Ablauf der primären (oben) und der sekundären (unten) Hämostase (Entnommen aus: Oldenburg J, Hertfelder HJ: Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. Physiologie und Pathophysiologie. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 20–28. ©Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Veröffentlicht mit Genehmigung).

Bei der sekundären Hämostase unterscheidet man den intrinsischen vom extrinsischen Weg. Der extrinsische Weg wird über den Tissue Factor (TF, Gewebsthromboplastin) aktiviert. Der TF ist ein aktives, integrales Membranenzym, das bei Kontakt mit den

Gerinnungsfaktoren diese aktiviert. Er wird in extravaskulären Zellen des Bindegewebes gebildet und befindet sich dort in den Zellmembranen. TF bildet mit Faktor VII (FVII) einen Komplex und aktiviert ihn dabei zu Faktor VIIa (FVIIa). Der TF-FVIIa-Komplex aktiviert Faktor X zu Faktor Xa. Außerdem aktiviert der Komplex Faktor IX, der wiederum durch proteolytische Spaltung ebenfalls Faktor X aktiviert und diesen Schritt damit verstärkt. Der aktivierte Faktor Xa wandelt Prothrombin in Thrombin um, der seinerseits in einem letzten Schritt Fibrinogen in die aktive Form Fibrin spaltet und somit die instabilen Thrombozytenaggregate durch Fibrinpolymerisation und Quervernetzung stabilisiert.

Der intrinsische Weg, bei dem das Plasma bei Kontakt mit fremden Oberflächen in der Lage ist zu gerinnen, spielt im physiologischen Aktivierungssystem der Gerinnung eine untergeordnete Rolle. Bei diesem Weg stehen statt dem TF Präkallikrein und das hochmolekulargewichtige Kininogen (HMWK) am Anfang der Gerinnungskaskade. Eine ausführliche Darstellung der Gerinnungskaskade und der Zusammenspiel der verschiedenen Gerinnungsfaktoren zeigt Abbildung 2.

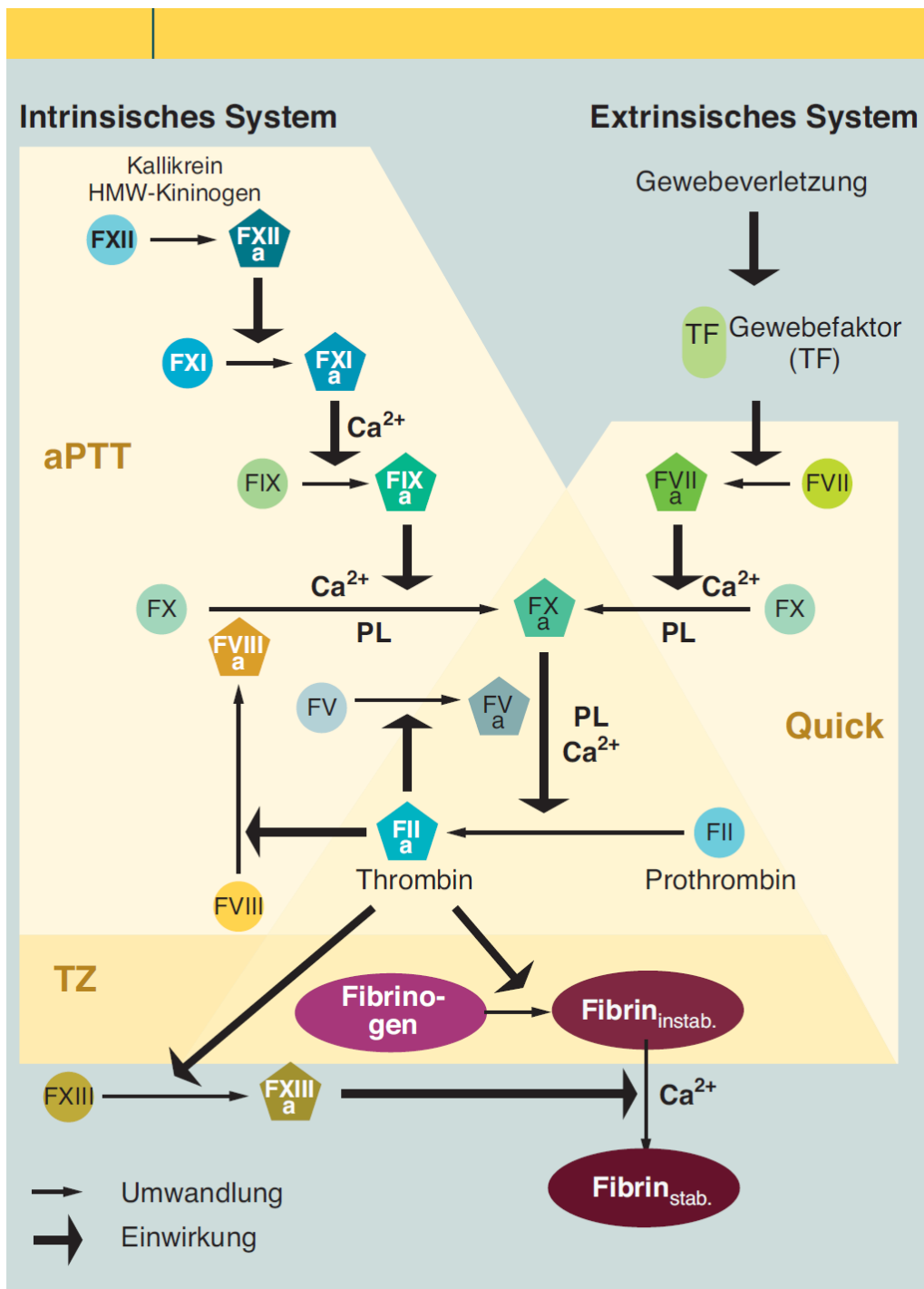


Abb. 2: Der intrinsische und der extrinsische Weg der sekundären Hämostase sowie das Zusammenspiel der verschiedenen Gerinnungsfaktoren (Entnommen aus Oldenburg J, Hertfelder HJ: Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. Physiologie und Pathophysiologie. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 20–28. ©Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Veröffentlicht mit Genehmigung).

1.1.2 Hämophilie A und B

Die Hämophilie ist eine hereditäre rezessiv vererbte Erkrankung, die auf einen Defekt im X-Chromosom beruht und zur Folge eine fehlerhafte Produktion des Gerinnungsfaktors VIII in Hämophilie A (85 % der Fälle) und Faktor IX in Hämophilie B hat. Die Inzidenz der Hämophilie A und B beträgt 1:5000 bzw. 1:25.000 bei männlichen Neugeborenen. Weltweit liegt die Anzahl der Hämophilen bei 400.000 Patienten laut WHO.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in Ihrer schweren Verlaufsform aufgrund des einzelnen X-Chromosoms in der Regel nur bei Männern. Frauen sind aufgrund des zweiten gesunden X-Chromosoms, sogenannte Überträgerinnen (Konduktorinnen) und können das defekte X-Chromosom an 50 % der Kinder weitergeben. Sie selbst sind bis auf wenige Ausnahmen (z.B. beim Vorliegen eines Turner-Syndroms), aufgrund des Vorhandenseins von zwei X-Chromosomen nicht von der Erkrankung betroffen. Bei ihnen kann der Faktor VIII bzw. IX normal, aber auch zum Teil mäßig bis leicht vermindert sein, so dass vor einem operativen Eingriff oder bei Vorliegen einer stärkeren Blutungsneigung in Alltagssituationen eine Gerinnungskontrolle mit fachärztlicher Beratung zu empfehlen ist. Die schwere Hämophilie macht insgesamt mehr als die Hälfte der Fälle aus. Klinisch kommt es zum spontanen und rezidivierenden Auftreten von Hämatomen und Einblutungen vor allem in Muskeln (Hämatom) und in Gelenke (Hämarthros) (Zimmerman und Valentino, 2013). Bei Hämophilen mit schwerer Erkrankung kommt es ohne prophylaktische Faktorsubstitution zu 20 bis 30 Blutungsepisoden im Jahr (Mannucci und Tuddenham, 2001). Labordiagnostisches Leitsymptom ist die verlängerte aPTT bei normaler Prothrombinzeit (Quickwert), Blutungszeit und Thrombinzeit. Bei der schweren Form der Erkrankung ist die aPTT bis zu 2 - 3 Mal länger als die Norm (Zimmerman und Valentino, 2013).

Drei Schweregrade können unterschieden werden: leicht, mit einer Faktorrestaktivität von über 5 %, mittelschwer, mit einer Faktorrestaktivität zwischen 1 und 5 % der normalen Aktivität und schwer, mit einer Restaktivität des Faktors VIII bzw. IX von unter 1 %. Eine Subhämophilie liegt vor, wenn die Faktorrestaktivität zwischen 15 und 60 % liegt (siehe Tab. 1) (Amador-Medina und Vargas-Ruiz, 2013).

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie.

Schweregrad	Faktor-Restaktivität [%]
normal	> 60 %
Subhämophilie	> 15 %
leicht	5 - 15 %
mittelschwer	1 - 5 %
schwer	< 1 %

Außer einem Mangel in den Faktoren VIII und IX kann es in vergleichsweise seltenen Fällen zu einem schweren Mangel an anderen Gerinnungsfaktoren wie Faktor V, VII, X, XI und XIII kommen (Zimmerman und Valentino, 2013).

Komplikationen der Hämophilie waren vor allem in früheren Jahren transfusionsassoziierte Infektionen und Arthropathien. Die Bildung einer sogenannten Hemmkörper-Hämophilie, die bei ca. 20 - 30 % aller Patienten mit schwerer Verlaufsform der Hämophilie A in der Anfangsphase der Therapie auftritt, stellt heutzutage die häufigste und bedeutsamste Behandlungskomplikation der Hämophilie dar (Amador-Medina und Vargas-Ruiz, 2013).

1.1.3 Von Willebrand Syndrom

Das von Willebrand Syndrom (vWS) ist eine Bluterkrankheit, die anders als bei der Hämophilie auf einen Defekt bzw. Mangel an das für die normale Blutstillung wichtigen Eiweißes von Willebrand Faktor (vWF) beruht (Schneppenheim, 2011). Es ist die häufigste vererbte Blutungsdiathese und betrifft sowohl Männer als auch Frauen gleichermaßen (Federici und Canciani, 2009; Rodeghiero, 2013). Die meisten Formen dieser heterogenen Erkrankung werden autosomal dominant vererbt, einige Unterformen jedoch auch rezessiv. Die Prävalenz wird mit etwa 0,8 % angegeben. Klinisch relevant ist das VWS jedoch nur bei etwa 66 bis 100 auf 1.000.000 Einwohner (Federici und Canciani, 2009).

Die wichtigsten diagnostischen Kriterien sind die verlängerte Blutungszeit, Verlängerung der aPTT und die Verminderung der vWF-Aktivität. Klinisch kommt es zu einer verlängerten Schleimhautblutung, z.B. bei Zahnextraktionen oder nach Tonsillektomie und verstärkten Blutungen bei Bagatelltraumen oder nach Operationen. Bei Frauen

kommt es außerdem zu Hypermenorrhöen und verstärkten postpartalen Blutungen (Schneppenheim, 2011). Weiterhin treten sehr häufig Epistaxis und oberflächliche Hämatome auf. Gelenk- und Muskelblutungen, wie bei der Hämophilie, sind jedoch sehr selten und meist mit einem schweren vWS (Typ 3) verbunden.

Das vWS wird in drei Typen unterteilt. Beim Typ 1, welcher zu den leichten hereditären Gerinnungsstörungen gehört und autosomal dominant vererbt wird, kommt es zu einem quantitativen Mangel an vWF. Dieser Typ ist die am häufigsten vorkommende Form und macht etwa 70 % der Fälle aus (Rodeghiero und Castaman, 2013; Rodeghiero, 2013). Typ 2 ist sehr heterogen und beruht auf einem qualitativen Defekt des vWF. Er macht 10 bis 20 % der Fälle aus und kommt in verschiedenen Subtypen, die teils dominant, teils rezessiv vererbt werden, vor. Das Krankheitsbild variiert von leicht bis mittelschwer (Rodeghiero, 2013). Der extrem seltene autosomal rezessiv vererbte Typ 3 des vWS hat eine Prävalenz von 1 – 2 / 1.000.000 Einwohner und gleicht in seinem Krankheitsbild der schweren Hämophilie. Es kommt zu einem völligen Fehlen des vWF im Plasma und in den Thrombozyten und dadurch zu schweren Blutungen (Federici und Canciani, 2009; Rodeghiero, 2013).

Eine besondere Form des vWS ist das vWS Typ Normandie (vWS 2N). Diese seltene Form haben etwa 1 – 2 % der vWS-Patienten (Dukka und Allsup, 2013) und ist oft schwer von einer Hämophilie A zu unterscheiden, da es zu einer Störung der FVIII-Bindung an den vWF kommt (Federici und Canciani, 2009). Dadurch kommt es zu einer Verminderung der FVIII-Konzentration ohne Verminderung der Konzentration des vWF und muss deshalb durch die Messung der FVIII-Bindungskapazität des vWF von einer Hämophilie A abgegrenzt werden (Casonato et al., 2013).

1.1.4 Geschichte der Bluterkrankheit

Die ersten Schriften über die Hämophilie stammen aus dem Judentum und werden auf das 2. Jahrhundert datiert. Hierin wird berichtet, dass die religiös bedingte Zirkumzision bei Jungen zu unterbleiben hat, wenn bereits zwei ältere Brüder nach deren Beschneidung an Blutungen verstorben waren (Ingram, 1976).

Eine der ersten moderneren Beschreibungen der Hämophilie stammt aus dem Jahr 1791, als ein Report über eine betroffene Familie veröffentlicht wurde. In diesem wurde über sechs Söhne eines Mannes berichtet, die aufgrund von Blutungen nach kleineren

Verletzungen verstorben waren. Der Vater hatte 2 Ehefrauen und von beiden Frauen mehrere Kinder, wobei die betroffenen Söhne interessanterweise alle von der ersten Frau stammten (Anscombe, 1970; Ingram, 1976).

1803 beschrieb der amerikanische Chirurg John Coward Otto (siehe Abb. 3) die Erkrankung als vererbare geschlechtsgebundene Erkrankung und wurde damit zum systematischen Erstbeschreiber der Hämophilie (Otto, 1803).



Abb. 3: Der amerikanische Chirurg John C. Otto (Entnommen aus: Lingohr et al., 2013. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. Allgemein- und Viszeralchirurgie UpToDate 2013; 05: 391–407. ©Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. Veröffentlicht mit Genehmigung).

1828 bekam die Hämophilie ihren Namen durch Friedrich Hopff, der den Begriff in seiner Dissertation "Über die Hämophilie oder die erbliche Neigung zu tödlichen Blutungen" erwähnte (Nilsson, 1994a, 1994b).

Das **vWS** ist 1926 von Erik Adolf von Willebrand als vererbare Blutungserkrankung beschrieben worden. Er beobachtete bei betroffenen Familien auf den finnländischen Åland-Inseln ein vermehrtes Zahnfleischbluten nach Zahnextraktion und das Bluten aus dem weiblichen Genitaltrakt. Das Auftreten eines Hämarthros beschrieb er eher selten und wurde nicht als typisches Symptom gewertet (Holmberg und Nilsson, 1975).

1.1.5 Therapie

Die Therapie der Hämophilie besteht primär in der exogenen Substitution von aus Plasma oder gentechnisch hergestellten Faktor VIII- bzw. IX-Konzentraten (Oldenburg und Hertfelder, 2006). Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung bzw. von der Faktorrestaktivität und vom aktuellen Faktorverbrauch (Blutung, chirurgische Therapie,

etc.) variiert die nötige Dosis und die Substitutionsdauer. Trotz der aktuell erfolgreichen Therapie der Hämophilen und der verbreiteten Verfügbarkeit an Faktorkonzentraten, gibt es bis heute keine Evidenz-basierte empfohlene Dosis und Dauer der Substitutionstherapie (Bolton-Maggs et al., 2004).

Vor einigen Jahrzehnten wurde die Hämophilie-Prophylaxe eingeführt, welche aus einer regelmäßigen, ca. 3 Mal wöchentlichen, Faktorsubstitution bei einer schweren Erkrankung besteht und insbesondere die spontanen Blutungen in die Gelenke vorbeugen soll. Auf diese Weise kann eine fortgeschrittene Arthropathie und eine dadurch bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität verhindert werden (Bolton-Maggs, 2006). Bei frühem Beginn der prophylaktischen Therapie sowie der Aufrechterhaltung einer FVIII- bzw. FIX- Konzentration von mindestens über 1 - 2 % kann die Arthropathie effektiv vorgebeugt und das Führen eines normalen Lebens ermöglicht werden (Bolton-Maggs, 2006; Ingerslev et al., 2014; Nilsson et al., 1992). Die problematischste Komplikation, welche die Substitutionstherapie erschweren und deren Kosten erheblich steigern kann, ist die Bildung von Faktor-Antikörpern (Bolton-Maggs, 2006; Josephson, 2013). Dieses Krankheitsbild wird als Hemmkörperhämophilie bezeichnet und je nach Ausprägung therapiert. Bei Patienten mit leichteren Erkrankungsformen genügt die Bedarfsmedikation (On-Demand-Therapie), die nur bei akuten Blutungen oder vor unterschiedlichen Interventionen abhängig vom Erkrankungsgrad und vom Umfang des operativen Eingriffs eingesetzt wird.

Zur Behandlung des vWS stehen zwei Hauptprinzipien zur Verfügung. Das erste Therapieprinzip nutzt die Ausschüttung des endogenen vWF aus den Speicherorganellen, während die zweite Therapieoption im Ersatz des vWF durch entsprechende Plasmapräparate besteht. Diese müssen eine ausreichende Menge an biologisch aktivem vWF enthalten.

Ein effizientes und häufig eingesetztes Medikament ist Minirin, auch Desmopressin genannt. Es ist ein synthetisches Analogon des körpereigenen Vasopressins (ADH = antidiuretisches Hormon) und hat eine geringere vasokonstriktorische Wirkung als dieses. Minirin besitzt die Wirkung den vWF und FVIII aus den endogenen Speichern freizusetzen und erhöht somit deren Plasmaspiegel (Schneppenheim und Budde, 2008; Siegmund und Pollmann, 2011). Deshalb kann es nur bei Formen eingesetzt werden,

bei denen der vWF nicht vollständig fehlt. So wird es erfolgreich bei der Behandlung von Patienten mit vWS Typ 1 und einigen Unterformen des Typ 2 sowie bei der leichten Hämophilie A eingesetzt. Nach Gabe des gut verträglichen Minirin normalisiert sich der Gerinnungsstatus bei fast allen Patienten mit vWS 1 und sogar bei Patienten mit einer Thrombozytopathie vollständig (Siegmond und Pollmann, 2011). Wenn die Therapie mit Minirin ineffektiv oder kontraindiziert ist, kommen Konzentrate aus vWF und/oder FVIII zum Einsatz (Bolton-Maggs et al., 2008).

Zur Behandlung des seltenen vWS 3 kommt nur die Substitution von vWF- und FVIII-Konzentraten infrage. Zur Vermeidung von spontan auftretenden Gelenk- und Muskelblutungen sowie gastrointestinalen Blutungen wird die prophylaktische Substitutionstherapie, wie bei der schweren Hämophilie empfohlen (Bolton-Maggs et al., 2008).

1.1.6 Hämophiliezentrum Bonn

Das Hämophiliezentrum Bonn gehört zu den Instituten mit der größten Anzahl an Patienten weltweit. Jährlich werden hier ca. 1600 Hämophiliepatienten behandelt, von denen ca. 120 bis 150 pro Jahr operiert werden. Mehr als 20 % dieser Operationen werden im orthopädischen Bereich durchgeführt (Goldmann et al., 2010), die restlichen 80 % verteilen sich auf alle anderen Fachabteilungen.

Ein Grund für diese große Anzahl an Patienten ist die durch Brackmann inaugurierte ärztlich kontrollierte (Heim-) Selbstbehandlung und Prophylaxe der Patienten, welche in Deutschland als erstes in Bonn eingeführt wurde (Brackmann et al., 1976). Daraufhin wurde Bonn zu einem der größten Hämophiliezentren in Deutschland und Europa mit einem Anteil von über 59 % schwerer Erkrankungsformen.

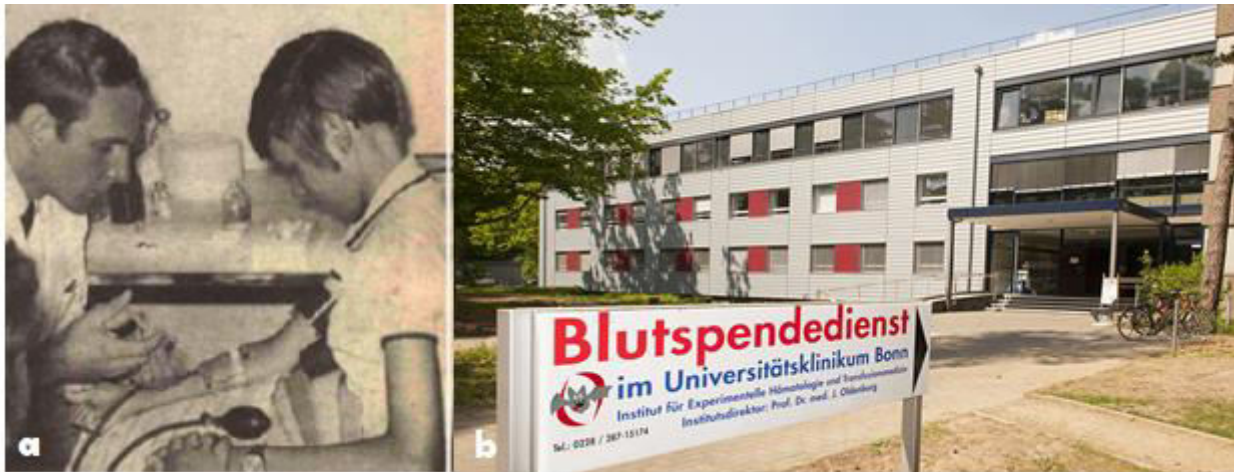


Abb. 4: Dr. Brackmann bei der Anleitung eines jungen Patienten zur Heimselbstbehandlung Anfang der 1970er Jahre (a). Ansicht des Institutes für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Bonn (b). (Entnommen aus: Lingohr et al., 2013. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. Allgemein- und Viszeralchirurgie UpToDate 2013; 05: 391–407. ©Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. Veröffentlicht mit Genehmigung).

1.2 Laparoskopische Eingriffe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Die laparoskopische Chirurgie stellt mittlerweile eine ausgereifte, aber immer noch innovative Operationsmethode dar, welche sich für manche Operationen bereits fest etabliert hat. Insgesamt wird sie bei den verschiedensten Eingriffen eingesetzt und hat ihren festen Stellenwert in der Allgemein- und Viszeralchirurgie gefunden. Hierbei zeichnet sich die laparoskopische Chirurgie besonders durch den kleineren Zugangsweg und das damit verbundene sehr viel kleinere Operationstrauma aus. Dabei werden je nach geplantem Eingriff und angewendeter Technik zwei bis vier, manchmal auch mehr, Zugangswege gewählt. Eine für den Kamera-Trokar, dessen Zugang oft umbilical gelegt wird und abhängig von der Operation werden die weiteren Trokare eingesetzt. Die dafür nötigen Hautinzisionen sind etwa 1 - 2 cm lang und somit sehr klein.

Die minimal invasive Chirurgie hat den Vorteil, durch die kleinere Wunde weniger Schmerzen zu verursachen und ein besseres kosmetisches Resultat zu erzielen. Es kommt postoperativ seltener zu Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen und die Patienten verweilen signifikant kürzer im Krankenhaus (Ferranti et al., 2012). Insbesondere die laparoskopische Cholezystektomie ist das am häufigsten eingesetzte

laparoskopische Verfahren in der Allgemein- und Viszeralchirurgie, welches ein besseres kosmetisches Ergebnis sowie einen kürzeren stationären Aufenthalt verspricht ohne eine im Vergleich zur offenen Prozedur signifikant erhöhte Mortalitäts- oder Komplikationsrate mit sich zu bringen. Aus diesem Grund stellt sie nicht nur bei der symptomatischen Cholezystolithiasis sondern auch bei den meisten Formen der akuten Cholezystitis das Verfahren der Wahl dar (Lingohr et al., 2014). Im Langzeitverlauf haben sich im Vergleich mit den konventionellen Verfahren adäquate Resultate hinsichtlich der üblichen Outcome-Parameter gezeigt (Muhe, 1992).

1.2.1 Laparoskopische Cholezystektomie

In Deutschland wurde die laparoskopische Cholezystektomie (LC) im Jahre 1985 durch Herrn Dr. Mühe aus Böblingen inauguriert und hat mittlerweile die konventionelle Cholezystektomie (KC) bei der symptomatischen Cholezystolithiasis und bei den meisten Formen der Cholezystitis weitestgehend abgelöst (Blum und Adams, 2011; Litwin und Cahan, 2008; McCoy et al., 2013; Muhe, 1991).

Die laparoskopische Methode vermindert den postoperativen Schmerz und den Bedarf an Analgetika. Außerdem verkürzt sie den stationären Aufenthalt von ca. einer Woche bei der offenen Cholezystektomie auf bis zu einem Tag und beschleunigt die Rekonvaleszenz nachweislich (Calland et al., 2001; Shea et al., 1998). Nichtsdestotrotz ist es in manchen Fällen immer noch sinnvoll eine primär konventionelle Cholezystektomie durchzuführen, bzw. während einer laparoskopischen Operation auf das konventionelle Verfahren umzusteigen. Die Gründe hierfür können mannigfaltig sein und sind im Einzelfall kritisch zu prüfen.

Insgesamt stellt die LC mit weltweit über 500.000 Eingriffen pro Jahr (Osborne et al., 2006) die häufigste laparoskopische Operation in der Allgemein- und Viszeralchirurgie dar (Litwin und Cahan, 2008). Allein im Jahre 2008 wurden in den USA 750.000 Patienten cholezystektomiert, wovon 90 % der Operationen laparoskopisch durchgeführt wurden.

Die erste LC bei Hämophilen wurde in der Literatur von Herrn Mätzsch 1992 beschrieben, als er einen 25-jährigen Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B operierte. Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich unter einer perioperativen

Therapie mit Faktor IX-Konzentraten komplikationslos und es kam nicht zu einem erhöhten Blutverlust (Matzsch et al., 1992).

1.2.2 Total extraperitoneale Hernioplastik

Die total extraperitoneale Hernioplastik (TEP) ist eine laparoskopische (minimal invasive) Methode zur Leistenhernienreparation. Sie ist im Jahre 1992 von Ferzli (Fertzli et al., 1992) und McKernan (McKernan und Laws, 1993) in den USA eingeführt worden und gehört mittlerweile zu den am häufigsten angewendeten Reparatursverfahren in Deutschland. Eine ähnliche Methode ist die transabdominale präperitoneale Netzplastik (TAPP). Beide Methoden haben gemeinsam, dass der Leistenbruch mittels minimal-invasiver Technik mit einem Kunststoffnetz versorgt und repariert wird und bei einer Rezidivhernie nach konventioneller Voroperation oder bei beidseitiger Leistenhernie indiziert sein können (Morales-Conde et al., 2012). Bei der TAPP werden die Instrumente in die Peritonealhöhle eingeführt und die Bruchlücke wird von intra-abdominal mit dem Netz abgedeckt. Im Gegensatz zur TAPP wird bei der TEP die Peritonealhöhle nicht eröffnet und der Bruch wird vom präperitonealen Raum aus versorgt. Diese Methode ist komplexer als die TAPP, jedoch mit weniger Verletzungsgefahr für Darm und Blase einhergehend.

Im postoperativen Verlauf klagen die Patienten nach einer TEP über weniger Schmerzen als bei einer konventionellen Hernienreparation nach Lichtenstein und damit verbunden über eine geringe Beeinträchtigung ihres alltäglichen Lebens (Dahlstrand et al., 2013).

In einer Studie von Dhankhar et al. in der die Hernioplastik nach Lichtenstein in Lokalanästhesie mit der TEP in Allgemeinanästhesie verglichen worden ist, konnte gezeigt werden, dass beide Operationsverfahren vergleichbar waren, wobei die Schmerzen in der Lichtenstein-Gruppe häufiger angegeben wurden und mehr Schmerzmittel von diesen Patienten benötigt wurde als in der TEP-Gruppe. Die Operationszeit und die Kosten bei der Hernienreparation nach Lichtenstein in Lokalanästhesie waren jedoch signifikant geringer als bei der TEP in Allgemeinanästhesie, was in Ländern mit knappen Ressourcen von Bedeutung sein kann (Dhankhar et al., 2014).

Zur TEP und/oder TAPP bei Hämophilikern existiert in der Literatur bis dato keine Studie oder Beschreibung, sodass die erste publizierte Beschreibung bezüglich der TEP dazu aus unserer Klinik erfolgte (Lingohr et al., 2013).

1.2.3 Laparoskopische Appendektomie

Die laparoskopische Appendektomie (LA) als minimal-invasive Prozedur zur Appendektomie wurde durch Kurt Semm in den 80er Jahren erfunden und in die Klinik eingeführt. Seitdem hat sie die konventionelle Appendektomie (KA), die über Jahre hinweg der Goldstandard zur Therapie der akuten Appendizitis war, in den meisten Fällen abgelöst (Ferranti et al., 2012; Semm, 1983). Die LA ist ein sicheres Verfahren, das besonders bei einer unkomplizierten Appendizitis mit wenigen Komplikationen assoziiert ist, insbesondere treten seltener Wundinfekte auf und die postoperative Liegedauer ist laut einiger Autoren kürzer sowie das kosmetische Ergebnis besser als das der KA (Chung et al., 1999; Ferranti et al., 2012). Auch bietet sich gerade bei einem unklaren abdominellen Befund sowie bei jungen Frauen die Möglichkeit, das gesamte Abdomen und insbesondere das kleine Becken zu evaluieren und ggf. therapeutisch tätig zu werden (Lingohr et al., 2010).

Immer mehr Autoren befürworten sogar die ambulante LA, auch bei Kindern, als sichere Methode mit niedriger Morbidität und vor allem mit niedrigen Kosten (Akkoyun, 2013; Cash et al., 2012; Frazee et al., 2014).

Bei der Therapie der komplizierten Appendizitis ist die LA jedoch umstritten. Verschiedene Autoren konnten in Studien zeigen, dass gerade bei der komplizierten Appendizitis das Risiko einen postoperativen intraabdominellen Abszess zu entwickeln höher ist als bei der KA und empfehlen in diesem Falle die offene Prozedur (Ferranti et al., 2012). Andere Autoren sind der Meinung, dass die LA auch bei der komplizierten Appendizitis eine sichere Methode ist, wenn sie von erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird (Katsuno et al., 2009).

Insgesamt besteht auch hier eine klare Indikation zur frühen und großzügigen Konversion.

Obwohl die LA heute den Goldstandard zur Therapie der akuten Appendizitis darstellt und sie weltweit zum Einsatz kommt, ist sie bis heute nicht bei Hämophilen beschrieben worden und somit durch uns erstbeschrieben (Lingohr et al., 2013).

1.3 Komplikationen

Es gibt noch keine einheitliche Klassifikation für die Einteilung der chirurgischen Komplikationen, jedoch werden in der Literatur oft die zwei Schweregrade "Minor" und "Major" verwendet. Die Minor Komplikationen beinhalten jede von der Norm abweichenden erschwerten Verläufe, die aber nur eine konservative Therapie erforderlich machen. Unter dem Begriff Major Komplikationen werden alle Komplikationen zusammengefasst, die eine invasive Intervention, z.B. eine Relaparatomie erfordern oder sogar zum Tode des Patienten führen.

Eine weitere Klassifikation für die Einteilung der postoperativen Komplikationen ist die Clavien-Dindo Klassifikation, die 1992 von Clavien vorgestellt worden ist und 2004 in die heutige gültige Fassung mit den fünf Schweregraden (siehe Tab. 2) eingeteilt wurde (Clavien et al., 2009; Dindo et al., 2004). Dabei wird nicht die Komplikation an sich bewertet, sondern die Therapie, die zum Korrigieren der Komplikation erforderlich ist. Sie korreliert signifikant mit der Komplexität der chirurgischen Intervention sowie mit der Dauer des stationären Aufenthaltes und ist weltweit in vielen chirurgischen Bereichen als Qualitätsmerkmal anwendbar (Clavien et al., 2009).

In dieser Arbeit haben wir die Einteilung der Komplikationen in Minor (entsprechend Grad I bis II nach Clavien-Dindo) und Major (entsprechend Grad III bis V nach Clavien-Dindo) verwendet.

Tab. 2: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004).

Grad	Komplikation
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf mit der Notwendigkeit von analgetischer, antiemetischer, antipyretischer oder physiotherapeutischer Therapie und Auftreten von Wundheilungsstörung
II	Übernormale Notwendigkeit von pharmakologischer i.v. Therapie, Gabe von EKs oder parenteraler Ernährung
IIIa	Außerplanmäßige chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention nicht unter Allgemeinanästhesie
IIIb	Außerplanmäßige chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention unter Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikation mit der Notwendigkeit einer Intensivtherapie
IVa	- mit Einzelorganversagen
IVb	- mit Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

1.4 Blutwerte

In unserem Zentrum werden die Hämophilie-Patienten perioperativ bezüglich der Gerinnungsphysiologie engmaschig kontrolliert, visitiert und betreut. Es werden viele spezielle Parameter und die einzelnen für die jeweilige Erkrankung relevanten Gerinnungsfaktoren und evtl. Antikörper bestimmt, die bei gesunden Patienten nicht standardmäßig erfasst werden. Um aber diese Werte vergleichen zu können, haben wir hier nur Werte ermittelt, die auch im gesunden Patientenkollektiv bestimmt worden sind. Dabei handelt es sich um Parameter, die bezüglich des intra- bzw. postoperativen Blutverlustes und der Gerinnungssituation aussagekräftig sind.

1.4.1 Hämoglobin

Das Hämoglobin ist ein eisenhaltiger Tetrapyrrolring, der aus dem sauerstoffbindenden Häm-Anteil und dem Proteinanteil Globin besteht. Er ist für den Sauerstofftransport zuständig und verleiht den Erythrozyten ihre rote Farbe. Der Normwert des Hämoglobins ist abhängig von Geschlecht und Alter und liegt für Männer zwischen 13,5 und 17,5 g/dl und für Frauen zwischen 12 und 16 g/dl. Die Bestimmung des Hb-Wertes ist Teil der ärztlichen Routinediagnostik und dient der Aufdeckung von Anämien und Polyglobulien. In der Chirurgie hat der Hb-Wert eine weitere besondere Bedeutung. Er gibt nämlich nach verschiedenen Interventionen Auskunft über Umfang des intra- bzw. postoperativen Blutverlustes. Auch nach Traumata ist der Hb-Wert zur Einschätzung eventuell

aufgetretener innerer Blutungen Teil der Diagnostik. Bei akutem Blutverlust versucht der Organismus den Volumenverlust durch extravasale Flüssigkeit zu ersetzen. Dabei steigt die Anzahl der Erythrozyten nicht an. Die Folge ist das Sinken der Hämoglobinkonzentration.

In unserer Klinik wird der Hb-Wert besonders bei größeren Interventionen am 1. postoperativen Tag routinemäßig zur Verlaufskontrolle bestimmt.

1.4.2 Quick-Wert

Der Quick-Wert, auch Thromboplastinzeit genannt, dient zur Überprüfung des extrinsischen Gerinnungssystems. Dabei wird das durch Citrat ungerinnbar gemachte Blut durch Zugabe von Gewebsthiboplastin wieder gerinnbar gemacht. Die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung ist die Thromboplastinzeit. Der Quick-Wert wird in Prozent angegeben, dabei ist 100 % der Mittelwert der Normalbevölkerung. Der Normwert beträgt 70 bis 120 %.

Der Quick-Wert gehört zur Basisdiagnostik der Gerinnung und wird präoperativ zum Ausschluss von Gerinnungsstörungen bestimmt. Bei Patienten mit einer Lebersynthese-Störung (z.B. bei Leberzirrhose) sowie bei Patienten unter Marcumar-Therapie ist er vermindert. Da Hämophile keine Störung des extrinsischen Teils der Gerinnung aufweisen, ist der Quick-Wert auch nicht vermindert.

1.4.3 aPTT

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) gibt Auskunft über das intrinsische Gerinnungssystem und die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade d.h. über die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII. Für die Bestimmung der aPTT wird die Gerinnung des Blutes mittels Citrat ungerinnbar gemacht. Dann werden partielle Thromboplastine, Calciumionen und bestimmte oberflächenaktive Substanzen (z.B. Kaolin) eingesetzt, um die Gerinnung über die intrinsische Gerinnungskaskade wieder zu aktivieren. Die Zeit bis zum Eintreten der Gerinnung ist die aktivierte partielle Thromboplastinzeit, wobei der Normwert zwischen 20 und 37 Sekunden schwankt.

Da die aPTT vom intrinsischen Teil der Gerinnung abhängig ist, ist sie bei Hämophilen deutlich verlängert. Besonders bei den schweren Hämophilen ist die aPTT bis zu 3 Mal länger als der Normwert. Mit der Faktorsubstitution lässt sich dieser Wert entsprechend normalisieren.

Außer bei der Hämophilie und dem vWS kann die aPTT auch bei der einer Heparintherapie, bei Vitamin K-Mangel oder Marcumartherapie verlängert sein.

1.5 Hämophilie in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Blutungsdiathesen wie Hämophilie und vWS stellen keine Kontraindikation mehr für eine operative Therapie dar (Litwin und Cahan, 2008). Aufgrund der effizienten Therapie und Substitution mit Faktorkonzentraten konnte in mehreren Studien für die Urologie, Orthopädie und Allgemein- bzw. Viszeralchirurgie gezeigt werden, dass Hämophiliepatienten ein vergleichbares Outcome haben wie gesunde Patienten. (Aryal et al., 2011; Brown et al., 1986; Goldmann et al., 2010; Lingohr et al., 2013; Lison und Spannagl, 2013; Nilsson et al., 1977; Poenaru et al., 2006; Poenaru et al., 2013; Rogenhofer et al., 2013). Jedoch betonen alle Autoren die Wichtigkeit der Durchführung des Eingriffs in einem interdisziplinären Zentrum unter Kooperation mit Hämophiliespezialisten. Auf diese Weise kann perioperativ eine optimale und risikoarme Therapie gewährleistet werden.

Bei adäquater Faktorsubstitution, die abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und vom Ausmaß der Operation variiert, haben Hämophiliepatienten keine höhere Blutungs- und/oder Komplikationsraten als gesunde Patienten.

In der Literatur existieren bis dato für laparoskopische Verfahren bei Hämophiliepatienten, abgesehen von einzelnen Case Reports für eine LC, keine größeren Fallsammlungen und/oder Studien, die Informationen über die Morbidität und das Outcome hämophiler Patienten liefern.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Blutungs- und Komplikationsrate bei laparoskopischen Eingriffen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie bei Hämophiliepatienten im Vergleich zu konventionellen Operationen. Hierbei sollen insbesondere folgende Fragen untersucht und beantwortet werden:

1. Sind laparoskopische Eingriffe bei Patienten mit einer Blutungsdiathese in der Allgemein- und Viszeralchirurgie sicher durchführbar?

2. Treten intra- und postoperative Blutungen bei Hämophiliepatienten häufiger auf als bei Nicht-Hämophilen?
3. Hat die minimal invasive Chirurgie bei Hämophilen einen geringeren Verbrauch an Faktorkonzentraten zur Folge?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung (Fall-Kontroll-Studie) von am Universitätsklinikum Bonn behandelten und operierten Hämophilie- und gerinnungsgesunden Patienten.

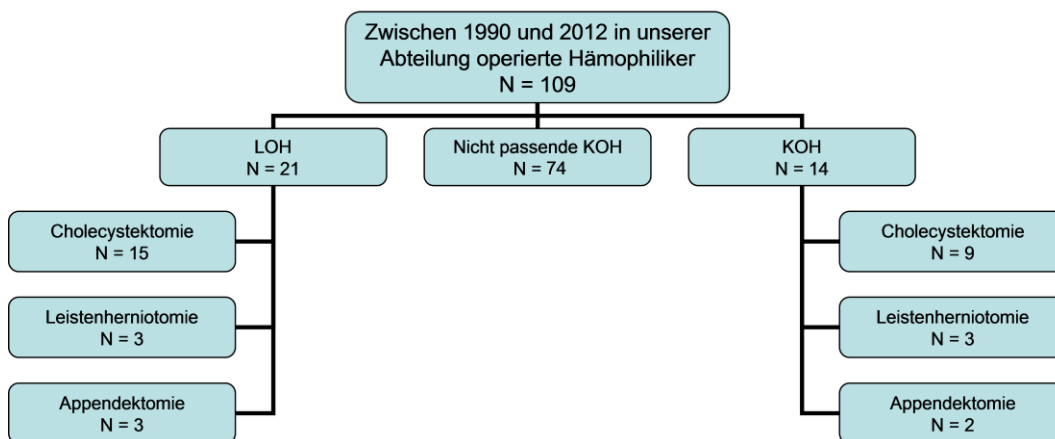
2.2 Patientenkollektiv

Zwischen 1990 und 2012 sind insgesamt 109 Hämophile am Bonner Universitätsklinikum in der allgemein- und viszeralchirurgischen Abteilung operiert worden, 39 % dieser Patienten litten an einer schweren Hämophilie und insgesamt 90 % waren substitutionspflichtig. Darunter wurden insgesamt 21 Hämophile laparoskopisch operiert (LOH). Diese wurden mit 21 passenden laparoskopisch operierten nicht Hämophilen (LONH) einerseits und mit 14 konventionell operierten Hämophilen (KOH) andererseits verglichen (siehe Flow Chart in Abbildung 5). Die KOH und LONH sind passend zu der LOH-Gruppe nach folgenden Kriterien gematcht worden: Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und operativer Eingriff. Bei den Ausschlusskriterien handelte es sich um folgende: Alter unter 18 oder über 80 Jahren, Schwangerschaft, ausgedehnte Operation aufgrund der Kombination des chirurgischen Eingriffs mit einem weiteren größeren Eingriff (z.B. Kombination einer Cholezystektomie mit einer Leberteileresektion oder Sigmaresektion) sowie das Umsteigen von der laparoskopischen zur offenen Operationstechnik.

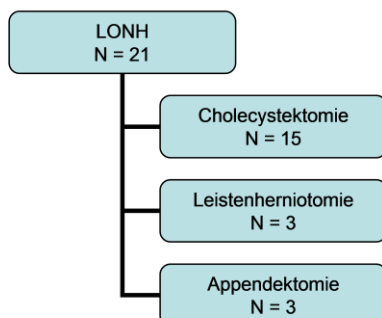
Von den insgesamt 109 Hämophilen sind 21 laparoskopisch operiert worden. Die restlichen 88 Hämophile haben einen konventionellen chirurgischen Eingriff erfahren. Bei den verschiedenen Operationen handelte es sich um Cholezystektomien, Appendektomien, Leisten-, Narben- und Nabelherniotomien, Teilresektionen des Darmes (z.B. Sigmaresektion) und der Leber sowie Hämorrhoidektomien. Von diesen 88 Patienten wurden insgesamt 14 nach den oben genannten Kriterien gematcht. Entsprechend den gesuchten Kriterien wurden 21 gesunde Kontroll-Patienten ausgewählt und gematcht.

Bei der Auswahl der Kontrollpatienten ist darauf geachtet worden, dass diese ähnliche Nebenerkrankungen aufweisen wie die Hämophilen. Bei diesen Erkrankungen handelte es sich um Hypertonie (2 LOH, 3 KOH, 3 LONH), Hepatitis B (2 LOH, 4 KOH, 1 LONH), Hepatitis C (1 LOH, 2 KOH, 1 LONH), HIV (1 LOH, 2 KOH, 1 LONH), Prostatahyperplasie (1 LOH, 1 KOH, 0 LONH), koronare Herzerkrankung (0 LOH, 1 KOH, 1 LONH), Asthma bronchiale (1 LOH, 1 KOH, 1 LONH) und Gastritis.

Entsprechend der Nebenerkrankungen war auch die Begleitmedikation der Gruppen ähnlich. Zu den eingenommenen Medikamenten gehörten abhängig von der Erkrankung eine HIV-Kombinationstherapie, Blutdrucksenkende Medikamente (wie Beta-Blocker und ACE-Hemmer), inhalative Betasympatomimetika sowie Protonenpumpenhemmer.



a



b

Abb. 5: Flow Chart. a) zeigt die Verteilung der konventionell operierten Hämophilen (KOH) und der laparoskopisch operierten Hämophilen (LOH) und deren Anzahl (N). b) zeigt die Verteilung und Anzahl der laparoskopisch operierten Nicht-Hämophilen (LONH).

Die einzelnen Gruppen werden im Folgenden beschrieben:

2.2.1 Laparoskopisch operierte Hämophile (LOH)

Von den 21 LOH waren 11 männlichen und 10 weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 43 Jahre (min: 26; max: 76). und die Altersverteilung war mit einem p-Wert $> 0,05$ vergleichbar mit den anderen zwei Gruppen (LONH und KOH) (siehe Abb. 6).

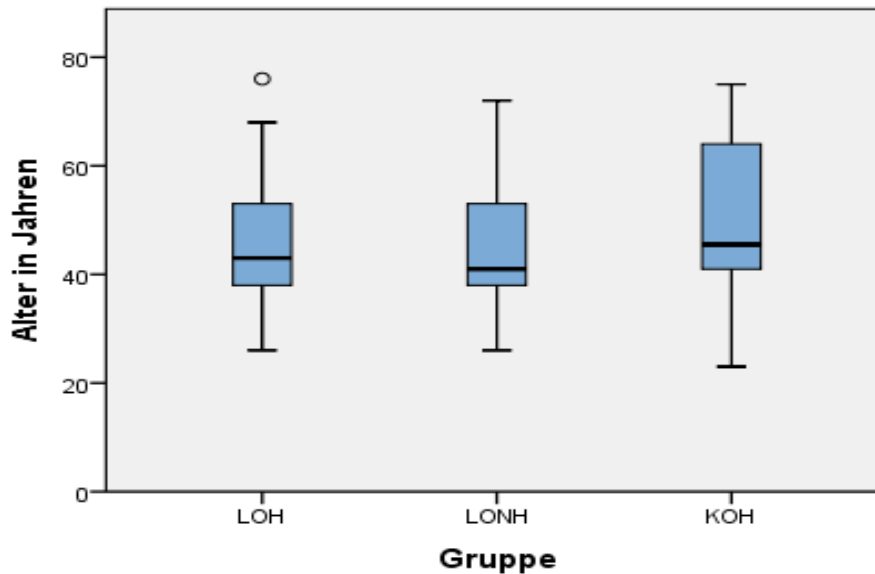


Abb. 6: Altersverteilung der drei Gruppen im Vergleich (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Beim Ausreißer (Kreis) handelt es sich um einen 76-jährigen Hämophilen bei dem eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt wurde).

Als Hauptdiagnose war bei 12 dieser Patienten eine symptomatische Cholezystolithiasis angegeben. Zwei Patienten stellten sich mit einer akuten Cholezystitis und ein Patient mit einer chronischen Cholezystitis vor. Weiterhin wiesen zwei Patienten eine akute, ein Patient eine chronische Appendizitis und drei Patienten eine symptomatische Leistenhernie auf.

Bei diesen Patienten wurden 15 mit einer laparoskopischen Cholezystektomie (LC), drei Patienten mit einer laparoskopischen Appendektomie (LA) und weitere drei Patienten mit einer laparoskopischen Herniotomie (TEP) versorgt.

Von diesen waren 16 Patienten an einer Hämophilie A, vier am vWS und einer an Faktor-X-Mangel erkrankt (siehe Tab. 3 und 4). Eine ausführliche Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung wird in Kapitel 2.2.4 dargestellt.

2.2.2 Laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile (LONH)

In der gesunden Kontrollgruppe betrug das mediane Alter 41 Jahre (min: 26; max: 72). Die Geschlechtsverteilung war identisch mit der LOH-Gruppe. Von diesen Patienten klagten neun über eine symptomatische Cholezystolithiasis, zwei Patienten hatten eine symptomatische Choledocholithiasis und jeweils zwei Patienten stellten sich mit einer chronischen bzw. einer akuten Cholezystitis vor. Drei weitere Patienten wiesen eine akute Appendizitis und drei eine Leistenhernie auf.

Die Patienten dieser Gruppe wurden mit derselben operativen Prozedur versorgt wie die Patienten der LOH-Gruppe, nämlich 15 Patienten mit einer LC, drei Patienten mit einer LA und drei mit einer TEP (siehe Tab. 3 und 4).

2.2.3 Konventionell operierte Hämophile (KOH)

Unter den insgesamt 88 konventionell operierten Hämophilikern konnten wir nur 14 Patienten auswählen, da nur sie entsprechend den oben beschriebenen Kriterien wie Alter, Geschlecht, Diagnosen und chirurgischem Eingriff entsprachen.

Die 14 KOH hatten ein medianes Alter von 45,5 Jahren (min: 23; max: 75). Zehn waren männlichen und vier weiblichen Geschlechts. Vier Patienten litten unter einer symptomatischen Cholezystolithiasis, vier Patienten stellten sich mit einer akuten Cholezystitis und ein Patient mit einer chronischen Cholezystitis vor. Zwei Patienten wiesen eine akute Appendizitis und drei Patienten eine symptomatische Leistenhernie auf.

Neun dieser Patienten wurden mit einer konventionellen bzw. offenen Cholezystektomie (KC), zwei Patienten mit einer konventionellen Appendektomie (KA) und drei mit einer konventionellen Leistenhernienreparation (KL) versorgt.

Von den 14 KOH waren 10 Patienten an einer Hämophilie A, zwei Patienten an einer Hämophilie B, ein Patient an vWS und ein Patient an einer Subhämophilie A erkrankt (siehe Tab. 3 und 4).

Tab. 3: Patientenkollektiv mit den entsprechenden Diagnosen und Prozeduren, aufgeteilt in die drei Gruppen

	LOH	LONH	KOH
Alter (median)	43	41	45,5
Geschlecht (m:w)	11:10	11:10	10:4
Diagnose			
- symptomatische Cholezystolithiasis	12	9	4
- akute Cholezystitis	2	2	4
- chronische Cholezystitis	1	2	1
- Choledocholithiasis	0	2	0
- akute Appendizitis	2	3	2
- chronische Appendizitis	1	0	0
-symptomatische Leistenhernie	3	3	3
Operation			
- laparoskopische Cholezystektomie	15	15	0
- offene Cholezystektomie	0	0	9
- laparoskopische Appendektomie	3	3	0
- offene Appendektomie	0	0	2
-laparoskopische Herniotomie (TEP)	3	3	0
- offene Herniotomie	0	0	3

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; TEP: total extraperitoneale Hernioplastik.

Tab. 4: Die Verteilung der verschiedenen Blutungsdiathesen auf die LOH- und KOH-Gruppen.

Hämophilie	LOH	KOH	Total
- Hämophilie A	16	10	26
- Hämophilie B	0	2	2
- von Willebrand Syndrom	4	1	5
- Factor X Mangel	1	0	1
- Subhämophilie A	0	1	1
Total	21	14	35

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile.

2.2.4 Schweregrad der Hämophilie

Unter den 21 LOH waren 16 Patienten an einer Hämophilie A erkrankt: Vier Patienten an der schweren Hämophilie A, ein Patient an einer mittelschweren und drei Patienten an einer leichten Hämophilie A. Außerdem waren neun Patientinnen Konduktorinnen der

Hämophilie A, ein Patient wies einen leichten Faktor X-Mangel und vier Patienten ein vWS auf.

Von den 14 KOH waren 11 Patienten an einer Hämophilie A erkrankt, wobei drei dieser Patienten an der schweren Form und ein Patient an der mittelschweren Form der Erkrankung litten. Drei Patienten hatten eine leichte Hämophilie A, ein Patient hatte eine Subhämophilie A und drei Patientinnen waren Konduktorinnen der Hämophilie A. Außerdem litt jeweils ein Patient an einer schweren bzw. mittelschweren Hämophilie B und ein weiterer Patient wies ein vWS auf (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Verteilung der Hämophilie-Patienten nach Schweregrad und durchgeführter Operation.

Operation	Schwer	Mittelschwer	Leicht	VWS	Konduktorinnen	Total
Cholezystektomie						
- laparoskopisch	3	0	2	2	8	15
- offen	3	0	3	1	2	9
Appendektomie						
- laparoskopisch	0	0	0	2	1	3
- offen	0	0	1	0	1	2
Herniotomie						
- laparoskopisch	1	1	1	0	0	3
- offen	1	2	0	0	0	3
Total	8	3	7	5	12	35

2.2.5 Konduktorinnen

Konduktorinnen sind in den meisten Fällen symptomlose Überträgerinnen der Hämophilie und benötigen daher keine entsprechende Therapie. Dennoch ist in vielen Fällen eine verminderte Faktorrestaktivität nachweisbar, die nur im Falle von operativen Eingriffen berücksichtigt werden muss. Bei dieser Gruppe erhielten die meisten Konduktorinnen eine Substitutionsbehandlung, die teilweise mit der Substitutionsbehandlung der männlichen Hämophiliepatienten mit einer Subhämophilie oder leichten Hämophilie vergleichbar war. Zwei Konduktorinnen benötigten keine Faktorsubstitution und eine Konduktorin erhielt das besonders beim vWS eingesetzte Medikament Minirin (siehe Kapitel 1.1.5) zusätzlich zu dem entsprechenden Faktorkonzentrat.

2.2.6 Von Willebrand Syndrom-Patienten

Das vWS umfasst viele Unterformen, die teilweise unterschiedliche Defekte und Schweregrade aufweisen und dementsprechend unterschiedlich therapiert werden (siehe Kapitel 1.1.3 und 1.1.5).

Unter den fünf vWS-Patienten waren zwei weiblichen Geschlechts. Vier Patienten erhielten FVIII-Konzentrat und ein Patient wurde ausschließlich mit Minirin behandelt.

2.2.7 Perioperative Faktorsubstitution

Während Hämophile mit der schweren Erkrankung regelmäßig die fehlenden Faktoren substituieren müssen, um einen gewissen Spiegel aufrechtzuerhalten, müssen Hämophile mit einem mittelschweren oder leichten Erkrankungsgrad nur bei erhöhtem Bedarf substituieren. Der Bedarf an Gerinnungsfaktoren erhöht sich z.B. bei operativen Eingriffen abhängig vom Ausmaß des Eingriffs.

Um den Faktorspiegel bereits vor dem Eingriff anzuheben, wurde ein bis zwei Tage vor dem Eingriff mit einer zwei- bis dreimal täglichen Faktorsubstitution begonnen. Hierfür wird die Faktorkonzentration des Blutes gemessen, um die nötige Dosis zu bestimmen. Bei zwei Koduktorinnen war die Faktorkonzentration ausreichend, sodass keine Substitution erforderlich war. Eine regelmäßige Bestimmung der Faktorkonzentration wurde aber dennoch fortgeführt, um einem eventuellen Abfall der Faktorkonzentration frühzeitig entgegenwirken zu können.

Intraoperativ sowie unmittelbar postoperativ wurde die Faktorkonzentration gemessen und bei Bedarf substituiert. Auch an den postoperativen Tagen wurde die Faktorkonzentration täglich gemessen und so die Faktorsubstitution angepasst.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics Version 22 verwendet. In der Analyse der Daten verwendeten wir den Mann-Whitney U Test ($k = 2$). Dabei handelt es sich um einen nichtparametrischen Test. Er dient zur Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist und kommt besonders dann zur Anwendung, wenn die Daten nicht normalverteilt sind. Außerdem haben wir aufgrund der Nichtnormalverteilung der Daten für die Auswertung den Median sowie die Minimum- und Maximum-Werte (min, max) berechnet.

Als signifikant wurden die Unterschiede bewertet, bei denen in der statistischen Analyse ein P-Wert $< 0,05$ berechnet wurde.

Bei dieser Arbeit war der primäre Fokus auf den Vergleich der LOH- und der LONH-Gruppe gerichtet. Erst in einem zweiten Schritt wurde die LOH-Gruppe mit der KOH-Gruppe verglichen. Aus diesem Grund ist in den folgenden Abschnitten jeweils ein P-Wert für LOH vs. LONH und LOH vs. KOH berechnet worden.

Für die Darstellung der jeweiligen Daten haben wir die Form der Boxplots gewählt, da sie einen guten Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander ermöglicht und insbesondere für Daten, die nicht der Normalverteilung entsprechen, geeignet ist. Der Boxplot vermittelt schnell einen Eindruck darüber, in welchem Bereich die Daten liegen und wie sie sich in diesem Bereich verteilen. Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen und der Median wird durch einen Strich in der Box repräsentiert. Dabei wird die Box durch das obere und untere Quartil begrenzt und ihre Länge wird als Interquartilsabstand (IQR) bezeichnet. Die außerhalb der Box liegenden Werte werden durch die Antennen (Whisker) dargestellt. Deren Länge darf maximal das 1,5-Fache des IQR betragen und endet beim letzten Wert in diesem Bereich. Aus diesem Grund sind die beiden Antennen oft nicht gleich lang. Alle Werte außerhalb dieser Antennen gelten als Ausreißer und werden separat eingetragen. Dabei unterscheidet man oft milde von extremen Ausreißern. Die milden Ausreißer liegen im Bereich zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des IQR und werden hier durch einen Kreis dargestellt. Die extremen Ausreißer liegen über dem 3-Fachen des IQR und werden hier durch einen Stern dargestellt.

3. Ergebnisse

Die drei Gruppen wurden hinsichtlich folgender Parameter analysiert und ausgewertet: Operationsdauer, Anzahl und Liegedauer der eingelegten Drainagen, Dauer des stationären Aufenthaltes, Komplikationen, Faktorverbrauch in beiden Hämophilie-Gruppen und perioperative Blutwerte.

Im Folgenden werden wir jeweils zuerst die gesamten Gruppen (LOH, LONH, KOH) unabhängig von der chirurgischen Intervention betrachten, d.h. jeweils alle Patienten mit den drei verschiedenen Operationen als gesamte LOH-, LONH- und KOH-Gruppe. Danach die einzelnen Untergruppen aufgeteilt in eine Cholezystektomie-, Herniotomie- und Appendektomie-Gruppe zur besseren Vergleichbarkeit der Parameter.

3.1 OP-Dauer

Die OP-Dauer wurde als Schnitt-Naht-Zeit definiert, d. h. von dem Zeitpunkt, an dem der erste Schnitt begann bis zum Verschluss der letzten Wunde.

3.1.1 Gesamte Gruppen

Die mediane OP-Dauer der LOH-Gruppe betrug 101 Minuten (min: 46; max: 240), während die OP-Dauer der LONH-Gruppe 127,5 Minuten betrug (min: 63; max: 195). Somit dauerten die laparoskopischen Operationen der Hämophilen kürzer als die der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($P = 0,076$).

Die konventionell durchgeführten Eingriffe bei den Hämophiliepatienten (KOH) dauerten im Median 110 Minuten (min: 45; max: 165) und unterschieden sich somit nicht signifikant von der OP-Dauer der LOH ($P = 0,842$) (siehe Abb. 7).

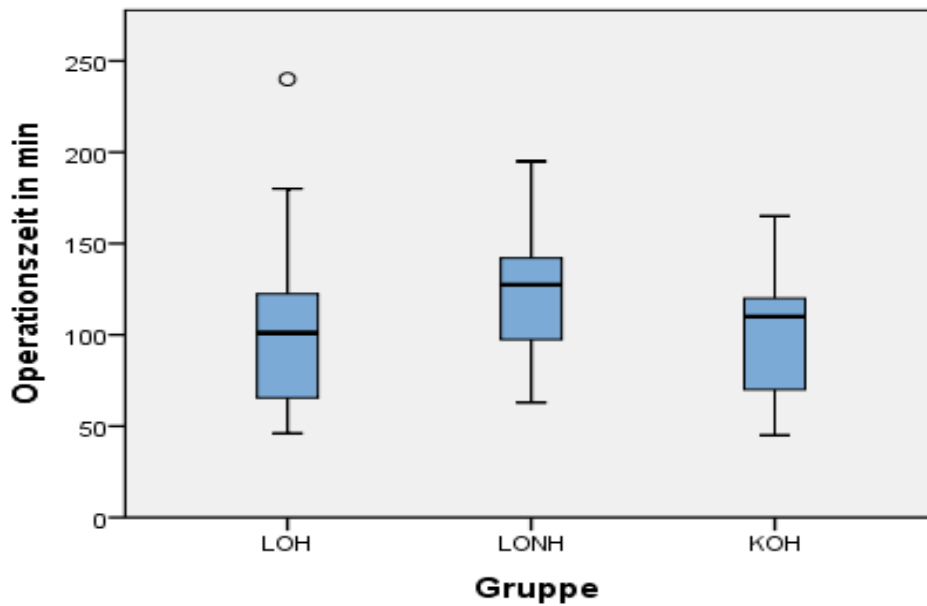


Abb. 7: Operationsdauer in Minuten entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Der Ausreißer (Kreis) ist eine Konduktorin mit einer Operationsdauer von 240 Minuten, bei der eine laparoskopische Cholezystektomie sowie eine Nabelherniotomie durchgeführt wurde).

3.1.2 Cholezystektomie

Die mediane Dauer der laparoskopischen Cholezystektomien betrug bei den Hämophiliepatienten 105 Minuten (min: 46; max: 240) und war somit 30 Minuten kürzer als bei den gerinnungsgesunden Patienten, bei denen die Operation im Median 135 Minuten dauerte (min: 95; max: 195). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($P = 0,106$).

Bei den KOH lag die mediane OP-Dauer mit 115 Minuten (min: 70; max: 165) zwischen den beiden laparoskopisch operierten Gruppen ohne jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuweisen ($P = 0,925$) (siehe Abb. 8).

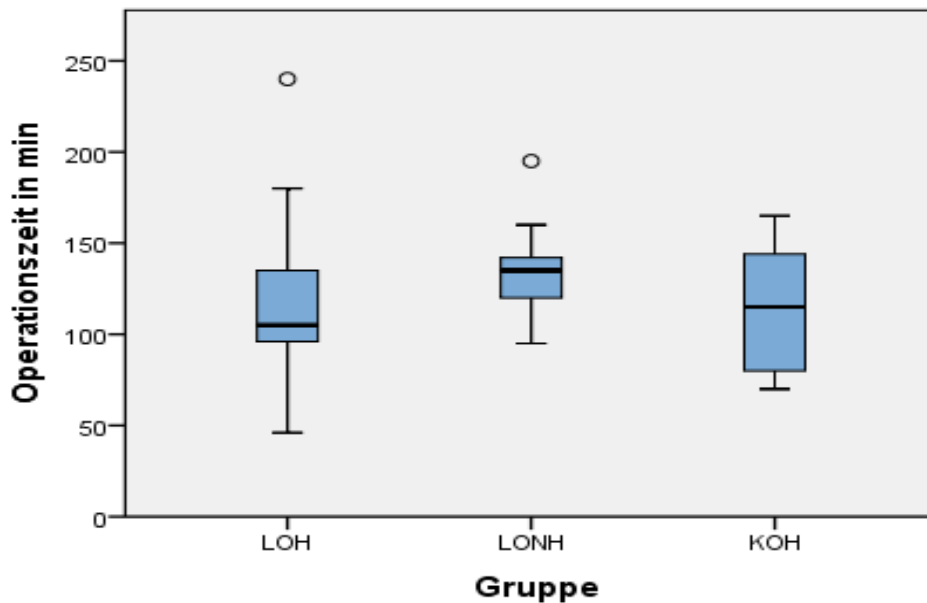


Abb. 8: Operationsdauer der Cholezystektomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Der Ausreißer (Kreis) in der LOH-Gruppe ist eine Konduktorin mit einer Operationsdauer von 240 Minuten, bei der eine laparoskopische Cholezystektomie sowie eine Nabelherniotomie durchgeführt wurde und in der LONH-Gruppe dauerte die LC bei einem Gesunden aufgrund einer Adhäsioolyse 195 Minuten).

3.1.3 Leistenherniotomie

Die bei den LOH durchgeführte TEP dauerte im Median über 65 Minuten (min: 65; max: 100), während sie bei der gesunden Kontrollgruppe mit 132,5 Minuten doppelt soviel Zeit in Anspruch nahm (min: 100; max: 165). Dieser deutliche Unterschied war jedoch mit einem P-Wert von 0,200 statistisch nicht signifikant.

Die konventionell durchgeführte Herniotomie bei den Hämophiliepatienten der KOH-Gruppe hatte eine mediane Dauer von 115 Minuten (min: 77; max: 120) und war damit auch mit einem P-Wert von 0,200 nicht statistisch signifikant länger als die TEP bei den LOH (siehe Abb. 9).

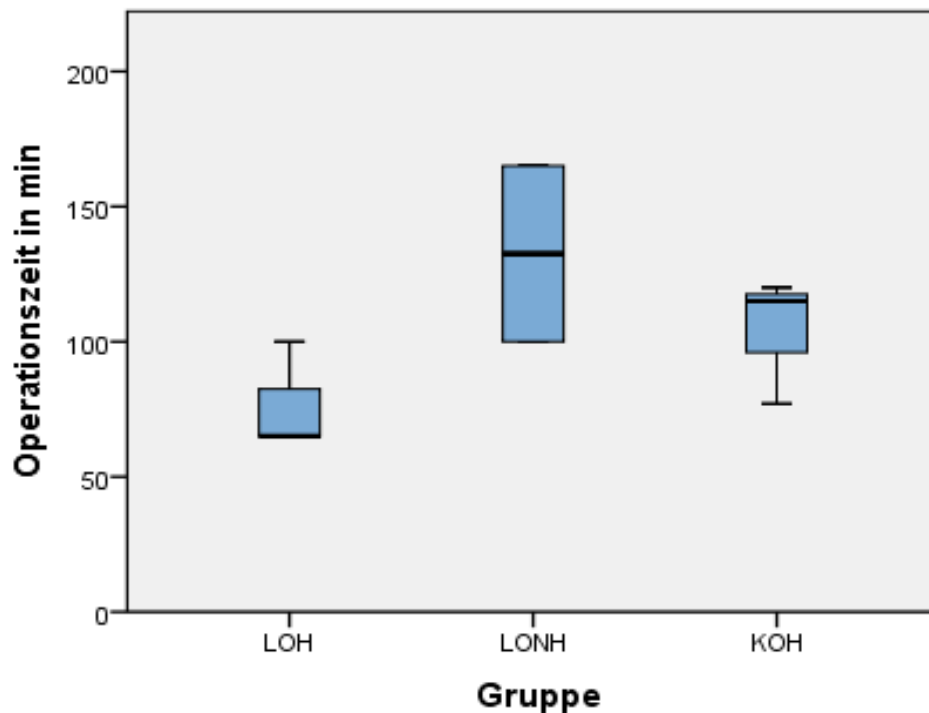


Abb. 9: Operationsdauer der Leistenherniotomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

3.1.4 Appendektomie

Die mediane Operationsdauer der laparoskopisch durchgeführten Appendektomie betrug bei den Hämophiliepatienten 65,5 Minuten (min: 65; max: 66) und bei den gesunden Kontrollgruppe 70 Minuten (min: 63; max: 76). Da dies statistisch keinen signifikanten Unterschied aufwies ($P = 0,800$), waren die Operationsdauern somit vergleichbar.

Bei den KOH betrug die Operationszeit der Appendektomie 52,5 Minuten (min: 45; max: 63) und war somit vermeintlich kürzer als in den beiden laparoskopisch operierten Gruppen. Statistisch war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant und somit hinfällig ($P = 0,333$) (siehe Abb. 10).

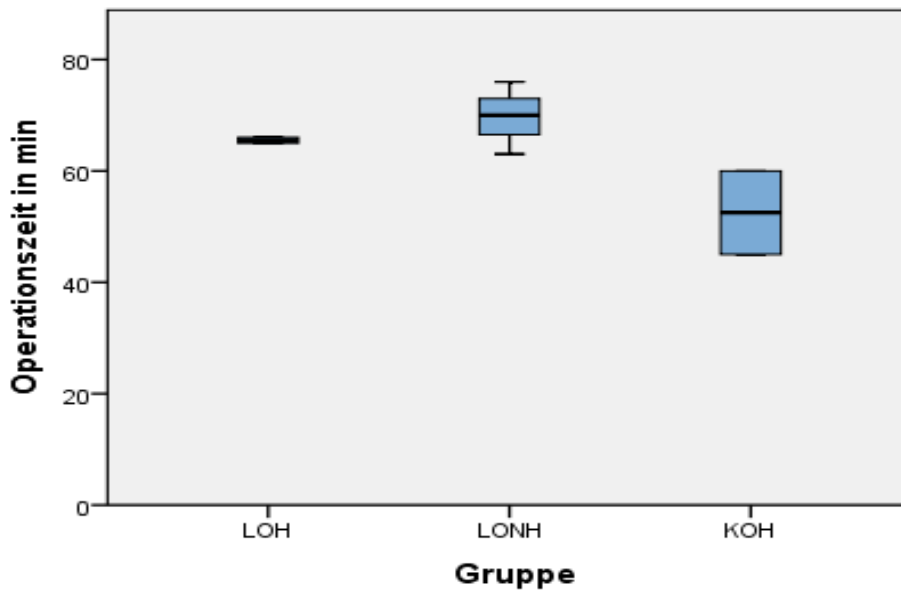


Abb. 10: Operationsdauer der Appendektomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

3.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Da einige Patienten vor der eigentlichen chirurgischen Therapie eine konservative Therapie und Diagnostik erhielten, haben wir zwei unterschiedliche Arten des stationären Aufenthaltes definiert und separat analysiert: Der gesamte stationäre Aufenthalt, darin enthalten ist auch die präoperative Verweildauer und der postoperative Aufenthalt. Dieser ist somit zwischen den einzelnen Gruppen wesentlich vergleichbarer.

3.2.1 Gesamter stationärer Aufenthalt (GSA)

Der gesamte stationäre Aufenthalt beginnt mit Aufnahme des Patienten und endet bei Entlassung. So stellt der Aufnahmetag den „Tag 1“ des Aufenthaltes dar. Deshalb ist er abhängig vom Zeitpunkt der Operation mindestens um einen Tag länger als der postoperative Aufenthalt. Jedoch kann der GSA auch um mehrere Tage länger sein als der postoperative Aufenthalt. Der Grund besteht darin, dass viele Patienten nach Aufnahme eine konservative Therapie und/oder eine weiterführende Diagnostik erhalten, die manchmal einige Tage in Anspruch nimmt, bevor sie der operativen Therapie zugeführt werden.

3.2.1.1 Gesamte Gruppen

Die mediane Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes (GSA) der LOH betrug 6 Tage (min: 5; max: 15) und die der LONH ebenfalls 6 Tage (min: 4; max: 12). Dies ergab somit keinen signifikanten Unterschied in der gesamten Liegedauer zwischen den beiden Gruppen ($P = 0,130$).

Der mediane GSA bei den KOH betrug dagegen 8,5 Tage (min: 6; max: 17) und war somit um 2,5 Tage signifikant länger als bei den laparoskopisch operierten Gruppen. Insbesondere für die LOH war dies statistisch signifikant ($P = 0,004$) (siehe Abb. 11).

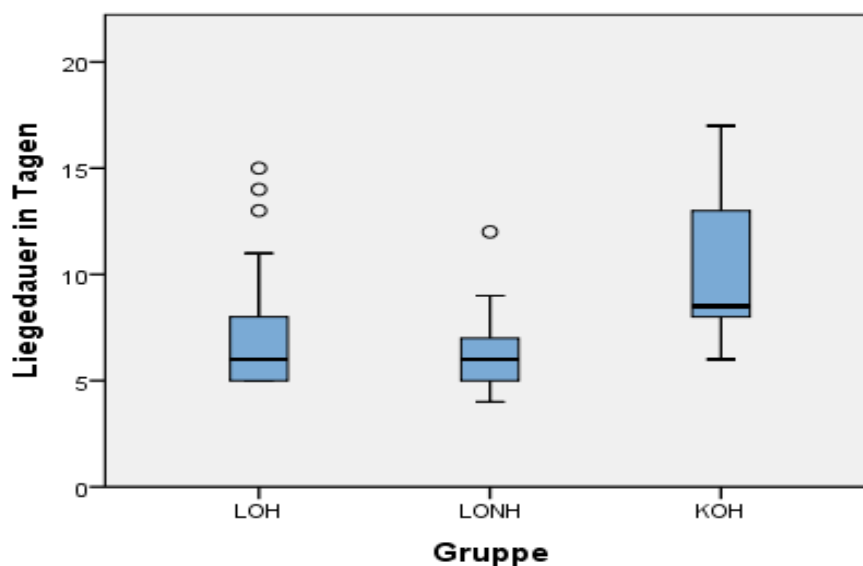


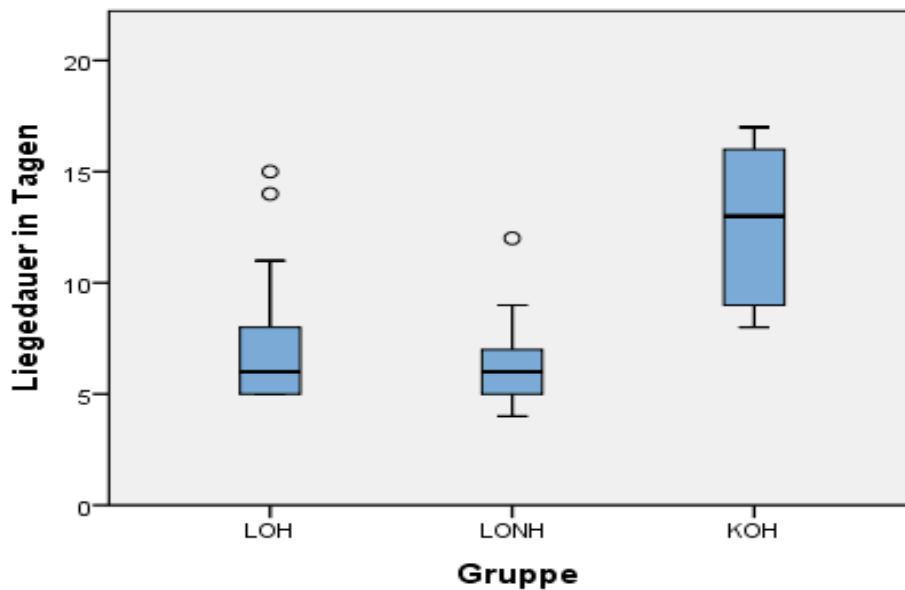
Abb. 11: Der gesamtstationäre Aufenthalt in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Zwei Ausreißer in der LOH-Gruppe (Kreise) sowie einer in der LONH-Gruppe erhielten präoperativ eine mehrtägige konservative Therapie und eine Konduktorin in der LOH-Gruppe verweilte aufgrund einer postoperativen Nahtdehiszenz länger im Krankenhaus).

3.2.1.2 Cholezystektomie

Die Patienten, die eine LC erhielten, lagen insgesamt im Median 6 Tage im Krankenhaus (min: 5; max: 15) und damit genauso lang wie die Kontrollpatienten, die ebenfalls 6 Tage im Krankenhaus verweilten (min: 4; max: 12). Somit bestand hier im Vergleich auch kein statistisch signifikanter Unterschied ($P = 0,345$).

Die konventionell operierten Hämophiliepatienten hingegen wiesen mit einer Signifikanz von $P = 0,003$ einen mehr als doppelt so langen stationären Aufenthalt auf (13 Tage) als

die LOH (min: 8; max: 17) (siehe Abb. 12).



6

Abb. 12: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Cholezystektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Ein Ausreißer in der LONH-Gruppe (Kreis) sowie einer in der LONH-Gruppe erhielten präoperativ eine mehrtägige konservative Therapie und eine Konduktorin in der LOH-Gruppe verweilte aufgrund einer postoperativen Nahtdehiszenz und Reoperation länger im Krankenhaus).

3.2.1.3 Leistenherniotomie

Der mediane GSA der Hämophiliepatienten, bei denen eine TEP durchgeführt wurde, betrug 6 Tage (min: 6; max: 7) und bei den Kontrollpatienten 5 Tage (min: 4; max: 6). Somit bestand hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($P = 0,200$).

Die KOH verweilten alle mit 8 Tagen signifikant länger ($P = 0,034$) im Krankenhaus als die LOH (min: 8; max: 8) (siehe Abb. 13).

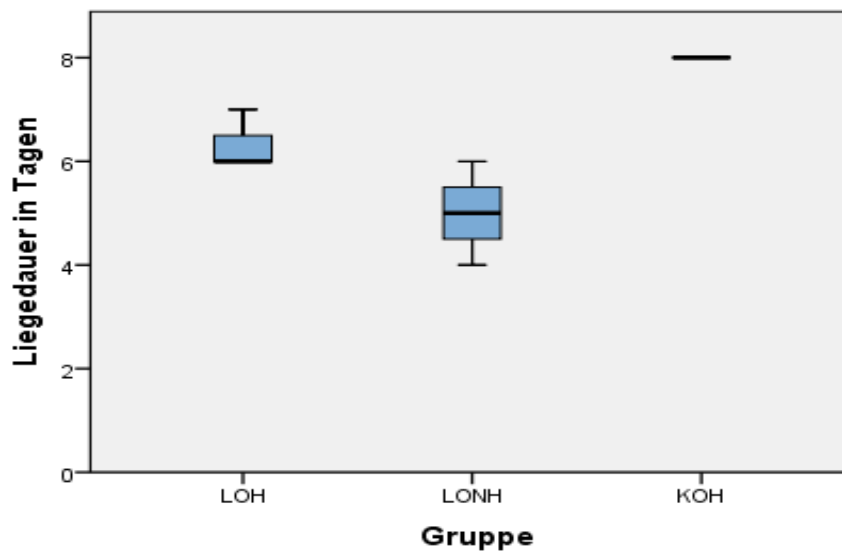


Abb. 13: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Herniotomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

3.2.1.4 Appendektomie

Die mediane gesamte Verweildauer der Hämophiliepatienten, die eine LA erhielten betrug 6 Tage (min: 5; max: 13) und die Verweildauer der Kontrollgruppe betrug ebenfalls 6 Tage (min: 5; max: 7). Hier bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied ($P = 1,0$).

Beide Hämophiliepatienten, die eine konventionelle Appendektomie erhielten, verweilten genau wie die beiden anderen Gruppen insgesamt 6 Tage im Krankenhaus. Somit ließ sich hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigen ($P = 1,0$) (siehe Abb. 14).

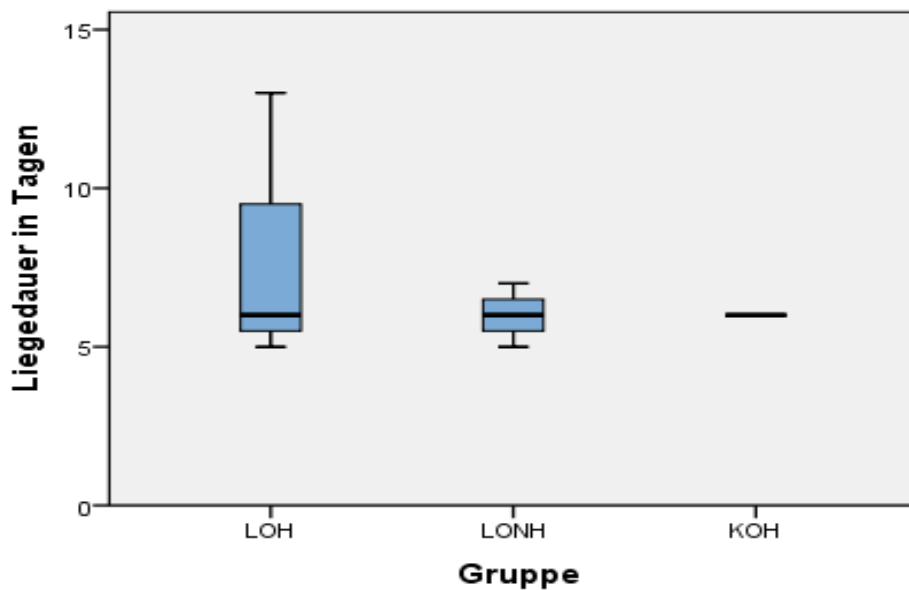


Abb. 14: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Appendektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

3.2.2 Postoperativer stationärer Aufenthalt (PSA)

Der postoperative stationäre Aufenthalt beginnt nach dem operativen Eingriff. Dabei gilt der OP-Tag als Tag 0. Da der PSA die präoperative Aufenthaltsdauer, welche sehr variabel sein kann, nicht beinhaltet, ist er deutlich vergleichbarer.

3.2.2.1 Gesamte Gruppe

Die mediane Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes (PSA) der LOH betrug 4 Tage (min: 2; max: 12) und die der LONH ebenfalls 4 Tage (min: 2; max: 6). Damit ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($P = 0,715$).

Konträr hierzu betrug der mediane PSA der konventionell operierten Gruppe 7 Tage (min: 5; max: 15) und war damit im Schnitt 3 Tage länger als der PSA der LOH, was einen Unterschied mit hoher Signifikanz ($P < 0,001$) ergab (siehe Abb. 15).

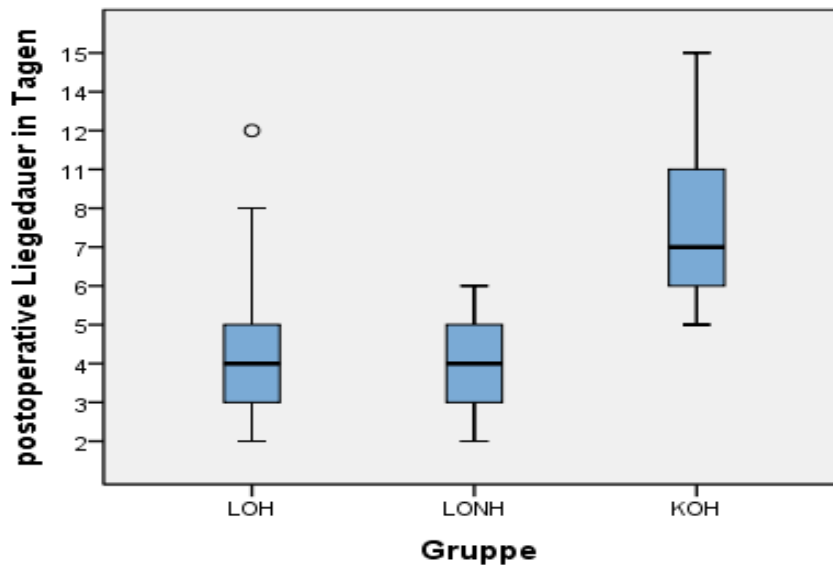


Abb. 15: Der postoperative stationäre Aufenthalt in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Der Ausreißer (Kreis) ist eine Konduktorin in der LOH-Gruppe, die aufgrund einer postoperativen Nahtdehiszenz und Reoperation länger im Krankenhaus verweilte).

3.2.2.2 Cholezystektomie

Für die LC betrug der mediane postoperative stationäre Aufenthalt bei den Hämophiliepatienten 4 Tage (min: 2; max: 12) und bei der Kontrollgruppe ebenfalls 4 Tage (min: 2; max: 6). Somit ließ sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigen ($P = 0,870$).

Der mediane postoperative stationäre Aufenthalt der konventionell operierten Hämophiliepatienten betrug 8 Tage (min: 6; max: 15) und war damit doppelt so lang wie bei den laparoskopisch Operierten. Dieser Unterschied wies eine hohe statistische Signifikanz von $P < 0,001$ auf (siehe Abb. 16).

3.2.2.3 Leistenherniotomie

Die mediane postoperative stationäre Liegedauer der Hämophiliepatienten, die mit einer TEP versorgt wurden, lag im Median bei 4 Tagen (min: 4; max: 5) während sie bei den Kontrollpatienten 3 Tage betrug (min: 3; max: 4). Da der P-Wert 0,200 betrug, lag hier kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

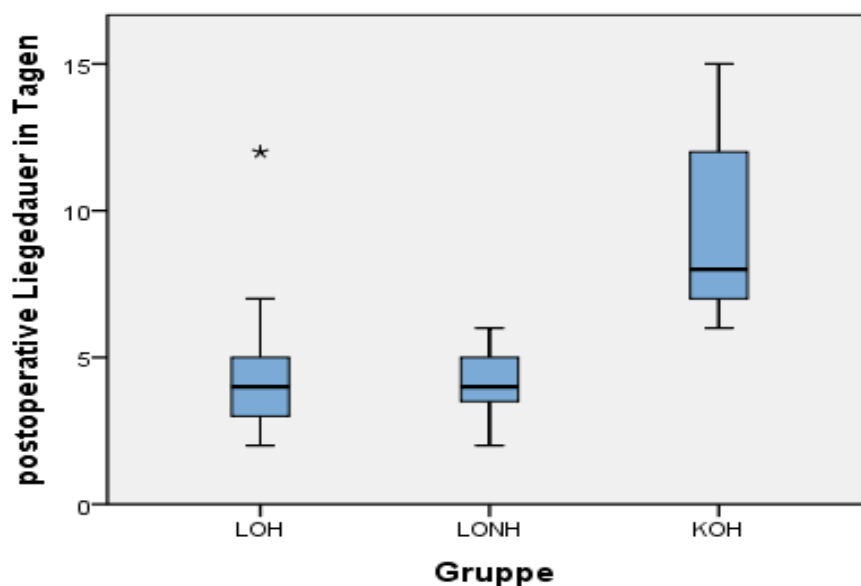


Abb. 16: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Cholezystektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Der Ausreißer (Stern) ist eine Konduktorin in der LOH-Gruppe, die aufgrund einer postoperativen Nahtdehiszenz und Reoperation länger im Krankenhaus verweilte).

Die Hämophiliepatienten, die eine konventionelle Operation ihrer symptomatischen Leistenhernie erhielten, lagen postoperativ im Median 6 Tage lang im Krankenhaus (min: 6; max: 7) und waren somit mit einer Signifikanz von $P = 0,043$ zwei Tage länger im Krankenhaus als die LOH (siehe Abb. 17).

3.2.2.4 Appendektomie

Nach einer laparoskopischen Appendektomie betrug der PSA sowohl für die Hämophiliepatienten (min: 4; max: 8) als auch die Kontrollpatienten (min: 4; max: 6) im Median 5 Tage. Somit ließ sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($P = 1,0$).

Beide Hämophile, bei denen eine offene Appendektomie durchgeführt wurde, lagen 5 Tage nach der Operation im Krankenhaus und hatten somit die gleiche Liegedauer wie der Rest der Appendektomie-Patienten. Hier konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden ($P = 1,0$) (siehe Abb. 18).

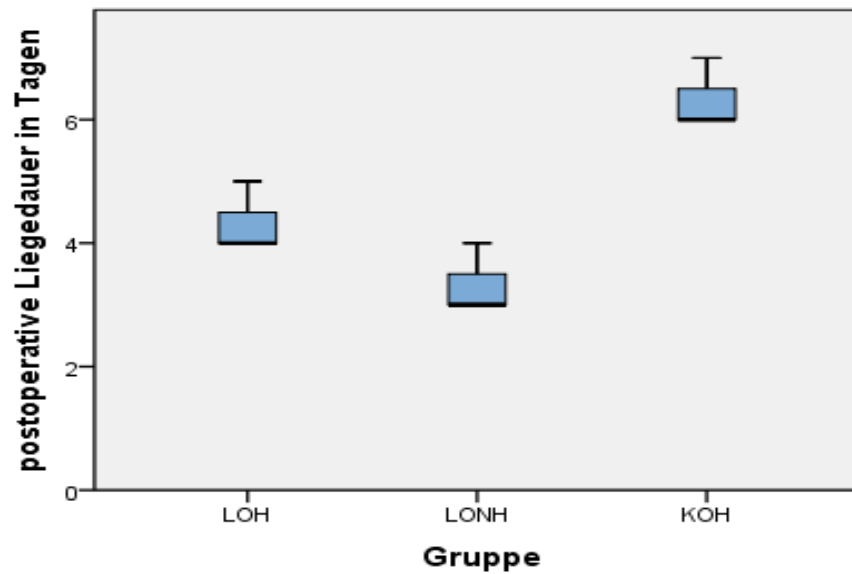


Abb. 17: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Herniotomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

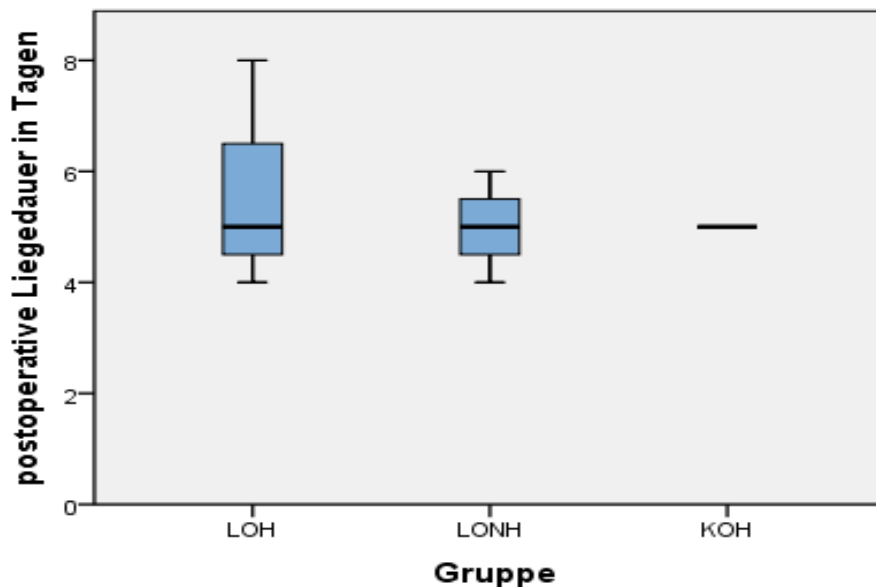


Abb. 18: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Appendektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile).

Die folgende Tabelle gibt eine Gesamtübersicht der Liege- und OP-Dauer aller genannten Gruppen:

Tab. 6: OP-Dauer und stationärer Aufenthalt der Gruppen.

Parameter	LOH (N=21)	LONH (N=21)	KOH (N=14)	P- Wert*	P- Wert**
OP-Dauer [min]	101 [46; 240] (N=20)	127.5 [63; 195] (N=20)	110 [45; 165] (N=13)	0,076	0,842
GSA [Tage]	6 [5; 15]	6 [4; 12]	8,5 [6; 17]	0,130	0,004
PSA [Tage]	4 [2; 12]	4 [2; 6]	7 [5; 15]	0,715	<0,001
Cholezystektomie					
Patientenanzahl (N)	15	15	9		
OP-Dauer [min]	105 [46; 240]	135 [95; 195]	115 [70; 165] (N=8)	0,106	0,925
GSA [Tage]	6 [5; 15]	6 [4; 12]	13 [8; 17]	0,345	0,003
PSA [Tage]	4 [2; 12]	4 [2; 6]	8 [6; 15]	0,870	<0,001
Appendektomie					
Patientenanzahl (N)	3	3	2		
Op-Dauer [min]	65,5 [65; 66] (N=2)	70 [63; 76]	52,5 [45; 63]	0,800	0,333
GSA [Tage]	6 [5; 13]	6 [5; 7]	6 [6; 6]	1,0	1,0
PSA [Tage]	5 [4; 8]	5 [4; 6]	5 [5; 5]	1,0	1,0
Herniotomie					
Patientenanzahl (N)	3	3	3		
OP-Dauer [min]	65 [65; 100]	132,5 [100; 165] (N=2)	115 [77; 120]	0,200	0,200
GSA [Tage]	6 [6; 7]	5 [4; 6]	8 [8; 8]	0,200	0,100
PSA [Tage]	4 [4; 5]	3 [3; 4]	6 [6; 7]	0,200	0,100

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; GSA: gesamtstationärer Aufenthalt; PSA: postoperativer Aufenthalt. Median [min; max]; N: Anzahl der Patienten (*): P-Wert zwischen LOH und LONH ; (**): P-Wert zwischen LOH und KOH.

3.3 Liegedauer der Drainagen

Wir ermittelten die Anzahl der Patienten, die eine oder mehrere Drainagen erhielten (siehe Tab. 7), wobei kein Unterschied hinsichtlich der Drainagenart (z.B. Easy-Flow Drainage, Redon Drainage, Robinsondrainage, etc.) gemacht wurde. Auch war der Grund der Einlage retrospektiv nicht final zu evaluieren. In allen Gruppen betrug die mediane Liegedauer der Drainagen 2 Tage.

3.3.1 LOH

Acht der 21 LOH-Patienten (38 %) erhielten eine Drainage: Ein TEP-Patient, ein Appendektomie-Patient und sechs CHE-Patienten.

3.3.2 LONH

Acht Kontrollpatienten (38 %) erhielten eine Drainage: Zwei TEP-Patienten und sechs CHE-Patienten.

3.3.3 KOH

13 der 14 konventionell operierten Hämophiliepatienten (92,9 %) erhielten eine chirurgische Drainage, was sich en detail für drei Herniotomie-Patienten, einen Appendektomie-Patient und neun Cholezystektomie-Patienten darstellte. Fünf der CHE-Patienten erhielten zwei Drainagen, wobei der Grund nicht eindeutig im Operationsbericht aufgeführt wurde.

Tab. 7: Die Patienten, die eine Drainage erhielten, in Abhängigkeit von der Operation.

Operation	LONH (N=21)	LOH (N=21)	KOH (N=14)
Cholezystektomie	6	6	9
Herniotomie	2	1	3
Appendektomie	0	1	1
Gesamt	7 (38 %)	8 (38 %)	13 (92,9 %)

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile.

3.4 Komplikationen

Bis auf eine postoperative Nahtinsuffizienz des infraumbilikalen Zugangs bei einer LOH-Patientin (Konduktorin) nach laparoskopischer Cholezystektomie, die am 2. postoperativen Tag revidiert und nach Spitzzi versorgt wurde, ist es zu keiner postoperativen Major Komplikation gekommen. Bezüglich der Minor Komplikationen kam es bei sechs (28,6 %) der LOH-Patienten, sieben (33,3 %) der LONH-Patienten und zwei (13,3 %) der KOH-Patienten zu einer solchen. Dabei variierten die Symptome von Nausea und Schmerzen bis zum Anstieg der Cholestaseparameter und einem lokalen Hämatom.

Über Wundschmerzen berichteten zwei (9,5 %) LOH-Patienten und ein (6,7 %) KOH-Patient, wobei diese suffizient analgetisch behandelt werden konnten. Bei einigen Patienten kam es postoperativ zu einem Anstieg der Cholestaseparameter, wobei sich diese im Verlauf normalisierten und keiner spezifischen Therapie zugeführt werden mussten.

Ein lokales Hämatom war bei drei (14,3 %) LONH-Patienten aufgetreten und bei keinem Patienten der anderen Gruppen. Eine sekundäre Blutung der Wunde kam in der LONH-Gruppe bei zwei Patienten (9,5 %) und bei einem Patienten der KOH-Gruppe (6,7 %) vor. In keinem dieser Fälle war allerdings eine Bluttransfusion notwendig (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen auf die drei Gruppen.

Komplikation	LOH	LONH	KOH
Übelkeit und Erbrechen	2	0	0
Sekundäre Blutung	0	2	1
Wundschmerz	2	0	1
Anstieg der Cholestaseparameter	1	2	0
Lokales Hämatom	0	3	0
Postoperative Nahtinsuffizienz	1	0	0

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hämophilie und der Komplikationsrate ermittelt werden. Außerdem kam es bei keinem Patienten zu einem erhöhten intraoperativen Blutverlust.

3.5 Faktorverbrauch

Je nach Schweregrad der Hämophilie benötigten die Patienten entweder eine permanente regelmäßige Faktorsubstitution (Prophylaxe), die im Rahmen der operativen Therapie perioperativ intensiviert worden war oder nur perioperativ eine Faktorsubstitution und sonst im Intervall keine weitere regelmäßige Faktorensubstitution.

Aus diesem Grund haben wir den Faktorverbrauch in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie analysiert und ausgewertet.

Da die nötige Menge an Faktor maßgeblich vom Körpergewicht abhängt, haben wir diese in Internationalen Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) ausgerechnet. Damit der Verbrauch möglichst objektiv und frei vom Störungsfaktor Zeit, d.h. vom postoperativen stationären Aufenthalt verglichen werden konnte, haben wir den Verbrauch ebenfalls pro Tag (d) ausgerechnet.

Im folgenden wurden nur die Hämophilen mit einer schweren Erkrankung, die Hämophilen mit einer leichten Erkrankung und die Konduktorinnen statistisch ausgewertet, da dies bei den zwei anderen Gruppen aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl nicht möglich war (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Aufteilung der Hämophilie-Patienten nach dem jeweiligen Schweregrad und nach der Art der chirurgischen Intervention.

Operation	Schwer	Mittelschwer	Leicht	VWS	Konduktorinnen	Total
Cholezystektomie						
- laparoskopisch	3	0	2	2	8	15
- konventionell	3	0	3	1	2	9
Appendektomie						
- laparoskopisch	0	0	0	2	1	3
- konventionell	0	0	1	0	1	2
Inguinalhernien-Reparation						
- laparoskopisch	1	1	1	0	0	3
- konventionell	1	2	0	0	0	3
Total	8	3	7	5	12	35

3.5.1 Schwere Hämophilie

Der mediane Faktorverbrauch bei den vier Patienten der LOH-Gruppe mit der schweren Erkrankung betrug am Tag der Operation 99 IE/kgKG (min: 74; max: 129) und bei den vier schweren Hämophilen der KOH-Gruppe 103 IE/kgKG (min: 50; max: 212).

Diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($P = 1,0$) (siehe Abb. 19).

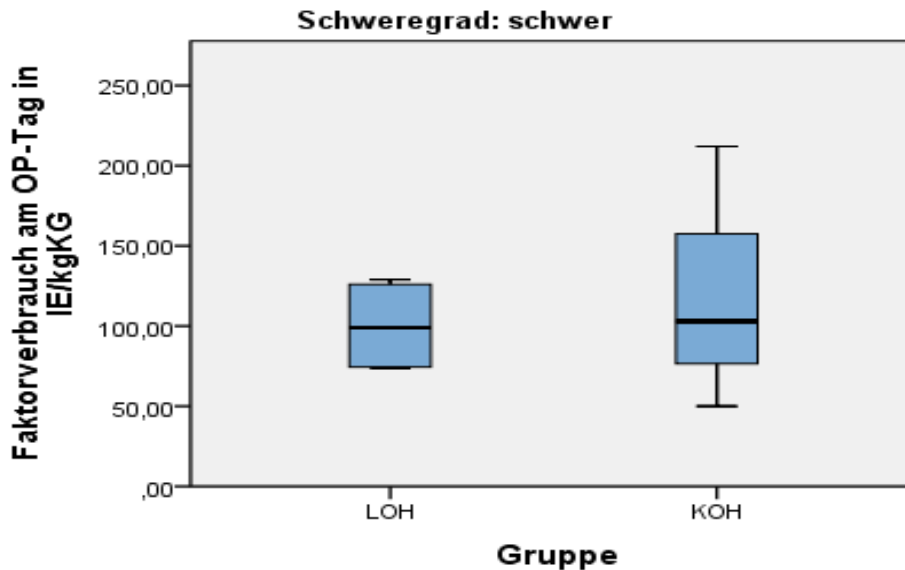


Abb. 19: Faktorverbrauch der Patienten mit einer schweren Hämophilie am OP-Tag in IE pro kgKG (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; IE: Internationale Einheiten; kgKG: kilogramm Körpergewicht).

Der mediane postoperative Faktorverbrauch bei den schweren Hämophilen betrug nach einem laparoskopischen Eingriff 77 IE/kgKG/d (min: 60; max: 110) und nach einem konventionell durchgeführten Eingriff 72 IE/kgKG/d (min: 39; max: 98).

Somit ließ sich hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($P = 0,629$) (siehe Abb. 20).

Zur besseren Veranschaulichung werden alle LOH- und KOH-Patienten mit einer schweren Hämophilie entsprechend der durchgeführten Prozedur in Tabelle 10 aufgeführt.

Tab. 10: Aufteilung der schweren Hämophiliepatienten entsprechend der durchgeführten Prozeduren.

Prozedur	LOH	KOH	Gesamt
Cholezystektomie	3	3	6
Leistenherniotomie	1	1	2
Appendektomie	0	0	0
Gesamt	4	4	8

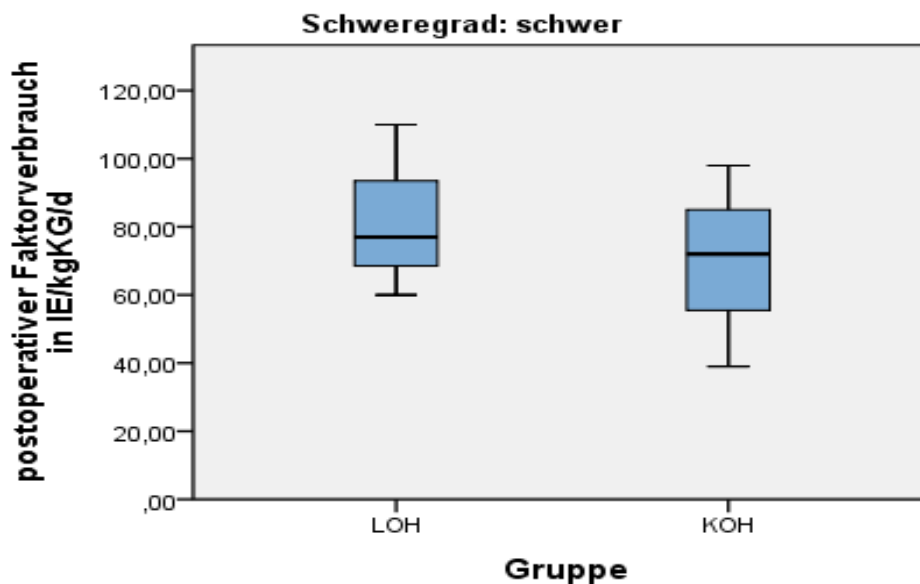


Abb. 20: Durchschnittlicher Faktorverbrauch der schweren Hämophilie-Patienten an den postoperativen Tagen in IE/kgKG/d (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; IE: Internationale Einheiten; kgKG: Kilogramm Körpergewicht; d: Tag).

3.5.2 Leichte Hämophilie

Die Patienten mit einer leichten Hämophilie, die sich einen laparoskopischen Eingriff unterzogen, wiesen einen medianen Faktorverbrauch von 44 IE/kgKG am Tag der Operation auf (min: 41; max: 103) während konventionell operierte Patienten mit 83 IE/kgKG einen doppelt so hohen Faktorverbrauch aufwiesen (min: 26; max: 107). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($P = 1,0$) (siehe Abb. 21).

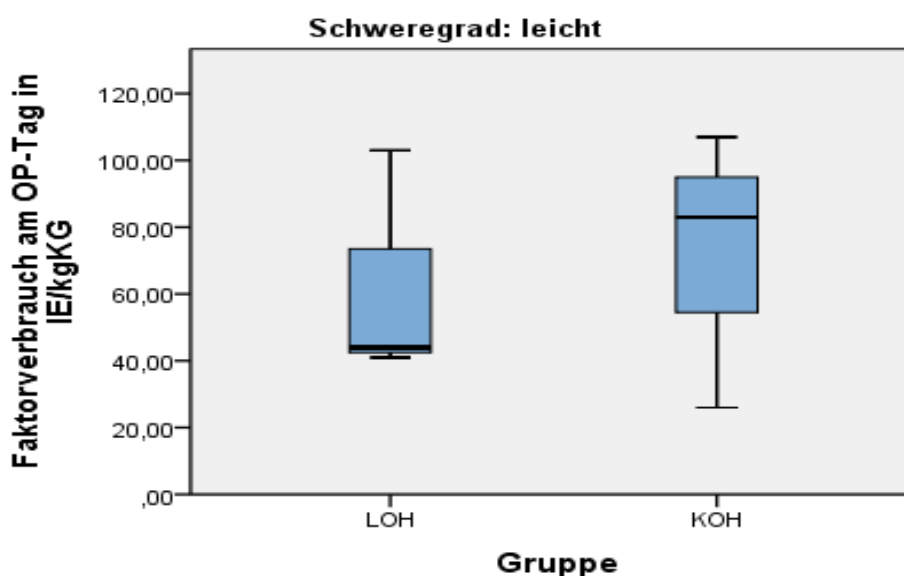


Abb. 21: Faktorverbrauch der Patienten mit einer leichten Hämophilie am OP-Tag in IE pro kgKG (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; IE: Internationale Einheiten; kgKG: Kilogramm Körpergewicht).

An den postoperativen Tagen benötigten die laparoskopisch operierten Hämophilen mit der leichten Erkrankung im Median 13 IE/kgKG/d (min: 6; max: 62), während die konventionell Operierten im Median 53 IE/kgKG/d und somit deutlich mehr verbrauchten als die LOH (min: 39; max: 67). Hier ließ sich jedoch ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($P = 0,4$) (siehe Abb. 22).

Tabelle 11 gibt die jeweilige Anzahl der Patienten mit einer leichten Hämophilie je nach durchgeführter Prozedur wieder.

Tab. 11: Aufteilung der Hämophiliepatienten mit einer leichten Erkrankung entsprechend der durchgeführten Prozeduren.

Prozedur	LOH	KOH	Gesamt
Cholezystektomie	2	3	5
Leistenherniotomie	1	0	1
Appendektomie	0	1	1
Gesamt	3	4	7

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile

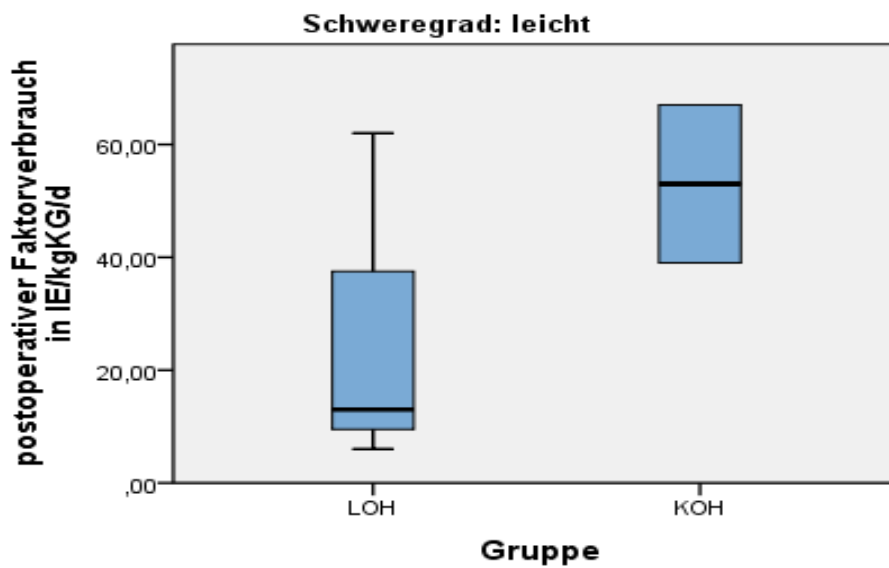


Abb. 22: Durchschnittlicher Faktorverbrauch der leichten Hämophilie-Patienten an den postoperativen Tagen in IE/kgKG/d (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; IE: Internationale Einheiten; kgKG: Kilogramm Körpergewicht; d: Tag).

3.5.3 Konduktorinnen

Die Konduktorinnen verbrauchten im Median 68 IE/kgKG Faktor am Interventionstag im Falle einer laparoskopischen Prozedur (min: 0; max: 100) und 56 IE/kgKG im Falle einer konventionellen Prozedur. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($P = 1,0$).

Im Einzelnen wiesen zwei laparoskopisch operierte Konduktorinnen eine weitestgehend normale Gerinnungssituation auf und benötigten aus diesem Grund keine Faktorsubstitution während des gesamten Aufenthaltes. Eine Konduktorin erhielt allerdings zusätzlich zu Faktorkonzentraten Minirin. Von den insgesamt drei konventionell operierten Konduktorinnen konnten wir den Faktorverbrauch nur einer Patientin ermitteln. Der Faktorverbrauch der restlichen Zwei Patientinnen lag uns nicht vor.

Der durchschnittliche Verbrauch an den postoperativen Tagen betrug bei den Konduktorinnen, die einen laparoskopischen Eingriff erhielten, im Median 27 IE/kgKG/d (min: 0; max: 54), während er bei der Konduktorin, die einen konventionellen Eingriff erhielt, 40 IE/kgKG/d betrug. Diese Werte waren allerdings statistisch nicht signifikant ($P = 0,667$).

In Tabelle 12 werden alle Konduktorinnen entsprechend der durchgeführten Operation aufgeführt.

Tab. 12: Aufteilung der Konduktorinnen entsprechend der durchgeführten Prozeduren.

Prozedur	LOH	KOH	Gesamt
Cholezystektomie	8	2	10
Leistenherniotomie	0	0	0
Appendektomie	1	1	2
Gesamt	9	3	12

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über den Faktorverbrauch aller aufgeführten Gruppen. Es werden für die drei Schweregrade der Erkrankung (schwer, leicht und Konduktorin) jeweils der Verbrauch am Tag der Operation sowie der durchschnittliche Verbrauch an den postoperativen Tagen zwischen LOH und KOH verglichen.

Tab. 13: Faktorverbrauch der LOH und KOH abhängig vom Schweregrad der Hämophilie.

Faktorverbrauch	LOH	KOH	P-Wert
Schwer	N=4	N=3	
Am Operationstag [IE/Kg]	99 [74; 129]	103 [50; 212]	1,000
An den postoperativen Tagen [IE/Kg/d]	77 [60; 110]	72 [39; 98]	0,629
Leicht	N=3	N=3	
Am Operationstag [IE/Kg]	44 [41; 103]	83 [26; 107]	1,000
An den postoperativen Tagen [IE/Kg/d]	13 [6; 62]	53 [39; 67]	0,400
Konduktorinnen	N=5	N=1	
Am Operationstag [IE/Kg]	68 [0; 100]	56	1,000
An den postoperativen Tagen [IE/Kg/d]	27 [0; 54]	40	0,667

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; N= Anzahl der Patienten; Median; [min.; max]; P-Wert für LOH vs.KOH

3.6 Blutwerte

In diesem Abschnitt werden jeweils die präoperativen mit den postoperativen Blutwerten verglichen. Außerdem haben wir jeweils die Differenzwerte der einzelnen Blutwerte für alle Patienten bestimmt, um das perioperative Verhalten dieser Parameter vergleichen zu können.

3.6.1 Hämoglobin

Der mediane präoperative Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) bei der LOH-Gruppe betrug im Median 14,5 mg/dl (min: 9,2; max: 16,5) und postoperativ 13,5 mg/dl (min: 9,0; max: 16,1). Der mediane Differenzwert betrug -1,15 mg/dl und zeigt somit einen signifikanten ($P = 0,001$) Hb-Abfall um 1,15 mg/dl [min: -3,10; max: 1,50]. Dies war im Vergleich zur LONH-Gruppe statistisch nicht signifikant ($P = 0,638$) und blieb ohne therapeutische Relevanz.

Die gesunde Kontrollgruppe wies im Median einen präoperativen Hb-Wert von 13,8 mg/dl auf (min: 11,9; max: 16,6) und postoperativ 12,5 mg/dl (min: 10; max: 16,2). Hier kam es zu einem signifikanten ($P = 0,001$) Hb-Abfall um 0,7 mg/dl (min: -3,2; max: 1,7). Bei der KOH-Gruppe betrug der Hb-Wert präoperativ im Median 14,0 mg/dl (min: 10,14; max: 16,3) und postoperativ 14,2 mg/dl (min: 8,4; max: 15,3). Wie in den anderen Gruppen zeigen auch hier die Differenzwerte einen signifikanten ($P = 0,027$) Abfall des Hb-Wertes um 1,0 mg/dl und war somit vergleichbar mit der LOH-Gruppe ($P = 0,808$) (siehe Abb. 23 und Tab. 14).

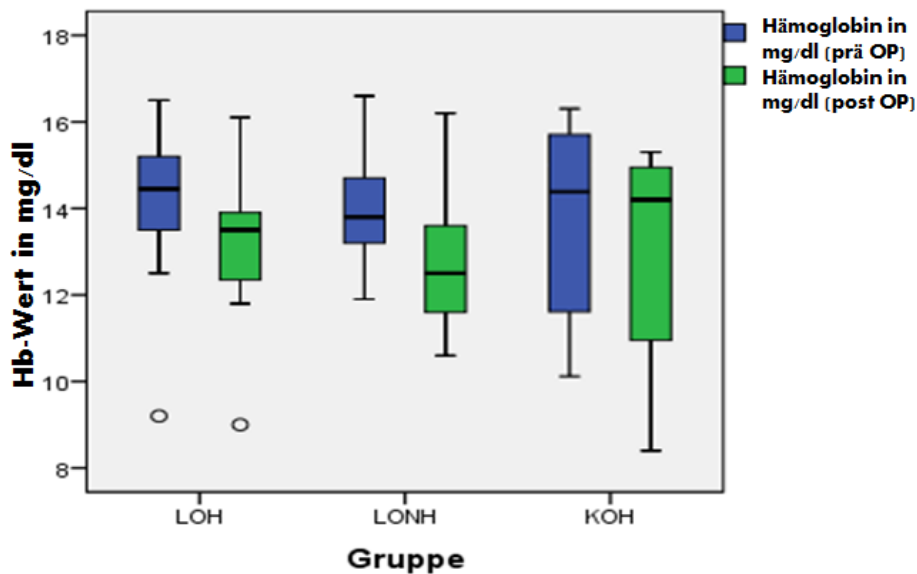


Abb. 23: Der prä- und postoperative Hb-Wert in den drei Gruppen angegeben in mg/dl (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Beim Ausreißer (Kreis) handelt es sich um eine Konduktorin, die aufgrund einer Anämie sowohl prä- als auch postoperativ niedrige Hb-Werte aufwies).

3.6.2 Quickwert

Der Quickwert betrug bei der LOH-Gruppe präoperativ im Median 95 % (min: 60; max: 128) und postoperativ 91 % (min: 63; max: 121). Die einzelnen Differenzwerte zeigten einen medianen Abfall um 5 Punkte (min: -25,00; max: 22). Somit war er stabil und unterlag keinen signifikanten Schwankungen ($P = 0,155$). Bei den gesunden Patienten lag der präoperative Quick-Wert bei 102 % (min: 72; max: 120) und postoperativ bei 104 % (min: 85; max: 117). Die perioperative Änderung des Quickwertes bei den einzelnen Patienten schwankte zwischen einem Abfall um 16 Punkte und einem Anstieg um 7 Punkte. Im Median kam es zu einem Abfall um 10 Punkte (min: -16; max: 7). Entsprechend bestand hier ebenso kein signifikanter Unterschied vor und nach der Intervention ($P = 0,091$) und war somit vergleichbar mit den LOH ($P = 0,664$).

Bei der KOH-Gruppe betrug er vor dem Eingriff 109 % (min: 59; max: 115) und nach dem Eingriff 92 % (min: 73; max: 128). Im Median ist er um 5 Punkte gefallen (min: -20; max: 17) und war somit stabil ($P = 0,672$). Im Vergleich zur LOH-Gruppe zeigt sich somit auch hier keine Signifikanz ($P = 0,901$) (siehe Abb. 24 und Tab. 14).

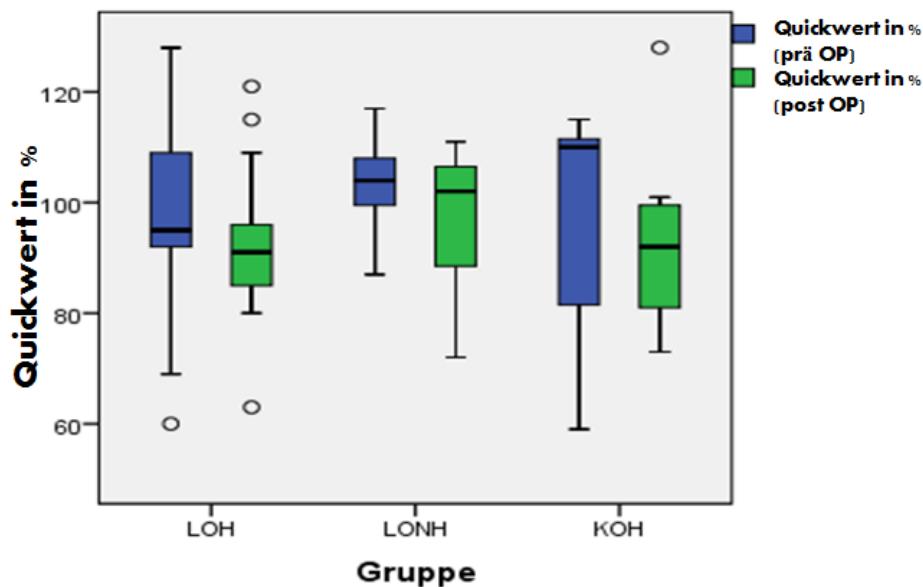


Abb. 24: Der prä- und postoperative Quick-Wert in den drei Gruppen angegeben in Prozent (LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Ein Ausreißer (Kreis) in der LOH-Gruppe, bei dem eine TEP durchgeführt wurde, hatte aufgrund eines leichten F X-Mangels sowohl prä- als auch postoperativ einen niedrigen Quickwert von 60 bzw. 63 %. Bei den restlichen Ausreißern handelt es sich um zwei Konduktorinnen und einem Hämophilen aus der KOH-Gruppe mit unklar erhöhtem Quickwert).

3.6.3 aPTT

Die präoperative aPTT der LOH war im Median von 30,5 s (min: 23,2; max: 63,8) auf postoperativ im Median 26,5 s gesunken (min: 22; max: 34). Es zeigte mit einem medianen Differenzwert von -3,8 Sekunden (min: -34,8; max: 7,3) eine perioperativ eher stabile aPTT ($P = 0,18$). Im Vergleich zur LONH-Gruppe ist diese Differenz jedoch signifikant ($P = 0,047$).

Bei den gesunden Patienten betrug der aPTT-Wert vor dem Eingriff im Median 25 s (min: 23; max: 28) und nach dem Eingriff 26 s (min: 22; max: 28). Der aPTT-Wert hat sich hier kaum verändert (min: -2,0; max: 3,0), so befand sich auch der Maximal-Wert nach der Intervention im Normbereich ($P = 0,595$).

Der mediane präoperative aPTT-Wert der KOH-Gruppe betrug 32,7 s (min: 25,6; max: 43,7) und der postoperative Wert 29 s (min: 27; max: 46). Die mediane Änderung der aPTT war um -2,60 Sekunden (min: -8,70; max: 2,5) und zeigte somit eine stabile perioperative aPTT ($P = 0,664$). Im Vergleich zu der LOH-Gruppe zeigt bezüglich des Differenzwertes ebenfalls keine Signifikanz ($P = 0,664$) (siehe Abb. 25 und Tab 14).

Tab. 14: Prä- und postoperative Blutwerte.

Parameter	Präoperativer Wert	Postoperativer Wert	Differenz-Wert	P-Wert*	P-Wert**
LOH (N=21)					
Quick Wert	95 [60; 128]	91 [63; 121]	-5,00 [-25,00; 22,00]	0,155	
Hb	14,5 [9,2; 16,5]	13,5 [9,0; 16,1]	-1,15 [-3,10; 1,50]	0,001	
aPTT	30,5 [23,2; 63,8]	26,5 [22; 34]	-3,80 [-34,80; 7,30]	0,18	
LONH (N=21)					
Quick Wert	104 [85; 117]	102 [72; 120]	-10 [-16; 7]	0,091	0,664 ¹
Hb	13,8 [11,9; 16,6]	12,5 [10; 16,2]	-0,7 [-3,2; 1,7]	0,001	0,638 ¹
aPTT	25 [23; 28]	26 [22; 28]	1,0 [-2,0; 3,0]	0,595	0,047 ¹
KOH (N=14)					
Quick Wert	109 [59; 115]	92 [73; 128]	-5,00 [-20,00; 17,00]	0,672	0,901 ²
Hb	14,0 [10,1; 16,3]	14,2 [8,4; 15,3]	-1,00 [-1,70; 0,40]	0,027	0,808 ²
aPTT	32,7 [25,6; 43,7]	29 [27; 46]	-2,60 [-8,70; 2,50]	0,176	0,664 ²

LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile; Median [max; min]; N: Anzahl der Patienten; P-Wert für den Differenz-Wert zwischen LOH und LONH / KOH (2-tailed Mann-Whitney Test); (*) P-Wert für die Differenz innerhalb der Gruppe; (**) P-Wert für den Vergleich der Differenzwerte zwischen den Gruppen; 1) P-Wert für die Differenzwerte zwischen LOH und LONH; 2) P-Wert für die Differenzwerte zwischen LOH und KOH.

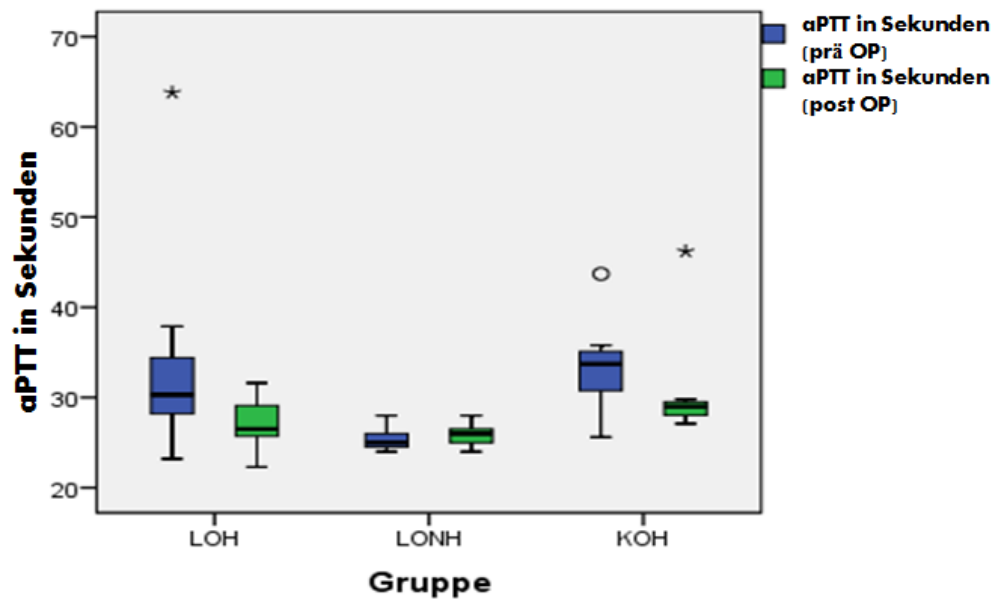


Abb. 25: Der prä- und postoperativer aPTT-Wert in den drei Gruppen angegeben in Sekunden. (aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; LOH: laparoskopisch operierte Hämophile; LONH: laparoskopisch operierte Nicht-Hämophile; KOH: konventionell operierte Hämophile. Bei den Ausreißern in der LOH- und KOH-Gruppe handelt es sich um Hämophile, bei denen eine LC bzw. KC durchgeführt wurde und deren verlängerte aPTT durch kontrollierte Faktorsubstitution schnell wieder normale Werte erreichte).

4. Diskussion

4.1 Studienlage

Da Hämophiliepatienten relativ selten laparoskopisch und nur an speziellen Zentren operiert werden und diese Patienten meist nur ein kleines Kollektiv bilden, gibt es bisher keine Studien in der Literatur welche sich mit laparoskopischen Eingriffen des Abdomens bei Hämophilie-Patienten befassen. Auch zählen einige Autoren die verschiedenen Diathesen zu den Kontraindikationen für laparoskopische Operationen (Gadacz et al., 1990; Soper, 1991; Zucker et al., 1991). Aufgrund der verbesserten Versorgung von Hämophiliepatienten und mit der Einführung der Faktorensubstitution sowie der Möglichkeit entsprechender Gerinnungsanalysen, kann man heutzutage jedoch nicht mehr von einer solchen Kontraindikation ausgehen (Litwin und Cahan, 2008). Insbesondere die Arbeit von Goldmann et al. aus dem Jahre 2010, welche das Outcome hämophiler Patienten mit dem Outcome nicht-hämophiler Kontrollpatienten nach konventionellen Operationen am Universitätsklinikum Bonn verglich, konnte zeigen, dass es keine erhöhte Morbidität und Mortalität zwischen Hämophilen und einer entsprechenden Kontrollgruppe gibt. Auch im perioperativen Management waren beide Gruppen vergleichbar und wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Insgesamt konnte aber ein statistisch signifikant längerer stationärer Aufenthalt festgestellt werden. Diesen führten Goldmann et al. auf die intensivere Betreuung mit engmaschigen Gerinnungskontrollen und Faktorsubstitution zurück (Goldmann et al., 2010).

Bezüglich der laparoskopischen Eingriffe lässt sich sagen, dass es zu der LA und TEP bis dato keine entsprechenden Veröffentlichungen gibt und somit unsere hier dargestellten Ergebnisse, welche in Langenbeck's Archives of Surgery veröffentlicht wurden, somit auch zwei Erstbeschreibungen enthalten (Lingohr et al., 2014). Lediglich für die laparoskopische Cholezystektomie liegt ein Case Report von Mätzsch et al. vor, welcher damit auch die Erstbeschreibung der LC bei einem Hämophiliepatienten darstellt (Matzsch et al., 1992). In diesem wurde bei einem 25-jährigen Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie B eine LC durchgeführt. Die Operation verlief komplikationslos und ohne Blutverlust, wobei eine prä- und postoperative Applikation

von F IX-Konzentraten erfolgte (Matzsch et al., 1992). In einem weiteren Case Report von Mallen unterzog sich ein 45-jähriger Patient mit Hämophilie A einer LC. Diese verlief ebenfalls komplikationslos und wurde unter einer perioperativen Faktor VIII-Substitution mit normalen und stabilen Gerinnungsverhältnissen durchgeführt (Mallen und Paulson, 1993).

4.2 OP-Dauer

Die OP-Dauer der LONH war zwar statistisch nicht signifikant ($P = 0,076$), jedoch mit 127,5 vs 101 Minuten bei den LOH deutlich länger. Besonders deutlich wurde dies bei der TEP, die bei den LONH mehr als doppelt soviel Zeit in Anspruch nahm als bei den LOH (132,5 vs. 65 Minuten; $P = 0,200$). Auch die Cholezystektomie dauerte bei den LONH im Median mit 135 Minuten länger als bei den LOH (105 Minuten). Der P-Wert betrug 0,106.

In der Literatur gibt es bezüglich der OP-Dauer für laparoskopische Operationen bei Hämophilen bis dato keine Angaben und somit entfällt ein entsprechender Vergleich.

Der Grund für die längere OP-Dauer bei den nicht-Blutern im Vergleich zu den Hämophilen könnte darin liegen, dass Patienten mit einem erwarteten höheren Komplikations- bzw. Blutungsrisiko primär eher von erfahrenen Chirurgen operiert werden und somit die Operationsdauer in den meisten Fällen deutlich kürzer ist als bei einer für eine Universitätsklinik üblichen Ausbildungsoperation. Da die Operatuere nicht erhoben worden sind, bleibt dies jedoch eine Vermutung. Dieser Punkt stellt sicher einen Schwachpunkt unserer retrospektiven Studie dar, ist aber aufgrund unseres Ausbildungsauftrages nicht zu vermeiden.

Da die OP-Dauer der KOH vergleichbar mit den laparoskopisch durchgeführten Operationen bei den LOH war, lässt sich insgesamt bei Hämophilen Patienten von einer sehr subtilen Präparation und einem sorgfältigem Operieren mit ausgiebiger Blutstillung ausgehen (siehe Tab. 14).

4.3 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Hämophilie-Patienten, die einen laparoskopischen Eingriff erhielten, hatten einen gleich langen gesamt- und postoperativen Aufenthalt wie die gesunde Kontrollgruppe ($P = 0,130$ bzw. $0,715$).

Die konventionell operierten Hämophilie-Patienten hatten dagegen einen signifikant ($P = 0,004$) längeren gesamtstationären Aufenthalt als die LOH (8,5 vs. 6 Tage) und einen hochsignifikant ($P < 0,001$) längeren postoperativen Aufenthalt (7 vs. 4 Tage). Besonders in der Cholezystektomie-Gruppe verweilten die KOH im Schnitt 7 Tage länger als die LOH ($P = 0,003$) (siehe Tab. 6).

Diese Unterschiede zwischen LC und KC sind allgemein bekannt und liegen am ehesten am größeren Zugangstrauma der konventionellen Operation. In dieser Arbeit und unserer Veröffentlichung (s.o.) konnte dies allerdings erstmalig wissenschaftlich für Hämophiliepatienten gezeigt werden.

In einer Studie von Schirmer et al. aus dem Jahre 1991 hatten die Patienten, die eine Konversion der LC in KC erfahren hatten einen signifikant um etwa 5 Tage längeren stationären Aufenthalt als die Patienten, bei denen die LC erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Da in unserer LOH und LONH Gruppe keine Konversion auftrat, können wir zu dieser Problematik bezüglich der Hämophilen keine Aussage treffen.

In den älteren Studien (Goldmann et al., 2010; Rogenhofer et al., 2013) hatten Hämophile trotz des Fehlens von Komplikationen bzw. Blutungen und Wundheilungsstörungen eine längere Liegedauer als die gesunden Kontrollpatienten. Einen Grund für die längere Liegedauer konnte aber in keiner der Studien nachgewiesen werden. Ebenso konnte sowohl in dieser als auch in den älteren Studien keine Korrelation zwischen der Liegedauer der Hämophiliepatienten und der intravenösen Faktorsubstitution nachgewiesen werden. Da Hämophile in der Faktorsubstitution geschult sind und dies bereits im jungen Alter regelmäßig anwenden, ist dies kein Grund für eine stationäre Betreuung der Patienten.

4.4 Liegedauer der Drainagen

Chirurgische Drainagen, insbesondere des Bauchraums, dienen neben dem Ablassen der Wundflüssigkeit und der intraabdominellen Flüssigkeitsansammlungen auch der Kontrolle der intraabdominellen Blutungssituation. Insbesondere kann über diese eine intraabdominelle Nachblutung z.B. durch die Qualität des Sekrets und die Bestimmung des Hb-Wertes in der Drainage-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Ebenso kann eine Leckage der Gallenwege (z.B. nach einer CHE) entdeckt und somit frühzeitig behandelt werden (Gurusamy und Samraj, 2007). Praktisch kommt es aber auch immer wieder zur

Okklusion solcher Drainagen, so dass über eine standardmäßige Drainageneinlage bei allgemein- und viszeralchirurgischen Operationen keine einheitliche Meinung vorliegt.

Die Einlage entsprechender Easyflow-Drainagen wird oft vom Operationsausmaß, der Blutungssituation des Patienten, Komorbiditäten, der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente und vom subjektiven Gefühl des Operateurs bestimmt. In unserer Klinik wurden bis zum Jahre 2010 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hirner Drainagen eher standardmäßig eingesetzt. Seit der Berufung von Herrn Prof. Dr. Kalff Ende des Jahres 2010 wird die Einlage von Drainagen im Allgemeinen vermieden und nur noch bei einer dringlichen Notwendigkeit durchgeführt. Dadurch entsteht ein Selektionsbias, der sich aber leider nicht vermeiden lässt.

Die Drainagenentfernung orientiert sich primär an der Qualität und Quantität des Drainagesekrets. In der Regel wird sie bei den hier ausgewerteten operativen Eingriffen allerdings am 1. oder 2. postoperativen Tag gezogen.

Die KOH erhielten deutlich häufiger eine Drainage als die LOH. Im Vergleich zu den LOH und LONH, die in 38 % der Fälle eine Drainage erhielten, haben 92,3 % der KOH eine Drainage bekommen. Ein Drittel (35,7 %) dieser Patienten erhielten sogar zwei Drainagen, was im Wesentlichen vom Operateur abhängig war. Im Verlauf konnten alle Drainagen frühzeitig und komplikationslos gezogen werden.

Obwohl intaabdominelle Drainagen oft routinemäßig nach einer elektiven bzw. unkomplizierten Cholezystektomie eingesetzt werden, gibt es bisher keine evidenzbasierte Empfehlung hierzu (Gurusamy et al., 2007; Smith und Gilmore, 1985). Im Gegenteil: Die Einlage von Drainagen wird in vielen Bereichen, u.a. bei Appendektomien, Cholezystektomien und Leistenhernien sogar mit Evidenzlevel 1a oder 1b nicht empfohlen (Neugebauer, 2010). Die Gesamtmorbidität der Patienten, die nach einer elektiven Cholezystektomie eine Drainage erhalten, ist laut einigen Studien sogar größer als bei Patienten, die keine erhalten (Peer und Wani, 1993), ebenso ist die Wundinfektionsrate erhöht und die Liegedauer der Patienten verlängert (El-Labban et al., 2012; Gurusamy und Samraj, 2007; Monson et al., 1991).

4.5 Komplikationen

Bis auf eine infraumbilikale Nahtinsuffizienz nach laparoskopischer Cholezystektomie mit nachfolgender Wundrevision bei einer Konduktorin, kam es zu keiner postoperativen Major Komplikation. Die aufgetretenen Minor Komplikationen waren z.B. Nausea und Vomitus, Wundschmerz, kleinere Blutung an der Wunde oder ein lokales Hämatom der Wunde, etc. (siehe Kap. 3.4).

Die LOH entwickelten keine sekundären Blutungen und kein Wundhämatom, sodass sie hinsichtlich der postoperativen Komplikationen keine erhöhte Komplikations- und Blutungsrate zur Vergleichsgruppe der LONH aufwiesen.

Aufgrund der stark gesunkenen Komplikations- und vor allem Blutungsrate, die noch bis in die fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts bei bis zu über 60 % lag (Goldmann et al., 2010), werden heute immer mehr elektive Operationen an Hämophiliepatienten durchgeführt. Insbesondere durch die perioperative Faktorsubstitution konnte die Mortalität der Hämophiliepatienten auf 4,5 % gesenkt werden (Rudowski, 1981).

Diese positive Entwicklung im Bezug auf konventionelle Operationen konnte nun durch unsere Arbeit bestätigt und auch für laparoskopische Operationen bestätigt werden (Lingohr et al., 2014).

4.6 Faktorverbrauch

Zum Faktorverbrauch konnten wir aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten bzw. Hämophilen keine signifikanten Daten ermitteln.

Es ließ sich lediglich zeigen, dass bei den LOH und KOH mit der schweren Erkrankung und auch bei den Konduktorinnen sowohl am OP-Tag als auch an den postoperativen Tagen kein Unterschied im Faktorverbrauch bestand.

Die LOH mit der leichten Hämophilie haben am OP-Tag 50 % weniger Faktor verbraucht als die KOH (44 vs. 82 IE/Kg). Jedoch war dieser Unterschied aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht signifikant ($P = 1,0$). An den postoperativen Tagen hatten die LOH ebenfalls einen deutlich, jedoch nicht signifikant ($P = 0,4$) geringeren Faktorverbrauch (75 % weniger) als die KOH (13 vs. 53 IE/kg/d). Dieser geringe Bedarf der LOH an Faktorkonzentrat im Vergleich zu den KOH wäre durch den

laparoskopischen Eingriff, der ja einen viel kleineren Bauchdeckenschnitt erfordert, erklärbar.

Jedoch ist solch eine Aussage nicht mit letzter Sicherheit zu formulieren, da dies mit der kleinen Patientengruppe und des nicht signifikanten Ergebnisses nicht möglich ist. In der Literatur gibt es keine Daten die diese "Hypothese" belegen. Um die Faktorverbräuche möglichst frei von Fehlern und valide vergleichen zu können, und um diese Hypothese richtig überprüfen zu können, müssen viele Parameter berücksichtigt werden. Etwa der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Faktorrestaktivität, die Operation und das Geschlecht. Dies würde heißen, dass dazu viele Untergruppen erforderlich gewesen wären, was mit dieser kleinen Anzahl an verfügbaren Patienten nicht durchführbar war. Deshalb müsste diese Fragestellung in einer weiteren Studie mit einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

4.7 Blutwerte

Hämoglobin

Der Hb-Wert ist bei allen Gruppen postoperativ signifikant gefallen. Jedoch handelte es sich dabei um einen Abfall um 1 mg/dl, der im Rahmen eines operativen Eingriffs zu erwarten ist und einen geringen perioperativen Blutverlust zeigt. Es konnte für den Differenzwert des Hb-Wertes kein signifikanter Unterschied zwischen den LOH und LONH bzw. KOH ermittelt werden. Dementsprechend wies die LOH im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen keinen erhöhten Blutverlust auf.

Quickwert

Der Quickwert wird von den Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII und X beeinflusst und ist bei einem Faktorenmangel z.B. bei Leberschädigung (Leberzirrhose, etc.) oder Einnahme von Vitamin K-Antagonisten erniedrigt. Da er nur die Funktionsleistung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung wiedergibt, ist er bei Hämophilen normal.

Bei allen drei Gruppen war der Quickwert stabil und es kam nicht zu einem Abfall des Wertes.

aPTT

Die aPTT gibt Auskunft über das intrinsische Gerinnungssystem und die gemeinsame

Endstrecke der Gerinnungskaskade d.h. über die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII und ist bei Hämophilen deutlich verlängert. Besonders bei den schweren Hämophilen ist die aPTT bis zu 3 Mal länger als der Normwert. Mit der Faktorsubstitution lässt sich dieser Wert entsprechend normalisieren.

Bei beiden hämophilen Gruppen, sowohl LOH als auch KOH, veränderte sich die aPTT postoperativ nicht signifikant. Dies beruht auf der suffizienten Gabe von Faktorkonzentraten und den dadurch bedingten Ausgleich des Gerinnungsdefektes der Patienten. Bei einzelnen Hämophilen war die präoperative aPTT auf bis zu 44 Sekunden und in einem Einzelfall, bei einem LOH mit der schweren Erkrankung, auf 63 Sekunden verlängert. Dies ist jedoch dadurch bedingt, dass der Faktorverbrauch bei Bestehen eines inflammatorischen Prozesses erhöht ist und die normale tägliche Dosis des Faktorkonzentrates nicht mehr ausreicht. Dadurch kommt es rasch zur Verlängerung der aPTT. Jedoch haben sich die Werte durch die erhöhte perioperative Gabe von Faktorkonzentraten satbilisiert und waren postoperativ im Normbereich (siehe Abb. 24). In der Gruppe der LONH kam es bei keinem Patienten zu einem Anstieg der aPTT über dem Normwert.

4.8 Schlussfolgerung

Betreffend der eingangs aufgestellten Fragen lässt sich folgendes schlussfolgern:

Ad1) Laparoskopische Eingriffe bei Patienten mit einer hereditären Blutungdiathese in der Allgemein- und Viszeralchirurgie sind laut unseren Ergebnissen und laut den Erfahrungen in unserer Klinik sicher durchführbar. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Durchführung in einer Fachklinik mit auf die Behandlung der Hämophilie spezialisierten Gerinnungsphysiologen und einem entsprechend ausgerüstetem Labor sowie erfahrenen Chirurgen.

Wenn diese Gegebenheiten erfüllt sind, haben Hämophiliepatienten ein mit der Normalbevölkerung vergleichbares peri- und postoperatives Outcome und profitieren von den Vorteilen der laparoskopischen Chirurgie. Insbesondere bei einem der häufigsten operativen Eingriffe der Allgemein- und Viszeralchirurgie, der laparoskopischen Cholezystektomie, zeigt sich ein deutlicher Vorteil in einem verkürzten stationären Aufenthalt.

Ad2) In der Studie von Goldmann et al., in der das Outcome hämophiler Patienten bei offenen viszeralchirurgischen Eingriffen geprüft wurde, konnte gezeigt werden, dass Hämophiliepatienten im Vergleich zu gerinnungsgesunden Patienten keine erhöhte Blutungsrate aufweisen. In unserer Studie konnte dies auch für die minimal invasive Chirurgie (MIC) bestätigt werden. Denn es kam weder intraoperativ noch postoperativ zu einem signifikant erhöhten Blutverlust. Ebenso ist es bei den LOH postoperativ nicht häufiger zum Auftreten von Hämatomen der Wunde gekommen und der Hb-Wert sowie die aPTT waren perioperativ stabil.

Ad3) Da die MIC ein kleineres Zugangstrauma erfordert als die offene Prozedur, würde man erwarten, dass die Patienten dementsprechend auch eine geringere Menge an Faktorkonzentrat benötigen. Dazu gibt es jedoch bis dato keine Daten in der Literatur, die diese Hypothese belegen. In unserer Studie konnten wir dies aufgrund der geringen Anzahl der Patienten statistisch nicht bestätigen. Dennoch war in der Gruppe der LOH mit der leichten Erkrankung ein deutlicher Trend zu erkennen, welcher zeigte dass die LOH mit der leichten Erkrankung an den postoperativen Tagen 75 % weniger Faktor benötigten als die KOH mit dem selben Erkrankungsgrad ($P = 0,4$).

Um diese Frage abschließend beantworten zu können, sind weitere Auswertungen größerer Patientenkollektive notwendig. Am besten im Rahmen prospektiv randomisierter Studien an mehreren Hämophiliezentren.

5. Zusammenfassung

In der Zeit von 1990 - 2012 wurden in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Bonn 109 Hämophilie-Patienten mit allgemein- bzw. viszeralchirurgischen Operationsindikationen operiert. Davon wurden insgesamt 21 Patienten laparoskopisch operiert (LOH). In unserer retrospektiven Analyse wurde das postoperative Outcome dieser Patienten anhand von bestimmten Parametern (OP-Dauer, stationärer Aufenthalt, Liegezeit der Drainagen, Komplikationen, Faktorverbrauch, Blutwerte) mit dem Outcome 21 nicht hämophiler Kontrollpatienten (LONH) einerseits und mit 15 konventionell bzw. offen operierten Hämophilen (KOH) andererseits verglichen. Diese drei Patienten-Gruppen (LOH, LONH, KOH) wurden hinsichtlich der Kriterien Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose und Art des operativen Eingriffs gematched.

Jeweils 11 der 21 LOH und LONH waren männlichen Geschlechts und das mediane Alter der LOH betrug 43 und der LONH 41 Jahre. Jeweils 15 der LOH und LONH erhielten eine laparoskopische Cholezystektomie, drei erhielten eine laparoskopische Appendektomie, und jeweils drei eine total extraperitoneale Hernioplastik (TEP). Von den 14 KOH waren vier weiblichen Geschlechts und das mediane Alter der Gruppe betrug 45,5 Jahre. Neun bekamen eine konventionelle Cholezystektomie, drei eine konventionelle Herniotomie und zwei erhielten eine konventionelle Appendektomie. Unter den LOH litten vier an einer schweren Hämophilie, ein Patient litt an einer mittelschweren Hämophilie und drei hatten eine leichte Hämophilie. Außerdem hatten vier Patienten das von Willebrand Syndrom (vWS) und neun waren Konduktorinnen der Hämophilie.

Vier der 14 KOH hatten eine schwere Hämophilie, zwei eine mittelschwere und vier eine leichte Hämophilie. Ein Patient litt unter dem vWS und drei waren Konduktorinnen der Hämophilie.

Die Hämophiliepatienten wurden über den gesamten stationären Aufenthalt in enger Kooperation mit der Hämophilie-Ambulanz des Institutes für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn betreut. Während des gesamten stationären Aufenthaltes wurden die Patienten unter regelmäßigen

Gerinnungskontrollen mit Faktor VIII-, IX – und von-Willebrand-Faktor- Konzentraten substituiert.

Die LOH hatten im Vergleich zu den LONH eine kürzere OP-Dauer. Besonders bei der Leistenhernienreparation und der Cholezystektomie war die OP-Dauer in der Gruppe der LOH deutlich, jedoch nicht signifikant ($P > 0,05$) kürzer als in der Gruppe der LONH. Wahrscheinlich ist dies darauf zurückzuführen, dass Hämophilie-Patienten primär von erfahrenen Chirurgen operiert werden und dementsprechend der operative Eingriff weniger Zeit in Anspruch nimmt.

Die LOH hatten im Vergleich zu den LONH einen gleich langen stationären Aufenthalt ($P = 0,130$ bzw. $0,715$) sowie eine vergleichbare niedrige Komplikations- und Nachblutungsrate. Im Vergleich zu den KOH hatten die LOH einen signifikant ($P = 0,004$) kürzeren gesamtstationären Aufenthalt (6 vs. 8,5 Tage) und einen hochsignifikant ($P < 0,001$) kürzeren postoperativen stationären Aufenthalt (4 vs. 7 Tage). Besonders nach einer Cholezystektomie verweilten die KOH 7 Tage länger in der Klinik als die LOH ($P = 0,003$).

In allen drei Gruppen kam es zu einem signifikanten geringen postoperativen Hb-Abfall um ca. 1 mg/dl. Der Blutverlust der Hämophilen war nicht höher als bei den gesunden Kontrollpatienten und das Hämostasepotential war bei suffizienter Faktorsubstitution und engmaschigen Kontrollen der Einzelfaktorwerte jederzeit stabil.

Im Faktorverbrauch konnte zwischen den LOH und KOH aufgrund der kleinen Patientenanzahl keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($P > 0,05$). Jedoch hatten die LOH mit der leichten Hämophilie, sowohl am OP-Tag, als auch an den postoperativen Tagen einen deutlich geringeren Faktorkonzentratverbrauch als die KOH mit der leichten Hämophilie (44 vs. 82 IE/kgKG am OP-Tag und 13 vs. 53 IE/d/kgKG). Dies könnte durch den kleineren Bauchdeckenschnitt bei den LOH bedingt sein, ist aber momentan nicht final zu klären.

Aus dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass Hämophile im Vergleich zu nicht

Hämophilen bei laparoskopisch durchgeführten allgemein- bzw. Viszeralchirurgischen Eingriffen (Cholezystektomie, TEP, Appendektomie) ein vergleichbares perioperatives Outcome haben. Sie profitieren besonders bei einer laparoskopischen Cholezystektomie, genau wie Gerinnungsgesunde, von einem geringeren Zugangstrauma und von einer kürzeren Liegedauer und haben keine höhere Morbidität.

Für einen sicheren laparoskopischen Eingriff ist zu empfehlen, dass Hämophile in einem interdisziplinären Zentrum unter Kooperation mit Hämophilie-Experten operiert und betreut werden.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Ablauf der primären (oben) und der sekundären (unten) Hämostase (Entnommen aus: Oldenburg J, Hertfelder HJ: Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. Physiologie und Pathophysiologie. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 20–28. ©Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Veröffentlicht mit Genehmigung)... 11
- Abb. 2:** Der intrinsische und der extrinsische Weg der sekundären Hämostase sowie das Zusammenspiel der verschiedenen Gerinnungsfaktoren (Entnommen aus Oldenburg J, Hertfelder HJ: Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. Physiologie und Pathophysiologie. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 20–28. ©Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Veröffentlicht mit Genehmigung). 13
- Abb. 3:** Der amerikanische Chirurg John C. Otto (Entnommen aus: Lingohr et al., 2013. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. Allgemein- und Viszeralchirurgie UpToDate 2013; 05: 391–407. ©Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. Veröffentlicht mit Genehmigung)... 17
- Abb. 4:** Dr. Brackmann bei der Anleitung eines jungen Patienten zur Heimselbstbehandlung Anfang der 1970er Jahre (a). Ansicht des Institutes für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Bonn (b). (Entnommen aus: Lingohr et al., 2013. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. Allgemein- und Viszeralchirurgie UpToDate 2013; 05: 391–407. ©Thieme Verlag KG Stuttgart, New York. Veröffentlicht mit Genehmigung). 20
- Abb. 5:** Flow Chart. a) zeigt die Verteilung der konventionell operierten Hämophilen (KOH) und der laparoskopisch operierten Hämophilen (LOH) und deren Anzahl (N). b) zeigt die Verteilung und Anzahl der laparoskopisch operierten Nicht-Hämophilen (LONH). 30
- Abb. 6:** Altersverteilung der drei Gruppen im Vergleich..... 31
- Abb. 7:** Operationsdauer in Minuten entsprechend der drei Gruppen 38
- Abb. 8:** Operationsdauer der Cholezystektomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen..... 39
- Abb. 9:** Operationsdauer der Leistenherniotomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen..... 40

Abb. 10: Operationsdauer der Appendektomien in Minuten entsprechend der drei Gruppen.....	41
Abb. 11: Der gesamtstationäre Aufenthalt in Tagen entsprechend der drei Gruppen. ..	42
Abb. 12: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Cholezystektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	43
Abb. 13: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Herniotomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	44
Abb. 14: Der gesamtstationäre Aufenthalt der Appendektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	45
Abb. 15: Der postoperative stationäre Aufenthalt in Tagen entsprechend der drei Gruppen.....	46
Abb. 16: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Cholezystektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	47
Abb. 17: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Herniotomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	48
Abb. 18: Der postoperative stationäre Aufenthalt der Appendektomie-Patienten in Tagen entsprechend der drei Gruppen	48
Abb. 19: Faktorverbrauch der Patienten mit einer schweren Hämophilie am OP-Tag in IE pro kgKG.	53
Abb. 20: Durchschnittlicher Faktorverbrauch der schweren Hämophilie-Patienten an den postoperativen Tagen in IE/kgKG/d.	54
Abb. 21: Faktorverbrauch der Patienten mit einer leichten Hämophilie am OP-Tag in IE pro kgKG.....	55
Abb. 22: Durchschnittlicher Faktorverbrauch der leichten Hämophilie-Patienten an den postoperativen Tagen in IE/kgKG/d	56
Abb. 23: Der prä- und postoperative Hb-Wert in den drei Gruppen angegeben in mg/dl	59
Abb. 24: Der prä- und postoperative Quick-Wert in den drei Gruppen angegeben in Prozent.....	60
Abb. 25: Der prä- und postoperativer aPTT-Wert in den drei Gruppen angegeben in Sekunden.....	62

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie.....	15
Tab. 2: Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004).....	25
Tab. 3: Patientenkollektiv mit den entsprechenden Diagnosen und Prozeduren, aufgeteilt in die drei Gruppen.....	33
Tab. 4: Die Verteilung der verschiedenen Blutungsdiathesen auf die LOH- und KOH-Gruppen.....	33
Tab. 5: Verteilung der Hämophilie-Patienten nach Schweregrad und durchgeführter Operation.....	34
Tab. 6: OP-Dauer und stationärer Aufenthalt der Gruppen.....	49
Tab. 7: Die Patienten, die eine Drainage erhielten, in Abhängigkeit von der Operation.....	50
Tab. 8: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen auf die drei Gruppen.....	51
Tab. 9: Aufteilung der Hämophilie-Patienten nach dem jeweiligen Schweregrad und nach der Art der chirurgischen Intervention.....	52
Tab. 10: Aufteilung der schweren Hämophiliepatienten entsprechend der durchgeführten Prozeduren.....	54
Tab. 11: Aufteilung der Hämophiliepatienten mit einer leichten Erkrankung entsprechend der durchgeführten Prozeduren.....	55
Tab. 12: Aufteilung der Konduktorinnen entsprechend der durchgeführten Prozeduren.....	57
Tab. 13: Faktorverbrauch der LOH und KOH abhängig vom Schweregrad der Hämophilie.....	57
Tab. 14: Prä- und postoperative Blutwerte.....	61

8. Literaturverzeichnis

Agabiti N, Stafoggia M, Davoli M, Fusco D, Barone AP, Perucci CA. Thirty-day complications after laparoscopic or open cholecystectomy: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open* 2013; 3

Akkoyun I. Outpatient laparoscopic appendectomy in children: a single center experience with 92 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 49–50

Amador-Medina LF, Vargas-Ruiz AG. Hemophilia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51: 638–643

Anscombe AR. Surgery in haemophilia and allied disorders. *Ann R Coll Surg Engl* 1970; 47: 125–138

Aryal KR, Wiseman D, Siriwardena AK, Bolton-Maggs PH, Hay CR, Charles RM, Hill J. General surgery in patients with a bleeding diathesis: how we do it. *World J Surg* 2011; 35: 2603–2610

Blum CA, Adams DB. Who did the first laparoscopic cholecystectomy? *J Minim Access Surg* 2011; 7: 165–168

Bolton-Maggs PH, Lillicrap D, Goudemand J, Berntorp E. von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. *Haemophilia* 2008; 14: 56–61

Bolton-Maggs PH, Stobart K, Smyth RL. Evidence-based treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 20–24

Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2005; 132: 671–682

Brackmann HH, Hofmann P, Etzel F, Egli H. Home care of hemophilia in West Germany. *Thromb Haemost* 1976; 30: 544–552

Brown B, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS, Spero JA, Bontempo FA, Ragni MV, Lewis JH. General surgery in adult hemophiliacs. *Surgery* 1986; 99: 154–159

Calland JF, Tanaka K, Foley E, Bovbjerg VE, Markey DW, Blome S, Minasi JS, Hanks JB, Moore MM, Joung JS, Jones RS, Schirmer BD, Adams RB. Outpatient laparoscopic cholecystectomy: patient outcomes after implementation of a clinical pathway. *Ann Surg* 2001; 233: 704–715

Cash CL, Frazee RC, Abernathy SW, Childs EW, Davis ML, Hendricks JC, Smith RW. A prospective treatment protocol for outpatient laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 101–106

Casonato A, Daidone V, Barbon G, Pontara E, Di Pasquale I, Gallinaro L, Marullo L, Bertorelle G. A common ancestor more than 10,000 years old for patients with R854Q-related type 2N von Willebrand's disease in Italy. *Haematologica* 2013; 98: 147–152

Chung RS, Rowland DY, Li P, Diaz J. A meta-analysis of randomized controlled trials of laparoscopic versus conventional appendectomy. *Am J Surg* 1999; 177: 250–256

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira, Michelle L, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, Santibanes E de, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187–196

Craddock CG, Fenninger LD, Simmons B. Hemophilia: problem of surgical intervention for accompanying diseases review of the literature and report of a case. *Ann Surg* 1948; 128: 888–903

Dahlstrand U, Sandblom G, Ljungdahl M, Wollert S, Gunnarsson U. TEP under general anesthesia is superior to Lichtenstein under local anesthesia in terms of pain 6 weeks after surgery: results from a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 3632–3638

Dhankhar DS, Sharma N, Mishra T, Kaur N, Singh S, Gupta S. Totally extraperitoneal repair under general anesthesia versus Lichtenstein repair under local anesthesia for unilateral inguinal hernia: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2014; 28: 996–1002

Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213

Dukka S, Allsup DJ. Perioperative Management of Type 2N Von Willebrand's Disease with Recombinant Factor VIII in a Patient Undergoing Knee-Replacement Surgery. *Case Rep Hematol* 2013; 2013: 837–906

El-Labban G, Hokkam E, El-Labban M, Saber A, Heissam K, El-Kammash S. Laparoscopic elective cholecystectomy with and without drain: A controlled randomised trial. *J Minim Access Surg* 2012; 8: 90–92

Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica* 2009; 94: 610–615

Ferranti F, Corona F, Siani LM, Stefanuto A, Aguzzi D, Santoro E. Laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of complicated appendicitis. *G Chir* 2012; 33: 263–267

Ferrarese AG, Martino V, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, Marola S, Solej M. Laparoscopic appendectomy in the elderly: our experience. *BMC Surg* 2013; 13: 22

Ferzli GS, Massad A, Albert P. Extraperitoneal endoscopic inguinal hernia repair. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 281–286

Fraze RC, Abernathy SW, Davis M, Hendricks JC, Isbell TV, Regner JL, Smith RW. Outpatient laparoscopic appendectomy should be the standard of care for uncomplicated appendicitis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 79–83

Gadacz TR, Talamini MA, Lillemoe KD, Yeo CJ. Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 1249–1262

Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, Kalff JC, Hirner A, Overhaus M. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg* 2010; 199: 702–707

Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. Routine abdominal drainage versus no abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006004

Gurusamy KS, Samraj K. Routine abdominal drainage for uncomplicated open cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD006003

Holmberg L, Nilsson IM. Von Willebrand's disease. *Annu Rev Med* 1975; 26: 33–44

Ingerslev J, Lethagen S, Hvitfeldt Poulsen L, Sorensen B, Lopatina E, Tentsova I, Yastrubinskaya O, Plyushch OP. Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. *Haemophilia* 2014; 20: 58–64

Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976; 29: 469–479

Josephson N. The hemophilias and their clinical management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 261–267

Katsuno G, Nagakari K, Yoshikawa S, Sugiyama K, Fukunaga M. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis: a comparison with open appendectomy. *World J Surg* 2009; 33: 208–214

Lingohr P, Bensoukehal S, Matthaei H, Dohmen J, Nadal J, Vilz TO, Koscielny A, Oldenburg J, Kalff JC, Goldmann G. Value and risk of laparoscopic surgery in hemophiliacs-experiences from a tertiary referral center for hemorrhagic diatheses. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 609–618

Lingohr P, Galetin T, Rheinwalt KP. Acute abdomen due to vaginal impalement. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111: 179

Lingohr P, Goldmann G, Horneff S, Oldenburg J, Kalff J. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. *Allgemein-Viszeralchir UpToDate* 2013; 05: 391–407

- Lison S**, Spannagl M. Perioperative management of patients with hemophilia. *Anaesthesist* 2014; 63: 6–15
- Litwin DE**, Cahan MA. Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 1295–1313
- Mallen JK**, Paulson RL. Elective laparoscopic cholecystectomy in a patient with hemophilia. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 260–261
- Mannucci PM**, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773–1779
- Matzsch T**, Almqvist P, Berntorp E, Lethagen S, Montgomery A. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with hemophilia B. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 339–340
- McCoy AC**, Gasevic E, Szlabick RE, Sahnoun AE, Sticca RP. Are open abdominal procedures a thing of the past? An analysis of graduating general surgery residents' case logs from 2000 to 2011. *J Surg Educ* 2013; 70: 683–689
- McKernan JB**, Laws HL. Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally extraperitoneal prosthetic approach. *Surg Endosc* 1993; 7: 26–28
- Monson JR**, Guillou PJ, Keane FB, Tanner WA, Brennan TG. Cholecystectomy is safer without drainage: the results of a prospective, randomized clinical trial. *Surgery* 1991; 109: 740–746
- Morales-Conde S**, Socas M, Fingerhut A. Endoscopic surgeons' preferences for inguinal hernia repair: TEP, TAPP, or OPEN. *Surg Endosc* 2012; 26: 2639–2643
- Muhe E**. Laparoscopic cholecystectomy. *Z Gastroenterol Verh* 1991; 26: 204–206
- Muhe E**. Long-term follow-up after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1992; 24: 754–758
- Neugebauer E**. Wunddrainagen - Im Zweifel bitte nicht! *Z Orthop Unfallchir* 2010; 06: 624–626
- Nilsson IM**. Is haemophilia prophylaxis achievable in the context of self-sufficiency? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994 a; 5: 71–75
- Nilsson IM**. Haemophilia – then and now. *Sydsven Medicinhist Sallsk Arsskr* 1994 b; 31: 33–52
- Nilsson IM**, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32

Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A, Larsson SA, Bergentz SE. Surgery of hemophiliacs-- 20 years' experience. *World J Surg* 1977; 1: 55–66

Oldenburg J, Hertfelder HJ. Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. *Physiologie und Pathophysiologie. Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 20–28

Osborne DA, Alexander G, Boe B, Zervos EE. Laparoscopic cholecystectomy: past, present and future. *Surg Technol Int* 2006; 15: 81–85

Otto JC. An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328: 4–6

Peer GQ, Wani NA. Role of intraperitoneal drains on subhepatic collection following routine uncomplicated cholecystectomy. *J Indian Med Assoc* 1993; 91: 175–176

Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014; 24: 685–692

Poenaru DV, Serban M, Branea IL, Patrascu JM. Our experience with orthopedic surgery in hemophiliacs. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 3-4: 143–150

Rodeghiero F. Von Willebrand disease: pathogenesis and management. *Thromb Res* 2013; 131: 47–50

Rodeghiero F, Castaman G. Congenital von Willebrand disease type I: definition, phenotypes, clinical and laboratory assessment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 321–335

Rogenhofer S, Hauser S, Breuer A, Fechner G, Mueller SC, Oldenburg J, Goldmann G. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol* 2013; 31: 703–707

Rudowski WJ. Moynihan Lecture, 1980. Major surgery in haemophilia. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63: 111–117

Schirmer BD, Edge SB, Dix J, Hyser MJ, Hanks JB, Jones RS. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg* 1991; 213: 665–677

Schneppenheim R, Budde U. Inborn and acquired von Willebrand disease. *Hamostaseologie* 2008; 28: 312–319

Schneppenheim R. The pathophysiology of von Willebrand disease: therapeutic implications. *Thromb Res* 2011; 128: 3–7

Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15: 59–64

Shea JA, Berlin JA, Bachwich DR, Staroscik RN, Malet PF, McGuckin M. Indications for and outcomes of cholecystectomy: a comparison of the pre and postlaparoscopic eras. *Ann Surg* 1998; 227: 343–350

Siegmund B, Pollmann H. Desmopressin parenteral in patients with VWD1, VWD 2A and thrombocytopathy. *Hamostaseologie* 2011; 31: 29–33

Smith SR, Gilmore OJ. Surgical drainage. *Br J Hosp Med* 1985; 33: 308, 311, 314–15

Soper NJ. Laparoscopic cholecystectomy. *Curr Probl Surg* 1991; 28: 581–655

Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* 2013; 34: 289–295

Zucker KA, Bailey RW, Gadacz TR, Imbembo AL. Laparoscopic guided cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161: 36–44

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jörg C. Kalff sowohl für die Vergabe des Themas als auch für die hervorragende Betreuung, die Korrektur und Begutachtung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich Herrn Dr. med. Philipp Lingohr danken, der mir bei der Konzeption der Studie sowie der Durchführung durch seine hervorragende Betreuung und tatkräftige Unterstützung mit zahlreichen Hilfestellungen jederzeit zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. Georg Goldmann für seine große Hilfe und freundliche Zusammenarbeit danken. Durch seine ausgezeichnete Unterstützung, insbesondere bei der Datenerhebung, konnte die Arbeit erfolgreich durchgeführt werden.

Desweiteren danke ich Frau Jennifer Nadal für die fundierte und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Erstellung der Grafiken.

Schließlich danke ich meiner Familie und ganz besonders meinem Ehemann und meiner Mutter, die mir über die ganze Zeit voller Geduld und Motivation zur Seite standen.