

REFERENCEPROGRAM
for hysterektomi på benign indikation

2006

Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

REFERENCEPROGRAM for hysterektomi på benign indikation

Opdateret version marts 2006

Referenceprogram for behandling af patienter med hysterektomi på benign indikation

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

Udgiver: Sundhedsstyrelsen
Ansvarlig Institution: Sundhedsstyrelsen
© Sundhedsstyrelsen, 2006

SfR er organisatorisk placeret i Enhed for Planlægning i Sundhedsstyrelsen

Emneord: referenceprogram; hysterektomi

Sprog: dansk

URL: <http://www.sst.dk/sfr>

Version: 2.0
Versionsdato: 27.02.2006
ISBN elektronisk udgave: 87-7676-223-8

Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, marts 2006

Design: 1508 A/S
Opsætning: P.J. Schmidt Grafisk Produktion

Denne publikation citeres således:
Sundhedsstyrelsen, Referenceprogram for behandling af patienter med hysterektomi på benign indikation,
København: Sundhedsstyrelsen, 2006

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:
Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf.: 72 22 77 70
E-mail: refprog@sst.dk
Hjemmeside: www.sst.dk/sfr

Forord

Sekretariat for Referenceprogrammer blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab på opfordring fra Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer. Sekretariatets drift finansieres af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering i Sundhedsstyrelsen, hvortil sekretariatet blev overført 1. januar 2004. SfR er i dag organisatorisk placeret i Sundhedsstyrelsens Enhed for Planlægning.

Referenceprogrammet er initialt udarbejdet af en tværfaglig arbejdsgruppe under forsæde af overlæge, ph.d. Ulla Breth Knudsen, Odense Universitetshospital. Første udgave af programmet udkom i bogform og elektronisk version i oktober 2003. Arbejdsgruppen ydede en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet hysterektomi på benign indikation. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng.

Den aktuelle udgave er en opdatering udarbejdet af en redaktionsgruppe, som primært har bestået af et udvalg af medlemmerne fra den oprindelige arbejdsgruppe. Opdateringen er foretaget på baggrund af opdaterede litteratursøgninger medio 2005. Redaktionsgruppen takkes for dens indsats med at opdatere referenceprogrammet på baggrund af den nyeste litteratur.

*Enhed for Planlægning
marts 2006*

*Lone de Neergaard
Enhedschef*

Medlemmer af arbejdsgruppen

Overlæge, ph.d. Ulla Breth Knudsen, Odense Universitetshospital (formand)*

Adjunkt, ph.d. Eva Ulriksen Draborg, Syddansk Universitet*

Overlæge, ph.d. Margit Dueholm, Skejby Sygehus*

Reservelæge, ph.d. Marianne Glavind-Kristensen, Horsens Sygehus*

1. Reservelæge, ph.d. Ulla Jeppesen, Randers Centralsygehus

Overlæge, ph.d. Lydia de Lasson, Skejby Sygehus

Overlæge, dr.med. Ole Mogensen, Odense Universitetshospital

Overlæge Steen Møiniche, Glostrup Amtssygehus

Centerdirektør, professor, dr.med. Bent Ottesen, H:S Rigshospitalet*

Speciallæge, ph.d. Hanne Rudbeck, Århus

Overlæge Lars Schouenborg, H:S Hvidovre Hospital

Overlæge ph.d. Annette Settnes, Hillerød Sygehus*

Klinisk oversygeplejerske MPH Janne Sommerset, Amtssygehuset i Herlev*

Overlæge, ph.d. Danny Svane, Odense Universitetshospital

Projektsygeplejerske Mette Sørensen, H:S Hvidovre Hospital*

De med * markerede personer har været medlemmer af redaktionsgruppen, som har stået for opdateringen udsendt i marts 2006. Desuden har overlæge Jonna Storm Fomsgaard deltaget i opdateringen.

Deltagere fra sekretariatet i dette referenceprogram

Lægefaglig konsulent speciallæge, ph.d. Henrik Jørgensen, sygeplejefaglig konsulent, fil. mag., cand.cur. Birte Østergaard Jensen, bibliotekar Drea Eskildsen Steenbæk (Sundhedsstyrelsen)

Indholdsfortegnelse

Forord	4
Introduktion	8
Resumé af anbefalinger	9
1 Indledning	14
1.1 Baggrund	14
1.2 Formål	14
1.3 Målgruppe	14
1.4 Dansk hysterektomidatabase	14
1.5 Indikatorer	15
2 Indikationer for hysterektomi	16
2.1 Generelt	16
2.2 Blødningsforstyrrelser	16
2.2.1 Medicinsk behandling	16
2.2.2 Gestagenspiral	16
2.2.3 Endometriedestruktion	16
2.3 Fibromer	17
2.4 Endometriose	17
2.5 Kroniske smerter	17
2.6 Nedsynkning	17
2.7 Sammenfatning	18
3 Operationsmetoder	19
3.1 Generelt	19
3.2 Forkortelser	19
3.3 Abdominal hysterektomi	19
3.3.1 Total abdominal hysterektomi (TAH)	20
3.3.2 Subtotal abdominal hysterektomi (SAH)	20
3.3.3 Sammenligning af TAH og SAH	20
3.4 Vaginal hysterektomi (VH)	20
3.4.1 Kontraindikationer	20
3.5 Laparoskopisk hysterektomi (LH)	21
3.5.1 Total laparoskopisk hysterektomi	21
3.5.2 Laparoskopisk subtotal hysterektomi	21
3.5.3 Valg af laparoskopisk metode	21
3.6 Sammenligning af TAH, LH og VH	21
3.6.1 Operationstid	21
3.6.2 Adnexkirurgi	22
3.6.3 Komplikationer	22
3.6.4 Postoperative smerter	23
3.6.5 Indlæggelsestid	24
3.6.6 Rekonvalescensperiode	24
3.7 Hysterektomi generelt	24
3.7.1 Peritonealisering	24
3.7.2 Lukning af vaginaltop	24
3.7.3 Suspension af vaginaltop	25
3.7.4 Dræn	25
3.7.5 Vaginalmecher	25
3.7.6 Samtidig oophorektomi hos postmenopausale kvinder	25
3.8 Operativ oplæring	26
3.9 Sammenfatning	26
4 Antibiotikaprofylakse	28
4.1 Generelt	28
4.2 Intravenøs behandling	28
4.2.1 Cefalosporiner	28
4.2.2 Metronidazol	28
4.2.3 Tidspunktet for profylaktisk behandling	28
4.3 Lokalbehandling	29

5	Tromboseprofylakse i forbindelse med benign hysterektomi	30
5.1	Generelt	30
5.2	Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer	30
5.2.1	Graduerede kompressionsstrømper (TED)	30
5.2.2	Antikoagulationsbehandling	30
6	Anæstesi og postoperativ smertebehandling	32
6.1	Generelt	32
6.2	Anæstesi	32
6.2.1	Effekten af regional anæstesi på mortalitet og morbiditet	32
6.2.2	Intravenøs anæstesi kontra inhalationsanæstesi	32
6.2.3	Effekten af udeladelse af N ₂ O i anæstesen på postoperativ kvalme og opkastning (PONV)	32
6.2.4	Regional anæstesi kontra generel anæstesi til abdominal hysterektomi	33
6.2.5	Konklusion	33
6.3	Postoperativ smertebehandling	33
6.3.1	Paracetamol	33
6.3.2	NSAID	33
6.3.3	COX-2-hæmmere	34
6.3.4	Kombineret NSAID og paracetamol	35
6.3.5	Systemiske opioider	35
6.3.6	Gabapentin	35
6.3.7	Epidural analgesi	35
6.3.8	Andre teknikker	36
6.3.9	Multimodal analgesi	36
6.4	Medikamentel behandling af PONV	37
6.4.1	Forebyggende medikamentel behandling af PONV	37
6.4.2	Medikamentel behandling af etableret PONV	38
6.4.3	Konklusion	38
7	Plejeperspektiv og patienttilfredshed	39
7.1	Generelt	39
7.1.1	Det multimodale regime	39
7.2	Mobilisering og tarmfunktion	39
7.3	Ernæring	40
7.4	Indlæggelsestid	40
7.5	Rekonvalescens	40
7.6	Kateterregimer	41
7.7	Information	41
7.8	Seksualitet	42
7.9	Patienttilfredshed	42
8	Sundhedsøkonomiske overvejelser	44
8.1	Generelt om sundhedsøkonomiske overvejelser	44
8.2	Direkte omkostninger	44
8.3	Indirekte omkostninger	45
8.4	Uhåndgribelige omkostninger	46
8.5	Samfundsmæssige omkostninger	46
8.6	Opsamling af sundhedsøkonomiske overvejelser ved AH, VH og LH	46
	Appendiks 1 – Anbefalinger for fremtidig forskning og audit	49
	Appendiks 2 – Litteratursøgning	50
	Appendiks 3 – Volumen af uterus	51
	Ord- og forkortelsesliste	52
	Litteraturliste	54

Introduktion

Metode

Referenceprogrammer er en måde at søge, sammenfatte og omsætte videnskabelige forskningsresultater til systematiske anbefalinger.

SfR har valgt at anvende den metode, som den skotske SIGN-institution, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network benytter (1). Metoden er beskrevet i detaljer på SfR's hjemmeside: www.sst.dk/sfr

Arbejdsgrupperne er tværfagligt sammensat med repræsentanter for såvel relevante lægelige specialer som øvrigt sundhedspersonale. Der er strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførsel af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur vurderes således, at meta-analyser (fx Cochrane) eller andre systematiske oversigtsarbejder over randomiserede kliniske studier tillægges det højeste evidensniveau, Ia. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau Ib etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling. Systemet er velkendt, ikke kun fra SIGN, men også fra M. Eccles et al. (2). Den aktuelle danske version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium (3).

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

I teksten vil arbejdsgruppernes anbefalinger vedrørende en behandling eller en diagnostisk metode være markeret med A, B, C eller D. Disse anbefalinger bygger på den samlede evidens vedrørende det enkelte emne og vil således ofte være baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Der er en eksplicit sammenhæng mellem den videnskabelige evidens og styrken af de anbefalinger, som gruppen fremsætter. I visse tilfælde kan arbejdsgrupperne dog nedgradere en anbefaling, såfremt der er metodologiske mangler i de anvendte forskningsresultater (fx fra A til B, hvis der kun ligger en enkelt RCT til grund, og denne har en meget lille population e.l.). En sådan nedgradering vil være markeret med en *. Endelig kan arbejdsgrupperne – hvis de ønsker at understrege et godt klinisk tip, der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – markere en anbefaling, som de opfatter som god klinisk praksis, i teksten markeret med et ✓.

Det skal understreges, at gradueringen A, B, C og D ikke går på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.

Arbejdsgrupperne støttes af sekretariatet, der stiller en lægefaglig og sygeplejefaglig konsulent til rådighed for hver arbejdsgruppe med henblik på at rådgive om litteraturvurdering, sikre progression i arbejdsprocessen etc.

Implementering af referenceprogrammer

Et referenceprogram skal opfattes som en vejledning. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation, ud fra vedkommendes erfaring, viden, kliniske skøn etc. – og patientens ønsker.

Udløbsdato

Referenceprogrammet for hysterektomi på benign indikation vil være gyldigt til primo 2008, hvor det bør tages op til revision, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer.

Resumé af anbefalinger

Indikationer

D	Hysterektomi kan være indiceret ved manglende effekt af medicinsk behandling	IV
A	Gestagenspiralen er et effektivt alternativ til hysterektomi ved blødningsforstyrrelser	Ib
A	Endometriedestruktion er et alternativ til hysterektomi, men indebærer risiko for recidiverende symptomer og dermed gentagen kirurgi	Ia
A	Hysterektomi er en permanent løsning af blødningsforstyrrelser og tryksymptomer forårsaget af fibromer	Ia
D	Hysterektomi kan være indiceret ved svær endometriose, som har vist sig refraktær for medicinsk og konservativ kirurgisk behandling	IV
C	Ved idiopatiske kroniske smerter er hysterektomi sjældent indiceret som primær behandling, idet der herefter ofte fortsat er smerter	III
D	Ved svær nedsynkning med total prolaps er der indikation for vaginal hysterektomi	IV
✓	Endelig beslutning om hysterektomi foretages i samråd med patienten efter nøje afvejning af fordele og risici på kort og lang sigt	

Operationsmetoder

D	Forventes det at der udelukkende skal foretages bækkenkirurgi anbefales en transversal incision, idet denne synes at give færre komplikationer og bedre kosmetisk resultat end en vertikal incision	IV
A	Der er ingen sikker forskel mellem TAH og SAH målt på operationskomplikationer, seksualfunktion, urinvejsgener eller livskvalitet efter et års opfølgning	Ib
✓	Patienter skal præoperativt informeres om risiko for persisterende cyklisk vaginalblødning og anbefales fortsat cervikal dysplasiscreening efter SAH	
A	Ved LAVH synes der at være færre komplikationer og kortere operationstid, når blæren fridissekeres vaginalt	Ib
	Der kan ikke gives endelige rekommandationer for valg af operationsmetode ved LSH	IV
✓	Ved LAVH anbefales at så stor andel af operationen som muligt foretages vaginalt fra	
A	Operationstiden synes ens for VH og TAH, mens den er klinisk relevant længere ved LH	Ib
B*	LAVH frembyder sammenlignet med VH formentlig kun fordele, såfremt der er adhærens, endometriose eller adnexpatologi	Ib
A	Blødningsmængden er lavest ved LAVH, men sandsynligheden for transfusion er ikke forskelligt mellem de 3 operationsmetoder	Ia
A	Risikoen for ureterlæsion synes større ved LH end ved AH og VH	Ia
	Nyere data antyder dog, at dette kan skyldes uhensigtsmæssigt operationsteknikmetodevalg og manglende operativ oplæring	
B*	Når vi ser på de specifikke operationsmetoder rapporteres der flere feberepisoder og abdominal-sårinfektioner ved TAH, men ellers ingen sikker forskel i infektionsrisiko i øvrigt (vaginaltopshæmatom, pelvin hæmatom, urinvejsinfektion, lungeinfektion) ved TAH, LH eller VH	Ia

✓	Når uterus skønnes større end svarende til 12-15 ugers graviditet, anbefales generelt TAH. Fjernelse af større eller ikke-mobile uteri ved VH kræver generelt større operativ erfaring	
D*	BMI er ikke sikkert relateret til øgning i sårinfektioner eller peroperativ blødning	III
A	Postoperative smerter synes størst ved TAH og mindst ved VH, mens smerterne efter LH er herimellem	Ib
B*	Indlæggelsestiden efter LH og VH er kortere end efter TAH, men forventningsbias kan ikke udelukkes	Ib
B*	Rekonvalescensperioden er formentlig kortere efter VH og LH end efter TAH, men forventningsbias kan ikke udelukkes	Ib
B*	Peritonealisering ved TAH giver ikke væsentlige fordele og forlænger operationstiden med ca. 10 min	Ib
B*	Peritonealisering ved VH giver ikke forskel i frekvensen af komplikationer eller dyspareuni	Ib
✓	Lukning af vaginaltoppen anbefales	
B*	Staplerlukning af vaginaltoppen indebærer formentlig ikke fordele sammenlignet med suturering	Ib
✓	Det er uvist, hvordan vaginaltoppen bør suspenderes	
A	Drænage reducerer ikke den postoperative risiko for febrilia eller infektion signifikant, såfremt der peroperativt gives antibiotika	Ib
✓	Der er ikke evidens for at anvende vaginalmeche	
✓	Oophorektomi bør diskuteres med postmenopausale kvinder forud for hysterektomi specielt med hensyn til cancer, hjertekarsygdomme og osteoporose	
✓	Oophorektomi eliminerer risikoen for ovariecancer (dog ikke for peritonealcancer), men teoretiske beregninger tyder alligevel ikke på, at oophorektomi i de første postmenopausale år medfører forlænget overlevelse	
D	Oplæring og træning reducerer generelt komplikationsfrekvensen ved avanceret kirurgi, men er dårligt belyst ved gynækologisk kirurgi	IV
✓	Ved små uteri (under 12-15 ugers graviditet) må VH foretrækkes, hvor de tre operationmetoder er ligeværdige, og hvor der ikke er noget, der taler imod VH	
✓	Ved store uteri (over 12-15 ugers graviditet), ved stor sandsynlighed for talrige adherencer og ved svær adnexpathologi anbefales TAH	
✓	Ved små uteri hvor det skønnes problematisk eller relativt kontraindiceret at udføre VH (fx tidligere sectio, simpel adnexpathologi, eller indikation for profylaktisk oophorektomi) kan man vælge LAVH eller TAH	
✓	Der er evidens for færre sårrelaterede komplikationer men flere omkostninger ved LAVH sammenlignet med TAH. LAVH er imidlertid ikke sammenlignet med TAH i veldefinerede, optimerede accelererede regimer	
✓	Forudsætning for reelt valg af operationstype afhænger af operatørerfaring, og der foreslås derfor indført systematisk oplæring med efterfølgende evaluering til de enkelte operationstyper	

Antibiotikaprofylakse

A	En præoperativ dosis cefalosporin er lige så effektiv som længere tids behandling	Ib
A	Antibiotikaprofylakse anbefales til alle i forbindelse med hysterektomi	Ia
C*	Det anbefales at give antibiotika ved anæstesiindledning for at reducere risikoen for sårinfektion	IIb
✓	Der foreligger ingen evidens til at afklare den kliniske relevans af vaginal antiseptik i relation til hysterektomi	

Tromboseprofylakse

D	Det er uafklaret, om risikoen for tromboemboli er mindre ved LAVH eller VH sammenlignet med AH	IV
D	Viden om risikoen for tromboemboli i forbindelse med hysterektomi på benign indikation ved anvendelse af spinal-epiduralanalogi savnes	IV
C	Generelt reducerer TED-strømper risikoen for tromboemboliske komplikationer hos indlagte patienter, men specifik viden i forbindelse med hysterektomi på benign indikation savnes	III
B*	Antikoagulationsbehandling reducerer risiko for DVT ved større gynækologiske indgreb, uden forøgede blødningskomplikationer	Ia
D	Der savnes viden om den optimale antikoagulationsbehandling ved hysterektomi på benign indikation	IV
B*	Antikoagulationsbehandling bør anvendes ved større gynækologiske indgreb	Ia
✓	Indtil der foreligger yderligere evidens, bør antikoagulationsbehandling og TED-strømper anvendes ved hysterektomi uafhængigt af operationstype og alder	
✓	TED strømper kan anvendes som supplement hos patienter med risikofaktorer	
✓	Behandlingsvarigheden er uafklaret, ligesom det er uafklaret hvorvidt TED-strømper alene er sufficient hos patienter uden risikofaktorer	
D	Effekten af seponering af p-piller forud for operation er uafklaret	IV
D	Effekten af seponering af HRT forud for operation er uafklaret	IV

Anæstesi og postoperativ smertebehandling

A	Regionalanalogi kan reducere pulmonale komplikationer hos højrisiko patienter	Ia
	Der er imidlertid ikke tilstrækkelig data til at udlede, om regional anæstesi reducerer morbiditetsmål hos patienter, som gennemgår hysterektomi	
A	Intravenøs propofol anvendt til anæstesivedligeholdelse reducerer incidensen af PONV i den tidlige postoperative fase ved indgreb forbundet med stor hyppighed af PONV	Ia, Ib
A	Udeladelse af N ₂ O reducerer frekvensen af PONV	Ia
A	Udeladelse af revertering af neuromuskulær blokade med neostigmin reducerer frekvensen af PONV	(Ia)
A	Kombineret epidural-spinal-anæstesi er en tilfredsstillende anæstesimethode ved abdominal hysterektomi	Ib
A	Såvel peroral som i.v. paracetamol medfører klinisk relevant postoperativ analgesi	Ia

✓	Paracetamol bør anvendes som basisanalgetikum	
B*	Rektal paracetamol medfører ved høj enkeltdosis (30-60 mg/kg) eller gentagen lav/almindelig (15-20 mg/kg) dosering forbedret smertepalliation eller et reduceret opioidforbrug	Ia
✓	Vedligehold med højdosis rektal paracetamol kan ikke anbefales pga. manglende toksicitetsdata	
A	NSAID har uanset præparat god analgetisk effekt og medfører reduceret opioidforbrug ved hysterektomi	Ia
A	Der er ikke forskel i administrationsform (peroral, intravenøs, intramuskulær) hvad angår maksimal analgetisk effekt	Ia
C*	Der er ikke dokumentation for, at NSAID medfører øget risiko for betydende blødning fra operationsstedet ved hysterektomi, men data er mangelfulde	IIb
C*	Ketorolac bør anvendes i mindste effektive dosis (ca. 15 mg), i den korteste tidsperiode og med forsigtighed hos ældre for at undgå gastrointestinal blødning	IIb
A	Der er ingen forskel i incidens eller profilen af bivirkninger mellem ketorolac, diclofenac eller ketoprofen ved korttidsbehandling af postoperative smerter	Ib
A	Den postoperative analgetiske effekt af COX-2 hæmmere synes at kunne sidestilles med effekten af konventionelle NSAID	Ia
✓	Det er uvist om COX-2-hæmmere øger risikoen for tromboemboliske komplikationer efter ultrakort behandling (2 døgn)	
A	NSAID i kombination med paracetamol giver bedre smertepalliation end paracetamol alene	Ia
A	Intramuskulær morfin 10 mg giver klinisk relevant postoperativ smertelindring	Ia
✓	Gabapentin har lovende potentiale i den fremtidige postoperative smertebehandling, men pga. manglende data vedr. dosering, administrationsmåde og bivirkningsprofil kan gabapentin endnu ikke anbefales som rutinebehandling til hysterektomi	
A	Regimerne med epidural lokalanæstesi med eller uden opioid giver bedre smertepalliation end et rent systemisk opioidregime efter såvel abdominal kirurgi som hysterektomi	Ia, Ib
A	Kontinuerlig kombineret epidural lokal anæstesi og opioid giver bedre smertepalliation end epidural lokal anæstesi alene	Ia, Ib
A	Epidural analgesi med lokal anæstesi kan reducere postoperativ gastrointestinal paralysen sammenlignet med rene systemiske opioidregimer	Ia
B*	Multimodal analgesi med paracetamol, NSAID og epidural lokal anæstesi giver bedre smertepalliation umiddelbart efter operation end paracetamol, NSAID og p.n. morfin, men denne forskel rækker <i>ikke</i> ud over operationsdøgnet	Ib
A	Præincisional administration af analgetika giver ikke forbedret postoperativ smerteforløb	Ia
A	Infiltration af cikatricen med lokal anæstetikum har ikke klinisk relevant effekt på postoperative smerter ved abdominal hysterektomi	Ia
✓	Det er uvist om portinfiltration med lokal anæstetikum reducerer de umiddelbare postoperative smerter ved LAVH	
A	Multimodal analgesi medfører bedre smertelindring med samtidig reduktion i hyppigheden af visse bivirkninger	Ib
A	Metoclopramid har ingen klinisk relevant forbyggende effekt på PONV	Ia
A	Droperidol indgivet ved afslutning af operation har en forebyggende, men kortvarig effekt på PONV	Ia

A	Ondansetron har forebyggende effekt på PONV, især opkastning. Der er ingen forskel på 4 mg eller 8 mg i.v.	Ia
A	Dexamethason har forbyggende effekt på specielt sen PONV	Ia
A	Dexamethason kombineret med 5-HT3-antagonister giver yderligere forebyggelse af PONV	Ia
A	Risikoen for bivirkninger af dexamethason er uafklaret	Ia
A	Multimodal med 5-HT3 antagonist, dexametason og DHB reducerer hyppigheden af PONV ved hysterektomi	Ib
A	1 mg ondansetron i.v. til etableret PONV reducerer yderligere opkastning inden for 24 timer	Ia

Plejeperspektiv og patienttilfredshed

D*	Det anbefales at anvende principperne i det multimodale regime for at patienterne opnår tidligere mobilisering, tarmfunktion, kortere indlæggelse og rekonvalescensbehov	III
✓	Rutinemæssig præoperativ tarmudrensning med fosfatklyx kan undlades	
✓	Magnesia kan gives i det postoperative forløb	
D*	Det multimodale regime synes, at være ledsaget af tidligere mavetarmfunktion end traditionelle forløb	III
D*	Patienter bør tilbydes fuldkost allerede på operationsdagen	III
D*	Det multimodale regime reducerer formentlig indlæggelsestiden	III
D*	Det anbefales at informere præoperativt om den postoperative træthed	III
✓	Der foreligger kun få undersøgelser af varigheden af sygemelding efter ukompliceret hysterektomi. Længden bør være individuel, men en klinisk relevant konsensusanbefaling skønnes at være 2-4 ugers sygemelding	
B*	Blærekateter kan fjernes umiddelbart postoperativt, såfremt der er tæt observation for urinretention	Ib
B*	Blærekateter skal fjernes inden for 24 timer postoperativt for at forebygge bakteriuri	Ib
C*	Tredimensionel ultralydsscanning kan anvendes til at estimere mængden af residualurin	IIb
B*	Det har ingen betydning for forebyggelse af urinvejsinfektion, om afvaskning af vagina foretages før eller efter anlæggelse af blærekateter	Ib
D	Præoperativ information kan formentlig medvirke til at forebygge postoperative smerter og angst	IV
B*	Seksualiteten synes upåvirket af hysterektomi	Ib, III
B*	Der er ingen forskel i påvirkningen af seksualiteten ved hysterektomi sammenlignet med laserablation eller endometriresektion	Ib
A	Der er ingen forskel i påvirkningen af seksualiteten ved TAH og SAH	Ia
B*	Ophør af gener, der medførte hysterektomi, øger generelt livskvaliteten	Ib, III
C*	Hysterektomerede er overvejende tilfredse med operationen, især med frihed for smerter og blødning	IIb, III
A	Der er ingen forskel i patienttilfredshed efter LH, VH og TAH	Ib

1 Indledning

1.1 Baggrund

Hysterektomi er en fælles betegnelse for operative indgreb, hvor uterus fjernes. Hysterektomien kan være total med fuldstændig fjernelse af uterus eller subtotal med fjernelse af corpus uteri og bevaring af cervikaldelen. Hysterektomi er et af de mest almindelige operative indgreb i Danmark og den øvrige vestlige verden. Livstidsrisikoen for hysterektomi er således 10% i Danmark og 30% i USA (4).

I Danmark udføres årligt ca. 6.000 hysterektomier, heraf ca. 80% på benign indikation. Indgrebene foretages på 31 afdelinger, hvoraf 91% er gynækologiske specialafdelinger (5, 6).

Siden slutningen af 1980'erne er der udviklet og introduceret flere nye operative metoder. Laparoskopisk hysterektomi (LH) med varierende grad af vaginal assistance er indført som alternativ til vaginal hysterektomi (VH) og abdominal hysterektomi (AH).

Fordelingen mellem metoderne til hysterektomi var i Danmark i 2004: 51% total abdominal hysterektomi (TAH), 13% subtotal abdominal hysterektomi (SAH), 32% VH og 4% LH (6). Internationalt er der stor variation i metodevalg, således udførtes hysterektomierne i USA i 1997 som 65% TAH, 2% SAH, 23% VH og 10% LH (7). Også nationalt er der stor variation i valg af operationsmetode fra afdeling til afdeling. I perioden 1998-2000 er andelen af VH på danske afdelinger fundet at variere fra 1% til 60% med et landsgennemsnit på 31% (8).

Fordele og ulemper ved de enkelte operationsmetoder har stadig uafklarede områder, selvom der de seneste år er fremkommet flere artikler, som sætter focus på forskellige af disse aspekter. Betydningen af operationsmetoden i et multimodalt regime er stadig kun sparsomt belyst.

1.2 Formål

Formålet med dette referenceprogram er gennem en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for operationsindikationer, valg af operationsmetode, anæstesi og smertebehandling samt pleje af patienter i forbindelse med hysterektomi på *benign* indikation. På denne baggrund endvidere at fremlægge rekommendationer for behandling og pleje af patienter samt at påpege områder, hvor en fremtidig forskningsindsats kunne ligge. Endelig at foretage sundhedsøkonomiske overvejelser vedrørende de forskellige metoder til hysterektomi.

1.3 Målgruppe

Referenceprogrammets målgruppe er sundhedssektorens fagpersoner, der undersøger og behandler kvinder med benigne lidelser, hvor hysterektomi kan være en behandlingsmulighed. Ikke-sundhedsfagligt uddannede personer, der måtte have interesse i at læse programmet, henvises til ordlisten for forklaring af medicinske fagudtryk.

1.4 Dansk hysterektomidatabase

Dansk Selskab for Gynækologisk Obstetrisk (DSOG) har på efterårsmødet 2002 vedtaget oprettelse af en hysterektomidatabase, som gennem landsdækkende dataindsamling skal muliggøre fremtidig forskning og kvalitetssikring af relevans for hysterektomi i Danmark. Denne database vil åbne mulighed for undersøgelse af mange af de sparsomt belyste problemstillinger, der er fundet ved litteraturgennemgangen, se appendiks 1. Dansk hysterektomidatabase har allerede bidraget til information og implementering af nye retningslinier indenfor antibiotika- og tromboseprofylakse.

1.5 Indikatorer

For at sikre en fortsat kvalitetsudvikling er det væsentligt både lokalt og centralt at have kendskab til, i hvilket omfang de i referenceprogrammet oplyste anbefalinger bliver anvendt. Desuden er det ganske væsentligt at få kendskab til, hvad resultatet er for patienten af de forskellige undersøgelses-, behandlings- og plejemuligheder. Der er derfor indledt et samarbejde med det Nationale Indikatorprojekt for at udlede nogle centrale indikatorer af referenceprogrammets anbefalinger, som kan bruges til at følge både den lokale og den nationale behandlingsstrategi. Indikatorerne bliver en central del af den danske hysterektomidatabase.

2 Indikationer for hysterektomi

2.1 Generelt

Litteraturen, der omhandler indikationer for hysterektomi, omfatter meget få randomiserede studier. Der er i højere grad tale om retrospektive opgørelser, narrative oversigter og ekspertvurderinger. Gennemskueligheden vanskeliggøres yderligere af sparsom objektivisering af sværhedsgraden af symptomer. Endelig er de beslutningsprocesser, som har indflydelse på valg af behandling, i høj grad subjektivt prægede både for behandler og patient. Benigne årsager til hysterektomi er angivet i Tabel 1 (6). En detaljeret diskussion af indikationerne for hysterektomi har ikke været formålet med dette program, og dette område vil derfor kun blive omtalt kort.

TABEL 1

Procentvis fordeling af årsager til hysterektomi på benign indikation i Danmark (6)

Årsag	%
Fibromer	27
Blødningsforstyrrelser	35
Prolaps	14
Benigne ovarietumorer	4
Endometriose	1
Andet	19

2.2 Blødningsforstyrrelser

Behandling af kvinder med blødningsforstyrrelser sigter mod behandling af den udløsende årsag. Kvinden bør således udredes under hensyntagen til alder med henblik på at påvise eventuel systemisk sygdom eller patologiske forandringer i genitalia. For retningslinjerne vedrørende udredning af blødningsforstyrrelser henvises til lærebøger og kliniske guidelines, som fx »Udredning og behandling af kvinder med blødningsforstyrrelser«, DSOG guideline 2003 (www.dsog.dk). Hysterektomi er sjældent førstevalgsbehandling af blødningsforstyrrelser, men kan være indiceret ved manglende effekt af anden behandling samt ved svær behandlingsrefraktær anæmi (9, 10).

2.2.1 Medicinsk behandling

Såfremt der ikke påvises en egentlig udløsende årsag, bør medicinsk behandling forsøges, idet blødningerne kan reduceres med op til 50% (11). Behandlingen bør have en varighed på minimum tre måneder, før anden behandling overvejes.

D Hysterektomi kan være indiceret ved manglende effekt af medicinsk behandling (IV).

2.2.2 Gestagenspiral

Gestagenspiralen reducerer blødningen hos menorrhagipatienter med op til 97% (11). Gestagenspiralen medfører ved behandling af denne patientgruppe samme livskvalitet som hysterektomi, men synes forbundet med flere smerter end hysterektomi (12, 13). Fem års opfølgning viser, at knap halvdelen af de kvinder, der behandles med gestagenspiral senere hysterektomeres, men at gestagenspiralen fortsat er forbundet med lavere omkostninger og giver samme patienttilfredshed som hysterektomi (14).

A Gestagenspiralen er et effektivt alternativ til hysterektomi ved blødningsforstyrrelser (Ib).

2.2.3 Endometriedestruktion

Endometriedestruktion kan gennemføres med resektoskop, rollerball eller laser. Endelig er flere nyere metoder under afprøvning og udvikling (15). I et Cochrane review baseret på fem randomiserede, kontrollerede studier (RCT) er effekten af endometriedestruktion blevet sammenlignet med hysterektomi (VH og AH) (16). Hysterektomi var den mest effektive behandling af blødningsforstyrrelser. Endometriedestruktion medførte derimod færre kortidskomplikationer og kortere indlæggelsestid. Patienttilfredsheden i de to grupper var den sammen efter tre år. Risikoen for gentagen kirurgi efter endometriedestruktion (38%) var dog relativ høj efter fire år

observation (16). Resultaterne stemmer godt overens med en dansk opgørelse hvor ca. 30% af dem, der får foretaget endometriedestruktion, gennemgår et nyt kirurgisk indgreb inden for fem år og mere end 20% ender med at blive hysterektomeret (5). Et enkelt RCT har sammenlignet LSH og endometriedestruktion og fundet større patienttilfredshed efter LSH og ingen forskel i operative komplikationer, indlæggelsestid eller rekonvalensensperiode (17).

- A** Endometriedestruktion er et alternativ til hysterektomi, men indebærer risiko for recidiverende symptomer og dermed gentagen kirurgi (Ia).

2.3 Fibromer

Kun symptomgivende fibromer bør behandles (18). Valget af behandling kan afhænge af fibromets lokalisation og kvindens ønske om bevaring af fertiliteten. Der synes ikke at være sammenhæng mellem hurtig fibromvækst og forekomsten af leiomyosarkom (18).

Konservativ kirurgisk behandling omfatter myomektomi, udført ved laparotomi, laparoskopi eller hysteroskopi, og indebærer risiko for recidiv af fibromer (51% efter fem år) med en frekvens af gentagen kirurgi på 18% efter ti år (18). Embolisering af arteria uterina kan ligeledes være en behandlingsmulighed, hvor kvinden ønsker uterus bevaret. Denne behandling har i en mindre RCT færre større komplikationer end hysterektomi (19), men konklusive langtidsstudier mangler. Hysterektomi fjerner permanent fibromsymptomer (10, 18) og er forbundet med en høj grad af tilfredshed og bedret livskvalitet for patienterne (20, 21).

- A** Hysterektomi er en permanent løsning af blødningsforstyrrelser og tryksymptomer forårsaget af fibromer (Ia).

2.4 Endometriose

Målet for behandling af endometriose er symptomlindring. Hysterektomi spiller kun en begrænset rolle i behandlingen, men kan overvejes ved svære smerter, hvor anden årsag er udelukket, og ved manglende effekt af konservativ behandling. Endelig kan medicinsk behandling være kontraindiceret eller forbundet med svære bivirkninger (9, 10, 22, 23). Efter hysterektomi med samtidig bilateral salpingo-oophorektomi (BSO) får 10% recidiv af symptomerne, mens 62% får recidiv, såfremt ovarierne efterlades. Den relative risiko for reoperation synes tilsvarende at være 8,1 ved bevarede ovarier sammenlignet med BSO (24).

- D** Hysterektomi kan være indiceret ved svær endometriose, som har vist sig refraktær for medicinsk og konservativ kirurgisk behandling (IV).

2.5 Kroniske smerter

Forud for behandling af kroniske smerter skal patienten være grundigt udredt for at udelukke organisk genese til smerterne. Psykologisk vurdering bør endvidere overvejes, idet der er en sammenhæng mellem psykosomatik og tidligere seksuelt misbrug (10). Hysterektomi kan overvejes i særligt udvalgte tilfælde med langvarige symptomer, sikker udelukkelse af organisk genese og manglende effekt af konservativ behandling. Hysterektomi medfører tilsyneladende større subjektiv bedring end konservativ behandling (25). En del (ca. 25%) vil dog have fortsatte eller forværrede smerter efter hysterektomi (26), specielt i de tilfælde hvor man ikke påviser patologiske forandringer (27). Smerter udløst af organiske forandringer relateret til uterus forsvinder hos de fleste efter hysterektomi (20, 28).

- C** Ved idiopatiske kroniske smerter er hysterektomi sjældent indiceret som primær behandling, idet der herefter ofte fortsat er smerter (III).

2.6 Nedsynkning

Kun symptomgivende nedsynkning bør behandles. Målet er at opnå symptomfrihed, rekonstruktion af bækkenbunden samt genskabelse af den normale anatomi (10). Konservativ behandling i form af medicinsk

behandling, optræning af bækkenbundens muskulatur og pessarbehandling har kun begrænset effekt, men kan anvendes, hvor kirurgisk behandling ikke er mulig eller ønskelig. Ved udtalt uterinnesynkning er hysterektomi og bækkenbundsplastik den mest oplagte kirurgiske behandlingsmulighed (10).

D Ved svær nedsynkning med total prolaps er der indikation for vaginal hysterektomi (IV).

2.7 Sammenfatning

I samråd med patienten graderes symptomernes sværhedsgrad, og disse relateres til eventuelle fund af organiske forandringer. Baseret på dette informeres patienten om sandsynlige effekter af hysterektomi på symptomerne sammenholdt med alternative behandlingsmuligheder. Desuden informeres om hysterektomimetode, sandsynlig rekonvalescens og individuelle per- og postoperative risikomomenter.

- ✓ Endelig beslutning om hysterektomi foretages i samråd med patienten efter nøje afvejning af fordele og risici på kort og lang sigt.

3 Operationsmetoder

3.1 Generelt

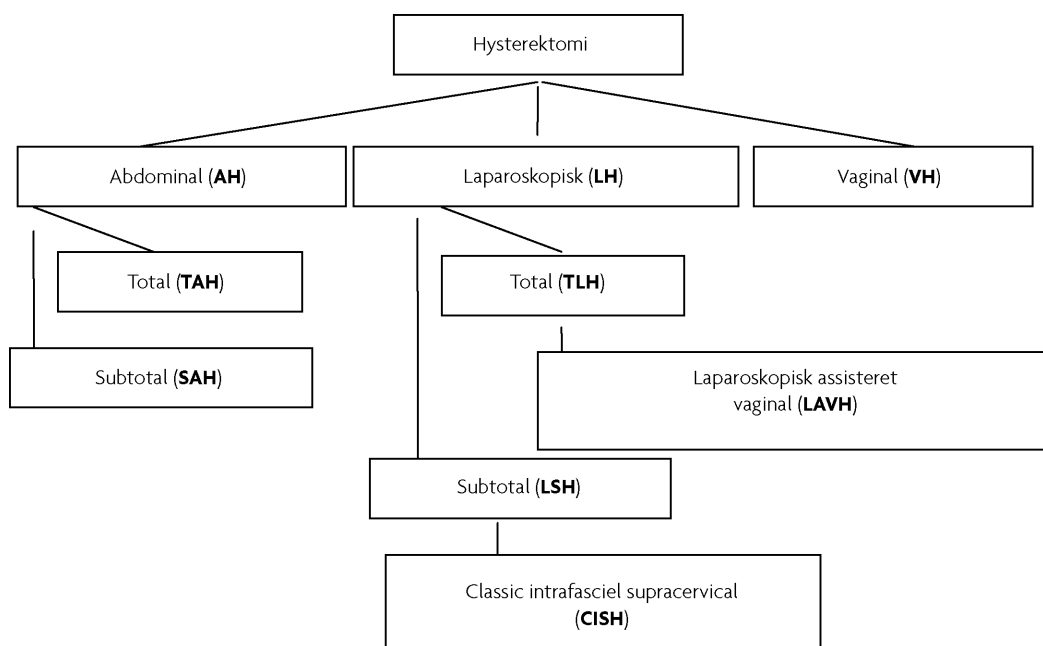
Hysterektomi kan foretages på tre overordnede forskellige måder: laparoskopisk (med varierende grad af vaginal assistance), abdominalt og vaginalt. Desuden kan man vælge at fjerne hele uterus (total hysterektomi) eller kun corpus uteri med bevaring af cervikaldelen. Sidstnævnte kaldes supravaginal hysterektomi eller subtotal hysterektomi.

Litteraturen, der omhandler hysterektomi på benign indikation, er righoldig, men af vekslende kvalitet. Inden for nogle af referenceprogrammets problemstillinger er litteraturen meget sparsom. Først i de senere år er der publiceret randomiserede undersøgelser vedrørende operationsmetoder. Disse randomiserede studier er ikke særlig store, er ofte gennemført med ikke-sammenlignelige operatører og inkluderer ikke langtidsopfølgning af patienterne.

Dette afsnit vil indledningsvis behandle emner af relevans for hver enkelt operationstype, hvorefter de tre operationstyper sammenlignes. Efterfølgende diskuteres emner af relevans for hysterektomi generelt, og slutte- lig gives en sammenfatning af problemstillingen vedrørende valg af operationsmetode.

3.2 Forkortelser

FIGUR 1 Skematisk oversigt over operationsmetoder med forkortelser



3.3 Abdominal hysterektomi

Ved abdominal hysterektomi (AH) fjernes uterus gennem en incision i bugvæggen. AH varierer teknisk med flere variationer af incision, lukningen af peritoneum og suspension af vaginaltoppen. Hysterektomien kan udføres totalt, men såvel i Danmark som i USA udførtes i 1990'erne en tiltagende andel af subtotale hysterektomier med bevarelse af cervix (29, 30). Hypotesen var at det begrænsede indgreb skulle medføre færre komplikationer, sexualproblemer og nedsynkning/urinvejssymptomer. Desværre har de seneste undersøgelser ikke kunnet bekræfte denne hypotese. Udover risiko for at der udvikles kræft i den tilbageblevne cervix oplever op mod 20% af patienterne cykliske blødninger. I Danmark er andelen af subtotale hysterektomier således faldet fra ca. 21% af i perioden 1998-2000 (29) til 14% i 2004 (6). Såfremt der er cervix patologi eller descensus er total hysterektomi det oplagte valg.

3.3.1 Total abdominal hysterectomi (TAH)

Incisionsteknik

Valg af incisionstype til benign gynækologisk operation er dårligt belyst. Der er flere forhold, som bør tages i betragtning: bugvæggens anatomi, type af kirurgi, komplikationer og kosmetisk resultat. Transversal incision giver de bedste adgangsforhold ved kirurgi i det lille bækken, mens der ved kombinationen af nedre og øvre abdominalkirurgi (canceroperationer) opnås bedst adgang ved vertikal incision (31). Ved abdominalkirurgiske operationer er incidensen af facieruptur 1,0% (46/4.480) ved vertikal incision og 0,3% (15/4.365) ved transversal incision (31). Dette har dog ikke kunnet bekræftes i en casekontrolundersøgelse af gynækologiske/obstetriske operationer (32). Ligeledes er incidensen af incisionale hernier mindre ved transversal incision, og der er færre postoperative komplikationer samt mindre analgetikaforbrug end ved vertikal incision (31, 33). Betydningen af incisionsteknik for operationskomplikationer ved gynækologiske operationer er ikke undersøgt i randomiserede undersøgelser. Kvinder, der skal hysterektomeres, foretrækker en transversal incision, idet denne giver det kosmetisk mest acceptable resultat (34).

- D** Forventes det at der udelukkende skal foretages bækkenkirurgi anbefales en transversal incision, idet denne synes at give færre komplikationer og bedre kosmetisk resultat end en vertikal incision (IV).

3.3.2 Subtotal abdominal hysterectomi (SAH)

SAH vælges ofte på baggrund af en formodning om bedre postoperativ seksualfunktion end efter total hysterectomi. Desuden kunne bevaring af cervix medføre bedre suspension af vaginaltoppen på længere sigt, men der findes ingen sufficente studier, som har undersøgt forekomsten af descensus efter SAH versus total abdominal hysterectomi (TAH). Imod valg af SAH taler risiko for persisterende vaginalblødning samt en formentlig minimal risiko for cervikal stumpcancer. Ved subtotal hysterectomi foretages som regel fjernelse af det cervikale cylinderepitel gennem et omvendt keglesnit suppleret med elkoagulation (35).

3.3.3 Sammenligning af TAH og SAH

De to operationstyper er sammenlignet i fire randomiserede kontrollerede undersøgelser (29, 36-38). Operationstiden var ca. 15 min kortere for SAH end for TAH (39), ligesom den peroperative blødning var signifikant mindre, dog af beskeden størrelse så det var uden kliniske konsekvenser for antallet af blodtransfusioner (37). Hyppigheden af operationskomplikationer var ens ved de to operationstyper (39). Dog fandtes postoperativ febrilia hos 19% efter TAH sammenlignet med 6% efter SAH, hvilket medførte, at flere fik antibiotika i efterforløbet efter TAH (37). Persisterende cyklisk vaginalblødning fandtes varierende fra 7% (37) til 20% (39) efter SAH. Data giver ikke mulighed for at vurdere, hvordan cervikalkanalen er behandlet, og forskelle heri kan være en del af forklaringen på variation i hyppigheden af persisterende blødning. Efter TAH fandtes i det danske studie færre med urininkontinens end efter SAH; hos nogle forsvandt de præoperative gener, og færre fik nye inkontinensgener (39). Imidlertid var der i det engelske studie og i det amerikanske 2 år postoperativt ingen forskel i symptomer fra blære og tarm eller i seksualfunktion (37, 38) (se endvidere afsnit 7.8). Vurdering med quality of life spørgeskema påviste heller ikke nogen forskel mellem de to operationsmetoder efter et års observation (40).

- A** Der er ingen sikker forskel mellem TAH og SAH målt på operationskomplikationer, seksualfunktion, urinvejsgener eller livskvalitet efter et års opfølgning (Ib).
- ✓ Patienter skal præoperativt informeres om risiko for persisterende cyklisk vaginalblødning og anbefales fortsat cervikal dysplasiscreening efter SAH.

3.4 Vaginal hysterectomi (VH)

VH omfatter en række operationsmetoder, hvor uterus fjernes nedefra.

3.4.1 Kontraindikationer

Traditionelle kontraindikationer for vaginal hysterectomi er uterusstørrelse over 280 g, tidligere bækkenkirurgi, tidligere bækkeninflammation, endometriose, nulliparitet, fikseret uterus, samtidig adnexpatologi og evt. tidligere sectio (41-43). Dette har været anfægtet i flere studier gennemført af erfarne operatører (44-49). I ét studie har man fjernet uteri med vægt over 450 g ved VH med såvel kortere operationstid som lavere frekvens af komplikationer end ved TAH og laparoskopisk assisteret vaginal hysterectomi (LAVH) (43). Graden af descensus og mobiliteten af uterus fandtes at være de betydende faktorer for mulig VH. De eneste kontraindikationer for denne procedure er angivet til at være endometriosebetingede adhærencer samt fibro-

mer større end 13 cm (43). Der er dog ikke tilstrækkelig evidens til at sætte faste grænser for, hvornår VH kan udføres uden væsentlig risiko for komplikationer, idet det sandsynligvis også er afhængigt af operatørerfaring (43, 50).

3.5 Laparoskopisk hysterektomi (LH)

3.5.1 Total laparoskopisk hysterektomi

Total laparoskopisk hysterektomi (TLH) er en samlet betegnelse for en række operationsmetoder, hvor uterus løsnes laparoskopisk mindst til og med arteria uterina. Operationen kan herefter afsluttes laparoskopisk eller vaginalt. Ofte bruges betegnelserne TLH og laparoskopisk hysterektomi (LH) synonymt. Betegnelsen LAVH dækker operationer, som indledes laparoskopisk, men hvor uterus fjernes vaginalt. Laparoskopien kan anvendes til at sikre, at der ikke foreligger adhærencer eller anden patologi, der kræver behandling forud for vaginal hysterektomi. Oftest dækker betegnelsen LAVH dog operationer, hvor strukturerne proksimalt for arteria uterina deles laparoskopisk, mens resten af operationen foregår vaginalt. Operationens laparoskopiske/vaginale andel har været forsøgt graderet (51), men denne gradering har ikke vundet indpas i litteraturen. Da definitionerne er flertydige, er litteraturen omhandlende de forskellige operationsmetoder svær at sammenligne.

3.5.2 Laparoskopisk subtotal hysterektomi

Ved laparoskopisk subtotal hysterektomi (LSH) deles strukturerne laparoskopisk proksimalt fra til og med arteria uterina, hvorefter corpus deles fra cervix, og corpus uteri morcilleres eller fjernes via kolpotomi. En variation af denne operation er *Classic Intrafascial Supracervical Hysterectomy* (CISH), hvor et stykke af cervikalkanalen udstanses, således at cylinderepitel og transformationszone fjernes.

3.5.3 Valg af laparoskopisk metode

Operationstiden er kortere og der er færre komplikationer, hvis en større del af indgrebet udføres vaginalt (51-53). I et retrospektivt studie med 650 patienter, hvor CISH, TLH og LAVH blev sammenlignet, var der færre komplikationer i CISH-gruppen (52). Persisterende cyklisk vaginalblødning fandtes hos 3-19% (52, 54, 55). Selv om man histologisk har kunnet verificere, at uterus var fjernet på linie med eller under det interne os, var der 17%, som oplevede cyklisk blødning (55).

A Ved LAVH synes der at være færre komplikationer og kortere operationstid, når blæren fridissekeres vaginalt (Ib). Der kan ikke gives endelige rekommendationer for valg af operationsmetode ved LSH (IV).

✓ Ved LAVH anbefales at så stor andel af operationen som muligt foretages vaginalt fra.

3.6 Sammenligning af TAH, LH og VH

I sytten randomiserede, kontrollerede studier (RCT) er laparoskopisk hysterektomi (LH/LAVH) blevet sammenlignet med TAH (56-71). Followuptiden efter operation varierer fra seks uger til et år. Et studie er frasortet, idet der kun indgik 20 patienter (72). I fire studier er VH og LH sammenlignet (44, 51, 73-75), kun tre af disse er randomiserede studier. Kun i to studier har man randomiseret mellem TAH og VH (76, 77).

I fem RCT er LH/LAVH sammenlignet med TAH og VH (43, 75, 78-80). I tre af disse har man foretaget samtidig randomisering mellem alle tre operationstyper (43, 79, 80) og har inkluderet henholdsvis 60, 90 og 120 patienter. Studiernes størrelse begrænser derfor gyldigheden af konklusionerne. På trods af randomisering er der signifikant forskel på uterusvægten i TAH-gruppen (1.020 g) og i LAVH- og VH-grupperne (henholdsvis 835 g og 748 g) (79). Endvidere er alle operationer udført af den samme erfarne operatør, hvorfor ekstrapolation til danske forhold kan være vanskelig. Der foreligger desuden en række ikke-randomiserede studier til sammenligning af de tre operationstyper (81-86). Endelig er nogle studier fravalgt pga. dårligt design (41,87).

3.6.1 Operationstid

Operationstiden for LH er længere end for TAH (43, 75, 79, 80) og VH (43, 44, 51, 73-75, 79). Operationstiden er enten ens for TAH og VH (79), en smule kortere (76) eller en smule længere for TAH (43).

Derudover er der i flere studier vist sammenhæng mellem uterusstørrelse og operationstid ved LAVH (65, 88, 89). Således er der fundet operationstid varierende fra 65 min. ved uteri mindre end svarende til 8 ugers graviditet (56) til 180 min. ved uteri svarende til 12-18 ugers graviditet (64,73). Dog synes operationsmetoden også at spille en rolle, idet operationstiden afkortes ved LAVH jo større andel af operationen, der udføres vaginalt (51, 53). Operationstiden er ligeledes fundet varierende ved TAH – fra 30 min. ved uteri med en størrelse mindre end svarende til otte graviditetsuger (56) til 146 min. ved uterusstørrelse svarende til 12-18 graviditetsuger (90). Endelig synes operationstiden også relateret til uterusstørrelse ved VH (45, 49, 51).

A Operationstiden synes ens for VH og TAH, mens den er klinisk relevant længere ved LH (Ib).

3.6.2 Adnexkirurgi

Ved LAVH er det muligt at vurdere de intraperitoneale forhold og specielt at visualisere ovarierne. Et studie fandt uventet adnexpatologi ved 15% af dem der fik foretaget LH, mens kun ved 5% hos VH, men betydningen af dette fund er uafklaret (91). Der findes ingen opgørelser over anvendelse af VH ved adnexpatologi, men frekvensen af oophorektomi *per occasionem* er meget lav ved VH sammenlignet med tilsvarende patientgrupper, der får foretaget LH eller TAH (92). Dette skyldes formentlig, at mange operatører finder det besværligt at udføre denne operation vaginalt. Eksperter i vaginalkirurgi har dog i egne serier vist, at det er muligt at gennemføre oophorektomi vaginalt på stort set alle patienter (93-95). Operatører, der ikke føler sig helt fortrolige med denne teknik, kan anvende LAVH.

B* LAVH frembyder sammenlignet med VH formentlig kun fordele, såfremt der er adhærencer, endometriose eller adnexpatologi (Ib).

3.6.3 Komplikationer

De foreliggende studier har ikke statistisk styrke til at påvise forskelle i forekomsten af komplikationer. I to studier har man udført regelret styrkeberegning, men har ikke formået at inkludere det ønskede antal patienter (66, 75). Komplikationerne er vurderet samlet fra 27 RCT, med i alt 3643 patienter, i en Cochrane meta-analyse (96). I en dansk opgørelse er der ved ekstrapolation fra epikriseudtræk fundet en komplikationsrate på ca. 18% uden signifikant forskel mellem de tre operationstyper (85).

I et stort engelsk studie (The VALUE study), hvor 37.512 hysterektomier indgik, fandtes overordnet en 3% risiko for alvorlige komplikationer (defineret som død, DVT eller lungeemboli, myocardiinfarkt, nyreinsufficiens, cerebralt insult, sepsis, nekrotiserende fasciitis, sekundær hæmoragi, fistler, ureterobstruktion, og organlæsioner) (97).

Peroperativ blødning

Den peroperative blødning er varierende, og Cochrane meta-analysen finder lavest blødningsmængde ved LAVH/LH, men dog ingen forskel i mængden af blodtransfusioner (96). Oxytocin er undersøgt i to RCT studier, hvoraf der blev fundet signifikant lavere blodtab og færre blodtransfusioner ved administration af oxytocin peroperativt ved LAVH (98), mens der ikke var signifikant forskel i blødningsmængde ved myomektomi (99).

A Blødningsmængden er lavest ved LAVH, men sandsynligheden for transfusion er ikke forskelligt mellem de 3 operationsmetoder (Ia).

Ureter- og blærelæsioner

I flere større kohorteundersøgelser har man konstateret en øget frekvens af ureterlæsioner ved LH sammenlignet med TAH (82, 84, 100). Således fandtes 13,9‰ ureterlæsioner og 2,2‰ blærelæsioner ved LAVH sammenlignet med henholdsvis 0,4‰ og 1,0‰ ved TAH, mens forekomsten var endnu lavere efter SAH og VH (82). Den øgede risiko for ureterlæsioner forekommer oftest ved laparoskopisk deling af arteria uterina og er delvist forsøgt forklaret ved anvendelse af brede staplere samt koagulationsskader. I Finland er frekvensen af ureterlæsioner ved LH faldet fra 1,9% til 0,4% (4). Det kan derfor ikke udelukkes, at komplikationsfrekvenser ved LH skyldes uhensigtsmæssigt metodevalg og operativ oplæring. Nyere studier viser, at der er færre komplikationer jo større andel af operationen der foretages vaginalt (se afsnit 3.8). Dansk Hysterektomi-databases Årsberetning (2004) viser en risiko på 1,4% for blære-ureter-tarmlæsion (6). I et dansk studie af 2.855 patienter, som enten blev opereret ved VH eller TAH fandtes en blærelæsiionskomplikationsfrekvens på 1,54%, og risikoen var relateret til VH og tidligere sectio (101).

- A** Risikoen for ureterlæsion synes større ved LH end ved AH og VH (Ia). Nyere data antyder dog, at dette kan skyldes uhensigtsmæssigt operationsteknik og manglende operativ oplæring.

Infektion

Der er særdeles god evidens for at antibiotikaprofylakse ved hysterektomi reducerer antallet af infektioner (se afsnit 4). I et finsk prospektivt observationelt studie (687 patienter) var der øget frekvens af infektion efter VH sammenlignet med TAH og LAVH (83). Dette har dog ikke kunnet bekræftes i registerbaserede opgørelser, hvor infektionsfrekvensen var ensartet (84). Hyppigheden af sårrelaterede komplikationer (vaginaltopsinfektion, bugvægsinfektion, intraabdominal infektion) er angivet til at være 2,6% efter TAH, 0,3% efter LH og 1% efter VH, mens postoperativ feber findes hos henholdsvis 4,1% (TAH), 1,0% (LH) og 2,1% (VH) (86).

En Cochrane meta-analyse viser, at VH og LH har færre feberepisoder sammenlignet med TAH (96). Ligeledes findes som forventet færre sårhæmatomer ved LAVH end TAH. Derimod findes ingen forskel i pelvine hæmatomer, vaginaltopshæmatomer, urinvejsinfektioner eller lungeinfektioner. Imidlertid har man kun oplysninger om antibiotika-administration i 18 af de 27 studier, så bias kan ikke udelukkes.

- B*** Når vi ser på de specifikke operationsmetoder rapporteres der flere feberepisoder og abdominal-sårinfektioner ved TAH, men ellers ingen sikker forskel i infektionsrisiko i øvrigt (vaginaltopshæmatom, pelvin hæmatom, urinvejsinfektion, lungeinfektion) ved TAH, LH eller VH (Ia).

Komplikationer relateret til størrelsen af uterus og operationsmetode

I et par studier har man fundet en sammenhæng mellem størrelsen af uterus og komplikationsfrekvensen (102, 103), mens dette ikke har kunnet påvises i andre studier, muligvis pga. studiernes størrelser og den generelt lave frekvens af komplikationer (45, 65, 88, 89). I et studie fandt man, at flere LH blev konverteret til TAH ved $\text{uteri} > 500 \text{ g}$ end ved $\text{uteri} < 500 \text{ g}$ (65). Ved større uteri, som opereres vaginally, er der behov for varierende og mere avancerede operationsteknikker (morcellation, kløvning, vaginal myomektomi), hvilket ikke alle operatører kan forventes at beherske (43, 89). Et studie tyder på at deling og morcilering af uterus oftere lykkes end »coring« ved vaginal operation (104).

Hvis uterus vægten overstiger ca. 300 g (uterusstørrelse svarende til ca. 12 ugers graviditet), synes det at øge komplikationsfrekvensen, men mobiliteten af uterus og placeringen af større fibromer kan modificere denne grænse.

- ✓ Når uterus skønnes større end svarende til 12-15 ugers graviditet, anbefales generelt TAH. Fjernelse af større eller ikke-mobile uteri ved VH kræver generelt større operativ erfaring.

BMI og komplikationer

Få studier har fokuseret på BMI og komplikationer i relation til operationstype. Et dansk studie fandt en længere operationstid både ved TAH og VH ved øget BMI, mens der kun fandtes større peroperativt blodtab ved VH hos de overvægtige (105). Et andet studie fandt at der ikke var signifikant forskel på komplikationsrisikoen, operationstiden eller indlæggelsestiden ved patienter med BMI på henholdsvis 33,2 og 23,7 kg/m², som gennemgik VH (106). Andre har fundet relation mellem BMI og risiko for sårinfektion (107, 108). I det danske studie fik alle 947 hysterektomier præoperativ cefuroxim, og der var ingen forskel i risiko for sårinfektion (105).

Ved BMI > 30 (N=106) fandt man i et studie mindre chance for at gennemføre en intenderet laparoskopisk hysterektomi, idet der ofte blev behov for enten vaginal assistance eller laparotomi (109). Derimod fandtes ikke signifikant forskel i mindre komplikationer, reoperationer eller genindlæggelser. Ved LAVH fandtes ligeledes øget konvertering til laparotomi og øget blodtab hos 162 patienter ud af 670, som havde et BMI > 25 (109). To andre studier hvor der blev stratificeret i relation til BMI, fandtes ingen signifikant forskel relateret til BMI hos 330 patienter, som gennemgik LH (110, 111).

- D*** BMI er ikke sikkert relateret til øgning i sårinfektion eller peroperativ blødning (III).

3.6.4 Postoperative smerter

Postoperative smerter efter LH og TAH er vurderet ud fra analgetikaforbruget, antallet af dage med analgetikaforbrug eller ud fra en visuel analog skalamertescoring (VAS). LH synes at være ledsaget af færre postoperative smerter end TAH (56-59, 62, 64, 75, 112, 113). Ved sammenligning af alle tre operationstyper er der med

samme type smertebehandling fundet færre smerter de første 24 timer postoperativt efter VH og LH end efter TAH (43). Endelig er VH forbundet med færre smerter end LH (43, 75) og TAH (76).

- A** Postoperative smerter synes størst ved TAH og mindst ved VH, mens smerterne efter LH er herimellem (Ib).

3.6.5 Indlæggelsestid

Indlæggelsestiden efter LAVH varierer fra 1,5 (64) til 4,0 dage (66), og efter TAH fra 2,5 (64) til 6,2 dage (62). I randomiserede studier er indlæggelsestiden kortere efter LH og VH end efter TAH, mens der ikke er forskel mellem LH og VH (43, 79). I Cochranemeta-analysen findes kortere indlæggelsestid for VH og LAVH sammenlignet med TAH (96). Nyere studier indikerer dog, at indlæggelsestiden ikke er afhængig af operationsmetoden, men synes afhængig af tradition. Således er indlæggelsestiden efter TAH svarende til indlæggelsestiden efter LAVH i et multimodalt behandlingsregime (114) (se endvidere afsnit 7.1.1). Den påviste forskel i de randomiserede studier kan muligvis tilskrives forventningsbias, idet der ikke har været foretaget blinding af operationsmetoden for hverken behandler eller patient.

- B*** Indlæggelsestiden efter LH og VH er kortere end efter TAH, men forventningsbias kan ikke udelukkes (Ib).

3.6.6 Rekonvalescensperiode

Rekonvalescensperioden, dvs. tiden til genoptagelse af normale fritids- og arbejdsbetingede aktiviteter, fandtes for LAVH at variere fra median 14 dage (56) til 35 dage (64). Efter TAH fandtes sygemeldingsperioden varierende fra 35 dage (59) til 49 dage (56). Efter ét års opfølgning efter operationen (LAVH og TAH) var der ingen forskel på, hvornår normale aktiviteter kunne genoptages, mens antallet af kontrolbesøg hos egen læge var størst efter LAVH (66). Der fandtes ingen forskel i rekonvalescensperiode efter VH og LH (44, 51, 73-75). En Cochrane meta-analyse har vist kortere rekonvalescens efter VH og LAVH end efter TAH (96). Kun ét af RCT-studierne med 36 patienter var dobbeltblindet (77), hvorfor længden af rekonvalescensperioden ligeledes kan være påvirket af forventningsbias (114) (se endvidere kapitel 7).

- B*** Rekonvalescensperioden er formentlig kortere efter VH og LH end efter TAH, men forventningsbias kan ikke udelukkes (Ib).

3.7 Hysterektomi generelt

3.7.1 Peritonealisering

Flere studier har vist, at peritonealisering ved TAH forlænger operationstiden med ca. 10 min. uden at give fordele (115-118). Tilsvarende er der i et RCT (106 patienter) ikke fundet effekt af peritonealisering på antallet af komplikationer eller forekomsten af dyspareuni seks og 12 måneder efter VH (119).

- B*** Peritonealisering ved TAH giver ingen fordele og forlænger operationstiden med ca. 10 min. (Ib).

- B*** Peritonealisering ved VH giver ikke forskel i frekvensen af komplikationer eller dyspareuni (Ib).

3.7.2 Lukning af vaginaltop

I flere mindre RCT var der ingen signifikant forskel i postoperativ temperaturstigning eller andre komplikationer ved åben (adaption af vaginalkanterne og lille drænage centralt) eller lukket vaginaltop ved TAH (120-122). Der er rapporteret prematurt stop af et planlagt RCT pga. 2 patienter med prolaps af hhv. tuba og tyndtarm gennem åbentstående vaginaltop (123).

- ✓ Lukning af vaginaltoppen anbefales.

I en mindre randomiseret, kontrolleret undersøgelse fandtes ingen forskel på knudesuturlukning og de dyrere staplere (124). I et RCT er der randomiseret til ét eller to lags lukning, eller ingen lukning af vaginaltoppen ved LAVH (110). Der blev fundet færre tilfælde med granulationsproblemer og udflåd ved to-lagslukning.

- B*** Staplerlukning af vaginaltoppen indebærer formentlig ikke fordele sammenlignet med suturering (Ib).

3.7.3 Suspension af vaginaltop

Ved retrospektiv opgørelse otte år efter LAVH eller TAH fandtes ingen signifikant forskel i frekvensen af vaginaltopsprolaps, cystocele, rectocele eller enterocele (125). Kun ét randomiseret studie af VH (to operatører, 100 patienter) har man sammenlignet forskellige metoder til lukning af vaginaltoppen: *peritonealisering*, *McCall* (obliterering af fossa Douglassi, plikering af det uterosakrale kompleks med hæftning på vaginalvæggen, medførende elevering af den tilbageværende posteriore del af vaginaltoppen) og *Moschcowitzmetoden* (aflukning af fossa Douglassi og knytning af det uterosakrale kompleks i midtlinjen). Ved ublindet opfølgning tre år senere var der færre, der havde enterocele efter McCall-sutureringen (126). Et års opfølgning af 51 patienter, som pga. prolaps fik foretaget VH med anlæggelse af McCall-suturer viser tegn på god støtte af vaginaltoppen (127). Da McCall-sutureringen inddrager større dele af det sakrouterine ligament, er der sandsynligvis en større risiko for komplikationer ved anlæggelsen, hvorfor denne lukning hovedsageligt anvendes ved dårlig vaginaltopssuspension.

- ✓ Det er uvist, hvordan vaginaltoppen bør suspenderes.

3.7.4 Dræn

Effekten af dræn er bedst undersøgt ved TAH, mindre ved VH (128-130) og dårligst ved LAVH (131). Sammenfattende opnås der ikke signifikant større reduktion i infektionsfrekvens ved anlæggelse af dræn, når der samtidig gives antibiotikaproylaxe (128, 130-133). Det er uafklaret, om anvendelse af vaginaltopsdræn kan forebygge hæmatomdannelse over vaginaltoppen.

- A Drænage reducerer ikke den postoperative risiko for febrilia, infektion, eller smerter signifikant, såfremt der peroperativt gives antibiotika (Ib).

3.7.5 Vaginalmecher

Der foreligger ingen studier, som har vurderet effekten af mecher i relation til hysterektomi.

- ✓ Der er ikke evidens for at anvende vaginalmeche.

3.7.6 Samtidig oophorektomi hos postmenopausale kvinder

En dansk undersøgelse har vist, at hysterektomerede kvinder (total eller subtotal) har en lavere livstidsrisiko (2,1%) for at få ovariecancer end baggrundspopulationen (2,7%) (134). I et italiensk studie findes ligeledes en langtidsreduktion med OR på 0,6 efter hysterektomi (135). Der udvikles ikke ovariecancer, hvis ovarierne er fjernet, hvorimod oophorektomi ikke forhindrer udvikling af primær peritoneal cancer. Baseret på japanske tal estimeres det, at man kan forebygge 2-3% af alle ovariecancer ved profylaktisk oophorektomi efter 45 års alderen (136). Amerikanske estimerer finder risikoreduktion på 5%, idet der er en langt højere forekomst af hysterektomi (137, 138). Baseret på en thailandsk cancer database beregnes en mulig forebyggelse på 1-2 cases af godt 1200 ovariecancer årligt (139). Det er estimeret, at hysterektomi med samtidig oophorektomi vil kunne forbygge 3% af alle ovariecancer (136). Disse tal er baseret på kvinder, som fik fjernet ovarier efter 45-års alderen uafhængigt af menopausestatus.

Rådgivningen til den postmenopausale kvinde, som skal hysterektomeres, kan således være, at risikoen for at få ovariecancer er nul ved samtidig oophorektomi. Derimod kendes den endokrine konsekvens af oophorektomi ikke, idet androgenproduktionen fra ovarierne kan have betydning for funktioner i centralnervesystemet og influere på seksuallysten (140, 141), ligesom peroperativ risiko ved samtidig oophorektomi ikke er belyst. Generelt bør præmenopausale kvinder ikke oophorektomeres. Pga. varierende compliance ved hormonsubstitution indebærer dette risiko for osteoporose (142), ligesom problematikken vedrørende hjerte-kar-sygdomme er uafklaret. Der ser ud til at være en tidligere menopause efter hysterektomi trods bevarelse af ovarierne (143). Der har fra slutningen af 1970'erne været beskrevet en øget risiko for hjertekarsygdomme efter præmenopausal hysterektomi (144, 145). Flere studier i 1980'erne fandt at dette skyldtes faldet i hormonværdier efter en ledsagende oophorektomi (146, 147). De seneste par år har flere epidemiologiske studier vist, at kvinder der hysterektomeres derudover i forvejen har en øget risiko for hjertekarsygdomme på grund af preeksisterende hypertension (148-152).

En statistisk beslutningsanalyse estimerer en forbedret langtidsoverlevelse generelt (både med hensyn til cancer, hjertekarsygdomme, og osteoporosefrakturer), såfremt kvinden bevarer sine ovarier til hun er 65 år (153). Oophorektomi bør dog diskuteres med præmenopausale kvinder, som hysterektomeres for betydende endometriose (24, 154). Ligeledes bør kvinder med familiær disposition til ovariecancer (mindst to førstegradsslægt-

ninge med ovariecancer) oplyses om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorektomi samt om fordele og ulemper ved dette indgreb.

- ✓ Oophorektomi bør diskuteres med postmenopausale kvinder forud for hysterektomi specielt med hensyn til cancer, hjertekarsygdomme og osteoporose.
- ✓ Oophorektomi eliminerer risikoen for ovariecancer (dog ikke for peritonealcancer), men teoretiske beregninger tyder alligevel ikke på, at oophorektomi i de første postmenopausale år medfører forlænget overlevelse.

3.8 Operativ oplæring

Den operative erfaring spiller en rolle for antallet af komplikationer (155). Flere har således undersøgt antallet af komplikationer til fx de første 250 LAVH og sammenlignet med de næste 250 eller vurderet tidsrelationen. De fleste studier angiver, at »en større grad af oplæring er nødvendig« for at udføre LAVH, idet komplikationsfrekvensen oftest falder med antallet af udførte operationer (89, 156-158). I to studier har man fundet et fald i operationstid ved flere operationer (159, 160), mens antallet af komplikationer ikke ændredes (159-161). Forklaringen på dette er sandsynligvis, at antallet af komplikationer er få. Desuden kan selektionsbias spille en rolle, idet erfarne operatører oftere udfører mere komplicerede operationer end ikke-erfarne, hvorved et egentligt fald i komplikationsfrekvensen kan kamoufleres. Der er kun én undersøgelse af indlæringskurver, *learning curves*, hvor én operatør ved de første 200 hysterektomier, udført henholdsvis som TAH og LAVH, reducerede operationstiden ved begge operationstyper, mest ved LAVH (158). Blodtabet halveredes ved større operationserfaring for begge operationstyper, hvorimod komplikationsraten ikke ændrede sig over tid ved TAH, mens den næsten blev halveret ved LAVH. Den totale komplikationsrate var ens for de to operationsmetoder.

I en undersøgelse af operationstiden er *learning curves* for TAH og LAVH sammenlignet (62). Operationstiden var ikke signifikant forskellig mellem de to operationstyper efter udførelse af de første 15 LAVH, men de tre operatører, der indgik, havde forud gennemført mere end 100 større laparoskopiske indgreb (62). Der foreligger ikke undersøgelser vedrørende *learning curves* for VH.

- D** Oplæring og træning reducerer generelt komplikationsfrekvensen ved avanceret kirurgi, men er dårligt belyst ved gynækologisk kirurgi (IV).

3.9 Sammenfatning

Valg af operationstype i forbindelse med hysterektomi må overvejende ske ud fra de objektive fund. På baggrund af den foreliggende litteratur ser det ud til at VH må foretrækkes, hvor de tre operationmetoder er ligeværdige, og hvor der ikke er noget, der taler imod VH. Denne anbefaling begrundes med ens antal komplikationer, færre smerter, bedre kosmetisk resultat, kortere eller ens operationstid og tilsyneladende kortere indlæggelses- og rekonvalescenstid. Forventningsbias kan dog ikke udelukkes at spille en vigtig rolle for forskellene i sidstnævnte parametre. VH har samme hyppighed af alvorlige operative og postoperative komplikationer som TAH, men færre end LAVH, og sidstnævnte operationsmetode frembyder ingen særlige fordele frem for VH, medmindre der er adnex- eller pelvinpatologi. Står valget mellem LAVH og TAH, synes der at være lidt færre sårrelaterede og blødningskomplikationer, en kortere indlæggelses- og rekonvalescenstid ved LAVH, men en signifikant længere operationstid, flere omkostninger, og måske flere blære- og ureterlæsioner ved LAVH. Ved stor uterus (større end 12-15 ugers graviditet) synes TAH oplagt. Operatørens fortrolighed med den specifikke operative teknik bør også indgå i overvejelserne ved valg af operationsmetode. En del operatører føler sig eksempelvis ikke kompetente til at udføre oophorektomi ved VH, og litteraturen viser, at færre postmenopausale kvinder oophorektoimeres ved VH end ved TAH. Dette kan resultere i ca. 3-5% flere tilfælde af ovariecancer per år, end hvis ovarierne blev fjernet (afsnit 3.7.6). Imidlertid er incidensen af hysterektomi størst i de perimenopausale år, hvor indikationen for ledsagende oophorektomi er kontroversiel. Ifølge nye risikoberegninger bliver den samlede overlevelse efter profylaktisk oophorektomi generelt ikke forbedret i de første postmenopausale år, men måske først når kvinden er over 65 år (153).

- ✓ Ved små uteri (under 12-15 ugers graviditet) må VH foretrækkes, hvor de tre operationmetoder er ligeværdige, og hvor der ikke er noget, der taler imod VH.

Det er svært at udlede, hvor grænsen for størrelsen af uterus, der kan fjernes vaginalt, skal ligge. Selv ved større uteri vil en del operatører kunne fjerne denne vaginalt. Operationstiden vil dog ofte forlænges, ligesom de postoperative smerter og komplikationer kan tænkes at være værre, således at kvinden kunne have fået et kortere og mindre kompliceret forløb ved TAH. Det kan derfor diskuteres, om teknikker til vaginal fjernelse af større uteri er basal operationsteknik eller om større uteri generelt bør fjernes ved TAH. Alternativt, om vaginal fjernelse af større uteri kun bør foregå få steder med særlig trænede operatører. Hvis sidstnævnte er tilfældet, må der anbefales en øvre vægtgrænse på ca. 300 g (svarende til 12-15 ugers graviditet) for VH ved generel uddannet operatør (41).

- ✓ Ved store uteri (over 12-15 ugers graviditet), ved stor sandsynlighed for talrige adherencer og ved svær adnexpathologi anbefales TAH.
- ✓ Ved små uteri hvor det skønnes problematisk eller relativt kontraindiceret at udføre VH (fx tidligere sectio, simpel adnexpatologi, eller indikation for profylaktisk oophorektomi) kan man vælge LAVH eller TAH.
- ✓ Der er evidens for færre sårrelaterede komplikationer men flere omkostninger ved LAVH sammenlignet med TAH. LAVH er imidlertid ikke sammenlignet med TAH i veldefinerede, optimerede accelererede regimer.

Alle operationsmetoder bør beherskes på en afdeling, så kvinden kan få den bedst mulige behandling, eller tilbydes operation på anden afdeling, hvor den optimale operationsmetode kan efterkommes. Ved indførelse af nye operationsmetoder i en afdeling må det vurderes, om der er tilstrækkeligt med operationer per operatør til at holde en tilfredsstillende kvalitet, ligesom operatører fremover bør certificeres for selvstændig udøvelse af en ny operationstype. Certificering og øget antal års operativ erfaring har inden for colonkirurgi vist sig at være vigtig for resultaterne (antal komplikationer, dødelighed), ligesom operatørvolume indflyder (155, 162).

- ✓ Forudsætning for reelt valg af operationstype afhænger af operatørerfaring, og der foreslås derfor indført systematisk oplæring med efterfølgende evaluering til de enkelte operationstyper.

4 Antibiotikaprofylakse

4.1 Generelt

Infektion er en hyppig komplikation til hysterektomi, og forekomsten synes upåvirket af den anvendte operationsmetode. Risikofaktorer for infektion er bl.a. alder <40 år, varigheden af operationen, større postoperativ blødning og præoperativ bakteriel vaginose (107). Infektion er varierende defineret i de forskellige studier, men oftest måles det som postoperativ febrilia (temperatur >38°C) og omfatter sårinfektion, pelvin cellulitis, pelvisabsces, vaginaltopabsces og postoperativ sepsis. Det optimale antibiotikaregimen, tidsrelationen til operationen og varighed af behandlingen er vanskeligt at sammenfatte og afhænger måske også af patientens eventuelle konkurrerende lidelser.

4.2 Intravenøs behandling

I to meta-analyser er det vist, at brug af antibiotika signifikant kan reducere infektionsrisikoen ved AH fra 21% til 9%, svarende til NNT på otte (163, 164). En svaghed ved begge analyser er dog, at man i de inkluderede studier har anvendt forskellige former for antibiotika. Antibiotikabehandling i forbindelse med VH reducerer antallet af febrile episoder signifikant fra 40% til 15% og incidensen af pelvin infektion fra 25% til 5%, svarende til NNT på fem (165). Der er ikke publiceret studier, hvor effekten af antibiotikaprofylakse er undersøgt specifikt i relation til LAVH.

4.2.1 Cefalosporiner

Cefalosporiner er grundigt undersøgt. I et multicenterstudie med over 3.500 deltagere har man undersøgt effekten af cefotaxim givet som enten enkelt præoperativ dosis eller én præoperativ + to postoperative doser (166). Der fandtes ingen forskel i frekvensen af sårinfektion og bakteriuri. Derimod gav tredosisbehandlingen en signifikant højere incidens af postoperativ pyreksi og bivirkninger (166). Ved gynækologisk kirurgi er der i et RCT fundet samme effekt af enkeltdosis cefazoline som ét døgn behandling (167).

I en meta-analyse af TAH på benign indikation fandt man, at cefalosporin reducerede infektionsrisikoen fra 23,4% til 9,8% (168). Endvidere fandtes 1. generations cefalosporiner at være lige så effektive og billigere end 2. og 3. generations cefalosporiner (168). Antibiotikaprofylakse, som enkeltdosis af 1. eller 2. generations cefalosporin, var lige så effektiv som regimener bestående af multiple doser eller kombinationsregimener (168, 169). Ved randomisering mellem ampicillin, cefazolin eller placebo ved elektiv TAH (n=330) var der signifikant lavere frekvens af vaginaltopinfektion, sårinfektion og UVI ved anvendelse af cefazolin, mens der ikke var forskel i antal patienter, der fik postoperativ feber (170).

A En præoperativ dosis cefalosporin er lige så effektiv som længere tids behandling (Ib).

4.2.2 Metronidazol

I en RCT-undersøgelse af i.v. metronidazol ved AH fandtes 500 mg metronidazol givet ved induktion af anæstesi og gentaget efter otte timer at reducere forekomsten af sårinfektion til 6% sammenlignet med 12% i placebogruppen (NNT=17) (171).

A Antibiotikaprofylakse anbefales til alle i forbindelse med hysterektomi (Ia).

4.2.3 Tidspunktet for profylaktisk behandling

Tidspunktet for indgift af profylaktisk antibiotika synes at spille en rolle. I en prospektiv ikke-randomiseret undersøgelse af 2.847 patienter, som gennemgik elektiv kirurgi (55% TAH, 7% VH, resten blandet abdominale og ortopædiske operationer), fandtes det optimale tidspunkt for indgift af antibiotika mht. at reducere sårinfektion at være 0-2 timer forud for incisionen (172, 173).

C* Det anbefales at give antibiotika ved anæstesiindledning for at reducere risikoen for sårinfektion (IIb).

4.3 Lokalbehandling

I et enkelt RCT er det vist, at vaginal applikation af povidon-jod synes at kunne reducere forekomsten af pelvin abscesdannelse, mens antallet af postoperative infektioner samlet set ikke reduceres (174). Betydningen af vaginal antiseptik i relation til hysterektomi er dog fortsat dårligt belyst (175).

- ✓ Der foreligger ingen evidens til at afklare den kliniske relevans af vaginal antiseptik i relation til hysterektomi.

5 Tromboseprofylakse i forbindelse med benign hysterektomi

5.1 Generelt

Der er kun få studier af tromboemboliske komplikationer hos gynækologiske patienter. I studierne skelnes der ikke mellem typen af gynækologisk operation, ligesom der ofte ikke skelnes mellem benign og malign grundlidelse. De angivne evidenser er derfor baseret på ekspertudsagn inden for gynækologien (176) samt generalisering fra andre, overvejende abdominalkirurgiske, patientgrupper (177, 178).

En række faktorer er kendt for at øge risikoen for udvikling af tromboemboli. Blandt disse er alder over 40 år, immobilisering, medfødte koagulationsdefekter, tidligere tromboembolisk lidelse, varicer, maligne sygdomme og overvægt. Der er formentlig en multiplikativ effekt, hvis flere risikofaktorer er til stede samtidig. Det multimodale regimen, med hurtigere mobilisering og færre indlæggelsesdage, kunne influere, hvilket nødvendiggør nye studier til vurdering af den tromboemboliske risiko ved gynækologisk kirurgi på benign indikation. De fleste undersøgelser af risiko for tromboemboli inden for benign gynækologi er overvejende baseret på TAH. I dag udgør laparoskopisk og vaginal kirurgi en større del af hysterektomierne, hvorved det operative traume kan være ændret i forhold til de undersøgte betingelser. Retrospektive opgørelser af risikoen for tromboemboli i forbindelse med TAH eller VH giver ikke entydige svar (179). Blodets trombogenicitet var ikke signifikant anderledes ved LH sammenlignet med AH (180). Inden for abdominal kirurgi vurderes, at risikoen for tromboemboliske komplikationer ikke er væsentligt reduceret ved laparoskopisk kirurgi (181).

Ud over operationsmetoden kunne anæstesimetoden influere på tromboembolirisikoen, idet regionalanæstesi antydningssvis reducerer tromboemboliske komplikationer, dog overvejende hos højrisikopatienter, men baggrundsmaterialet er for sparsomt til at kunne konkludere, om dette også gælder for hysterektomi (182).

- D** Det er uafklaret, om risikoen for tromboemboli er mindre ved LAVH eller VH sammenlignet med AH (IV).
- D** Viden om risikoen for tromboemboli i forbindelse med hysterektomi på benign indikation ved anvendelse af spinal-epiduralanæstesi savnes (IV).

5.2 Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer

5.2.1 Graderede kompressionsstrømper (TED)

I flere undersøgelser er det vist, at størrelsestilpassede TED-strømper reducerer tromboembolitendensen (177, 183, 184). Dette gælder ved åben kirurgi, men sandsynligvis også ved laparoskopiske operationer, selvom evidensen mangler (177). TED-strømper alene betragtes generelt som insuffICIENT ved større kirurgi, men der er få studier hvor effekten af TED strømper er vurderet mod antikoagulation og ingen i gynækologien.

Rekommandationer angående strømpernes længde (knæ- eller lårlange) kan ikke angives (184), ligesom undersøgelserne udelukkende har omhandlet TED-strømper. Den profylaktiske effekt af støttestrømper synes øget ved kombination med anden forebyggende intervention. Arteriel insufficiens i underekstremiteterne er dog en kontraindikation for anvendelse af TED-strømper.

- C** Generelt reducerer TED-strømper risikoen for tromboemboliske komplikationer hos indlagte patienter, men specifik viden i forbindelse med hysterektomi på benign indikation savnes (III).

5.2.2 Antikoagulationsbehandling

Der er signifikant effekt af antikoagulationsbehandling ved større gynækologiske indgreb (hysterektomi på benign og malign indikation) (185).

- B*** Antikoagulationsbehandling reducerer risiko for DVT ved større gynækologiske indgreb, uden forøgede blødningskomplikationer (Ia).

Valget af antikoagulationsbehandling

Det er uafklaret, hvilken type antikoagulationsbehandling, dosis og administrationstidspunkt i relation til operation, der bør foretrækkes. Ved større gynækologiske indgreb (blanding af malign og benign) reducerer heparin og oral warfarin risiko for DVT (185). Undersøgt på patienter med malign og benign gynækologisk lidelse er den antikoagulerende effekt af ufraktioneret heparin (UH) sammenlignelig med lavmolekylære hepariner (LMWH), men fordelene ved LMWH er en bedre biotilgængelighed, så administration er én gang dagligt mod to gange ved UH (185, 186). I en meta-analyse inden for abdominalkirurgi var der ingen forskel i den forebyggende effekt af LMWH og UH, ligesom risikoen for større blødning var ens (187). Det optimale administrationstidspunkt og dosis af tromboseprofylakse er uafklaret. Inden for ortopædkirurgi er der undersøgelser, som tyder på, at det kunne være bedre at give en mindre dosis tromboseprofylakse inden for de første timer efter operationen end ca. 12 timer præoperativt (188, 189). En meta-analyse af administrations-tidspunkt af LMWH ved ortopædkirurgiske indgreb fandt ingen effekt på frekvensen af DVT ved præoperativ versus postoperativ administration (190). Som ventet gav perioperativ tromboseprofylakse lavest frekvens af DVT men flere postoperative blødningskomplikationer (191).

Behandlingsvarigheden inden for gynækologi er uafklaret. Patienter, der får DVT, er oftere mere overvægtige end dem, der ikke får trombose, men der er dog ikke påvist en bedre effekt ved at dosere efter vægt (192). Indflydelsen af overvægt på risiko for DVT (ved fedmekirurgi) er måske også mindre end tidligere antaget (193). Den optimale varighed af tromboseprofylaksen er ikke undersøgt inden for gynækologien.

- D** Der savnes viden om den optimale antikoagulationsbehandling ved hysterektomi på benign indikation (IV).
- B*** Antikoagulationsbehandling bør anvendes ved større gynækologiske indgreb (Ia).
- ✓ Indtil der foreligger yderligere evidens, bør antikoagulationsbehandling anvendes ved hysterektomi uafhængigt af operationstype og alder.
- ✓ TED strømper kan anvendes som supplement hos patienter med risikofaktorer.
- ✓ Behandlingsvarigheden er uafklaret, ligesom det er uafklaret hvorvidt TED-strømper alene er sufficient hos patienter uden risikofaktorer.

Interaktion med igangværende medicinsk behandling

Hormonel antikonception

P-pille behandling i relation til operation giver øget risiko for tromboembolisk komplikation, selv ved brug af lavdosis p-piller (194, 195). Et prospektivt studie fandt et »rebound-fænomen« i niveauet af fibrinogen og antitrombin III mellem to og seks uger efter seponering af lavdosis p-piller (196). Det er uafklaret, om det hjælper at seponere p-piller præoperativt (197). Flere rekommandationer anbefaler dog at pausere p-pille behandlingen mindst fire uger før større operative indgreb, men risikoen for uønsket graviditet må opvejes i forhold til risiko for tromboembolisk komplikation.

Hormon-substitutionsbehandling (HRT)

Flere studier har vist, at risikoen for DVT er øget med en faktor 3 under HRT-behandling (198-200). Det er dog uafklaret, hvorvidt seponering af HRT forud for operation reducerer frekvensen af DVT (201).

I et mindre studie af knæ-alloplastik operede blev der ikke fundet fordel ved seponering af HRT forud for operation (202).

- D** Effekten af seponering af p-piller forud for operation er uafklaret (IV).
- D** Effekten af seponering af HRT forud for operation er uafklaret (IV).

6 Anæstesi og postoperativ smertebehandling

6.1 Generelt

Anæstesi og postoperativ smertebehandling bør sikre minimal grad af morbiditet og bivirkninger, reducere uhensigtsmæssige fysiologiske følger af det kirurgiske traume, give effektiv smertelindring samt facilitere rekonvalescens og mobilisering. I det følgende er litteraturen vedrørende udvalgte emner inden for anæstesi og postoperativ smertebehandling til hysterektomi gennemgået.

6.2 Anæstesi

Laparoskopiske indgreb vil næsten altid fordrer generel anæstesi, hvorimod abdominal og vaginal hysterektomi kan foretages i generel anæstesi med eller uden tillæg af regional anæstesi (epidural/spinal) eller i regionalanæstesi alene. Konkurrerende lidelser hos patienten eller specielle ønsker om anæstesi kan have en afgørende indflydelse på valget af teknik.

6.2.1 Effekten af regional anæstesi på mortalitet og morbiditet

I en meta-analyse med over 9.000 patienter blev det konkluderet, at regionalanæstesi/analgesi antydningssvis reducerer mortalitet og morbiditetsmål vedrørende kardiovaskulære, pulmonale og tromboemboliske komplikationer (182). Fortolkningen af resultaterne vedrørende mortalitet er dog blevet stærkt kritiseret (203). Effekten på de pulmonale komplikationer er bekræftet af en anden meta-analyse (204) samt en nyere stor randomiseret undersøgelse (205). Den reducerede incidens af pulmonale komplikationer (infektion, atelektase o.l.) svarer til NNT på mellem 15 og 43.

Undersøgelserne omhandlede imidlertid primært højrisikopatienter til stor abdominal-, ortopæd- eller karkirurgi. Ved subgruppeanalyse af gynækologiske patienter fandtes ingen mortalitet (182), og man kan derfor næppe ekstrapolere ovennævnte tal til populationen af generelt yngre og raskere patienter, der skal hysterektomeres.

- A** Regionalanalgesi kan reducere pulmonale komplikationer hos højrisiko patienter (Ia).
Der er imidlertid ikke tilstrækkelig data til at udlede, om regional anæstesi reducerer morbiditetsmål hos patienter, som gennemgår hysterektomi.

6.2.2 Intravenøs anæstesi kontra inhalationsanæstesi.

Hysterektomi er forbundet med høj hyppighed af postoperativ kvalme og opkastning (PONV). Data fra to meget store meta-analyser viser, at ved høj risiko for PONV (20-60%) reduceres incidensen af PONV inden for de første seks postoperative timer ved anæstesivedligehold med propofol kontra inhalationsgasser. Der er dårligere, men dog svag evidens for en effekt på PONV i timerne herefter (206, 207). Ovenstående er blevet anfægtet i enkelte senere publikationer, hvis sensitivitet imidlertid er tvivlsom pga. den lave incidens af PONV i studiegrupperne (208, 209).

Data fra meta-analyser har vist klinisk irrelevante forskelle (få minutter) i tidlig postoperativ *recovery* mellem propofol- og inhalationsbaserede anæstesier (210, 211).

- A** Intravenøs propofol anvendt til anæstesivedligeholdelse reducerer incidensen af PONV i den tidlige postoperative fase ved indgreb forbundet med stor hyppighed af PONV (Ia, Ib).

6.2.3 Effekten af udeladelse af N₂O i anæstesien på postoperativ kvalme og opkastning (PONV)

Udeladelse af N₂O i generel anæstesi reducerer incidensen af PONV ved operative indgreb forbundet med høj risiko for PONV (212-214), mens dette næppe er tilfældet ved indgreb forbundet med lave incidenser (215). Risikoen for huskeanæstesi øges marginalt ved udeladelse af N₂O (216).

- A** Udeladelse af N₂O reducerer frekvensen af PONV (Ia).

Man kan reducere incidensen af PONV svarende til NNT på 3-6 ved at tilrettelægge generel anæstesi således, at behov for cholinesterasehæmmere til revertering af neuromuskulær blokade undgås (217). Ovenstående er dog kun dokumenteret for neostigmin i en dosis på ≥ 2.5 mg.

- A** Udeladelse af revertering af neuromuskulær blokade med neostigmin reducerer frekvensen af PONV (Ia).

6.2.4 Regional anæstesi kontra generel anæstesi til abdominal hysterektomi

Abdominal hysterektomi kan på tilfredsstillende vis gennemføres hos 90% af patienterne i kombineret epidural-spinal-anæstesi via en to-segment-teknik (218, 219). Ydermere bevirker såkaldt opioidfri kombineret epidural-spinal-anæstesi og postoperativ kontinuerlig epidural bupivakain (med tilgang til morfin ved gennembrudssmerter) en lavere frekvens af PONV i forhold til generel anæstesi (isofluran-N₂O) kombineret med postoperativ kontinuerlig epidural bupivakain og morfin. Dog medfører det »opioidfri« regime med epidural bupivakain højere smertescorer (218). Der foreligger i øvrigt ingen større undersøgelser, som sammenligner regional og generel anæstesi mht. PONV efter hysterektomi.

- A** Kombineret epidural-spinal-anæstesi er en tilfredsstillende anæstesimetode ved abdominal hysterektomi (Ib).

6.2.5 Konklusion

Specielt vedrørende PONV kan klare anbefalinger for generel anæstesi udledes fra litteraturen. Derudover bør, såfremt indgrebet ikke er berammet til at foregå i regionalanæstesi alene, brug af fx epidural anæstesi som tillæg til generel anæstesi vurderes ud fra valg af postoperativ smertebehandlingsteknik, snarere end ud fra effekten på anæstesiassocieret mortalitet og morbiditet.

6.3 Postoperativ smertebehandling

6.3.1 Paracetamol

I flere meta-analyser (220-224) samt randomiserede, kontrollerede undersøgelser specifikt af hysterektomerede patienter (225, 226) har man vist, at peroral paracetamol medfører en klinisk relevant om end svag smertestillende eller opioidbesparende effekt efter operation. Præparatet er fundet stort set bivirkningsfrit i normalt rekommenderede doser. Paracetamol til i.v. administration fås i form af et »pro-drug« propacetamol. En meta-analyse har vist, at stoffet medfører postoperativ analgesi svarende til en vægtet middeldifference på en VAS-skala på ca. 20 mm og et 25-50% reduceret analgetikaforbrug (227).

- A** Såvel peroral som i.v. paracetamol medfører klinisk relevant postoperativ analgesi (Ia).

✓ Paracetamol bør anvendes som basisanalgetikum.

Absorptionen af tilgængelige formuleringer af rektal paracetamol er variabel, langsommere og med betydeligt lavere maksimal plasmakonzentration end ved peroral administration (228). Peroral paracetamol antages at have større effekt end den rektale formulering (229). Der er dog en vis evidens for klinisk relevant smertepalliation efter rektal paracetamol. Administrationen skal dog ske enten som en enkelt høj dosis (30-60 mg/kg) eller som gentagen lavere dosis (15-20 mg/kg), idet en enkeltstående lav dosering ikke har dokumenteret effekt (227). Der foreligger ingen toksikologiske data vedrørende vedligehold med højdosis rektal paracetamol, som dermed ikke kan anbefales.

- B*** Rektal paracetamol medfører ved høj enkeltdosis (30-60 mg/kg) eller gentagen lav/almindelig (15-20 mg/kg) dosering forbedret smertepalliation eller et reduceret opioidforbrug (Ia).

✓ Vedligehold med højdosis rektal paracetamol kan ikke anbefales pga. manglende toksicitetsdata.

6.3.2 NSAID

Non-steroidale anti-inflammatoriske præparater (NSAID) er vidt udbredte i behandling af postoperative smerter. I systematiske oversigter har man vist, at NSAID giver postoperativ smertepalliation og/eller et 20-40% reduceret opioidforbrug ved en bred gruppe af kirurgiske indgreb, som inkluderer gynækologisk kirurgi og hysterektomi (230-234). Der er ikke relevante forskelle i analgetisk effekt mellem forskellige typer NSAID.

Kvantitativ analyse på enkeltdosisadministration viser, at NNT er 2-3 for mindst 50% smertelindring (230, 231, 233), hvilket er af samme størrelsesorden som for 10 mg morfin i.m. (235). Dette tal er primært opnået fra data vedrørende mindre kirurgiske indgreb, og det er uklart, om tallet kan ekstrapoleres til patienter, som

gennemgår hysterektomi. Der er ikke evidens for, at administrationsformen (peroral, intravenøs, intramuskulær) spiller en rolle for den analgetiske effekt (236).

A NSAID har, uanset præparat, god analgetisk effekt og medfører reduceret opioidforbrug ved hysterektomi (Ia).

A Der er ikke forskel i administrationsform (peroral, intravenøs, intramuskulær) hvad angår maksimal analgetisk effekt (Ia).

Bivirkninger ved NSAID

Ved behandling med NSAID skal potentialet for specielt renale, hæmatologiske og gastrointestinale bivirkninger tages i betragtning. Her skal specielt blødning kommenteres. NSAID har via indvirkning på trombocytternes aggregationsevne potentiale til at bevirke øget blødning fra operationsstedet. Der er så få data fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser vedrørende blødning i forbindelse med gynækologisk laparotomi med og uden brug af NSAID, at valide konklusioner ikke kan udledes (234, 237-244).

Ved sammenligning af ketorolac, diclofenac og ketoprofen fandtes ingen forskel i incidens eller bivirkningsprofil mellem præparaterne (245). Da der ikke var en placebogruppe inkluderet, kunne konklusioner vedrørende blødningsrisici forårsaget af NSAID per se ikke udledes.

I et kohortestudie af over 7.000 kirurgiske patienter, som fik parenteral ketorolac versus opioider, fandtes ikke øget risiko for blødning fra operationsstedet efter en bred gruppe af kirurgiske indgreb. Til gengæld fandtes en lille øget risiko, svarende til NNH på ca. 250 for gastrointestinal blødning hos patienter, som fik ketorolac. Risikofaktorer for alvorlig gastrointestinal blødning syntes at være høj alder, høj dosering og behandling i mere end fem dage. Subgruppeanalyse af patienter, som gennemgik hysterektomi, er ikke foretaget (246).

Blødningsrisiko forårsaget af NSAID i forbindelse med tonsillektomi på både børn og voksne er nylig undersøgt i et systematisk review (247). Blødnings parametre er opgjort som intraoperativt blodtab, postoperativ blødning, genindlæggelse og reoperation på grund af blødning. Kun reoperation pga blødning var signifikant hyppigere ved behandling med NSAID med NNT 60.

C* Der er ikke dokumentation for, at NSAID medfører øget risiko for betydende blødning fra operationsstedet ved hysterektomi, men data er mangelfulde (IIb).

C* Ketorolac bør anvendes i mindste effektive dosis (ca. 15 mg), i den korteste tidsperiode og med forsigtighed hos ældre for at undgå gastrointestinal blødning (IIb).

A Der er ingen forskel i incidens eller profilen af bivirkninger mellem ketorolac, diclofenac eller ketoprofen ved korttidsbehandling af postoperative smerter (Ib).

Kombinationen NSAID og tromboseprofylakse med fx lavmolekylære hepariner (LMWH) har været under mistanke for at kunne bevirke en øget blødningsrisiko. Data fra et stort multicenterstudie (RCT) viste, at behandling med LMWH og NSAID gav en tre gange øget risiko for sårblødning, svarende til NNH på 86 (184). Fra de nævnte data kan ikke udledes, om den øgede blødningsrisiko skyldtes kombinationen LMWH og NSAID eller LMWH i sig selv. Mindre randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af behandling med LMWH±NSAID ved hoftealloplastik har ikke kunnet dokumentere en øget blødningsrisiko ved NSAID-behandling (248-250). Der foreligger ingen data specifikt for hysterektomipatienter.

6.3.3 COX-2-hæmmere

Specifikke COX-2-hæmmere har åbnet muligheden for færre gastrointestinale- og hæmostatiske bivirkninger, mens forholdene omkring renale bivirkninger er uafklarede (251). Den analgetiske effekt af COX-2-hæmmere kan sidestilles med effekten af konventionelle NSAID ved postoperative smertetilstande (252). Kun relativt få data vedrørende den potentielle reduktion af bivirkninger omhandler hysterektomerede patienter (253).

I undersøgelsen påvistes signifikant mindre peroperativ blødning (ca 100 ml) hos de patienter der fik COX-2-hæmmer versus NSAID, hvorvidt dette øger morbiditeten/rekonvalecensperioden efter hysterektomi er uvist.

COX-2-hæmmere forårsager en øget risiko for tromboemboliske tilfælde efter langtidsbehandling (254, 255).

Denne effekt er også tilstede efter ca. 2 ugers postoperativ smertebehandling (256). Det er uvist om få dages behandling med COX-2-hæmmere øger risikoen for tromboembolier hos raske kvinder.

A Den postoperative analgetiske effekt af COX-2-hæmmere kan sidestilles med effekten af konventionelle NSAID (Ia).

✓ Det er uvist om COX-2-hæmmere øger risikoen for tromboemboliske komplikationer efter ultrakort behandling (2 døgn).

6.3.4 Kombineret NSAID og paracetamol

Systematiske oversigter viser, at tillæg af NSAID til en basisbehandling med paracetamol i seks af ni undersøgelser medfører forbedret smertepalliation og/eller reduceret opioidforbrug, mens der ikke foreligger data om bivirkningspotentialer (227, 257).

A NSAID i kombination med paracetamol giver bedre smertepalliation end paracetamol alene (Ia).

6.3.5 Systemiske opioider

En meta-analyse (235) viser, at NNT for mindst 50% smertelindring med 10 mg i.m. morfin er ca. 3.

A Intramuskulær morfin 10 mg giver klinisk relevant postoperativ smertelindring (Ia).

6.3.6 Gabapentin

Gabapentin blev introduceret som antiepileptikum og efterfølgende vist at have antihyperalgetiske og antiallodyniske egenskaber og effektiv i behandlingen af neuropatiske smerter (258-260). I de senere år har flere undersøgelser vist, at gabapentin også kan være relevante i behandlingen af postoperative smerter. Effekten på postoperative smerter ved behandling med gabapentin er undersøgt i et systematisk review (261) af 7 randomiserede studier, heraf var 3 af studierne på hysterektomerede patienter. Gabapentin reducerede signifikant det postoperative analgetika-forbrug i 6 af studierne, heraf var 3 af studierne på hysterektomerede patienter. Postoperative smerter var signifikant reduceret i 4 af 7 studier, men i 2 af studierne, begge på hysterektomerede patienter, var de postoperative smerter ikke reduceret i forhold til placebo. Efterfølgende er der i en enkelt klinisk randomiseret undersøgelse (262) vist at gabapentin reducerer såvel smerter som opioidforbrug efter hysterektomi.

✓ Gabapentin har lovende potentiale i den fremtidige postoperative smertebehandling, men pga. manglende data vedr. dosering, administrationsmåde og bivirkningsprofil kan gabapentin endnu ikke anbefales som rutinebehandling til hysterektomi.

6.3.7 Epidural analgesi

Der foreligger en omfattende mængde litteratur vedrørende effekten af kontinuerlig epidural lokalanæstesi på postoperative smerter, men den er vanskelig at sammenfatte pga. forskelle i studiedesign. Desuden er de fleste studier foretaget på abdominalkirurgiske patienter, og der foreligger kun få undersøgelser vedrørende abdominal hysterektomi, subsidiært gynækologisk laparotomi. Endelig er den epidurale smertebehandling i de fleste tilfælde sammenlignet med et rent systemisk opioidregimen uden kombination med NSAID/paracetamol.

Randomiserede studier (263-271) og en systematisk oversigt (272) viser, at postoperativ kontinuerlig epiduralinfusion med lokalanæstesi eller kombineret epidural lokalanæstesi og opioid giver en bedre smertelindring end et rent systemisk opioidregimen efter såvel abdominale gastrokirurgiske som gynækologiske indgreb.

Ydermere viser resultater fra en meta-analyse (272) samt yderligere randomiserede undersøgelser (273-275), at en bred vifte af doser og regimer af kombineret kontinuerlig epidural lokalanæstesi og opioid giver en bedre postoperativ smertebehandling end epidural lokalanæstesi alene (272). Et nyere randomiseret studie viser dog, at man med en øget dosering af epidural lokalanæstesi sammen med p.n. ketorolac og morfin opnår samme smertelindring og frekvens af PONV som med kombineret epidural lokalanæstesi/morfin og p.n. ketorolac i.v. (276) efter radikal hysterektomi og lymfadenektomi.

A Regimer med epidural lokalanæstesi med eller uden opioid giver bedre smertepalliation end et rent systemisk opioid regimen efter såvel abdominal kirurgi som hysterektomi (Ia, Ib).

- A** Kontinuerlig kombineret epidural lokal anæstesi og opioid giver bedre smertepalliation end epidural lokal anæstesi alene (Ia, Ib).

Epidural analgesi med lokalanæstesi er i en meta-analyse vist at reducere graden af postoperativ gastrointestinal paralyse sammenlignet med rene opioidregimener, mens den gastrointestinale effekt af kombineret epidural opioid og lokalanæstesi er uafklaret (272).

- A** Epidural analgesi med lokal anæstesi kan reducere postoperativ gastrointestinal paralyse sammenlignet med rene systemiske opioidregimener (Ia).

Nyere data antyder, at man ved at anvende et multimodalt systemisk regimen frem for ren systemisk opioid, udviser forskellen til epidural analgesi. Resultaterne fra ét mindre randomiseret (277) samt ét ikke-randomiseret studie (114) viser, at epidural lokal anæstesi sammen med paracetamol, NSAID og p.n. systemisk morfin giver bedre smertepalliation umiddelbart postoperativt end kombineret paracetamol, NSAID og p.n. systemisk morfin (og altså uden epidural analgesi), men at denne forskel ikke rækker ud over operationsdøgnet. Der er ingen forskel mellem disse regimer mht. tarmfunktion og forskellige rekonvalescensparametre (114, 276). Indikationen for epidural analgesi ved abdominal hysterektomi er derfor usikker.

- B*** Multimodal analgesi med paracetamol, NSAID og epidural lokal anæstesi giver bedre smertepalliation umiddelbart efter operation end paracetamol, NSAID og p.n. morfin, men denne forskel rækker ikke ud over operationsdøgnet (Ib).

6.3.8 Andre teknikker

Præoperativ analgesi (preemptive analgesia)

Eksperimentelle studier har antydnet, at forebyggelse af smerte ved prætraumatisk administration af analgetika kan hindre eller reducere den centrale neuronale hyperexcitabilitet udløst ved det kirurgiske traume, mens en identisk behandling initieret efter det kirurgiske traume kun har ringe eller ingen effekt på de centrale forandringer (278, 279).

I systematiske oversigter er det imidlertid ikke konsistent vist, at tidspunktet for indgift af analgetika er relevant for det postoperative smerteforløb (262, 280, 281). Der kan dog være andre potentielle fordelagtige effekter af prætraumatisk analgesi. Eksempelvis kan peroperativ epidural blokade eventuelt medføre modifikation af det kirurgiske stressrespons, reducere blodtabet og stabilisere den peroperative hæmodynamik (282).

- A** Præincisionel administration af analgetika giver ikke et forbedret postoperativ smerteforløb (Ia).

Incisional infiltration med lokal anæstetikum

Sårinfiltration med lokal anæstetikum er ofte benyttet ved visse typer mindre kirurgi, dels som anæstesimetode og dels mhp. postoperativ smertepalliation. Trods betydende litteratur er der kun i enkelte tilfælde vist analgetisk effekt ved infiltration af cikatricen med lokal anæstetikum i forbindelse med abdominal hysterektomi, og den kliniske relevans heraf synes usikker (283-289). Portinfiltration med lokal anæstetikum er vist at have en umiddelbar analgetisk effekt efter laparoskopisk kolecystektomi (290-298) Imidlertid foreligger ingen data som belyser relevansen af port-infiltration i forbindelse med LAVH.

- A** Infiltration af cikatricen med lokal anæstetikum har ikke klinisk relevant effekt på postoperative smerter ved abdominal hysterektomi (Ia).

- ✓ Det er uvist om portinfiltration med lokal anæstetikum reducerer de umiddelbare postoperative smerter ved LAVH.

6.3.9 Multimodal analgesi

Multimodal smertebehandling er kombination af flere analgetika eller teknikker, hvorved der opnås additiv eller synergistisk virkning. Herved åbnes mulighed for en forbedret analgetisk effekt med reducerede doser og færre bivirkninger ved stærke postoperative smerter samt herigennem bedret mulighed for næringsindtag og mobilisering.

Der er talrige studier om effektiviteten af multimodal analgesi, men da der er anvendt lige så talrige kombinationer af teknikker og forskellige analgetika samt forskellige måleparametre, kan der kun i begrænset omfang

udledes rekommandationer. For så vidt angår hysterektomerede patienter, foreligger der dog anvendelige regimer, som faciliterer postoperativ smertepalliation og rekonvalescens efter hysterektomi (114, 276, 277).

- A Multimodal analgesi medfører bedre smertelindring med samtidig reduktion i hyppigheden af visse bivirkninger (Ib).

6.4 Medikamentel behandling af PONV

PONV er en af de hyppigste bivirkninger forbundet med hysterektomi, ofte svarende til en frekvens på 50-60%. Den egentlige indvirkning på postoperativ morbiditet er beskeden, men forårsager stort ubehag hos patienterne og interfererer med rekonvalescens. Årsagerne til PONV er multifaktorielle, og en række faktorer kan virke forstærkende (299-302).

6.4.1 Forebyggende medikamentel behandling af PONV

Metoclopramid

Metoclopramid har været udbredt anvendt som forebyggelse og behandling af PONV. Imidlertid dokumenterer resultater fra en stor meta-analyse, at metoclopramid (10 mg i.v.) ikke har forebyggende effekt på PONV (303). Det er dog usikkert, om dette kan skyldes, at nævnte dosis er for lille.

- A Metoclopramid har ingen klinisk relevant forebyggende effekt på PONV (Ia).

Droperidol

I to store meta-analyser (304, 305) er der vist forebyggende effekt af droperidol (NNT 5). Effekten synes kortvarig og mest udtalt for kvalme i de første seks postoperative timer, mens den er mindre for opkastning. Data antyder, at en dosis under ca. 1 mg er effektiv, og der synes ikke at være yderligere effekt med større doser (305). Effekten er størst ved administration ved afslutningen frem for ved starten af operation. Den væsentligste bivirkning er sedation (NNH 7 med 2.5 mg i.v.).

- A Droperidol indgivet ved afslutning af operation har en forebyggende, men kortvarig effekt på PONV (Ia).

5-HT₃-antagonister

5-HT₃-antagonister udgør en gruppe medikamenter (ondansetron, dolasetron, granisetron og tropisetron), som synes uden væsentlig forskel i effekt (306). Det følgende er derfor baseret på data fra ondansetron, som er mest velundersøgt. Resultater fra en række store meta-analyser dokumenterer, at ondansetron kan forebygge PONV (307-309). Den forebyggende effekt synes bedre for opkastning end kvalme, svarende til NNT på 4-7 ved brug af en dosis på 4 mg i.v. Der er ingen sikker forskel i effekt mellem 4 mg og 8 mg i.v. Den bedste effekt fandtes i studier med høj incidens af PONV, hvilket falder i tråd med incidenser beskrevet efter hysterektomi. Der fandtes derimod ikke evidens for en bedre effekt af ondansetron hos patienter med PONV-anamnese (310).

- A Ondansetron har forebyggende effekt på PONV, især opkastning. Der er ingen forskel på 4 eller 8 mg i.v. (Ia).

Dexamethason

I en mindre meta-analyse er det vist, at dexamethason kan forebygge PONV (311). Bedst effekt ses på sen (>6 timer postoperativt) kvalme (NNT ca. 4-5), mens effekten på såvel tidlig som sen opkastning er mindre udtalt. Der er tillige en vis dokumentation for, at kombination af dexamethason med 5-HT₃-antagonister medfører yderligere reduktion af PONV i forhold til 5-HT₃-antagonister alene (311).

Studierne er gennemført på et begrænset antal selekterede patienter uden kontraindikation for dexamethason, hvorfor data ikke tillader sikre udsagn vedrørende bivirkninger til behandlingen.

- A Dexamethason har forebyggende effekt på specielt sen PONV (Ia).
- A Dexamethason kombineret med 5-HT₃-antagonister giver yderligere forebyggelse af PONV (Ia).
- A Risikoen for bivirkninger af dexamethason er uafklaret (Ia).

Forebyggende multimodal behandling af PONV

I en stor randomiseret multicenter undersøgelse er det vist at patienter med høj risiko for PONV har størst effekt af forebyggende antiemetisk behandling og at effekten øges ved kombination af flere antiemetika (312). Risiko for PONV er kendt at variere med arten af kirurgi, men i undersøgelsen var kun hysterektomi en signifikant risikofaktor. Ved en risiko for PONV på 60% er risikoreduktionen ved kombination med to antiemetika på 27, svarende til NNT 4, ved kombination med tre antiemetika opnås risikoreduktion på 36, svarende til NNT 3.

- A** Multimodal med 5-HT₃ antagonister, dexametason og DHB reducerer hyppigheden af PONV ved hysterektomi (Ib).

6.4.2 Medikamentel behandling af etableret PONV

5-HT₃-antagonister

5-HT₃-antagonister er relativt effektive ved behandling af etableret PONV (306, 307). Igen er effekten bedre på opkastning end på kvalme. Den absolutte risikoreduktion for yderligere opkastning inden for 24 timer er ca. 20-30% ved behandling med 1 mg ondansetron i.v. (NNT ca. 4) sammenlignet med placebo. Der ikke yderligere effekt ved stigende dosis. Det må derfor antages, at behandling af etableret PONV mest rationelt bør starte med fx denne dosis ondansetron (1 mg i.v.), som eventuelt gentages.

- A** 1 mg ondansetron i.v. til etableret PONV reducerer yderligere opkastning inden for 24 timer (Ia).

Andre antiemetika

Der foreligger ikke tilstrækkelige data, som tillader anbefalinger vedrørende behandling med metoclopramid, droperidol eller andre antiemetika af etableret PONV.

6.4.3 Konklusion

Ud fra nyere data kan forebyggende behandling af PONV til patienter med høj risiko for PONV, som hysterektomrede patienter, anvendes (312). Kun for ondansetron er der tilstrækkeligt med data til anbefalinger vedrørende behandling af etableret PONV (301, 302).

7 Plejeperspektiv og patienttilfredshed

7.1 Generelt

I patientforløbet ved hysterektomi er sygeplejen en integreret del af den tværfaglige ydelse, hvis overordnede mål er et forløb og resultat af høj kvalitet og sigter mod forebyggelse af komplikationer samt genopretning af patientens habituelle tilstand (313).

7.1.1 Det multimodale regime

Enhver større operation følges af risiko for smerte, kvalme, opkastning, stressinduceret organdysfunktion, komplikationer til operation og immobilisering, træthed samt forlænget rekonvalescens. Det multimodale regime har som formål at mindske og imødegå disse u hensigtsmæssige følger af kirurgi med henblik på kortest mulig rekonvalescens for patienten. Hovedkomponenterne i det multimodale regime består af intensiveret præoperativ information, standardiseret anæstesi, standardiseret operationsteknik, standardiseret smertebehandling, tidlig oral ernæring og tidlig mobilisering (314). I forhold til hysterektomi på benign indikation er operationsteknikken dog ikke standardiseret. Standardiserede plejeplaner, med daglige mål og handlinger for patienterne, er en vigtig del af det multimodale regime (315). Delkomponenterne i det multimodale regime (ernæring, mobilisering, indlæggelsestid og rekonvalescens) vil blive behandlet i det følgende.

D* Det anbefales at anvende principperne i det multimodale regime for at patienterne opnår tidligere mobilisering, tarmfunktion, kortere indlæggelse og rekonvalescensbehov (III).

7.2 Mobilisering og tarmfunktion

Betydningen af postoperativ mobilisering for trombedannelse og tarmfunktion hos patienter hysterektomeret på benign indikation er kun sparsomt belyst. Ligeledes mangler der specifikke undersøgelser af sammenhængen mellem blødning og tidlig mobilisering hos hysterektomerede patienter. Sammenhængen mellem mobilisering og tidligere normalisering af tarmfunktionen er undersøgt hos tarmkirurgiske patienter og raske forsøgspersoner. Her fandtes ingen sammenhæng mellem mobilisering og tarmfunktion (316, 317).

Betydning af præ- og postoperativ anvendelse af laxantia ved hysterektomi er dårligt belyst. Hovedbegrundelsen indenfor gynækologien for at anvende præoperativ tarmudrensning med fosfatklyx har været at det skabte bedre plads- og oversigtsforhold ved operationen. Der er imidlertid ingen studier der har belyst denne problemstilling. Arbejdsgruppen har med telefoninterview af alle landets 32 gynækologiske afdelinger i 2002 forespurgt, hvordan patienter udrenses og tarmstimuleres. Tyve afdelinger anvendte standardudrensning præoperativt, heraf anvendte 15 afdelinger fosfatklyx (120 ml) dagen før operationen. Størsteparten af afdelingerne anvendte en eller anden form for laxantia i efterforløbet. Således havde 13 afdelinger en standard for laxantiabehandling, mens 14 afdelinger gav laxantia efter behov. Det mest brugte laxantia var magnesia i forskellige regimer. De sidste år har trenden været at flere og flere afdelinger undlader rutinemæssig præoperativ tarmudrensning. I stedet optages der afføringsanemese ved indlæggelsen og hvis patienten har obstipationsproblemer gives fortsat fosfatklyx præoperativt.

✓ Rutinemæssig præoperativ tarmudrensning med fosfatklyx kan undlades.

✓ Magnesia kan gives i det postoperative forløb.

I det multimodale regime anvendes postoperativ laxantia rutinemæssigt, ligesom systematisk mobilisering allerede få timer efter operationen er en del af regimet. Herved opnås tidligere tarmfunktion sammenlignet med traditionelle forløb (114, 314, 318, 319). Det er uvist hvilke dele af regimet, som er medvirkende til tidligere tarmfunktion.

D* Det multimodale regime, synes at være ledsaget af tidligere mavetarmfunktion end traditionelle forløb (III).

7.3 Ernæring

Betydningen af postoperativ peroral ernæring er i flere studier belyst i relation til indlæggelsestid og komplikationer såsom ileus, opkastning og sårproblemer. Den tidlige ernæring blev givet som flydende kost fra første postoperative dag, hurtigt stigende til fuldkost. Blandt patienter hysterektomeret på benign og malign indikation fandtes signifikant kortere indlæggelse ved tidlig peroral fødeindtagelse, og dette medførte ikke flere komplikationer (320-322).

I det multimodale regime tillades der fuldkost allerede på operationsdagen, hvilket ikke giver anledning til komplikationer (114, 318, 319, 323).

D* Patienter bør tilbydes fuldkost allerede på operationsdagen (III).

7.4 Indlæggelsestid

I en prospektiv undersøgelse inkluderende 100 patienter fandtes indlæggelsestiden efter colonresektion at være reduceret fra 7-12 dage til 2 dage efter indførelse af det multimodale regime. Dette resulterede i færre medicinske komplikationer, mens risikoen for blødning og anastomoselækage ikke var forøget (323).

Efter hysterektomi er indlæggelsestiden gennem årene gradvist afkortet og er i dag median 2 dage på landsplan (6). I et prospektivt studie af 32 hysterektomerede patienter fandtes indlæggelsestiden efter såvel laparoskopisk som abdominalt indgreb yderligere reduceret til 1-2 dage med indførelse af det multimodale regimen (319). Der foreligger ingen randomiserede studier af denne problemstilling.

D* Det multimodale regime reducerer formentlig indlæggelsestiden (III).

7.5 Rekonvalescens

I et observationsstudie med 1.205 patienter rapporterede 64% af patienterne betydelig træthed præoperativt og seks måneder postoperativt var denne reduceret til 24% (324). Postoperativ træthed er beskrevet i flere observationsstudier, og i en undersøgelse af 300 hysterektomerede er det vist, at 74% oplevede moderat til svær træthed i de første uger efter operationen, mens 29% oplevede moderat træthed i op til 12 uger efter operationen. Trætheden havde den mest markante effekt på patientens daglige aktiviteter og varede længere end smerterne. Patienterne manglede information præoperativt om denne postoperative træthed (325). I det multimodale regime formodes træthedsfølelsen reduceret, idet patienterne hurtigere genoptager deres daglige aktiviteter og arbejde end i konventionelle forløb (314, 319, 323, 326).

D* Det anbefales at informere præoperativt om den postoperative træthed (III).

En undersøgelse af gynækologers og praktiserende lægers anbefalinger om rekreation efter hysterektomi har vist anbefaling af sygemelding varierende fra én til otte uger (327, 328). Ligeledes fandtes stor variation i anbefaling vedrørende løfteforbud, som varierede fra 15 kg i to uger til 2 kg i 12 uger samt i anbefalet tidspunkt for genoptagelse af samleje (0-12 uger) (327, 328). En dansk spørgeskemaundersøgelse af 313 hysterektomerede patienter har vist, at sygdomsfølelsen efter AH var mediant ni uger, mens den var mediant syv uger efter VH (329). Undersøgelsen definerede dog ikke sygdomsfølelsen og dennes betydning for patienternes aktivitet. I det multimodale regime fik patienterne en sygemelding på 2-3 uger afhængigt af, om deres arbejde var fysisk hårdt (114). En mindre klinisk undersøgelse af sygemeldingen efter hysterektomi i multimodalt regime viste, at patienter med stillesiddende arbejde og et ukompliceret forløb genoptog arbejdet efter 21 dage median og at patienter med komplikationer genoptog arbejdet efter 28 dage median (326). Området er uden entydig evidens, hvorfor en relevant konsensusanbefaling skønnes at være 2-4 ugers sygemelding efter ukompliceret hysterektomi, uanset operationsmetode.

✓ Der foreligger kun få undersøgelser af varigheden af sygemelding efter ukompliceret hysterektomi. Længden bør være individuel, men en klinisk relevant konsensusanbefaling skønnes at være 2-4 ugers sygemelding.

7.6 Kateterregimer

Blærekateter anvendes for at sikre en tom blære peroperativt og for at forebygge urinretention umiddelbart postoperativt, fx ved smertelindring via epiduralkateter. Praksis for anlæggelse og seponering af kateter er forskellig.

En RCT har undersøgt kateterbehandling i det første døgn postoperativt i forhold til fjernelse umiddelbart efter operationen ved både VH og AH. Der blev ikke fundet nogen forskel på frekvensen af UVI eller urinretention mellem grupperne. De patienter som fik fjernet kateteret umiddelbart postoperativt oplevede signifikant færre blæresmerter end de patienter, som havde bibeholdt kateteret i det første døgn (330).

Frekvensen af urinvejsinfektion (UVI) ved anvendelse af kateter á demeure op til 36 timer postoperativt efter AH sammenlignet med engangskaterisation, er undersøgt i et mindre RCT (331). Her fandtes signifikant højere forekomst af UVI, defineret som bakteriuri på mere end 10^5 , hos patienter med kateter á demeure, mens der var signifikant højere forekomst af urinretention hos de engangskateriserede patienter (331). Ved VH er engangskaterisation sammenlignet med kateter á demeure i 24 timer postoperativt, og der fandtes ingen signifikant forskel i antallet af UVI (332).

En diagnostisk test har undersøgt validiteten af tredimensionel blærescanning og vist, at denne med rimelig sikkerhed kan påvise residualurin hos urologiske patienter (333).

Endelig har et RCT belyst betydningen af afvaskning af vagina før eller efter anlæggelse af blærekateter, og man fandt ingen forskel i hyppigheden af urinvejsinfektioner mellem de to regimer (334).

- B*** Blærekateter kan fjernes umiddelbart postoperativt, såfremt der er tæt observation for urinretention (Ib).
- B*** Blærekateter skal fjernes inden for 24 timer postoperativt for at forebygge bakteriuri (Ib).
- C*** Tredimensionel ultralydscanning kan anvendes til at estimere mængden af residualurin (IIb).
- B*** Det har ingen betydning for forebyggelse af urinvejsinfektion, om afvaskning af vagina foretages før eller efter anlæggelse af blærekateter (Ib).

7.7 Information

Betydningen af information til hysterektomipatienter er hovedsagelig belyst i kvalitative studier (335, 336). Vigtigst syntes information om fysiske og psykiske følger efter hysterektomi, herunder information om operationssåret (smerter og udseende) samt postoperativ træthed og restriktioner for daglige aktiviteter (325, 337). I et RCT med 70 patienter, har man undersøgt effekten af sædvanlig præoperativ vejledning kombineret med videovejledning med instruktion i vejtrækning og mobilisering. Blandt de patienter som fik kombineret vejledning rapporteredes færre smerter og øget mobilisering (338).

En systematisk oversigt har vist sammenhæng mellem præoperativ angst og bekymring og øget postoperativ smerteoplevelse og bekymring (339). Præoperativ information synes at reducere postoperativ angst (340). En kvalitativ undersøgelse af patienternes oplevelse af det multimodale regime har vist, at patienterne klarede forløbet fysisk godt, men at de havde et behov for at kunne henvende sig med uafklarede spørgsmål, både før og efter indlæggelsen (341, 342). Et RCT undersøgte effekten af planlagt telefonisk opfølgning 4-6 dage efter udskrivelse til patienter hysterektomeret i det multimodale regime. Studiet fandt ingen signifikant forskel i antallet af patienter med ubesvarede spørgsmål, men samlet ønskede 57% af patienterne telefonisk opfølgning. Der var stor spredning i tidspunktet for behovet og patienterne ønskede derfor selv at kunne henvende sig (326).

- D** Præoperativ information kan formentlig medvirke til at forebygge postoperative smerter og angst (IV).

7.8 Seksualitet

En række psykosociale faktorer synes at spille en rolle for kvinders seksualitet (343). Betydningen af hysterektomi for kvinders seksualitet er belyst i en række studier, hvor typiske outcome er samlejefrekvens, orgasme, libido, partner eller ej, dyspareuni og tørhed i vagina. I en oversigtsartikel fandtes hysterektomi uden betydning for seksualiteten, idet hysterektomi ikke ændrede hverken et godt eller dårlig fungerende seksualliv (344). I en kohorteundersøgelse med 1.200 patienter og to års observationsperiode fandtes signifikante forbedringer af dyspareuni, samlejefrekvens, orgasme og libido efter hysterektomi (345). Flere prospektive observationsstudier hvori der samlet indgår 600 patienter til hhv. TAH, SAH, VH eller LAP viser en generel forbedring af seksualiteten efter seks måneder uanset operationsmetoden (346, 347). Livmoderhalsens betydningen for seksualiteten er belyst i flere RCT, hvor TAH er sammenlignet med SAH. Der fandtes ingen forskel i orgasme- og samlejefrekvens mellem grupperne, mens der i begge grupper fandtes signifikant øgning i samlejefrekvens og reduktion af dyb dyspareuni efter hysterektomi (37, 348, 349).

Effekten af hysterektomi og hysteroskopisk kirurgi (endometriresektion og laserablation) for seksualiteten er belyst i to RCT, hvor i alt 289 kvinder indgik. Kirurgi som sådan var uden signifikant betydning for seksualiteten, ligesom der ikke fandtes forskel mellem de to typer indgreb (350, 351).

B* Seksualiteten synes upåvirket eller forbedret efter af hysterektomi (Ib,III).

B* Der er ingen forskel i påvirkningen af seksualiteten ved hysterektomi sammenlignet med laserablation eller endometriresektion (Ib).

A Der er ingen forskel i påvirkningen af seksualiteten ved TAH og SAH (Ib).

7.9 Patienttilfredshed

Livskvalitet efter hysterektomi målt ved SF36 spørgeskemaer er vurderet i flere undersøgelser og findes generelt forbedret (20, 39, 40, 352). To RCT har undersøgt livskvaliteten efter hhv. TAH og SAH og fandt ingen forskel (39, 40).

Patienters tilfredshed med hysterektomi, pleje/behandling, information, mave/tarmgener, vandladningsgener, seksuel aktivitet og træthed er undersøgt i en række observationsstudier, der baserer sig på pro- og retrospektive spørgeskemaundersøgelser.

I en prospektiv kohorteundersøgelse inkluderende 1.299 hysterektomerede patienter foretog man interview præoperativt samt tre, seks, 12, 18 og 24 måneder postoperativt (28, 353). Firetyve måneder efter indgrebet vurderede 96% af patienterne, at deres præoperative problemer og symptomer var fuldstændig forsvundet, 93,7% fandt resultatet af operationen som forventet eller bedre, 81,6% fandt deres helbredstilstand bedret og 93,1% mente sig fuldstændigt restituerede. Genindlæggelse og manglende effekt på de præoperative symptomer fandtes signifikant i sammenhæng med utilfredshed med hysterektomi. Præoperativ depression eller anden psykisk sygdom var også associeret med øget risiko for utilfredshed samt dårligt selv vurderet helbredstilstand i forhold til før hysterektomien (28, 353). Andre undersøgelser har tilsvarende vist signifikant færre patienter med underlivssmerter, rygsmerter, dyspareuni, oppustethed, symptomer fra urinvejen og mave-tarm-systemet, træthed, depression, angst samt seksualproblemer ét år efter hysterektomi sammenlignet med præoperativt (20, 354). Specielt er hysterektomerede patienter tilfredse med at være fri for smerter og blødning (355, 356).

Et prospektivt studie af 187 kvinder, som fik foretaget urodynamisk undersøgelse præoperativt og 6 måneder postoperativt, samt udfyldte et spørgeskema, viste at operationstypen ikke havde indflydelse på hverken de urologiske eller seksuelle funktioner (347).

Hysterektomerede patienter over 60 år har hyppigere urininkontinens end ikke-hysterektomerede patienter på samme alder (357, 358). I prospektive undersøgelser før og op til to år efter hysterektomi er der dog ikke vist øget forekomst af inkontinens efter hysterektomi (20, 347, 359), men der findes ingen prospektive studier med lang opfølgning. I en RCT sammenlignes TAH med SAH og her findes signifikant færre urininkontinensgener efter TAH med lang opfølgning. I en RCT sammenlignes TAH med SAH og her findes signifikant færre urininkontinensgener efter TAH med *et års* opfølgning. Hos nogle forsvandt de præoperative gener, og

færre fik nye inkontinensgener. Man ved derfor ikke med sikkerhed, om den øgede prævalens af inkontinens blandt hysterektomerede patienter kan tilskrives det operative indgreb eller disponerende faktorer, ud over et års opfølgning (29).

Patienternes tilfredshed med hysterektomi synes uafhængig af operationsmetoden. Dog er der fundet større tilfredshed på kort sigt (efter seks uger og fire måneder) efter LH end efter TAH, men forskellen var udlignet et år postoperativt (75). Ingen forskelle blev fundet mellem VH og LH. Tilsvarende er der i et prospektivt observationelt studie inkluderende 687 kvinder ikke fundet forskel i subjektiv tilfredshed efter de tre operationsmetoder (83).

B* Ophør af gener, der medførte hysterektomi, øger generelt livskvaliteten (Ib, III).

C* Hysterektomerede er overvejende tilfredse med operationen, især med frihed for smerter og blødning (IIb, III).

A Der er ingen forskel i patienttilfredshed efter LH, VH og TAH (Ib).

8 Sundhedsøkonomiske overvejelser

8.1 Generelt om sundhedsøkonomiske overvejelser

Sundhedsøkonomiske overvejelser er relevante ved enhver form for sammenligning af sundhedsydelser, herunder også forskellige behandlingsalternativer for specifikke diagnoser. Formålet med sundhedsøkonomiske overvejelser er at bibringe den effektmæssige sammenligning en yderligere dimension i form af det relative ressourceforbrug ved de alternative sundhedsydelser. Herigennem kan man vurdere den relative fordelagtighed ved de forskellige behandlingsalternativer og på den baggrund foretage et valg.

I dette referenceprogram har formålet været at vurdere de relative omkostninger og fordele ved tre alternative metoder til hysterektomi, hvor omkostninger refererer til hysterektomiformernes ulemper, og benefits refererer til fordelene.

Datagrundlaget for de sundhedsøkonomiske overvejelser udgøres af den eksisterende empiriske sundhedsøkonomiske litteratur. Der foreligger ikke danske sundhedsøkonomiske analyser inden for hysterektomiområdet. Derfor vil de sundhedsøkonomiske overvejelser ikke direkte kunne overføres til danske forhold. I valget af empiriske økonomiske analyser er der foretaget følgende rangorden på grundlag af de enkelte landes indretning af eget sundhedssystem og dermed grad af sammenlignelighed med det danske sundhedsvæsen: skandinaviske lande, andre europæiske lande og endelig oversøiske lande med overvejende offentligt finansierede og/eller organiserede sundhedssystemer (Canada).

8.2 Direkte omkostninger

De direkte omkostninger til hysterektomi omfatter principielt samtlige omkostninger til forebyggelse, diagnosticering og behandling opgjort separat for hver hysterektomiform. Følgende tabel viser i oversigtsform resultaterne fra de empiriske økonomiske analyser af direkte omkostninger ved hysterektomi, men der gøres opmærksom på, at ikke alle forfattere anvender den fuldstændige definition af direkte omkostninger.

TABEL 8.2

Direkte omkostninger ved hysterektomi graderet efter sammenlignelighed med det danske sundhedsvæsen

Forfatter	År	Land	Hysterektomityper	Direkte omkostninger
Ellström <i>et al.</i>	1998	Sverige	TAH	18.759
			TLH	19.079
Sculpher <i>et al.</i>	2004	UK	LH (V)	18.024
			VH (V)	13.654
			LH (A)	18.591
			AH (A)	16.564
Lumsden <i>et al.</i>	2000	Skotland	TAH	21.299
			LAVH	28.964/20.329 ^a
Chapron <i>et al.</i>	2000	Frankrig	TAH	57.646
			TLH	55.156
Schneider <i>et al.</i>	1997	Tyskland	AH	27.061
			LAVH	21.543
Al-Fozan <i>et al.</i>	2002	Canada	TA	9.264
			VH	7.261
Cohen & Young	1998	Canada	VH	7.789/8.493 ^b
			TAH	8.291/10.809 ^b
			LAVH	10.664/11.696 ^b

Alle Beløb er omregnet til danske kroner.

a) Første beløb: omkostning ved brug af engangsudstyr. Andet beløb: genanvendeligt udstyr.

b) Første beløb: omkostninger for almindelige hospitaler. Andet beløb: for universitetshospitaler.

Det mest relevante studie er en svensk randomiseret omkostnings-konsekvensanalyse inkluderende 71 TLH-patienter og 73 TAH-patienter. Resultaterne viser hurtigere forbedring i helbredsstatus efter operation for TLH-patienter men ingen signifikante forskelle heri efter 12 uger. Omkostningsberegningerne fra indlæggelsesdagen og 12 uger frem viser en difference på 320 kr. svarende til 1,7% i TAH's favør, når man sammenlign

ner de direkte omkostninger ved TAH og TLH (112). I disse beregninger indgår omkostninger til operation, til ekstra udstyr herunder, til service fra andre hospitalsafdelinger, til pleje under indlæggelsen samt hospitalsomkostninger i forbindelse med ambulante besøg i de første 12 uger efter indlæggelsen. Forskellen i direkte omkostninger har sin primære årsag i længere operationstid og kortere indlæggelsestid for TLH end for TAH (112). Et nyere studie bestående af to parallelle randomiserede, multicenterstudier i UK og Sydafrika inkluderer 1380 patienter (91, 360). De to sæt sammenligninger er LH (V) versus VH (V) i vaginal-delstudiet og LH (A) versus AH (A) i abdominal-delstudiet. Omkostninger beregnes som direkte behandlingsomkostninger under indlæggelse samt omkostninger til genindlæggelse, ambulante besøg samt praktiserede læge i en et-års periode. Resultaterne viser, at LH implicerer større direkte omkostninger i begge studier, dvs. uanset om der sammenlignes med VH (V) eller med AH (A), om end differencen er størst i førstnævnte sammenligning. Årsagen angives i begge tilfælde at være anvendelse af en-gangs-udstyr under operationen. At differencen mellem de direkte omkostninger er mindre i abdominalstudiet end i vaginalstudiet begrundes i den længere indlæggelsestid for abdominalpatienter. Et skotsk studie af 95 TAH-patienter og 95 LAVH-patienter finder samme tendens med relativt ensartet postoperativt forløb, patienttilfredshed og livskvalitet i det første år efter operationen. Her påvises lavere direkte omkostninger for LAVH-patienter end TAH-patienter, og forskellen er begrundet i gennemsnitligt 35 min længere operationstid ved LAVH end TAH, men gennemsnitligt 1,7 dag kortere indlæggelse efter LAVH sammenlignet med TAH (66). I et fransk studie af 105 TLH-patienter og 30 TAH-patienter vises der ingen signifikante forskelle i direkte hospitalsomkostninger (361). Det skal dog bemærkes, at dette studie er gennemført på en specialafdeling med specialuddannede kirurger og med stor operationsfrekvens (>1.000 laparoskopiske operationer per år), hvilket ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold, og at man har brugt genanvendeligt udstyr til laparoskopi.

I modsætning hertil finder et prospektivt tysk studie af 30 LAVH-patienter og 30 AH-patienter højere direkte omkostninger ved AH end ved LAVH begrundet i kortere indlæggelsestid, men længere operationstid ved LAVH end ved AH (362). Endelig har et canadisk studie sammenlignet de direkte omkostninger ved både TAH, LAVH og VH baseret på omkostningsdata for 1376 patienter og opdelt på to hospitalstyper (363). VH indebærer de færreste direkte enhedsomkostninger per gennemført operation efterfulgt af TAH og LAVH. Samlet set forekommer VH mindst omkostningskrævende, når der vurderes på de direkte behandlingsomkostninger baseret på omkostningsdata for 1376 patienter og. Hvad angår AH og LH er resultaterne af studierne ikke ensartede, men med forsigtighed kan man udlede, at LH antageligvis indebærer størst direkte omkostninger. Et nyere canadisk studie af 340 TAH-patienter og 29 VH-patienter (samt i øvrigt også 91 abdominal myomectomipatienter og 85 *uterine artery embolization*-patienter) viser samme resultat; de samlede direkte omkostninger per VH er lavere end per TAH og er antageligvis begrundet i kortere gennemsnitlig indkæggelsestid for VH-patienter (364).

De talmæssige opgørelser i studierne udviser store forskelle, hvilket tyder på enten reelle store nationale forskelle i direkte omkostninger eller forskelle i opgørelsesmetoderne. Uagtet årsagen er konsekvensen, at man ikke kan generalisere fra de forskellige studier til danske forhold. Det eneste studie, som måske kan overføres direkte på danske forhold, er det svenske, hvori man kun undersøger de direkte omkostninger ved TAH og TLH, og hvor man kun påviser forskelle i direkte omkostninger til disse på under 2%.

8.3 Indirekte omkostninger

De indirekte omkostninger i forbindelse med hysterektomi omfatter samtlige ikke-behandlingsrelaterede omkostninger som følge af en diagnose og efterfølgende behandling, oftest målt ved produktionstab ved fravær på arbejdsmarkedet i rekonvalescensperioden. Denne type omkostninger er sjældent undersøgt for de tre hysterektomiformer.

I undersøgelsen af Ellström er der en forskel på 50,3% i tabt produktionsværdi ved sammenligning af TAH og TLH¹ (112). Dette tal udtrykker en forskel i det samfundsmæssige produktionstab som følge af fravær på arbejdsmarkedet i rekonvalescensperioden indtil 12 uger fra indlæggelsesdagen på 17.082 kr.² for TAH i forhold til 8.494 kr. for TLH. Forskellen udtrykker alene en gennemsnitligt dobbelt så lang sygemeldingsperiode; henholdsvis 36,2 dage for TAH og 18,0 dage for TLH.

1 I beregningerne af produktionstab er der taget højde for den alderskorrigerede erhvervsfrekvens for kvinder.

2 Svenske kroner omregnet til danske kroner, 1995-tal.

Det svenske studie tyder på, at produktionstab ved fravær fra arbejdsmarkedet kan reduceres, måske med op til 50%, såfremt man benytter LH frem for AH. Det skal dog bemærkes, at der ikke foreligger analyser af kvaliteten af rekonvalescensperioden, men man kan formode, at den kortere rekonvalescensperiode bl.a. er begrundet i et generelt bedre rekonvalescensforløb eller, at patienter traditionelt ligger længere efter åben kirurgi.

Fravær fra arbejdsmarkedet er ligeledes målt hos Garry et al. (91), som dog ikke værdisætter fraværet. I dette studie kan ikke påvises forskelle i antal fraværsdage fra arbejdsmarkedet ved sammenligning mellem LH (V) og VH (V), men sammenligningen mellem LH (A) og AH (A) viser en forskel i gennemsnitlige antal fraværsdage på 17 dage i LH (A)'s favør svarende til en reduktion på 18%. Yderligere et studie bekræfter disse tendenser, idet Lenihan et al. (365) viser signifikant hurtigere tilbagevenden til normale aktiviteter og til arbejde for LAVH-patienter i forhold til VH- og TAH-patienter. Endvidere modtog LAVH-patienterne hjælp fra familiemedlemmer efter operationen i færre dage end de andre patienter.

Samlet set viser disse resultater, at LAVH-/LH-patienter sammenlignet med TAH- og VH-patienter oplever en hurtigere rekonvalescensproces og dermed mindre tabt arbejdstid efter operation, men værdisætning heraf er på det foreliggende grundlag ikke mulig.

8.4 Uhåndgribelige omkostninger

Teoretisk set skal de direkte og indirekte omkostninger ved behandlingsalternativer suppleres med udtryk for de uhåndgribelige omkostninger. De uhåndgribelige omkostninger er omkostninger, som påføres patienter og pårørende som følge af smerte, angst etc. i forbindelse med behandling. Denne type omkostning medtages for fuldstændighedens skyld for at tage højde for eventuelle forskelle i procesnytte ved de opstillede behandlingsalternativer, men ingen studier måler disse direkte.

8.5 Samfundsmæssige omkostninger

De samfundsmæssige omkostninger ved hysterektomi udgøres af alle de relevante omkostninger, uanset hvem der tilvejebringer hysterektomierne og uanset hvem omkostninger falder på. De samfundsmæssige omkostninger udgøres af de direkte omkostninger, de indirekte omkostninger samt de uhåndgribelige omkostninger.

Det har ikke været muligt at finde et empirisk studie, hvori man har belyst de samfundsmæssige omkostninger og effekter af AH, VH og LAVH. Det studie, som er mest sammenligneligt med danske forhold set i relation til den sundhedsøkonomiske dimension, er Ellström et al. (112). Studiet er udformet som en omkostningskonsekvensanalyse med et samfundsperspektiv, og man har sammenlignet de kortsigtede, dvs. 12 uger fra indlæggelsesdagen, direkte og indirekte omkostninger ved TLH med TAH på et universitetshospital i Sverige. De totale, kortsigtede omkostninger for TAH udgjorde 35.841 kr.³ sammenlignet med 27.573 kr. for TLH per patient i den første 12-ugers periode efter indlæggelse. Der var således 23,1% færre omkostninger ved TLH i forhold til TAH.

På det foreliggende grundlag er det således ikke muligt at vurdere de samfundsmæssige omkostninger til de tre hysterektomiformer. Den sparsomme evidens antyder, at LAVH er samfundsøkonomisk mere fordelagtig, når der sammenlignes med AH, men dette kun under forudsætning af, at man antager ens *outcome* for de to hysterektomiformer. Der foreligger ingen studier af samfundsøkonomiske omkostninger ved VH.

8.6 Opsamling af sundhedsøkonomiske overvejelser ved AH, VH og LH

Det er ikke muligt at fremkomme med endegyldige konklusioner på baggrund af den foreliggende evidens i litteraturen med hensyn til omkostningsdimensionen ved henholdsvis VH, AH samt LH.

Der har ikke tidligere været publiceret egentlige økonomiske evalueringer af alternative hysterektomi-former, og EVALUATE-studiet fra 2004 er det første (91, 360). Dette multicenter studie er udformet som en cost-effectiveness-analyse, der beregner forskel i gennemsnitsomkostninger og gennemsnits-QALY for de to sam-

3 Svenske kroner omregnet til danske kroner, 1995-tal.

menlignede grupper v.h.j.a. *EQ-5D*. I studiet beregnes *ICER* for de to sammenligninger, hvor *ICER* udtrykker den værdi, man skal tilføje det dominerende hysterektomi-alternativ for at opnå en *QALY*. Sammenligningen mellem LH (V) og VH (V) viser, at gennemsnitsomkostninger for LH (V) er £ 401 højere og gennemsnits-*QALY* er 0,0015 højere end for VH (V), hvilket giver en *ICER* på £ 267.333, svarende til 2.926.468 Dkr. Sammenligningen mellem LH (A) og AH (A) viser, at gennemsnitsomkostningerne for LH (A) er £ 186 højere og gennemsnits-*QALY* er 0,007 højere end for AH (A), hvilket giver en *ICER* på £ 26.571 svarende til 290.870 Dkr. Disse *ICER*-værdier viser at laparoskopisk hysterektomi (LH (V)) i sammenligning med vaginal hysterektomi (VH (V)) kræver næsten 3 mill. kr. for opnåelse af en *QALY*, og laparoskopisk hysterektomi (LH (A)) i sammenligning med abdominal hysterektomi (AH (A)) kræver næsten 300.000 kr. for opnåelse af en *QALY*. Gevinsten ved at udføre laparoskopisk hysterektomi i stedet for hhv. vaginal og abdominal hysterektomi er således relativ lille, og derfor kræves mange ressourcer for at opnå en gevinst på én *QALY*.

Et nyere dansk studie underbygger i øvrigt de relativt lave værdier for livskvalitet, som ses i det britiske multicenterstudie, idet Gimbel et al. i et randomiseret studie viser, at der ikke er forskel TAH- og SAH-patienters livskvalitet 12 måneder post-operativt (29).

Hvis man skal forsøge at estimere sundhedsøkonomiske implikationer inden for hysterektomiområdet i Danmark, kan dette kun gøres i form af partielle økonomiske analyser, der ikke må forveksles med samfundsøkonomiske evalueringer. Årsagen er, at der ikke er gennemført økonomiske evalueringer af de tre hysterektomityper i Danmark, og at de internationale evalueringer ikke umiddelbart kan overføres på danske forhold hvad angår økonomiske implikationer grundet forskelle i sundhedssystemernes indretning, procedurer for diagnostik, behandling og rehabilitering samt lokale omkostningsforhold. Taksterne i den danske DRG-system er heller ikke anvendelige som indikatorer for de økonomiske implikationer af hhv. TAH, VH og LAVH, idet DRG-taksterne udtrykker gennemsnitsomkostninger for samtlige gynækologiske operationer. Det betyder, at taksterne ikke er opdelt på hysterektomityper samt ikke er begrænset til hysterektomi alene.

Som omtalt tidligere kan man måske betragte VH som den mindst omkostningskrævende med hensyn til de direkte behandlingsomkostninger. Dette tyder på, at en mulig omkostningsreduktion måske kan findes ved erstatning af TAH og LAVH med VH. Dette er dog kun under forudsætning af ens indikationskriterier og *outcome* af de tre operationstyper. Omfanget af en mulig reduktion i de direkte omkostninger kan dog ikke estimeres, da spændvidderne i de empiriske studiers estimater er meget vidde og derfor ikke kan antages situationsuafhængig.

Sammenligningen af LAVH og TAH giver ikke entydige resultater med hensyn til de direkte omkostninger. Dog er der indikationer for en mulig omkostningsreduktion ved benyttelse af genanvendeligt udstyr frem for engangsudstyr svarende til gennemsnitligt ca. 8.500 kr. per LAVH (1997/1998). Overført på danske forhold svarer dette til en gennemsnitlig årlig omkostningsreduktion på ca. 2,5 mill. kr. Dog under den forudsætning, at der i dag anvendes engangsudstyr, og at resultaterne fra Skotland kan overføres til Danmark.

Ses der på de indirekte omkostninger, antydes en mulig omkostningsreduktion ved substitution af TAH med LAVH. Det svenske studie viser en forskel på ca. 50% svarende til ca. 8.500 kr. (1995-tal) i gennemsnit per LAVH-patient i forhold til TAH-patienter i reduceret samfundsmæssigt produktionstab som følge af halveret sygefraværperiode postoperativt (112). I hvilket omfang det er muligt at overføre dette resultat på danske forhold afhænger af flere faktorer bl.a. kliniske indikationer, anvendt udstyr, færdigheder etc. i forhold til, om TAH-patienter kan opereres ved hjælp af LAVH-metoden. Det britiske studie (91, 360) bekræfter potentialet for reducerede indirekte omkostninger, men omfanget heraf formodes lavere end beregnet jf. det svenske studie.

Nyere danske data viser relativt store variationer i bl.a. operationstyper mellem forskellige hospitaler (5), og man kan forsøge sig med forskellige estimater. Hvis man antager, at 10% af de nuværende TAH-patienter kan opereres via LAVH, giver det en årlig reduktion i samfundsmæssigt produktionstab på ca. 3,5 mill. kr., og hvis man antager, at 25% af de nuværende TAH-patienter kan opereres via LAVH, giver det en årlig reduktion i samfundsmæssigt produktionstab på ca. 8,6 mio. kr., alene begrundet i patienternes hurtigere tilbagevenden til arbejdsmarkedet. Hvorvidt dette er realistisk, afhænger af en række faktorer, som tidligere nævnt, hvilket der naturligvis skal tages forbehold for.

Slutteligt er det værd at bemærke, at sundhedsøkonomiske overvejelser også kan anlægge et andet perspektiv, nemlig ved kvalitetsudvikling af hysterektomi som helhed. Et dansk studie viser, på grundlag af estimationer

over potentielle udviklinger i kvaliteten af hysterektomibehandling, at der findes et potentiale for omkostningsreduktion, nemlig ved opfyldelse af på forhånd fastsatte kvalitetsmål for hysterektomibehandling i Danmark (366). Studiet er hypotetisk og beregner potentielle ressourcegevinster, hvis udvalgte kvalitetsmål opfyldes for en gruppe af 5000 patienter. Kvalitetsmålene er formuleret som reduktion i komplikationsraten med 1/3 (fra 18% til 6%), halvering af indlæggelsestiden (fra gennemsnitlig fire til to dage) samt halvering af genindlæggelsesfrekvensen (fra 8% til 4%). Studiet beregner en potentiel ressourcebesparelse på 22.535.600 kr. + værdien af undgået produktionstab som følge af fravær fra arbejdsmarkedet, hvis kvalitetsmålene opfyldes. Studiet er et modelleringsstudie baseret på en mængde antagelser og forudsætninger, heriblandt ikke medtagelse af omkostninger til operation og til komplikationer i tilfælde af genindlæggelse, og resultatet skal fortolkes med forsigtighed. Blandt andet bør antagelse og forudsætninger testes og eventuelle merressourceforbrug til kvalitetsforbedering bør inddrages. Studiets resultater kan dog bruges til at illustrere, at der muligvis findes et potentiale for reduktion i omkostninger til hysterektomi i Danmark som helhed.

Ud over de allerede nævnte forbehold er det væsentligt at pege på yderligere fem forbehold, som nødvendigvis må tages i betragtning, når man vurderer de relative omkostninger ved hysterektomi. Det første man skal være opmærksom på er længden af *followup*-perioden, som i størsteparten af studierne må betegnes som kortsigtet, idet rekonvalescensperioden kan være af ganske varierende længde (367). En followupperiode på 12-14 uger må anses for utilstrækkelig, når man ønsker at vurdere de samfundsøkonomiske konsekvenser af hysterektomi.

En anden væsentlig faktor, som i øvrigt også kan influere på rekonvalescensperioden, er forekomsten af komplikationer. Disse er kun inddraget i begrænset omfang i de behandlede studier og slet ikke inddraget i omkostningsbestemmelser, men kan selsagt have stor betydning for omkostningsdimensionen. I sammenhæng hermed kan omfanget af ambulante kontroller og andre henvendelser i rekonvalescensperioden ses som en yderligere faktor, der eksplicit bør undersøges i forbindelse med en samfundsøkonomisk analyse af de tre hysterektomiformer. Forebyggelse og diagnosticering er ej heller medtaget i de empiriske studier, men bør naturligvis også vurderes og værdisættes i en samfundsøkonomisk analyse, ligesom eventuelle løn- og kvalitetsforskelle ved operatører og andet personale i forbindelse med forskellige hysterektomityper samt forskelle i operationsforberedelser m.m.

I en samfundsøkonomisk analyse af tre hysterektomiformer er det også vigtigt at medtage omkostninger, som påfalder andre sektorer, fx primærsektoren eller socialektoren, hvis disse influeres af hysterektomialternativerne. Dette kan eksempelvis være i form af yderligere konsultationer hos praktiserede læge eller yderligere træk på sociale ydelser, fx pga. midlertidig eller permanent behov for hjælpeforanstaltninger; måske pga. komplikationer.

Slutteligt er det værd at bemærke, at der forsat mangler almen viden om patienternes præferencer og værdisætning af de tre hysterektomiformer samt disses konsekvenser for patienter og deres pårørende.

Appendiks 1

Anbefalinger for fremtidig forskning og audit. Områder, hvor studier bør iværksættes

Operationsmetoder

- Hvilken vaginaltopssuspension er bedst?
- Belysning af senfølger efter hysterektomi (descensus, inkontinens m.m.).
- Læringsmetoder i relation til hysterektomi.
- Certificering af operatører til hysterektomi.

Antibiotikaprofylakse

- Hvilket antibiotikaregime bør anvendes ved hysterektomi på benign indikation?

Tromboseprofylakse

- Er det nødvendigt at give antikoagulationsbehandling i forbindelse med hysterektomi på benign indikation?
- Er der øget blødningsrisiko ved behandling med lavmolekylært heparin postoperativt?
- Er støttestrømper nødvendig/tilstrækkelig tromboseprofylakse ved hysterektomi på benign indikation?

Anæstesi og postoperativ smertebehandling

- Hvad er effekten af NSAID på risikoen for blødningskomplikationer?
- Er der forskel på hjerte-kar-påvirkningen af COX-2-hæmmere og andre NSAID ved anvendelse til hysterektomi på benign indikation?
- Hvad er effekten af regionalanæstesi kontra generel anæstesi (propofol) på postoperativ smerte og PONV efter VH?
- Hvad er effekten af et multimodalt behandlingsregimen på PONV?
- Gabapentins rolle ved hysterektomi på benign indikation.

Plejeperspektiv og patienttilfredshed

- Belysning af patienttilfredsheden med det multimodale regimen.
- Hvad er effekten af laxantiabehandling?
- Skal laxantia gives både præ- og postoperativt?
- Hvad er effekten af mobilisering?
- Hvad er behovet for rekonvalescens?

Appendiks 2

Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk som beskrevet detaljeret i SFR's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer«.

Det er tilstræbt at tilvejebringe den bedst mulige sundhedsvidenskabelige dokumentation til besvarelse af de spørgsmål, referenceprogrammet ønsker at afdække. For at minimere enhver form for bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur, er det tilstræbt, at søgningen dækker en vis mængde database-ressourcer. Søgningerne har som minimum dækket:

Cochrane-biblioteket
MEDLINE
Embase
CINAHL

Litteratursøgningerne til opdateringen er foretaget medio 2005 på baggrund af de enkelte søgestrategier fra den oprindelige litteratursøgning medio 2002. Der er i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer, meta-analyser, systematiske oversigtsartikler, randomiserede, klinisk kontrollerede forsøg, ikke-kontrollerede forsøg samt deskriptive studier.

Detaljer vedrørende litteratursøgning og de enkelte søgeord kan fås ved kontakt til Sekretariatet for Referenceprogrammer.

Appendiks 3

Volumen af uterus

Uterus' volumen kan ved hjælp af nedenstående formel estimeres ved ultralyd ud fra en antagelse om, at uterus har form som en ellipse (286). Korrelationen er mindre god ved forekomsten af større myomer eller variation i formen af uterus.

$$\text{Volumen (ml)} = 0,52 \times (L \times AP \times T)$$

L: maksimal længde (cm) (målt fra orificium internum til fundus uteri)

AP: maksimale anterior-posterior diameter (cm)

T: største diameter mellem laterale sidevægge (cm)

TABEL 2

Sammenhæng mellem volumen (ml) og størrelsen af uterus på forskellige tidspunkter i svangerskabet (uger) (286)

Uger	Volumen
6	110
7	160
8	190
9	250
10	300
11	340
12	380
13	450
14	500
15	575
16	680
17	780
18	920
19	1060
20	1240

Vægten af uterus

Der er fundet god korrelation mellem volumen og vægt af uterus ud fra følgende formel (65):

$$\text{Uterin vægt (g)} = 66 + 0,98 \times \text{ultralydsbestemt volumen (ml)}.$$

Ord- og forkortelsesliste

- AH** – Abdominal hysterektomi
Abdominalt – Vedrørende abdomen, dvs. underlivet/bugen
Accelereret forløb – Multimodalt regimen eller optimeret forløb
Adnex – De med uterus sammenhængende indre kvindelige kønsorganer
Analgetisk – Smertestillende
Anæmi – Blodmangel
Anæstesi – Bedøvelse
Arterie – Pulsåre
Arteria uterina – Pulsåren, som varetager blodforsyningen til uterus
Benign – Godartet
Bilateral – På begge sider
Cervix uteri – Livmoderhalsen = collum uteri
Cikatrice – Væv, der fremkommer ved et sårsheling.
CISH – *Classic intrafascial supracervical hysterectomy*. Subtotal hysterektomi, hvor cervikalkanalen udstanses.
Corpus uteri – Hovedparten af livmoderen. Beliggende over livmoderhalsen.
Dyspareuni – Smerter ved samleje
Embolisering – Ikke-operativ metode til aflukning af arterierne til fx fibrom
Endometrie – Slimhinden i livmoderen
Epitel – Karløst cellerigt væv, der beklæder hud og slimhinder
Epiduralanæstesi – Ledningsanæstesi i epiduralrummet, dvs. rummet uden for den hårde hjernehinde, ved injektion af et lokalanæstetikum
Evidens – Vished
Febrialia – Feber
Fibrom – Godartet svulst opbygget af muskel og bindevæv
Hysterektomi – Operativ fjernelse af livmoderen
ICER – Ratioen mellem forskel i omkostninger og forskel i effektivitet ved to alternativer
Incision – Hudsnit
Indikation – Begrundelse for behandling
Inhalation – Indånding
I.v. – Intravenøst, ind i et blodkar
Kontraindiceret – Imod anbefaling
Laparoskopisk – Anvendelse af kikkert i bughulen under luftudspiling
LAVH – Laparoskopisk assisteret vaginal hysterektomi
Leiomyosarkom – Ondartet tumor udgående fra glat muskelvæv
LH – Laparoskopisk hysterektomi
LSH – Laparoskopisk subtotal hysterektomi
Malign – Ondartet
Menorrhagia – Længere og/eller kraftigere menstruationer
Metrorrhagia – Blødning fra livmoderen uden for menstruationstidspunktet
Morbiditet – Sygelighed
Mortalitet – Dødelighed
N₂O – Nitrogen-di-oxid = Lattergas
NSAID – *Nonsteroid antiinflammatory drug*. Medicin mod betændelsessygdomme, virker også smertestillende.
NNH – Number needed to harm. Det antal patienter, der skal behandles, for at én opnår en given skadelig effekt, som vedkommende ikke ville have opnået, hvis det var den sammenlignende kontrolbehandling, der var givet
NNT – Number needed to treat. Det antal patienter, der skal behandles, for at én opnår den ønskede effekt, som vedkommende ikke ville have opnået, hvis det var den sammenlignende kontrolbehandling der var givet
Obstipation – Forstoppelse
Oophorektomi – Fjernelse af æggestok(ke)
Opioid – Morfinlignende smertestillende medicin
Pelvis/pelvin – Bækken
Peroperativt – Under operationen
Per os – Gennem munden
p.n. – Pro necessitate = efter behov

PONV – *Postoperative nausea and vomiting*. Kvalme og opkastning efter en operation.

Postoperativ – Efter en operation

Præoperativ – Før en operation

QALY – Et nyttemål, som vægter forventet restlevetid med præferencer for sundhedstilstande

Randomiseret – Videnskabelig metode, hvor undersøgelsesdeltagerne efter lodtrækning placeres i aktiv- eller kontrolgruppe

RCT – *Randomised controlled trial* = randomiseret, kontrolleret undersøgelse. Studie, hvor deltagerne ved lodtrækning er udvalgt til behandling

SAH – Subtotal abdominal hysterectomi. Operation, hvor livmoderhalsen ikke fjernes

Salpingo-oophorektomi – Fjernelse af æggeledere og æggestokke

Subkutant – Under huden

Spinal anæstesi – Bedøvelse af kroppen under navlen ved indsprøjtning af lokalbedøvelse i rummet mellem de to inderste hjernerygmarvshinder

TAH – Total abdominal hysterectomi

To-segment teknik – Teknik til rygmarvsbedøvelse med samtidig anlæggelse af epidural og spinal anæstesi svarende til to forskellige rygmarvsniveauer

Trombogenicitet – Blodpropsfremmende effekt

Trombose – Blodprop i blodårer

Uterus – Livmoder

VH – Vaginal hysterectomi. Fjernelse af livmoderen gennem vagina

Litteraturliste

1

SIGN50. A Guideline developer's handbook. February 2001.

2

Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998 Apr 18; 316(7139):1232-1235.

3

Matzen P. Evidensbaseret medicin. In: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE, editors. *Medicinsk Kompendium*, København. 2004;15.

4

Harkki P, Kurki T, Sjoberg J, Tiitinen A. Safety aspects of laparoscopic hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 05//; 80(5):383-391.

5

Lidegaard O, Hammerum MS. Landspatientregisteret til kvalitetssikring i det gynækologiske speciale. 2002.

6

Dansk Hysterektomi Database – Årsrapport. 2004.

7

Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002 02//; 99(2):229-234.

8

Lidegaard O, Hammerum MS. [The National Patient Registry as a tool for continuous production and quality control]. *Ugeskr Laeger* 2002 09/16//; 164(38):4420-4423.

9

Kramer MG, Reiter RC. Hysterectomy: indications, alternatives and predictors. *Am Fam Physician* 1997 02/15//; 55(3):827-834.

10

Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, Vilos G, Arneja J, Birch C et al. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 01//; 24(1):37-61.

11

Farquhar C, Crengel S, Douthett M, Ekeroma A, Fentiman G, Gillet W et al. Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding. 1998.

12

Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001 01/27//; 357(9252):273-277.

13

Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998 04/11//; 316(7138):1122-1126.

14

Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004 Mar 24; 291(12):1456-1463.

15

Hart R, Magos A. The alternatives to hysterectomy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999 06//; 13(2):271-290.

16

Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000329.

17

Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E et al. Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic supracervical hysterectomy for menorrhagia: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jan; 188(1):7-12.

18

ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000 (replaces educational bulletin number 192, May 1994). Int J Gynaecol Obstet 2001 06//; 73(3):285-293.

19

Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paul L, Haya J, de la Cal MA et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment – a prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology 2003 Feb; 226(2):425-431.

20

Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. Obstet Gynecol 1994 04//; 83(4):556-565.

21

Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1994 04//; 83(4):566-572.

22

Canadian consensus conference. The Canadian consensus conference on endometriosis. J Obstet Gynaecol Can 1999; 21(5):468-498.

23

Canadian consensus conference. The Canadian consensus conference on endometriosis. J Obstet Gynaecol Can 1999; 21(5):574-610.

24

Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. Fertil Steril 1995 11//; 64(5):898-902.

25

Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1994 04//; 83(4):566-572.

26

Stovall TG, Ling FW, Crawford DA. Hysterectomy for chronic pelvic pain of presumed uterine etiology. Obstet Gynecol 1990 04//; 75(4):676-679.

27

Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1995 12//; 86(6):941-945.

28

Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. Obstet Gynecol 2000 03//; 95(3):319-326.

29

Gimbel H, Zobbe V, Andersen BM, Filtenborg T, Gluud C, Abor A et al. Randomised controlled trial of total versus subtotal hysterectomy with one-year follow-up results. Br J Obstet Gynaecol 2003.

30

Sills ES, Saini J, Applegate MS, McGee M, Gretz HF III. Supracervical and total abdominal hysterectomy trends in New York State: 1990-1996. J Urban Health 1998 12//; 75(4):903-910.

31

Grantcharov TP, Rosenberg J. Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery. Eur J Surg 2001 04//; 167(4):260-267.

32

Hendrix SL, Schimp V, Martin J, Singh A, Kruger M, McNeeley SG. The legendary superior strength of the Pfannenstiel incision: a myth? Am J Obstet Gynecol 2000 06//; 182(6):1446-1451.

33

Luijendijk RW, Jeekel J, Storm RK, Schutte PJ, Hop WC, Drogendijk AC et al. The low transverse Pfannenstiel incision and the prevalence of incisional hernia and nerve entrapment. Ann Surg 1997 04//; 225(4):365-369.

34

Currie I, Onwude JL, Jarvis GJ. A comparative study of the cosmetic appeal of abdominal incisions used for hysterectomy. Br J Obstet Gynaecol 1996 03//; 103(3):252-254.

35

Diamond MP, Daniell JF, Jones HWI. Subtotal hysterectomy. Hysterectomy. Massachusetts, USA: Blackwell Science Inc; 1995. p. 84-98.

36

Lalos O, Bjerle P. Bladder wall mechanics and micturition before and after subtotal and total hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986 03//; 21(3):143-150.

37

Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002 10/24//; 347(17):1318-1325.

38

Learman LA, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Richter HE et al. A randomized comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obstet Gynecol* 2003 Sep; 102(3):453-462.

39

Gimbel H, Settnes A, Tabor A. Hysterectomy on benign indication in Denmark 1988-1998. A register based trend analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 03//; 80(3):267-272.

40

Thakar R, Ayers S, Georgakapolou A, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Hysterectomy improves quality of life and decreases psychiatric symptoms: a prospective and randomised comparison of total versus subtotal hysterectomy. *BJOG* 2004 Oct; 111(10):1115-1120.

41

National Guideline Clearinghouse. Guideline for determining the route and method of hysterectomy for benign conditions. 1999.

42

Dorsey JH, Steinberg EP, Holtz PM. Clinical indications for hysterectomy route: patient characteristics or physician preference? *Am J Obstet Gynecol* 1995 11//; 173(5):1452-1460.

43

Hwang JL, Seow KM, Tsai YL, Huang LW, Hsieh BC, Lee C. Comparative study of vaginal, laparoscopically assisted vaginal and abdominal hysterectomies for uterine myoma larger than 6 cm in diameter or uterus weighing at least 450 g: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 12//; 81:1132-1138.

44

Darai E, Soriano D, Kimata P, Laplace C, Lecuru F. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with or without laparoscopic assistance: randomized study. *Obstet Gynecol* 2001 05//; 97(5 Pt 1):712-716.

45

Unger JB. Vaginal hysterectomy for the woman with a moderately enlarged uterus weighing 200 to 700 grams. *Am J Obstet Gynecol* 1999 06//; 180(6 Pt 1):1337-1344.

46

Doucette RC, Sharp HT, Alder SC. Challenging generally accepted contraindications to vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2001 06//; 184(7):1386-1389.

47

Paparella P, Sizzi O, Rossetti A, De Benedittis F, Paparella R. Vaginal hysterectomy in generally considered contraindications to vaginal surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2004 Sep; 270(2):104-109.

48

Sheth SS. The scope of vaginal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Aug 10; 115(2):224-230.

49

Jensen MA, Lauszus FF, Ljungstrom B, Rasmussen KL. Vagina hysterectomy in cases of enlarged, non-descended uterus. *Ugeskr Laeger* 2004 Nov 22; 166(48):4366-4368.

50

Kovac SR, Barhan S, Lister M, Tucker L, Bishop M, Das A. Guidelines for the selection of the route of hysterectomy: application in a resident clinic population. *Am J Obstet Gynecol* 2002 12//; 187(6):1521-1527.

51

Richardson RE, Bournas N, Magos AL. Is laparoscopic hysterectomy a waste of time? *Lancet* 1995 01/07//; 345(8941):36-41.

52

Kim DH, Bae DH, Hur M, Kim SH. Comparison of classic intrafascial supracervical hysterectomy with total laparoscopic and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998 08//; 5(3):253-260.

53

Horng SG, Huang KG, Lo TS, Soong YK. Bladder injury after LAVH: a prospective, randomized comparison of vaginal and laparoscopic approaches to colpotomy during LAVH. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Feb; 11(1):42-46.

54

Levine DJ, Botney K. The classic intrafascial Semm hysterectomy as an alternative to abdominal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996 08//; 3(4):545-548.

55

Ghomi A, Hantes J, Lotze EC. Incidence of cyclical bleeding after laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005 May-Jun; 12(3):201-205.

56

Phipps JH, John M, Nayak S. Comparison of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with conventional abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 07//; 100(7):698-700.

57

Raju KS, Auld BJ. A randomised prospective study of laparoscopic vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy each with bilateral salpingo-oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 12//; 101(12):1068-1071.

58

Langebrenke A, Eraker R, Nesheim BI, Urnes A, Busund B, Sponland G. Abdominal hysterectomy should not be considered as a primary method for uterine removal. A prospective randomised study of 100 patients referred to hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 04//; 75(4):404-407.

59

Olsson JH, Ellstrom M, Hahlin M. A randomised prospective trial comparing laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 04//; 103(4):345-350.

60

Ellstrom M, Ferraz-Nunes J, Hahlin M, Olsson JH. A randomized trial with a cost-consequence analysis after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998 01//; 91(1):30-34.

61

Yuen PM, Mak TW, Yim SF, Kee WD, Lam CW, Rogers MS et al. Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 07//; 179(1):1-5.

62

Perino A, Cucinella G, Venezia R, Castelli A, Cittadini E. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: an assessment of the learning curve in a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999 12//; 14(12):2996-2999.

63

Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 02//; 180(2 Pt 1):270-275.

64

Falcone T, Paraiso MF, Mascha E. Prospective randomized clinical trial of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 04//; 180(4):955-962.

65

Ferrari MM, Berlanda N, Mezzopane R, Ragusa G, Cavallo M, Pardi G. Identifying the indications for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: a prospective, randomised comparison with abdominal hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. *BJOG* 2000 05//; 107(5):620-625.

66

Lumsden MA, Twaddle S, Hawthorn R, Traynor I, Gilmore D, Davis J et al. A randomised comparison and economic evaluation of laparoscopic-assisted hysterectomy and abdominal hysterectomy. *BJOG* 2000 11//; 107(11):1386-1391.

67

Harkki-Siren P, Sjoberg J, Toivonen J, Tiitinen A. Clinical outcome and tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 10//; 79(10):866-871.

68

Tsai EM, Chen HS, Long CY, Yang CH, Hsu SC, Wu CH et al. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a study of 100 cases on light-endorsed transvaginal section. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55(2):105-109.

69

Atabekoglu C, Sonmezer M, Gungor M, Aytac R, Ortac F, Unlu C. Tissue trauma in abdominal and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Nov; 11(4):467-472.

70

Seracchioli R, Venturoli S, Vianello F, Govoni F, Cantarelli M, Gualerzi B et al. Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 Aug; 9(3):333-338.

71

Schutz K, Possover M, Merker A, Michels W, Schneider A. Prospective randomized comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (LAVH) with abdominal hysterectomy (AH) for the treatment of the uterus weighing >200 g. *Surg Endosc* 2002 Jan; 16(1):121-125.

72

Nezhat F, Nezhat C, Gordon S, Wilkins E. Laparoscopic versus abdominal hysterectomy. *J Reprod Med* 1992 03//; 37(3):247-250.

73

Summitt RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol* 1992 12//; 80(6):895-901.

74

Soriano D, Goldstein A, Lecuru F, Darai E. Recovery from vaginal hysterectomy compared with laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 04//; 80(4):337-341.

75

Garry R et al. The EVALuate Study: Two Parallel Randomised trials Comparing laparoscopic with abdominal and vaginal hysterectomy. ? 2003.

76

Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B et al. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002 12//; 187(6):1561-1565.

77

Miskry T, Magos A. Randomized, prospective, double-blind comparison of abdominal and vaginal hysterectomy in women without uterovaginal prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 04//; 82(4):351-358.

78

Wierrani F, Huber M, Grin W, Henry M, Grunberger W. Postoperative libido and genital sexual sensitivity following various forms of hysterectomy. *J Gynecol Surg* 1995; 11:127.

79

Ottosen C, Lingman G, Ottosen L. Three methods for hysterectomy: a randomised, prospective study of short term outcome. *BJOG* 2000 11//; 107(11):1380-1385.

80

Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Oct; 83(1):37-43.

81

Johns DA, Carrera B, Jones J, DeLeon F, Vincent R, Safely C. The medical and economic impact of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy in a large, metropolitan, not-for-profit hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1995 06//; 172(6):1709-1715.

82

Harkki-Siren P, Sjoberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998 07//; 92(1):113-118.

83

Meltomaa SS, Makinen JI, Taalikka MO, Helenius HY. One-year cohort of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies: complications and subjective outcomes. *J Am Coll Surg* 1999 10//; 189(4):389-396.

84

Makinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001 07//; 16(7):1473-1478.

85

Moller C, Kehlet H, Utzon J, Ottesen BS. [Hysterectomy in Denmark. An analysis of postoperative hospitalization, morbidity and readmission]. *Ugeskr Laeger* 2002 09/23/; 164(39):4539-4545.

86

Återrapport t o m maj 2000: komplikationer vid uteruskirurgi. 2003.

87

Meikle SF, Nugent EW, Orleans M. Complications and recovery from laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1997 02//; 89(2):304-311.

88

Seracchioli R, Venturoli S, Vianello F, Govoni F, Cantarelli M, Gualerzi B et al. Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 08//; 9(3):333-338.

89

Wattiez A, Soriano D, Cohen SB, Nervo P, Canis M, Botchorishvili R et al. The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: comparative analysis of 1647 cases. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 08//; 9(3):339-345.

90

Summitt RL Jr, Stovall TG, Steege JF, Lipscomb GH. A multicenter randomized comparison of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy in abdominal hysterectomy candidates. *Obstet Gynecol* 1998 09//; 92(3):321-326.

91

Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M et al. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess* 2004 Jun; 8(26):1-154.

92

Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol* 1994 04//; 83(4):549-555.

93

Sheth SS. The place of oophorectomy at vaginal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 07//; 98(7):662-666.

94

Davies A, O'Connor H, Magos AL. A prospective study to evaluate oophorectomy at the time of vaginal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 09//; 103(9):915-920.

95

Hefni MA, Davies AE. Vaginal endoscopic oophorectomy with vaginal hysterectomy: a simple minimal access surgery technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 05//; 104(5):621-622.

96

Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1)(1):CD003677.

97

McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, Maresh M, Casbard A, Hargreaves J et al. Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG* 2004 Jul; 111(7):688-694.

98

Wang CJ, Yuen LT, Yen CF, Lee CL, Soong YK. A simplified method to decrease operative blood loss in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for the large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Aug; 11(3):370-373.

99

Agostini A, Ronda I, Franchi F, Bretelle F, Roger V, Cravello L et al. Oxytocin during myomectomy: a randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Feb 1; 118(2):235-238.

100

Garry R. Comparison of hysterectomy techniques and cost-benefit analysis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997 03//; 11(1):137-148.

101

Neumann G, Rasmussen KL, Lauszus FF. Peroperative bladder injury during hysterectomy for benign disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Oct; 83(10):1001-1002.

102

Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996 04//; 87(4):539-543.

103

Unger JB, Paul R, Caldito G. Hysterectomy for the massive leiomyomatous uterus. *Obstet Gynecol* 2002 12//; 100(6):1271-1275.

104

Nazah I, Robin F, Jais JP, Jeffry L, Lelievre L, Camatte S et al. Comparison between bisection/morcellation and myometrial coring for reducing large uteri during vaginal hysterectomy or laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: results of a randomized prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Nov; 82(11):1037-1042.

105

Rasmussen KL, Neumann G, Ljungstrom B, Hansen V, Lauszus FF. The influence of body mass index on the prevalence of complications after vaginal and abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Jan; 83(1):85-88.

106

Rafii A, Samain E, Levardon M, Darai E, Deval B. Vaginal hysterectomy for benign disorders in obese women: a prospective study. *BJOG* 2005 Feb; 112(2):223-227.

107

Lofgren M, Poromaa IS, Stjern Dahl JH, Renstrom B. Postoperative infections and antibiotic prophylaxis for hysterectomy in Sweden: a study by the Swedish National Register for Gynecologic Surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Dec; 83(12):1202-1207.

108

Thomas EJ, Goldman L, Mangione CM, Marcantonio ER, Cook EF, Ludwig L et al. Body mass index as a correlate of postoperative complications and resource utilization. *Am J Med* 1997 Mar; 102(3):277-283.

109

Heinberg EM, Crawford BL, 3rd, Weitzen SH, Bonilla DJ. Total laparoscopic hysterectomy in obese versus nonobese patients. *Obstet Gynecol* 2004 Apr; 103(4):674-680.

110

Shen CC, Hsu TY, Huang FJ, Huang EY, Huang HW, Chang HY et al. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy in women of all weights and the effects of weight on complications. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 11//; 9(4):468-473.

111

O'Hanlan KA, Lopez L, Dibble SL, Garnier AC, Huang GS, Leuchtenberger M. Total laparoscopic hysterectomy: body mass index and outcomes. *Obstet Gynecol* 2003 Dec; 102(6):1384-1392.

112

Ellstrom MA, Astrom M, Moller A, Olsson JH, Hahlin M. A randomized trial comparing changes in psychological well-being and sexuality after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 09//; 82(9):871-875.

113

Nascimento MC, Kelley A, Martitsch C, Weidner I, Obermair A. Postoperative analgesic requirements – total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Apr; 45(2):140-143.

114

Moller C. Hospitalisation and convalescence following hysterectomy. Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen; 2001.

115

Gupta JK, Dinas K, Khan KS. To peritonealize or not to peritonealize? A randomized trial at abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 04//; 178(4):796-800.

116

Palazzetti PL, Cipriano L, Pachi A. Is peritoneal closure necessary after abdominal hysterectomy? *Int J Gynaecol Obstet* 2000 12//; 71(3):255-256.

117

Cheong YC, Bajekal N, Li TC. Peritoneal closure – to close or not to close. *Hum Reprod* 2001 08//; 16(8):1548-1552.

118

Al-Inany H. Peritoneal closure vs. non-closure: estimation of pelvic fluid by transvaginal ultrasonography after abdominal hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4):183-185.

119

Lipscomb GH, Ling FW, Stovall TG, Summitt RL Jr. Peritoneal closure at vaginal hysterectomy: a reassessment. *Obstet Gynecol* 1996 01//; 87(1):40-43.

120

Neuman M, Beller U, Ben Chetrit A, Lavie O, Boldes R, Diamant Y. Prophylactic effect of the open vaginal vault method in reducing febrile morbidity in abdominal hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1993 06//; 176(6):591-593.

121

Colombo M, Maggioni A, Zanini A, Rangoni G, Scalabrino S, Mangioni C. A randomized trial of open versus closed vaginal vault in the prevention of postoperative morbidity after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1995 12//; 173(6):1807-1811.

122

Aharoni A, Kaner E, Levitan Z, Condrea A, Degani S, Ohel G. Prospective randomized comparison between an open and closed vaginal cuff in abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 10//; 63(1):29-32.

123

Gupta JK, Sengupta-Giridharan R, Clark TJ. A randomized, controlled trial of open versus closed vaginal vault at vaginal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 Jan; 84(1):90-91.

124

Stovall TG, Summitt RL Jr, Lipscomb GH, Ling FW. Vaginal cuff closure at abdominal hysterectomy: comparing sutures with absorbable staples. *Obstet Gynecol* 1991 09//; 78(3 Pt 1):415-418.

125

Shen CC, Wu MP, Lu CH, Huang EY, Chang HW, Huang FJ et al. Short- and long-term clinical results of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and total abdominal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003 02//; 10(1):49-54.

126

Cruikshank SH, Kovac SR. Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele. *Am J Obstet Gynecol* 1999 04//; 180(4):859-865.

127

Montella JM, Morrill MY. Effectiveness of the McCall culdeplasty in maintaining support after vaginal hysterectomy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005 May-Jun; 16(3):226-229.

128

Swartz WH, Tanaree P. T-tube suction drainage and/or prophylactic antibiotics. A randomized study of 451 hysterectomies. *Obstet Gynecol* 1976 06//; 47(6):665-670.

129

Wijma J, Kauer FM, van Saene HK, van de Wiel HB, Janssens J. Antibiotics and suction drainage as prophylaxis in vaginal and abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1987 09//; 70(3 Pt 1):384-388.

130

Scotto V, Sbiroli C. Cefoxitin single dose prophylaxis and/or T tube suction drainage for vaginal and abdominal hysterectomy (Prospective randomized trial on 155 patients). *Clin Exp Obstet Gynecol* 1985; 12(3-4):75-81.

131

Shen CC, Huang FJ, Hsu TY, Weng HH, Chang HW, Chang SY. A prospective, randomized study of closed-suction drainage after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 08//; 9(3):346-352.

132

Shen CC, Wu MP, Lu CH, Kung FT, Huang FJ, Huang EY et al. Effects of closed suction drainage in reducing pain after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003 May; 10(2):210-214.

133

Shen CC, Hsu TY, Huang FJ, Roan CJ, Weng HH, Chang HW et al. Comparison of one- and two-layer vaginal cuff closure and open vaginal cuff during laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002 Nov; 9(4):474-480.

134

Loft A, Lidegaard O, Tabor A. Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 11//; 104(11):1296-1301.

135

Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 May; 97(2):318-322.

136

Yaegashi N, Sato S, Yajima A. Incidence of ovarian cancer in women with prior hysterectomy in Japan. *Gynecol Oncol* 1998 03//; 68(3):244-246.

137

Sightler SE, Boike GM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991 Oct; 78(4):681-684.

138

Coukos G, Rubin SC. Prophylactic oophorectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Aug; 16(4):597-609.

139

Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, Siriaree S, Cheewakriangkrai C. Role of prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy in ovarian cancer prevention in Thailand. *J Obstet Gynaecol Res* 2004 Feb; 30(1):20-23.

140

Fong YF, Lim FK, Arulkumaran S. Prophylactic oophorectomy: a continuing controversy. *Obstet Gynecol Surv* 1998 08//; 53(8):493-499.

141

Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001 06//; 56(6):361-376.

142

Hee P. Compliance to estrogen treatment one to three years after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The cohort's lifestyle, knowledge of ERT, benefits etc. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 07//; 78(6):534-539.

143

Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG* 2005 Jul; 112(7):956-962.

144

Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978 Aug; 89(2):157-161.

145

Centerwall BS. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jan; 139(1):58-61.

146

Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987 Apr 30; 316(18):1105-1110.

147

Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989 Sep 7; 321(10):641-646.

148

Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995 Apr; 85(4):515-522.

149

Punnonen R, Ikalainen M, Seppala E. Premenopausal hysterectomy and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1987 May 16; 1(8542):1139.

150

Settnes A, Jorgensen T. Hypertension and hysterectomy in Danish women. *Obstet Gynecol* 1998 Aug; 92(2):274-280.

151

Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2005 Mar 29; 111(12):1462-1470.

152

Settnes A, Andreassen AH, Jorgensen T. Hypertension is associated with an increased risk for hysterectomy: a Danish cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Oct 1; 122(2):218-224.

153

Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005 Aug; 106(2):219-226.

154

Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002 11//; 78(5):961-972.

155

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003 Nov 27; 349(22):2117-2127.

156

Jones RA. Complications of laparoscopic hysterectomy: comparison of the first 250 cases with the second 250. *Gynecol Endoscopy* 2000; 9:373-378.

157

Ikheha SE, Oni M, Naftalin NJ, Konje JC. The effect of the learning curve on the duration and peri-operative complications of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 08//; 78(7):632-635.

158

Leminen A. Comparison between personal learning curves for abdominal and laparoscopic hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 12//; 79(12):1100-1104.

159

Harkki-Siren P, Sjöberg J. Evaluation and the learning curve of the first one hundred laparoscopic hysterectomies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 09//; 74(8):638-641.

160

Bolger BS, Lopes T. Monaghan *Gynecol Endoscopy* 1997; 6:77-81.

161

Ou CS, Beadle E, Presthus J, Smith M. A multicenter review of 839 laparoscopic-assisted vaginal hysterectomies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994 08//; 1(4 Pt 1):417-422.

162

Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* 2002 10//; 132(4):663-670.

163

Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, Williams MA, Kupelnick B, Klickstein A et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993 11//; 169(5):1119-1124.

164

Wttewaall-Evelaar EW. Meta-analysis of randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. *Pharm Weekbl Sci* 1990 12/14//; 12(6A):296-298.

165

Hirsch HA. Prophylactic antibiotics in obstetrics and gynecology. *Am J Med* 1985 06/28//; 78(6B):170-176.

166

Turano A. New clinical data on the prophylaxis of infections in abdominal, gynecologic, and urologic surgery. Multicenter Study Group. *Am J Surg* 1992 10//; 164(4A Suppl):16S-20S.

167

Su HY, Ding DC, Chen DC, Lu MF, Liu JY, Chang FY. Prospective randomized comparison of single-dose versus 1-day cefazolin for prophylaxis in gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 Apr; 84(4):384-389.

168

Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg* 1994 11//; 179(5):593-600.

169

ACOG practice bulletin, No 23. Antibiotic prophylaxis for gynaecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2001; 97(1):1-9.

170

Chongsomchai C, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ounchai J, Vudhikamraksa N. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect* 2002 12//; 52(4):302-306.

171

Henriksson L, Colling-Saltin AS, Frick G, Kullander S, Sandholm LE, Ursing J et al. Metronidazole prophylaxis to prevent infections after total abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 01//; 77(1):116-119.

172

Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992 01/30/; 326(5):281-286.

173

Bratzler DW, Houck PM. Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005 Apr; 189(4):395-404.

174

Eason E, Wells G, Garber G, Hemmings R, Luskey G, Gillett P et al. Antisepsis for abdominal hysterectomy: a randomised controlled trial of povidone-iodine gel. *BJOG* 2004 Jul; 111(7):695-699.

175

Eason EL. Vaginal antisepsis for hysterectomy: a review of the literature. *Dermatology* 1997; 195 Suppl 2:53-56.

176

ACOG practice bulletin, No 21. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2000 10//; 96(4):1-10.

177

Schroeder TV, Rasmussen HMS, Wille-Jorgensen P, Ingerslev JK, Nielsen HK. Venøs tromboseprofylakse. 2000; Klaringsrapport nr. 3:1-23.

178

Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD001217.

179

von Tempelhoff GF, Heilmann L. Antithrombotic therapy in gynecologic surgery and gynecologic oncology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000 10//; 14(5):1151-69, ix.

180

Singer IO, Pringle S, Tait RC, Moore K, Alexander C, Hawthorn et al. Hysterectomy techniques and their effect on blood markers of thrombogenicity. *Gynecol Endoscopy* 2000; 9:379-383.

181

Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, Rizk N, Champault G. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999 04//; 9(2):135-139.

182

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000 12/16/; 321(7275):1493.

183

Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 06//; 91(6):588-591.

184

Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.

185

Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4)(4):CD003679.

186

Steiner RA, Keller K, Luscher T, Schreiner WE. A prospective randomized trial of low molecular weight heparin-DHE and conventional heparin-DHE (with acenocoumarol) in patients undergoing gynaecological surgery. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244(3):141-150.

187

Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997 03//; 27(2):65-74.

188

Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001 09/10/; 161(16):1952-1960.

189

Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003 Dec; 124(6 Suppl):379S-385S.

190

Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H et al. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2003 Oct; 90(4):654-661.

191

Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002 Jul 8; 162(13):1451-1456.

192

Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury* 1996 07//; 27(6):385-390.

193

Westling A, Bergqvist D, Bostrom A, Karacagil S, Gustavsson S. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg* 2002 04//; 26(4):470-473.

194

Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995 12/16//; 346(8990):1575-1582.

195

Farmer RDT, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gynecol* 1995; 15:195-200.

196

Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 1991 02/02//; 302(6771):269-271.

197

Hutchinson GL. Oral contraception and post-operative thromboembolism: an epidemiological review. *Scott Med J* 1989; 34:547-549.

198

Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996 10/12//; 348(9033):977-980.

199

Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996 10/12//; 348(9033):981-983.

200

Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314:796-800.

201

Brighouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001 05//; 86(5):709-716.

202

Hurbanek JG, Jaffer AK, Morra N, Karafa M, Brotman DJ. Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. *Thromb Haemost* 2004 Aug; 92(2):337-343.

203

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band75/b75-2.html> Cox-2 roundup 2000. 2003.

204

Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998 03//; 86(3):598-612.

205

Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002 04/13//; 359(9314):1276-1282.

206

Tramer M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997 03//; 78(3):247-255.

207

Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 1998 07//; 15(4):433-445.

208

Phillips AS, Mirakhur RK, Glen JB, Hunter SC. Total intravenous anaesthesia with propofol or inhalational anaesthesia with isoflurane for major abdominal surgery. Recovery characteristics and postoperative oxygenation – an international multicentre study. *Anaesthesia* 1996 11//; 51(11):1055-1059.

209

Fish WH, Hobbs AJ, Daniels MV. Comparison of sevoflurane and total intravenous anaesthesia for daycase urological surgery. *Anaesthesia* 1999 10//; 54(10):1002-1006.

210

Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ. A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 02//; 43(2):185-190.

211

Dexter F, Tinker JH. Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis. *Anesthesiology* 1995 07//; 83(1):77-82.

212

Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996 11//; 85(5):1055-1062.

213

Tramer M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996 02//; 76(2):186-193.

214

Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg* 1996 07//; 83(1):114-116.

215

Arellano RJ, Pole ML, Rafuse SE, Fletcher M, Saad YG, Friedlander M et al. Omission of nitrous oxide from a propofol-based anesthetic does not affect the recovery of women undergoing outpatient gynecologic surgery. *Anesthesiology* 2000 08//; 93(2):332-339.

216

Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999 03//; 82(3):379-386.

217

Tramer MR, Phillips C, Reynolds DJ, McQuay HJ, Moore RA. Cost-effectiveness of ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1999 03//; 54(3):226-234.

218

Callesen T, Schouenborg L, Nielsen D, Guldager H, Kehlet H. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999 06//; 82(6):881-885.

219

Mihic DN, Abram SE. Optimal regional anaesthesia for abdominal hysterectomy: combined subarachnoid and epidural block compared with other regional techniques. *Eur J Anaesthesiol* 1993 07//; 10(4):297-301.

220

de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996 08/10//; 313(7053):321-325.

221

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997 04//; 70(2-3):193-201.

222

Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001547.

223

Li Wan PA, Zhang WY. Systematic overview of co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol. *BMJ* 1997 12/13/; 315(7122):1565-1571.

224

Zhang WY, Li Wan PA. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 1996 08//; 21(4):261-282.

225

Cobby TF, Crighton IM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999 08//; 83(2):253-256.

226

Jespersen TW, Christensen KS, Kjaersgaard-Andersen P, Sommer S, Juhl B. [Postoperative analgesia with morphine versus morphine and paracetamol. A double-blind clinically controlled study with a placebo]. *Ugeskr Laeger* 1989 06//; 151(25):1615-1618.

227

Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002 02//; 88(2):215-226.

228

Blume H, Ali SL, Elze M, Kramer J, Wendt G, Scholz ME. [Relative bioavailability of paracetamol in suppositories preparations in comparison to tablets]. *Arzneimittelforschung* 1994 12//; 44(12):1333-1338.

229

Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G. Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesth Intensive Care* 1996 12//; 24(6):669-673.

230

Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001548.

231

Edwards JE, Loke YK, Moore RA, McQuay HJ. Single dose piroxicam for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD002762.

232

Po AL, Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 01//; 53(5):303-311.

233

Smith LA, Carroll D, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 2000 01//; 84(1):48-58.

234

The Royal College of Anaesthetists. Guidelines for the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Perioperative Period. 1998.

235

McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999 03//; 17(3):164-174.

236

Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 01//; 42(1):71-79.

237

Carlborg L, Lindoff C, Hellman A. Diclofenac versus pethidine in the treatment of pain after hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1987 07//; 4(4):241-247.

238

Engel C, Lund B, Kristensen SS, Axel C, Nielsen JB. Indomethacin as an analgesic after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 08//; 33(6):498-501.

239

Scott NB, Forbes DW, Binning AR. The effect of parenteral diclofenac and morphine on duration and height of blockade of continuous epidural infusion of bupivacaine 0.5%. *Anaesthesia* 1994 07//; 49(7):594-596.

240

Rogers JE, Fleming BG, Macintosh KC, Johnston B, Morgan-Hughes JO. Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use. *Br J Anaesth* 1995 07//; 75(1):15-18.

241

Gabbott DA, Cohen AM, Mayor AH, Niemi LA, Thomas TA. The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1997 11//; 14(6):610-615.

242

Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999 03//; 88(3):611-616.

243

Danou F, Paraskeva A, Vassilakopoulos T, Fassoulaki A. The analgesic efficacy of intravenous tenoxicam as an adjunct to patient-controlled analgesia in total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2000 03//; 90(3):672-676.

244

Jones RD, Miles W, Prankerd R, Lang C, Chilvers M, Lo SK. Tenoxicam i.v. in major gynaecological surgery – pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. *Anaesth Intensive Care* 2000 10//; 28(5):491-500.

245

Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002 02//; 88(2):227-233.

246

Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996 02/07//; 275(5):376-382.

247

Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003 01//; 96(1):68-77, table.

248

Fauno P, Petersen KD, Husted SE. Increased blood loss after preoperative NSAID. Retrospective study of 186 hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1993 10//; 64(5):522-524.

249

Weale AE, Warwick DJ, Durant N, Prothero D. Is there a clinical interaction between low molecular weight heparin and non-steroidal analgesics after total hip replacement? *Ann R Coll Surg Engl* 1995 01//; 77(1):35-37.

250

Kristensen SS, Pedersen P, Pedersen NW, Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P. Combined treatment with indomethacin and low-dose heparin after total hip replacement. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 1990 05//; 72(3):447-449.

251

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band86/b86-5.html> 2003.

252

Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 May; 48(5):525-546.

253

Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, Baumann PC, Haller U, Zalunardo MP et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth* 2004 Apr; 92(4):523-531.

254

Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005 Mar 17; 352(11):1071-1080.

255

Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005 Mar 17; 352(11):1092-1102.

256

Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005 Mar 17; 352(11):1081-1091.

257

Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in post-operative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002 02//; 88(2):199-214.

258

Johnson S, Johnson FN, Johnson RD, Armerm ML. Gabapentin in neuropathic pain. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 2001:125-211.

259

Rowbothan M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1837-1842.

260

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Dec 2; 280(21):1831-1836.

261

Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 Oct; 48(9):1130-1136.

262

Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005 Jan; 113(1-2):191-200.

263

Jayr C, Beaussier M, Gustafsson U, Leteurnier Y, Nathan N, Plaud B et al. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA morphine. *Br J Anaesth* 1998 12//; 81(6):887-892.

264

Hjortso NC, Neumann P, Frosig F, Andersen T, Lindhard A, Rogon E et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985 11//; 29(8):790-796.

265

Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001 08//; 44(8):1083-1089.

266

Welch JP, Cohen JL, Vignati PV, Allen LW, Morrow JS, Carter JJ. Pain control following elective gastrointestinal surgery: is epidural anesthesia warranted? *Conn Med* 1998 08//; 62(8):461-464.

267

Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995 10//; 83(4):757-765.

268

Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000 02//; 92(2):433-441.

269

Seeling W, Bruckmooser KP, Hufner C, Kneitingner E, Rigg C, Rockemann M. [No reduction in postoperative complications by the use of catheterized epidural analgesia following major abdominal surgery]. *Anaesthesist* 1990 01//; 39(1):33-40.

270

George KA, Wright PM, Chisakuta AM, Rao NV. Thoracic epidural analgesia compared with patient controlled intravenous morphine after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 11//; 38(8):808-812.

271

Tsui SL, Lee DK, Ng KF, Chan TY, Chan WS, Lo JW. Epidural infusion of bupivacaine 0.0625% plus fentanyl 3.3 micrograms/ml provides better postoperative analgesia than patient-controlled analgesia with intravenous morphine after gynaecological laparotomy. *Anaesth Intensive Care* 1997 10//; 25(5):476-481.

272

Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD001893.

273

Berti M, Casati A, Fanelli G, Albertin A, Palmisano S, Danelli G et al. 0.2% ropivacaine with or without fentanyl for patient-controlled epidural analgesia after major abdominal surgery: a double-blind study. *J Clin Anesth* 2000 06//; 12(4):292-297.

274

Scott DA, Blake D, Buckland M, Etches R, Halliwell R, Marsland C et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2, and 4 microg/mL fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999 04//; 88(4):857-864.

275

Finucane BT, Ganapathy S, Carli F, Pridham JN, Ong BY, Shukla RC et al. Prolonged epidural infusions of ropivacaine (2 mg/mL) after colonic surgery: the impact of adding fentanyl. *Anesth Analg* 2001 05//; 92(5):1276-1285.

276

Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wetterslev J, Andreasson B, Dahl JB. Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2001 11//; 87(5):727-732.

277

Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wetterslev J, Andreasson B, Dahl JB. Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001 10//; 87(4):577-583.

278

Woolf CJ. Central mechanisms of acute pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editors. *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 25-34.

279

Woolf CJ. Excitability changes in central neurons following peripheral damage. Role of central sensitization in the pathogenesis of pain. In: Willis W, editor. *Hyperalgesia and allodynia*. New York: Raven Press; 1992. p. 221-243.

280

McQuay HJ. Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995 04//; 27(2):249-256.

281

Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002 03//; 96(3):725-741.

282

Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 129-178.

283

Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998 09//; 81(3):377-383.

284

Kristensen BB, Christensen DS, Ostergaard M, Skjelsager K, Nielsen D, Mogensen TS. Lack of postoperative pain relief after hysterectomy using preperitoneally administered bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999 11//; 24(6):576-580.

285

Klein JR, Heaton JP, Thompson JP, Cotton BR, Davidson AC, Smith G. Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect. *Br J Anaesth* 2000 02//; 84(2):248-249.

286

Leung CC, Chan YM, Ngai SW, Ng KF, Tsui SL. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain – a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2000 10//; 28(5):510-516.

287

Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001 08//; 93(2):482-487, 4th.

288

Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005 Mar; 100(3):757-73, table of contents.

289

Leong WM, Lo WK, Chiu JW. Analgesic efficacy of continuous delivery of bupivacaine by an elastomeric balloon infusor after abdominal hysterectomy: a prospective randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002 Nov; 42(5):515-518.

290

Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1996 Oct; 6(5):362-366.

291

Alexander DJ, Ngoi SS, Lee L, So J, Mak K, Chan S et al. Randomized trial of periportal peritoneal bupivacaine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1996 Sep; 83(9):1223-1225.

292

Dath D, Park AE. Randomized, controlled trial of bupivacaine injection to decrease pain after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg* 1999 Aug; 42(4):284-288.

293

Uzunkoy A, Coskun A, Akinci OF. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg* 1999; 42:284-288.

294

Papaziogas B, Argiriadou H, Papagiannopoulou P, Pavlidis T, Georgiou M, Sfyras E et al. Preincisional intravenous low-dose ketamine and local infiltration with ropivacaine reduces postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001 Sep; 15(9):1030-1033.

295

Lepner U, Goroshina J, Samarutel J. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective double-blind clinical trial. *Scand J Surg* 2003; 92(2):121-124.

296

Ure BM, Troidl H, Spangenberger W, Neugebauer E, Lefering R, Ullmann K et al. Preincisional local anesthesia with bupivacaine and pain after laparoscopic cholecystectomy. A double-blind randomized clinical trial. *Surg Endosc* 1993 Nov-Dec; 7(6):482-488.

297

Hasaniya NW, Zayed FF, Faiz H, Severino R. Preinsertion local anesthesia at the trocar site improves perioperative pain and decreases costs of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001 09//; 15(9):962-964.

298

Bisgaard T, Klarskov B, Kristiansen VB, Callesen T, Schulze S, Kehlet H et al. Multi-regional local anesthetic infiltration during laparoscopic cholecystectomy in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1999 Oct; 89(4):1017-1024.

299

Tate S, Cook H. Postoperative nausea and vomiting. 1: Physiology and aetiology. *Br J Nurs* 1996 09/12//; 5(16):962, 964, 966.

300

Espersen BT. Postoperativ kvalme og opkastning. *Sygeplejersken* 2000; 29:16-30.

301

Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 01//; 45(1):4-13.

302

Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 01//; 45(1):14-19.

303

Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999 11//; 83(5):761-771.

304

Eberhart LH, Morin AM, Seeling W, Bothner U, Georgieff M. [Meta-analysis of controlled randomized studies on droperidol for prevention of postoperative phase vomiting and nausea]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999 09//; 34(9):528-536.

305

Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000 06//; 47(6):537-551.

306

Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2001; 1(1):2.

307

Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997 04/12//; 314(7087):1088-1092.

308

Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 1998 05//; 10(3):211-221.

309

Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999 06//; 88(6):1370-1379.

310

Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 07//; 43(6):637-644.

311

Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000 01//; 90(1):186-194.

312

Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004 Jun 10; 350(24):2441-2451.

313

Bydam J. Kirurgisk sygepleje. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 1997.

314

Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997 05//; 78(5):606-617.

315

Gyldengren A, Hjort-Jacobsen D, Sørensen M, Hallin M. Skepsis mod nye plejeprincipper. *Sygeplejersken* 2002;32.

316

Rao SS, Beaty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. *Am J Physiol* 1999 05//; 276(5 Pt 1):G1221-G1226.

317

Waldhausen JH, Schirmer BD. The effect of ambulation on recovery from postoperative ileus. *Ann Surg* 1990 12//; 212(6):671-677.

318

Basse L, Madsen JL, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg* 2001 11//; 88(11):1498-1500.

319

Moller C, Kehlet H, Friland SG, Schouenborg LO, Lund C, Ottesen B. Fast track hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 09//; 98(1):18-22.

320

Schilder JM, Hurteau JA, Look KY, Moore DH, Raff G, Stehman FB et al. A prospective controlled trial of early postoperative oral intake following major abdominal gynecological surgery. *Gynecol Oncol* 1997; 67:235-240.

321

Steed HL, Capstick V, Flood C, Schepansky A, Schulz J, Mayes DC. A randomized controlled trial of early versus "traditional" postoperative oral intake after major abdominal gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2002 05//; 186(5):861-865.

322

Pearl ML, Valea FA, Fischer M, Mahler L, Chalas E. A randomized controlled trial of early postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet Gynecol* 1998 07//; 92(1):94-97.

323

Basse L, Jakobsen DH, Billesbolle P, Lund C, Werner M, Kehlet H. [Accelerated rehabilitation after colon resection]. *Ugeskr Laeger* 2001 02/12//; 163(7):913-917.

324

Kjerulff KH, Langenberg PW. A comparison of alternative ways of measuring fatigue among patients having hysterectomy. *Med Care* 1995 Apr; 33(4 Suppl):AS156-63.

325

DeCherney AH, Bachmann G, Isaacson K, Gall S. Postoperative fatigue negatively impacts the daily lives of patients recovering from hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2002 01//; 99(1):51-57.

326

Sørensen M, Hornnes N, Møller C. En randomiseret undersøgelse af effekten af telefonisk opfølgning efter hysterektomi i accelereret regime. *Vård i Norden* 2005; 377:43-48.

327

Moller C, Kehlet H, Ottesen BS. [Hospitalization and convalescence after hysterectomy. Open or laparoscopic surgery?]. *Ugeskr Laeger* 1999 08/16//; 161(33):4620-4624.

328

Moller C, Ottesen M, Kehlet H, Ottesen BS. [Convalescence recommendations after hysterectomy. A study of opinions among Danish physicians]. *Ugeskr Laeger* 2001 12/10//; 163(50):7043-7047.

329

Rasmussen KL, Hansen V, Madzak F, Ljungstrom B, Lauszus FF. [Feeling of illness after hysterectomy. Women's own assessment]. *Ugeskr.Laeger* 2001 12/10//; 163(50):7040-7042.

330

Dunn TS, Shlay J, Forshner D. Are in-dwelling catheters necessary for 24 hours after hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol* 2003 Aug; 189(2):435-437.

331

Dobbs SP, Jackson SR, Wilson AM, Maplethorpe RP, Hammond RH. A prospective, randomized trial comparing continuous bladder drainage with catheterization at abdominal hysterectomy. *Br J Urol* 1997 10//; 80(4):554-556.

332

Summitt RL,Jr, Stovall TG, Bran DF. Prospective comparison of indwelling bladder catheter drainage versus no catheter after vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 06//; 170(6):1815-1818.

333

Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, Park C, deKernion JB. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology* 1997 09//; 50(3):341-348.

334

Chan YM, Ngai SW, Hon E, So WK. Could the incidence of postoperative urinary tract infection be reduced by reversing the sequence of vaginal cleansing and urethral catheterization? *J Hosp Infect* 2000 09//; 46(1):67-72.

335

Graff BM, Thomas JS, Hollingsworth AO, Cohen SM, Rubin MM. Development of a postoperative self-assessment form. *Clin Nurse Spec* 1992; 6(1):47-50.

336

Wade J, Pletsch PK, Morgan SW, Menting SA. Hysterectomy: what do women need and want to know? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000 01//; 29(1):33-42.

337

Graff BM. Expression of learning needs and teaching provided during post abdominal hysterectomy convalescenceUniversity of Pennsylvania; 1995.

338

Heye ML, Foster L, Bartlett MK, Adkins S. A preoperative intervention for pain reduction, improved mobility, and self-efficacy. *Appl Nurs Res* 2002 Aug; 15(3):174-183.

339

Munafo MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res* 2001 10//; 51(4):589-596.

340

Hughes S. The effects of giving patients pre-operative information. *Nurs Stand* 2002 03/27//; 16(28):33-37.

341

Wagner L, Carlsund AM, Moller C, Ottesen B. Patient and staff (doctors and nurses) experiences of abdominal hysterectomy in accelerated recovery programme. A qualitative study. *Dan Med Bull* 2004 Nov; 51(4):418-421.

342

Wagner L, Carlsund AM, Sorensen M, Ottesen B. Women's experiences with short admission in abdominal hysterectomy and their patterns of behaviour. *Scand J Caring Sci* 2005 Dec; 19(4):330-336.

343

Gimbel H. [Sexual dysfunction in women after certain surgical interventions]. *Ugeskr Laeger* 2002 10/07//; 164(41):4786-4788.

344

Farrell SA, Kieser K. Sexuality after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000 06//; 95(6 Pt 2):1045-1051.

345

Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999 11/24//; 282(20):1934-1941.

346

Roovers JP, van der Bom JG, van der Vaart CH, Heintz AP. Hysterectomy and sexual wellbeing: prospective observational study of vaginal hysterectomy, subtotal abdominal hysterectomy, and total abdominal hysterectomy. *BMJ* 2003 10/04//; 327(7418):774-778.

347

El-Toukhy TA, Hefni M, Davies A, Mahadevan S. The effect of different types of hysterectomy on urinary and sexual functions: a prospective study. *J Obstet Gynaecol* 2004 Jun; 24(4):420-425.

348

Zobbe V, Gimbel H, Andersen BM, Filtenborg T, Jakobsen K, Sorensen HC et al. Sexuality after total vs. subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Feb; 83(2):191-196.

349

Kupfermann M, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Learman LA et al. Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005 Jun; 105(6):1309-1318.

350

Alexander DA, Naji AA, Pinion SB, Mollison J, Kitchener HC, Parkin DE et al. Randomised trial comparing hysterectomy with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: psychiatric and psychosocial aspects. *BMJ* 1996 02/03//; 312(7026):280-284.

351

Croignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul; 177(1):95-101.

352

Rannestad T, Eikeland OJ, Helland H, Qvarnstrom U. The quality of life in women suffering from gynecological disorders is improved by means of hysterectomy. Absolute and relative differences between pre- and postoperative measures. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 01//; 80(1):46-51.

353

Kjerulff KH, Rhodes JC, Langenberg PW, Harvey LA. Patient satisfaction with results of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 12//; 183(6):1440-1447.

354

Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 09//; 181(3):530-535.

355

Lambden MP, Bellamy G, Ogburn-Russell L, Preece CK, Moore S, Pepin T et al. Women's sense of well-being before and after hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997 09//; 26(5):540-548.

356

Schofield MJ, Bennett A, Redman S, Walters WA, Sanson-Fisher RW. Self-reported long-term outcomes of hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 11//; 98(11):1129-1136.

357

Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet* 2000 08/12//; 356(9229):535-539.

358

van der Vaart CH, van der Bom JG, de Leeuw JR, Roovers JP, Heintz AP. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms. *BJOG* 2002 02//; 109(2):149-154.

359

Kjerulff KH, Langenberg PW, Greenaway L, Uman J, Harvey LA. Urinary incontinence and hysterectomy in a large prospective cohort study in American women. *J Urol* 2002 05//; 167(5):2088-2092.

360

Sculpher M, Manca A, Abbott J, Fountain J, Mason S, Garry R. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ* 2004 Jan 17; 328(7432):134.

361

Chapron C, Fernandez B, Dubuisson JB. Total hysterectomy for benign pathologies: direct costs comparison between laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 04//; 89(2):141-147.

362

Schneider A, Merker A, Martin C, Michels W, Krause N. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy as an alternative to abdominal hysterectomy in patients with fibroids. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259(2):79-85.

363

Cohen MM, Young W. Costs of hysterectomy: does surgical approach make a difference? *J Womens Health* 1998 09//; 7(7):885-892.

364

Al Fozan H, Dufort J, Kaplow M, Valenti D, Tulandi T. Cost analysis of myomectomy, hysterectomy, and uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2002 11//; 187(5):1401-1404.

365

Lenihan JP Jr, Kovanda C, Cammarano C. Comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy with traditional hysterectomy for cost-effectiveness to employers. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jun; 190(6):1714-20; discussion 1720-2.

366

Utzon J, Hansen CCT, Andreasen J, Ottesen BS. Dansk Hysterktomi Database set i et sundhedsøkonomisk perspektiv. *Ugeskrift for Læger* 2005; 167:3170-3174.

367

van den Eeden SK, Glasser M, Mathias SD, Colwell HH, Pasta DJ, Kunz K. Quality of life, health care utilization, and costs among women undergoing hysterectomy in a managed-care setting. *Am J Obstet Gynecol* 1998 01//; 178(1 Pt 1):91-100.