

Operative Entfernung von Myomen versus keine Therapie

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie
von benignen Erkrankungen der Gebärmutter

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V21-08B

Version: 1.0

Stand: 26.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1505

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Operative Entfernung von Myomen versus keine Therapie: Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Projektnummer

V21-08B

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alexandra Korzeczek
- Ulrike Lampert
- Claudia Mischke
- Fabian Lotz
- Ulrike Paschen
- Andrea Tasar

Schlagwörter

Uterine Myomektomie, Uterustumoren, Leiomyom, Systematische Übersicht

Keywords

Uterine Myomectomy, Uterine Neoplasms, Leiomyoma, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
4 Methoden	4
4.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	4
4.2 Methodik gemäß Projektskizze	4
4.2.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	4
4.2.1.1 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	5
4.2.2 Informationsbeschaffung	5
4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	5
4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien.....	6
4.2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	7
4.2.2.4 Selektion relevanter Studien	7
4.2.3 Informationsdarstellung und Synthese.....	8
4.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien	8
4.2.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)	9
4.2.3.3 Metaanalysen	10
4.2.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	10
4.2.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz.....	11
4.2.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	13
5 Ergebnisse	14
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	16
5.3 Übersicht der Endpunkte	22
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	23
5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaftsrate.....	23
5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt lebend geborene Kinder	24

5.4.3	Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Frühgeburten	25
5.4.4	Ergebnisse zum Endpunkt Uterusruptur	26
5.4.5	Ergebnisse zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten	27
6	Anmerkungen zu den Ergebnissen	28
7	Literatur	29
8	Studienlisten	33
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten.....	33
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	33
Anhang A	Suchstrategien	38
A.1	Bibliografische Datenbanken	38
A.2	Studienregister.....	41
Anhang B	Bewertung der Studienlimitationen.....	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung.....	16
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	18
Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien.....	19
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	20
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte.....	22
Tabelle 7: Evidenzprofil zum Endpunkt Schwangerschaftsrate	23
Tabelle 8: Evidenzprofil zum Endpunkt lebend geborene Kinder.....	24
Tabelle 9: Evidenzprofil zum Endpunkt Anzahl der Frühgeburten	25
Tabelle 10: Evidenzprofil zum Endpunkt Uterusruptur	26
Tabelle 11: Evidenzprofil zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten	27
Tabelle 12: Studienlimitationen zum Endpunkt Schwangerschaftsrate	42
Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten	42
Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt lebend geborene Kinder.....	42
Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Anzahl Frühgeburten.....	43
Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Uterusruptur	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Participants Intervention Comparison Outcomes (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Entwicklung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter“ (Registernummer der AWMF: 015-093) [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer operativen Entfernung von Myomen im Vergleich zu keiner Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch und ≥ 1 nachweisbarem Myom.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 01.10.2021 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) bei der Entwicklung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 4 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer internen Projektskizze einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und Ansprechpartnerinnen und -partner des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen hat am 04.04.2022 stattgefunden. Die Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag werden diese zusammen an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Abschnitt 4.2.1: Für die Prüfintervention wurde spezifiziert, dass ausschließlich operative Entfernungen von Myomen vor einer Schwangerschaft relevant sind.

Der Endpunkt Anzahl geborene Kinder wurde in lebend geborene Kinder umbenannt.

Die Ergebnisse von nicht randomisierten Studien blieben unberücksichtigt, wenn die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gewährleistet werden konnte. Eine Vergleichbarkeit war dann gegeben, wenn die Gruppen hinsichtlich der wesentlichen Einflussfaktoren zum Zeitpunkt der Therapieindikation vergleichbar sind oder wenn eine Adjustierung für wesentliche Einflussfaktoren angewendet wurde. Wesentliche Einflussfaktoren wurden in Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren festgelegt. Als wesentliche Einflussfaktoren galten die Anzahl, Größe und Lage der Myome, myombedingte Beschwerden, primäre oder sekundäre Infertilität und Risikofaktoren, die gegen eine operative Entfernung von Myomen sprechen.

4.2 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 4.1 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4]. Das PICO-Schema wurde von der Leitliniengruppe zur interdisziplinären S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter“ (Registernummer der AWMF: 015-093) [2] festgelegt.

4.2.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen mit Kinderwunsch und ≥ 1 nachweisbarem Myom
E2	Prüfintervention: hysteroskopische, laparoskopische oder offene Entfernung von Myomen
E3	Vergleichsintervention: keine Therapie
E4	Endpunkte: Schwangerschaftsrate, Anzahl geborener Kinder, Anzahl Früh-/Totgeburten, Rate der Fehlgeburten, Plazentationsstörungen, Uterusruptur
E5	Studientypen: RCTs und ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe)
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], oder TREND-Statements [7] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

(Zu diesem Vorgehen gab es 2 Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt 4.1)

4.2.1.1 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt sind, können ggf. unberücksichtigt bleiben.

4.2.2 Informationsbeschaffung

4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 03.08.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ für die Evidenzdarstellung herangezogen werden, erfolgt nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2.2).

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wird auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt: Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

4.2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2017 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien.

Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gibt es keine Einschränkung. Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [8]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien (MEDLINE). In der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.2.4 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Duplikate werden mithilfe von EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.2.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgt durch eine Person und wird von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Das Vorgehen zu der Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.2.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Nach dieser Bewertung werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [9]. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wird als relative Effektschätzung primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wird im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wird vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wird in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos werden mithilfe der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit werden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse berechnet. Wird keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den

beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [10] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [11] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wird dieses angegeben.

Für stetige Daten wird primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollen oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wird), wird außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse können ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist. Für die Entscheidung hierüber wird sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse können ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß ist. Als Orientierung für die Entscheidung dient ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

Die festgelegten Grenzen von 70 % und 15 Prozentpunkte können in begründeten Einzelfällen projektspezifisch verändert werden.

4.2.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird zunächst endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand der unten aufgeführten Kriterien bewertet. Dazu erfolgt jeweils eine Bewertung mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“. Die Voraussetzungen für eine Bewertung mit „adäquat“, sowie die wesentlichen Aspekte welche zu einer Bewertung mit „nicht adäquat“ führen können, werden im Folgenden für jedes Kriterium erläutert. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur Bewertung zur Verfügung stehen. Im Evidenzprofil werden abschließend die Studienlimitationen studienübergreifend und endpunktspezifisch durch die Bewertungen „keine“, „schwerwiegend“, „sehr schwerwiegend“ dargestellt.

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung

- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [12] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [13]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive KI dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Sind in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wird aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Bei 3 und 4 Studien erfolgt vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung besteht. Andernfalls wird ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, bleibt es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Kann die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wird das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [14]. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, so wird, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wird abgesehen, falls sich die KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

4.2.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wird eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen

bezüglich des jeweiligen Vertrauens in die Effektschätzung getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [15,16]:

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist hoch: Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist mäßig: Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt: Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist sehr gering: Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [15]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wird bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz werden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.2.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.2.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt [17].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wird bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wird die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. Ist der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wird die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wird die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wird die Inkonsistenz auch anhand dieser bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgt, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen kann z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wird.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [18].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wird um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ist.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassen eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruht, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigt, welche Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen lässt [19].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wird wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür ist neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Außerdem können sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [20]. Bei ausreichender Patientenzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz

oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt.

Andernfalls erfolgt eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasst. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wird, sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wird in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten sind.

4.2.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe ist bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern könnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe kann bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 liegt, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorliegen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen KIs) geschätzt werden konnten [21].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz wird bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet [21].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen aufgewertet [21].

5 Ergebnisse

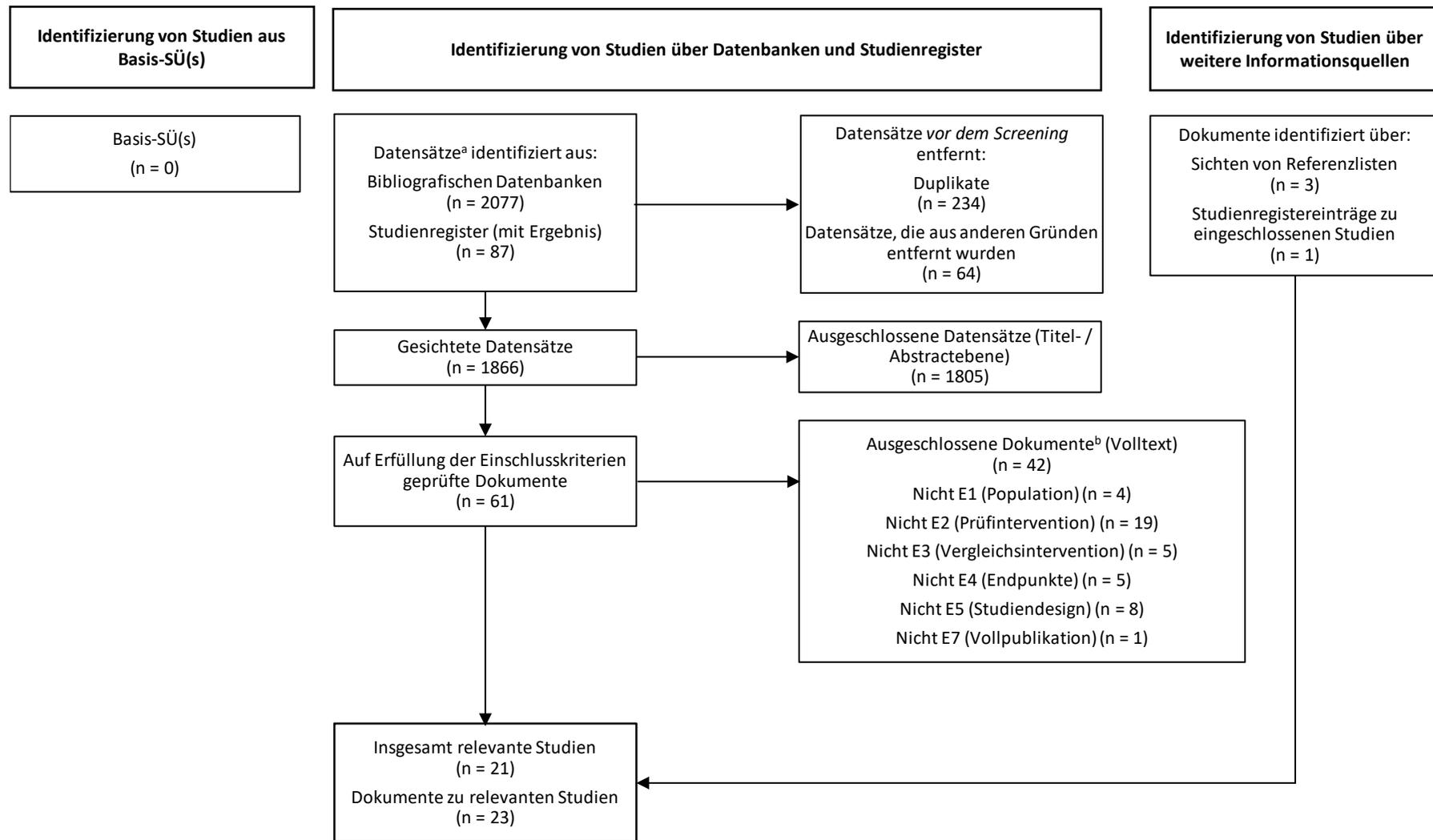
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 01.09.2022) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 05.10.2022) sind in Anhang A dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Von den 4 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. Medline) oder auf einer Website indiziert ist.

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 21 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
randomisierte Studie		
Casini 2006	ja [22]	nein / nein
nicht randomisierte Studien		
Don 2022	ja [23]	ja [24] / nein
Lee 2020	ja [25]	nein / nein
Rault 2020	ja [26]	nein / nein
nicht randomisierte Studien ohne Berücksichtigung im Evidenzbericht^a		
Abramovici 1994	ja [27]	nein / nein
Bulletti 1999	ja [28]	nein / nein
Bulletti 2004	ja [29]	nein / nein
Fonge 2020	ja [30]	nein / nein
Fortin 2019	ja [31]	nein / nein
Girault 2018	ja [32]	nein / nein
Han 2022	ja [33]	nein / nein
Karlsen 2020	ja [34,35]	nein / nein
Kim 2020	ja [36]	nein / nein
Kinugasa-Taniguchi 2011	ja [37]	nein / nein
Mahalingam 2021	ja [38]	nein / nein
Marqueta 2016	ja [39]	nein / nein
Saravelos 2011	ja [40]	nein / nein
Seoud 1992	ja [41]	nein / nein
Tsuij 2016	ja [42]	nein / nein
Vimercati 2007	ja [43]	nein / nein
Vollenhoven 1993	ja [44]	nein / nein
a. Diese Studien berichten keine verwertbaren Ergebnisse für diesen Evidenzbericht (siehe Abschnitt 5.2).		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

17 der 21 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch waren die Ergebnisse nicht verwertbar. Daher wurden diese nicht randomisierten Studien [27-34,36-44] in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt.

Die Daten aus 12 der nicht randomisierten Studien [27-29,31,36,37,39-44] waren nicht verwertbar, da keine adjustierten Ergebnisse berichtet wurden. In 4 weiteren Studien [30,32-34] wurden bei der Adjustierung wesentliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Anzahl, Lage oder Größe der Myome, nicht berücksichtigt. Eine weitere Studie (Mahalingam 2021) berichtet zum Endpunkt Anzahl der Frühgeburten ein Ergebnis, welches trotz ausreichender Adjustierung nicht verwertbar war, weil es ohne Nennung von Effektschätzung und KI berichtet wurde.

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Ergebnissen einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

Es lagen 1 RCT (Casini 2006) und 3 nicht randomisierte Studien (Lee 2020, Don 2022 und Rault 2020) mit verwertbaren Ergebnissen vor. Casini 2006 untersuchte unter Verwendung einer nach Myomlage stratifizierten Randomisierung den Vergleich laparotomische oder hysteroskopische Entfernung der Myome versus keine Therapie bei Frauen mit Kinderwunsch und Myomdiagnose. In den nicht randomisierten Studien wurden alle operativen Entfernungen der Myome unabhängig vom Zugangsweg berücksichtigt. Casini 2006 berichtete, dass Frauen mit operativer Entfernung der Myome empfohlen wurde, erst 3 Monate nach der Operation mit Schwangerschaftsversuchen zu beginnen. Don 2022 berichtete, dass Frauen nach einer operativen Entfernung der Myome empfohlen wurde, erst nach der Genesungszeit von bis zu 6 Monaten mit Schwangerschaftsversuchen zu beginnen. Die anderen Studien berichteten keine Angaben zur empfohlenen Genesungszeit bis zur Wiederaufnahme von Schwangerschaftsversuchen. Die Studienpopulationen der 3 nicht randomisierten Studien waren jeweils größer als die in Casini 2006. Die Daten der eingeschlossenen Frauen in Lee 2020 basierten auf dem KNHI-Register (Korea National Health Insurance), welches 97 % der koreanischen Population abdeckte. In Don 2022 und Rault 2020 wurden die Daten aus der jeweiligen Klinikdatenbank entnommen.

Die Gruppenzuteilung in den 3 nicht randomisierten Studien erfolgte anhand der Diagnose- und Behandlungscodierungen der Patientinnen. Als einzige nicht randomisierte Studie berichtete Don 2022 die Indikationen, welche zu einer operativen Entfernung der Myome führten. Diese waren Infertilität und / oder myombedingte Beschwerden. In Rault 2020 und Lee 2020 wurden nur Frauen eingeschlossen, die innerhalb des Studienzeitraumes ihr Kind gebären.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studientyp Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung / festgelegter Zeitraum	Dauer der Nachbeobachtung
randomisierte Studie						
Casini 2006	RCT ^b	I: 92 C: 78 ^a	laparotomische oder hysteroskopische Entfernung der Myome ^c	keine Operation	Italien ^d , 1989 bis 2005	12 Monate
nicht randomisierte Studien						
Don 2022	RVKS ^b	I: 165 C: 146	laparotomische, laparoskopische oder hysteroskopische Entfernung der Myome ^b	keine Operation	Niederlande, 2004 bis 2018	bis zur ersten Lebendgeburt oder bis 2020
Lee 2020	RVKS ^e	I: 9890 C: 38 402	Entfernung der Myome ^f	keine Operation	Südkorea, 2014 bis 2015	k. A.
Rault 2020	RVKS ^b	I: 283 C: 293	laparotomische, laparoskopische oder hysteroskopische Entfernung der Myome ^b	keine Operation	Frankreich, 2011 bis 2017	k. A.
<p>a. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Lokalisation der Myome. 11 eingeschlossenen Frauen mit subserösen Myomen wurden aus Indikationsgründen nicht operiert und nicht randomisiert. Diese 11 Frauen werden daher nicht zu der Vergleichsgruppe dazugezählt.</p> <p>b. monozentrische Studie</p> <p>c. Es erfolgten keine Angaben zur jeweiligen Anzahl der Patientinnen pro Zugangsweg der Myomentfernung.</p> <p>d. k. A. zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet</p> <p>e. Registerstudie</p> <p>f. Die Zugangswege der Myomentfernung wurden in dieser Publikation nicht spezifiziert.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RVKS: retrospektive vergleichende Kohortenstudie</p>						

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien

Studientyp Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
randomisierte Studie		
Casini 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≤ 35 Jahre ▪ Infertilität seit mindestens 1 Jahr ▪ Nachweis von 1 Knoten und / oder 1 Myom mit ≤ 40 mm Durchmesser ▪ Abwesenheit anderer Ursachen, die eine Infertilität verursachen können 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis von ≥ 2 Knoten und / oder Myomen mit > 40 mm Durchmesser ▪ Körpergewicht > 20 % oberhalb des Normalgewichts ▪ Medikamenteneinnahme innerhalb der 8 Wochen vor Studienbeginn, die Estrogene, Progesteron oder Androgene beinhalten
nicht randomisierte Studien		
Don 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 45 Jahre ▪ Diagnose von uterinen Myomen zwischen 2004 und 2018 ▪ Antwort auf die Umfrage zur Erhebung von Baseline-Charakteristika, Myombeschwerden sowie Daten zur Fortpflanzungshistorie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ angeborene Anomalien der Gebärmutter (außer Uterus arcuatus) ▪ schwere intrauterine Adhäsionen ▪ schwere Endometriose (ASRM Grad 4) ▪ dominante Adenomyose
Lee 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose von Uterusmyomen nach ICD-10 zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Schwangerschaft (unabhängig von der Größe der Myome) ▪ Entbindung zwischen Januar 2014 und Dezember 2015 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Daten im KNHI-Register
Rault 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Myom > 20 mm oder ≥ 2 Myome ▪ Entbindung zwischen Januar 2011 und Dezember 2017 ▪ Entbindung > 22+0 SSW 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaften mit > 1 Embryo ▪ Überweisungen aus anderen Krankenhäusern > 22+0 SSW
<p>ASRM: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); k. A.: keine Angabe; KNHI: Korean National Health Insurance; SSW: Schwangerschaftswoche</p>		

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studientyp Studie	Intervention	Vergleich
randomisierte Studie		
Casini 2006		
N	92	78
Alter [Jahre] MW (SD)		
submukös	31,4 (2,5)	
intramural	32,2 (1,9)	
intramural – subserös	29,9 (1,6)	
submukös – intramural	32,2 (2,5)	
BMI [kg/m ²] MW (SD)		
submukös	24,3 (1,5)	
intramural	23,8 (2,4)	
intramural – subserös	22,9 (1,7)	
submukös – intramural	23,7 (2,2)	
Dauer der Infertilität [Jahre] MW (SD)		
submukös	1,9 (1,1)	
intramural	1,7 (0,6)	
intramural – subserös	1,9 (0,7)	
submukös – intramural	1,5 (1,1)	
Myomlage, n (%)		
submukös	30 (32,6)	22 (28,2)
intramural	23 (25,0)	22 (28,2)
intramural – subserös	17 (18,5)	14 (17,9)
submukös – intramural	22 (23,9)	20 (25,6)
nicht randomisierte Studien		
Don 2022		
N	165	146
Alter ^a [Jahre] MW [Spannweite zwischen 2,5 und 97,5 Perzentil]	34,6 [26; 43,9]	35,7 [28; 43,4]
BMI [kg/m ²] MW [Spannweite zwischen 2,5 und 97,5 Perzentil]	26,2 [19,2; 40,9]	25,7 [19,0; 35,3]
Dauer der Infertilität ^{a, b} [Jahre] Median [Spannweite zwischen 2,5 und 97,5 Perzentil]	1,6 [0; 10,7]	2,1 [0; 13,3]
Frauen mit Beschwerden durch Myome, n (%)	141 (85)	98 (67)
Myomanzahl, Median [Spannweite zwischen 2,5 und 97,5 Perzentil]	2,0 [1,0; 14,9]	1,0 [1,0; 7,4]
mindestens 1 Myom mit Typ 0, 1, 2, 3 der FIGO-Klassifikation und / oder mit Typ 2-5 mit Deformation der Gebärmutter, n (%)	89 (54)	52 (36)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studientyp Studie	Intervention	Vergleich
Lee 2020		
N	9890	38 402
Alter [Jahre] MW (SD)	34,6 (3,4)	33,9 (3,5)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	k. A.	k. A.
Dauer der Infertilität [Jahre] MW (SD)	k. A.	k. A.
Myomlage oder -anzahl, n (%)	k. A.	k. A.
Rault 2020		
N	283	293
Alter [Jahre], n (5)		
≤ 35	94 (33,2)	121 (41,3)
> 35	189 (66,8)	172 (58,7)
BMI [kg/m ²], n (%)		
< 25	157 (56,1)	158 (53,9)
25–30	80 (28,6)	78 (26,6)
≥ 30	43 (15,4)	57 (19,4)
Dauer der Infertilität [Jahre] MW [95 %-KI]	k. A.	k. A.
Myomanzahl, MW (SD)	3,3 (4,1)	2,1 (1,6)
Größe des größten Myoms [cm], n (%)		
< 5	57 (20,1) ^c	92 (31,4)
5–10	108 (38,2) ^c	143 (48,8)
≥ 10	57 (20,1) ^c	25 (8,5)
keine Daten verfügbar	61 (21,6) ^c	33 (11,3)
Myomlage, n (%)		
intramural	98 (34,6)	136 (46,4)
submukös	41 (14,5)	15 (5,1)
subserös	87 (30,7)	83 (28,3)
k. A.	57 (20,1)	59 (20,1)
<p>a. zum Zeitpunkt der Myomdiagnose b. 106 Frauen (64 %) in der Gruppe mit einer operativen Entfernung von Myomen und 115 Frauen (79 %) in der Gruppe ohne Operation waren von Infertilität betroffen. c. vor einer operativen Entfernung der Myome</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (System zur Einteilung gynäkologischer Tumoren); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 4 Studien wurden Daten zu den Endpunkten extrahiert. Tabelle 6 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Anzahl der Totgeburten und Plazentationsstörungen wurden in keiner Studie Daten bzw. für den Evidenzbericht verwertbare Daten berichtet.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte

Studientyp Studie	Endpunkte					
	Schwangerschaftsrate	Lebend geborene Kinder	Anzahl Früh- / Totgeburten	Plazentationsstörungen	Uterusruptur	Rate der Fehlgeburten
randomisierte Studie						
Casini 2006	●	–	–	–	–	●
nicht randomisierte Studien						
Don 2022	–	●	–	–	–	–
Lee 2020	–	–	–	–	●	–
Rault 2020	–	–	● ^a	–	–	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. –: Es wurden keine bzw. keine für den Evidenzbericht verwertbaren Daten berichtet. a. Es wurden nur Ergebnisse zur Anzahl der Frühgeburten berichtet.</p>						

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Schwangerschaftsrate

Tabelle 7: Evidenzprofil zum Endpunkt Schwangerschaftsrate

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [22]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	40/92	21/78	27	2,09 [1,09; 3,99]	17 [2; 31]	moderat
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf negative als auch auf positive Ereignisse)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt lebend geborene Kinder

Tabelle 8: Evidenzprofil zum Endpunkt lebend geborene Kinder

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		HR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der ersten Lebendgeburt							Interpretation der Effektschätzung: Ein HR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.					
non-RCT, 1 [23]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	k. A./165 k. A.	k. A./146 k. A.	k. A. ^e	1,26 ^f [0,87; 1,81]	k. A.	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf negative als auch auf positive Ereignisse)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Unklar war die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, da zur Berechnung des HR keine Angaben zu Zensierungen oder dem Patientenverlauf vorlagen. Aus Angaben zu einer Sensitivitätsanalyse kann man vermuten, dass zwischen den Gruppen diesbezüglich Unterschiede bestehen könnten, ohne allerdings zu wissen, wie groß diese sind.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten zur Bestimmung des Basisrisikos</p> <p>f. Adjustiertes HR mit einer zeitabhängigen Kovariate für die operative Entfernung der Myome. Weitere Einflussfaktoren wurden nach Überprüfung der Modellwahl mittels AIC ausgeschlossen.</p> <p>AIC: Akaike-Informationskriterium; C: Vergleichsgruppe; HR: Hazard Ratio; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Frühgeburten

Tabelle 9: Evidenzprofil zum Endpunkt Anzahl der Frühgeburten

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
non-RCT, 1 [26]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	schwer-wiegend ^f	keine	k. A./193 ^g	k. A./193 ^g	k. A. ^h	0,86 [0,47; 1,59] ⁱ	k. A.	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf negative als auch auf positive Ereignisse)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war unklar.</p> <p>e. In Rault 2020 werden Frauen, die mit mehr als 1 Embryo schwanger sind, ausgeschlossen.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. Eingeschlossen in die Prüfinterventionsgruppe wurden 283 Frauen. In der Vergleichsgruppe wurden 293 Frauen eingeschlossen. Die geringere Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen ergibt sich aufgrund des Propensity Score matching.</p> <p>h. keine verwertbaren Daten zur Bestimmung des Basisrisikos</p> <p>i. adjustiertes OR aus dem logistischen Regressionsmodell nach Propensity Score matching (für eine genaue Beschreibung des Verfahrens siehe Supplement von Rault 2020)</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OD: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt Uterusruptur

Tabelle 10: Evidenzprofil zum Endpunkt Uterusruptur

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
non-RCT, 1 [25]	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	22/9890	12/38 402	0,03	6,73 [2,27; 19,95] ^e	0,17 [0,04; 0,57]	niedrig ^f
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf negative als auch auf positive Ereignisse)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren waren nicht adäquat</p> <p>e. adjustiertes OR mit den Faktoren Alter und Parität nach eigenen Berechnungen aus indirektem Vergleich nach Bucher [45]</p> <p>f. In die Gesamtbewertung der Qualität der Evidenz führten die sehr schwerwiegenden Studienlimitationen zu keiner weiteren Abwertung, da ein mindestens mittelgroßer Vorteil für die Vergleichsgruppe berichtet wird und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OD: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten

Tabelle 11: Evidenzprofil zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen ^b		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design; N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [22]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^f	keine	15/40	10/21	48	0,66 [0,23; 1,92]	-10 [-36; 16]	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf negative als auch auf positive Ereignisse)</p> <p>b. Unter Anzahl der Patientinnen wird die Anzahl der randomisierten Patientinnen, die schwanger geworden sind, berichtet. Dies entspricht der Anzahl der Patientinnen mit Ereignis in Tabelle 7.</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung des Vergleichs operative Entfernung von Myomen versus keine Therapie bei Patientinnen mit mindestens 1 Myom und Kinderwunsch wurden 1 RCT und 3 nicht randomisierte Studien eingeschlossen. Dabei beruhen die Ergebnisse der non-RCTs auf neueren Daten als die der RCT (siehe Tabelle 3).

Beachtenswert sind die engeren Einschlusskriterien in der RCT als in den non-RCTs. Das heißt die Ergebnisse zu den Endpunkten Schwangerschaftsrate und Rate der Fehlgeburten aus der RCT Casini 2006 beziehen sich lediglich auf Frauen mit 1 Myom, welches einen Durchmesser von maximal 40 mm haben durfte, wohingegen sich die Ergebnisse aus den nicht randomisierten Studien zu den weiteren Endpunkten auch auf Frauen mit multiplen und größeren Myomen beziehen. Hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer unterschieden sich die Studien Casini 2006 und Don 2022. Die anderen beiden Studien machten keine Angaben zur Nachbeobachtungsdauer. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien können somit nicht ohne Weiteres miteinander in Bezug gesetzt werden.

Die operative Entfernung der Myome erfolgte in den Studien über verschiedene Zugangswege, ohne dass diese in der jeweiligen Ergebnisdarstellung berücksichtigt wurden. Es ist unklar, ob in den Studien ein Zugangsweg vorzugsweise verwendet wurde. Die Evidenz in diesem Evidenzbericht gilt daher allgemein für die operative Entfernung von Myomen.

Zu 5 Endpunkten wurde aus jeweils 1 Studie ein Ergebnis berichtet. Die Interpretation der Endpunkte lebend geborene Kinder und Anzahl der Frühgeburten wird durch das jeweils fehlende Basisrisiko erschwert.

Zum Endpunkt Uterusruptur wurde das Ergebnis aus einer großen Registerstudie aus Südkorea [25] trotz fehlender Adjustierung von wesentlichen Einflussfaktoren bezüglich Anzahl, Größe und Lage der Myome dargestellt (siehe Abschnitt 5.4.4). Die Darstellung des Ergebnisses erfolgt aufgrund der Größe des Effektes, da diese sich nicht allein durch die fehlenden Einflussfaktoren in der Adjustierung erklären lässt. Zudem handelt es sich um eine Studie mit einer sehr großen Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen.

Für die Endpunkte Anzahl der Totgeburten und Plazentationsstörungen wurden keine verwertbaren Ergebnisse identifiziert.

Die Ergebnisse zur Schwangerschaftsrate und Rate der Fehlgeburten der einzigen RCT [22] beziehen sich auf Frauen mit submukösen, intramuralen, intramural-subserösen, oder submukös-intramuralen Myomen. In dieser RCT wurden 11 der eingeschlossenen Frauen mit subserösen Myomen nicht randomisiert und operiert, da die Studienautoren nur wenige Gründe für eine operative Entfernung der Myome sahen. Die Frauen mit subserösen Myomen hatten keine Fehlgeburten und eine höhere Schwangerschaftsrate als die randomisierten Frauen.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2020 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-093.html>.
3. Schönemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE Handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.iclepi.2012.01.012>.
10. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

13. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
15. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
16. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
22. Casini ML, Rossi F, Agostini R et al. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(2): 106-109. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590600604673>.
23. Don EE, Mijatovic V, van Eekelen R et al. The effect of myomectomy on reproductive outcomes in patients with uterine fibroids: A retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.05.025>.
24. VU Medical Centre. Reproductive outcomes in women with fibroids or after removal of fibroids: a retrospective cohort study [online]. 2022 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL7990>.

25. Lee SJ, Ko HS, Na S et al. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 716. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03406-9>.
26. Rault E, Delorme P, Goffinet F et al. Impact of history of myomectomy on preterm birth risk in women with a leiomyomatous uterus: a propensity score analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 720. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03413-w>.
27. Abramovici H, Dirnfeld M, Auslander R et al. Pregnancies following treatment by GnRH-a (Decapeptyl) and myomectomy in infertile women with uterine leiomyomata. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39(3): 150-155.
28. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V et al. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6(4): 441-445. [https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804\(99\)80008-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(99)80008-5).
29. Bulletti C, D DEZ, Levi Setti P et al. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 84-92. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1335.010>.
30. Fonge YN, Carter AS, Hoffman MK et al. Obstetrical outcomes are unchanged after hysteroscopic myomectomy in women with submucosal fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 2(4): 100192. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100192>.
31. Fortin CN, Hur C, Radeva M et al. Effects of myomas and myomectomy on assisted reproductive technology outcomes. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2019; 48(9): 751-755. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.05.001>.
32. Girault A, Le Ray C, Chapron C et al. Leiomyomatous uterus and preterm birth: an exposed/unexposed monocentric cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(4): 410.e1-410.e7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.033>.
33. Han Y, Yao R, Zhang Y et al. Hysteroscopic resection of type 3 fibroids could improve the pregnancy outcomes in infertile women: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 522. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04828-3>.
34. Karlsen K, Mogensen O, Humaidana P et al. Uterine fibroids increase time to pregnancy: a cohort study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25(1): 37-42. <https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1699047>.
35. Karlsen K, Schioler Kesmodel U, Mogensen O et al. Relationship between a uterine fibroid diagnosis and the risk of adverse obstetrical outcomes: a cohort study. *BMJ Open* 2020; 10(2): e032104. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032104>.
36. Kim ML, Hong K, Kim S et al. Twin pregnancies with uterine fibroids are not at increased risk for obstetric complications: single center cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 222. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-02908-w>.

37. Kinugasa-Taniguchi Y, Ueda Y, Hara-Ohyagi C et al. Impaired delivery outcomes in pregnancies following myomectomy compared to myoma-complicated pregnancies. *J Reprod Med* 2011; 56(3-4): 142-148.
38. Mahalingam M, Hu M, Schointuch M et al. Uterine myomas: effect of prior myomectomy on pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021: 1-6.
<https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1984424>.
39. Marqueta B, Barri PN, Coroleu B. Effect of Non-Cavity Distorting Intramural Fibroids on Assisted Reproduction Outcomes: A Cohort Study. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2016; 8(3): 111-115. <https://dx.doi.org/10.5301/je.5000253>.
40. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H et al. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011; 26(12): 3274-3279. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der293>.
41. Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ et al. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9(3): 217-221.
<https://dx.doi.org/10.1007/bf01203816>.
42. Tsuji I, Fujinami N, Kotani Y et al. Reproductive Outcome of Infertile Patients with Fibroids Based on the Patient and Fibroid Characteristics; Optimal and Personalized Management. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81(4): 325-332.
<https://dx.doi.org/10.1159/000441788>.
43. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007; 15(6): 686-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60536-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60536-6).
44. Vollenhoven BJ, McCloud P, Shekleton P et al. An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7(1): 57-61. <https://dx.doi.org/10.3109/09513599309152480>.
45. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
46. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
47. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL:
<https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev 2018; 12: CD009461. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub4>.
2. Hartmann KE, Fonnesebeck C, Surawicz T et al. Management of Uterine Fibroids [online]. 2017 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537742>.
3. Metwally M, Raybould G, Cheong YC et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2020; 1: CD003857. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub4>.
4. Orlando M, Kollikonda S, Hackett L et al. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol 2021; 28(3): 598-618.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Gimovsky AC, Frangieh M, Phillips J et al. Perinatal outcomes of women undergoing cesarean delivery after prior myomectomy. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33(13): 2153-2158. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1542680>.
2. Guillaume J, Benjamin F, Jean-Gilles M et al. Myomectomy and tuboplasty performed at the same time in cases of distal tubal obstruction with associated fibroids. J Reprod Med 2000; 45(6): 461-464.
3. La Verde M, Cobellis L, Torella M et al. Is Uterine Myomectomy a Real Contraindication to Vaginal Delivery? Results from a Prospective Study. J Invest Surg 2022; 35(1): 126-131. <https://dx.doi.org/10.1080/08941939.2020.1836289>.
4. Simsek Y, Celen S, Danisman N et al. Removal of uterine fibroids during cesarean section: a difficult therapeutic decision. Clin Exp Obstet Gynecol 2012; 39(1): 76-78.

Nicht E2

1. Akbas M, Mihmanli V, Bulut B et al. Myomectomy for intramural fibroids during caesarean section: A therapeutic dilemma. J Obstet Gynaecol 2017; 37(2): 141-145. <https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1229272>.
2. Dedes I, Schaffer L, Zimmermann R et al. Outcome and risk factors of cesarean delivery with and without cesarean myomectomy in women with uterine myomas. Arch Gynecol Obstet 2017; 295(1): 27-32. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4177-8>.

3. El-Refaie W, Hassan M, Abdelhafez MS. Myomectomy during cesarean section: A retrospective cohort study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2020; 101900. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101900>.
4. Fernandez H, Schmidt T, Powell M et al. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 91-96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.003>.
5. Hassiakos D, Christopoulos P, Vitoratos N et al. Myomectomy during cesarean section: a safe procedure? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 408-413. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1365.038>.
6. Hatirnaz S, Guler O, Basbug A et al. A Comparative Multicentric Study on Serosal and Endometrial Myomectomy During Cesarean Section: Surgical Outcomes. *J Invest Surg* 2021; 34(7): 687-694. <https://dx.doi.org/10.1080/08941939.2020.1725188>.
7. Kaymak O, Ustunyurt E, Okyay RE et al. Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(2): 90-93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.12.035>.
8. Kwawukume EY. Cesarean myomectomy. *Afr J Reprod Health* 2002; 6(3): 38-43.
9. Li H, Du J, Jin L et al. Myomectomy during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(2): 183-186. <https://dx.doi.org/10.1080/00016340802635526>.
10. Lolis DE, Kalantaridou SN, Makrydimas G et al. Successful myomectomy during pregnancy. *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1699-1702. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg318>.
11. Mollica G, Pittini L, Minganti E et al. Elective uterine myomectomy in pregnant women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23(3): 168-172.
12. Roman AS, Tabsh KM. Myomectomy at time of cesarean delivery: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4(1): 14. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-4-14>.
13. Sparic R, Malvasi A, Kadija S et al. Safety of cesarean myomectomy in women with single anterior wall and lower uterine segment myomas. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(15): 1972-1975. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1333096>.
14. Sparic R, Malvasi A, Tinelli A. Analysis of clinical, biological and obstetric factors influencing the decision to perform cesarean myomectomy. *Ginekol Pol* 2015; 86(1): 40-45. <https://dx.doi.org/10.17772/gp/1897>.
15. Sparic R, Papoutsis D, Bukumiric Z et al. The incidence of and risk factors for complications when removing a single uterine fibroid during cesarean section: a retrospective study with use of two comparison groups. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(19): 3258-3265. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1570124>.

16. Tinelli A, Malvasi A, Mynbaev OA et al. The surgical outcome of intracapsular cesarean myomectomy. A match control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(1): 66-71. <https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.804052>.
17. Topcu HO, Iskender CT, Timur H et al. Outcomes after cesarean myomectomy versus cesarean alone among pregnant women with uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130(3): 244-246. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.035>.
18. Turgal M, Ozgu-Erdinc AS, Beksac K et al. Myomectomy during cesarean section and adhesion formation as a long-term postoperative complication. *Ginekol Pol* 2015; 86(6): 457-460.
19. Zhao R, Wang X, Zou L et al. Outcomes of Myomectomy at the Time of Cesarean Section among Pregnant Women with Uterine Fibroids: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Research International* 2019; 2019: 7576934. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/7576934>.

Nicht E3

1. Dai Y, Xia L, Lin J et al. Study on the method of enucleation of anterior uterine fibroids by transverse incision of the lower uterine segment during cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1): 744. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04226-1>.
2. Kuhlmann M, Gartner A, Schindler EM et al. Uterine leiomyomata and sterility: therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists and leiomyomectomy. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(3): 169-174. <https://dx.doi.org/10.3109/09513599709152531>.
3. Spies JB, Bradley LD, Guido R et al. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3): 641-652. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ed36b3>.
4. Tinelli A, Kosmas IP, Catherino WH et al. Laparoscopic Intracapsular Myomectomy in Women 40 Years Old and Over with Symptomatic Uterine Fibroids. A Pilot Study. *Surg J (N Y)* 2021; 7(1): e47-e53. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1722657>.
5. Wang C, Kuban JD, Lee SR et al. Utilization of Endovascular and Surgical Treatments for Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Population Health Perspective. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31(10): 1552-1559.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2020.04.039>.

Nicht E4

1. Akkurt MO, Yavuz A, Eris Yalcin S et al. Can we consider cesarean myomectomy as a safe procedure without long-term outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(15): 1855-1860. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1228057>.
2. Dogan S, Ozyuncu O, Atak Z. Fibroids During Pregnancy: Effects on Pregnancy and Neonatal Outcomes. *J Reprod Med* 2016; 61(1-2): 52-57.

3. Jacoby VL, Jacoby A, Learman LA et al. Use of medical, surgical and complementary treatments among women with fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 220-225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.004>.
4. Kim MJ, Lee K, Park JY et al. The trend in cesarean myomectomies and the risk of obstetrical complications in Korea. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 387. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04674-3>.
5. Park BJ, Kim YW. Safety of cesarean myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(5): 906-911. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01121.x>.

Nicht E5

1. Febo G, Tessarolo M, Leo L et al. Surgical management of leiomyomata in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24(2): 76-78.
2. Horne HW, Jr., Thibault JP, Casey CG. Conservative Laparotomy for Infertility: A Five-Year Follow-Up. *Int J Fertil* 1964; 9: 391-395.
3. Mu YL, Wang S, Hao J et al. Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section. *Postgrad Med J* 2011; 87(1031): 601-604. <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2009.089748>.
4. Shokeir T, El Shafei M, Yousef H et al. Notice of duplicate publication-retraction; Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 800. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1142>.
5. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H et al. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010; 94(2): 724-729. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.075>.
6. Stevenson CS. Myomectomy for Improvement of Fertility. *Fertil Steril* 1964; 15: 367-384. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)35283-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)35283-9).
7. Thompson LB, Reed SD, McCrummen BK et al. Leiomyoma characteristics and risk of subsequent surgery after myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(2): 138-143. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.07.009>.
8. Wang CJ, Soong YK, Lee CL. Laparoscopic myomectomy for large intramural and submucous fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97(3): 206-207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.02.021>.

Nicht E7

1. Shokeir T, El shafie M, Yousef H et al. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: A randomized matched control study. *Fertil Steril* 2009; 92(Suppl 1): S44-s45.

Anhang A Suchstrategien

A.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 02, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [46] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Leiomyoma/
2	(myoma* or leiomyoma* or fibroid*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Uterine Myomectomy/
5	Leiomyoma/su [Surgery]
6	(myomectom* or hysteroscop* or laparoscop* or laparotom*).ti,ab.
7	or/4-6
8	Cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	meta analysis.pt.
11	or/8-10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	and/3,7,12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
15	limit 14 to yr="2017 -Current"

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Leiomyoma"[mhe]
2	(myoma* OR leiomyoma* OR fibroid*)[title] OR (myoma* OR leiomyoma* OR fibroid*)[abs]
3	#2 OR #1
4	"Uterine Myomectomy"[mh]
5	(myomectom* OR hysteroscop* OR laparoscop* OR laparotom*)[title] OR (myomectom* OR hysteroscop* OR laparoscop* OR laparotom*)[abs]
6	#5 OR #4
7	#6 AND #3
8	*FROM 2017 TO 2022
9	#8 AND #7

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 31, 2022

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [47] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision-maximizing version (2008 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [8]

#	Searches
1	Uterine Neoplasms/
2	exp Leiomyoma/
3	(myoma* or leiomyoma* or fibroid*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Uterine Myomectomy/
6	*Laparoscopy/
7	*Laparotomy/
8	myomectom*.ti,ab.
9	or/5-8
10	4 and 9

#	Searches
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly).ab.
14	trial.ti.
15	clinical trials as topic.sh.
16	or/11-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
20	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
21	or/19-20
22	or/18,21
23	10 and 22
24	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
25	hi.fs. or case report.mp.
26	or/24-25
27	23 not 26
28	27 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2022

#	Searches
#1	[mh ^"Uterine Neoplasms"]
#2	[mh "Leiomyoma"]
#3	(myoma* or leiomyoma* or fibroid*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Uterine Myomectomy"]
#6	[mh ^"Laparoscopy"[mj]]
#7	[mh ^"Laparotomy"[mj]]
#8	myomectom*:ti,ab
#9	#5 #6 or #7 or #8
#10	#4 and #9
#11	(*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

#	Searches
#12	#10 not #11
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

A.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(leiomyoma OR myoma OR fibroid) AND AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(leiomyoma OR leiomyomas OR myoma OR myomas OR fibroid OR fibroids) With results only

Anhang B Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 12: Studienlimitationen zum Endpunkt Schwangerschaftsrate

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Casini 2006	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Rate der Fehlgeburten

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Casini 2006	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt lebend geborene Kinder

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Don 2022	adäquat	adäquat	nicht adäquat ^a	unklar	adäquat	adäquat
a. Studiendesignbedingt ist die Verblindung nicht gegeben, jedoch ist in diesem Fall eine Beeinflussung der Zielgrößen nicht zu erwarten.						
ITT: Intention to treat						

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Anzahl Frühgeburten

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Rault 2020	adäquat	adäquat	nicht adäquat ^a	adäquat	unklar	adäquat
a. Studiendesignbedingt ist die Verblindung nicht gegeben, jedoch ist in diesem Fall eine Beeinflussung der Zielgrößen nicht zu erwarten.						
ITT: Intention to treat						

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Uterusruptur

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Lee 2020	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat ^a	adäquat	unklar	adäquat
a. Studiendesignbedingt ist die Verblindung nicht gegeben, jedoch ist in diesem Fall eine Beeinflussung der Zielgrößen nicht zu erwarten.						
ITT: Intention to treat						