

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen  
Abteilung Senologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener

**Vergleich zwischen dem Gewebekleber TissuGlu® und  
der konventionellen Drainage bei der operativ ablativen  
Therapie der Brust**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Jan Schneider**

**2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Müller

Tag der Disputation 16.10.2020



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
1.1	Anatomie der Brust und Grundlagen zur Histologie, sowie Histopathologie des Mammakarzinoms	12
1.1.1	Anatomische Grundlagen	12
1.1.2	Risikofaktoren des Brustkrebses	14
1.1.3	Screening & Prävention	14
1.1.4	Diagnostik & Staging	16
1.1.5	Histologische Klassifikation	20
1.1.6	Lokalisation & Metastasierung	21
1.2	Operative Therapie des Mammakarzinoms	22
1.2.1	Indikationsstellung	25
1.3	Komplikationen	25
1.3.1	Das Serom	26
1.3.2	Seromprävention	27
1.4	Wundverschluss nach Standard	28
1.4.1	Drainagen-assoziierte Problematiken	30
1.5	TissuGlu®	30
1.6	Fragestellung	32
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>33</b>
2.1	Aufbau der Studie	33
2.1.1	Statistik, Ziele und Endpunkte	33
2.1.1.1	Statistik und Legitimation der Stichprobengröße	33
2.1.1.2	Primärzielparameter	35
2.1.1.3	Sekundärzielparameter	35
2.1.2	Studienorte & Kriterien	36
2.1.2.1	Einschlusskriterien	36
2.1.2.2	Ausschlusskriterien:	37
2.1.3	Studienablauf	37
2.1.3.1	Screening	37

2.1.3.2	Randomisierung .....	38
2.1.3.3	Follow Up Schema .....	38
2.2	Operatives Vorgehen.....	39
2.2.1	Mastektomie .....	39
2.2.2	Wundverschluss .....	40
2.2.2.1	Wundverschluss der Kontrollgruppe.....	40
2.2.2.2	Wundverschluss der Testgruppe.....	41
2.3	Der Gewebekleber TissuGlu® .....	41
2.3.1	Eigenschaften und Funktionsweise .....	41
2.3.2	Handhabung und Applikation .....	42
2.4	Einsatz der Mamma Sonografie in der Studie .....	43
2.4.1	Sonografische Gerätschaften .....	43
2.4.2	Sonografie Standard bei Kontrolluntersuchungen .....	44
2.4.3	Sonografiegestützte Nadelaspiration.....	44
2.5	Art der Dokumentation.....	45
2.5.1	Case Report Form .....	45
2.5.2	Patientenfragebögen .....	45
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
3.1	Gesamtkollektiv .....	49
3.1.1	Primärzielparameter .....	51
3.1.1.1	Deskriptive Analyse des Primärzielparameters .....	52
3.1.2	Sekundärzielparameter .....	53
3.1.2.1	Volumina .....	54
3.1.2.2	Anzahl der Tage bis zu der Entfernung der Drainage .....	54
3.1.2.3	Stationäre Liegedauer .....	54
3.1.2.4	Anzahl der ungeplanten Behandlungen .....	55
3.1.2.5	Verteilung von Komplikationen .....	56
3.1.2.6	Sonografische Seromhöhe .....	57
3.1.3	Patientenbefragung & VAS.....	57
3.1.3.1	Mobilität.....	58
3.1.3.2	Schlafqualität.....	59

3.1.3.3	Schmerzempfindung .....	61
3.1.3.4	Sorgen/Ängste.....	63
3.2	Kollektiv Tübingen .....	64
3.2.1	Deskriptive Analyse des Primärzielparameters .....	65
3.2.2	Zusammenfassende Darstellung der Sekundärzielparameter .....	67
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>68</b>
4.1	Fragestellung .....	68
4.2	Studiendesign .....	69
4.3	Statistik & Ergebnisanalyse .....	72
4.3.1	Primärzielparameter .....	72
4.3.1.1	Vergleich Kollektiv Tübingen und Gesamtkollektiv .....	72
4.3.2	TissuGlu® versus Standardwundverschluss .....	74
4.4	Fazit.....	77
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>DIAGRAMMVERZEICHNIS .....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
<b>10</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>92</b>
11.1	Erlaubniserklärung zur Nutzung von Bildmaterial: .....	92
11.1.1	Thieme Verlag (Abbildung 1-4).....	92
11.1.2	Cohera Medical (Abbildung 5).....	92
11.1.3	TissuGlu in situ (Abbildung 6).....	93

<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>94</b>
<b>13</b>	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>95</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
ALND	Axillary lymph node dissection
ASA	American Society of Anaesthesiologists Physical Classification System
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging-Report and Data System
BRCA1	Gen Breast Cancer 1 Gen
BRCA2	Gen Breast Cancer 2 Gen
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Bspw.	Beispielsweise
CE	Communauté Européenne
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschallmedizin
DFU	Daily follow up
Diagr.	Diagramm
ECRF	Electronic Case Report Form
Erw.	Erweiterte
Evtl.	Eventuell
FU	Follow up
GCP	Good clinical Practice
Ggf.	Gegebenenfalls
HER2	Human epidermal growth factor receptor
HSM	Hautsparende Mastektomie
ISO	Internationale Organisation für Normung
ISO10993	ISO Normreihe zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten
ITT	Intention to treat



Konv.	Konventionell
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LD	Lattissimus-dorsi
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LK	Lymphknoten
LN	Lymph nodes
Min	Minimum
Max	Maximum
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSM	Nipple-sparing-Mastektomie
NST	No special type
O.	Oder
PP	Per Protocol
SD	Standard Deviation
SLNB	Sentinel-Lymph-Node-Biopsy
Tab.	Tabelle
Tüb.	Tübingen
TG	TissuGlu®
TRAM	Transversus-rectus-abdominis-Lappenplastik
TVT	Tiefe Venen Thrombose
UFK	Universitäts-Frauenklinik
UICC	Union internationale contre le cancer / The Union for International Cancer Control
UV	Unscheduled visit

# 1 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erhielten im Jahr 2016 72322 Patienten die Diagnose Brustkrebs.[1] Damit ist das Mammakarzinom mit 31,2% die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Das Lebenszeitrisko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken liegt bei 12%, welches einer Erkrankung von ca. jeder 8. Frau entspricht.[2] Im Jahr 2015 verstarben in der Bundesrepublik 17909 Patienten an dieser Erkrankung. Somit gehört Brustkrebs zu den 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland.[3]

In den vergangenen 15 Jahren haben große Anstrengungen stattgefunden, um bezüglich der Diagnostik und Therapie, dem häufigen Auftreten der Erkrankung gerecht zu werden. Nicht zuletzt auch durch das Engagement von Selbsthilfegruppen, ist die „Volkskrankheit“ Brustkrebs in den Fokus gerückt worden und die Politik hat reagiert. Es kam zur Einführung von zertifizierten Brustzentren. Darin arbeiten interdisziplinär Spezialisten unter „einem Dach“, um die optimale Behandlung jedes individuellen Falles zu erzielen. In Deutschland gibt es mittlerweile ein flächendeckendes, qualitätsgesichertes Mammographie Screening Programm, welches im internationalen Vergleich sehr hohe Detektionsraten zeigt.[4]

Ziel dieser Anstrengung ist es, die Erkrankung möglichst im Frühstadium zu entdecken, um minimalinvasiv therapieren zu können.

Dazu kommt die öffentliche Wahrnehmung der Erkrankung. 10% der Mammakarzinome sind keine Spontanmutationen, sondern genetisch determiniert. Das Bewusstsein für diese Sonderform des Mammakarzinoms ist nicht zuletzt auch durch den Fall der amerikanischen Schauspielerin Angelina Jolie in der flächendeckenden Versorgung angekommen.[5] So kann prophylaktisch der Brustkrebs „therapiert“ werden, bevor die Erkrankung in der Brust Atypien bildet. In zertifizierten Brustzentren, die dem Deutschen Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe[6] angeschlossen sind, ist die Mutationsanalyse in Hochrisikogruppen bereits Standard.

Und obwohl Frühkarzinome meist brusterhaltend therapiert werden können und die Invasivität der operativen Eingriffe der Mamma stetig geringer wird, lassen sich ablativ Eingriffe nicht vermeiden. Laut Daten des Westdeutschen Brustzentrums (WBC) betrifft dies statistisch betrachtet zwischen 30 und 40% der operativen Therapien.[7]

Diese Promotionsarbeit untersucht Heilungsverläufe nach ablativen Therapien der Brust. Das Thema der Raumversiegelung durch den Gewebekleber TissuGlu® soll analysiert werden. Die Hypothese ist, dass durch das Verkleben der operativen Fläche, es zu einer Reduktion von Serombildung im Vergleich zur konventionellen Drainage kommen könnte.

# 1.1 Anatomie der Brust und Grundlagen zur Histologie, sowie Histopathologie des Mammakarzinoms

## 1.1.1 Anatomische Grundlagen

Die paarig angelegte Brustdrüse ist aus den Komponenten Drüsen-, Binde- und Fettgewebe aufgebaut. Makroskopisch ist die Brust in 4 Quadranten plus die Mamillen-Region eingeteilt. Sie ist Teil der Epidermis und besteht aus 12-20 Einzeldrüsen.[8] Jeder Einzeldrüse folgt ein eigener Milchgang (Ductus lactiferi), welcher in einen Milchsinus (Sinus lactifer) übergeht. Dieser stellt sich als spindelförmige Erweiterung dar und mündet in die Mamille. Die Einzeldrüsen (Lobi glandulae mammae) sind jeweils durch lockeres Bindegewebe gestützt und durch Septen aus straffem Bindegewebe voneinander abgegrenzt.

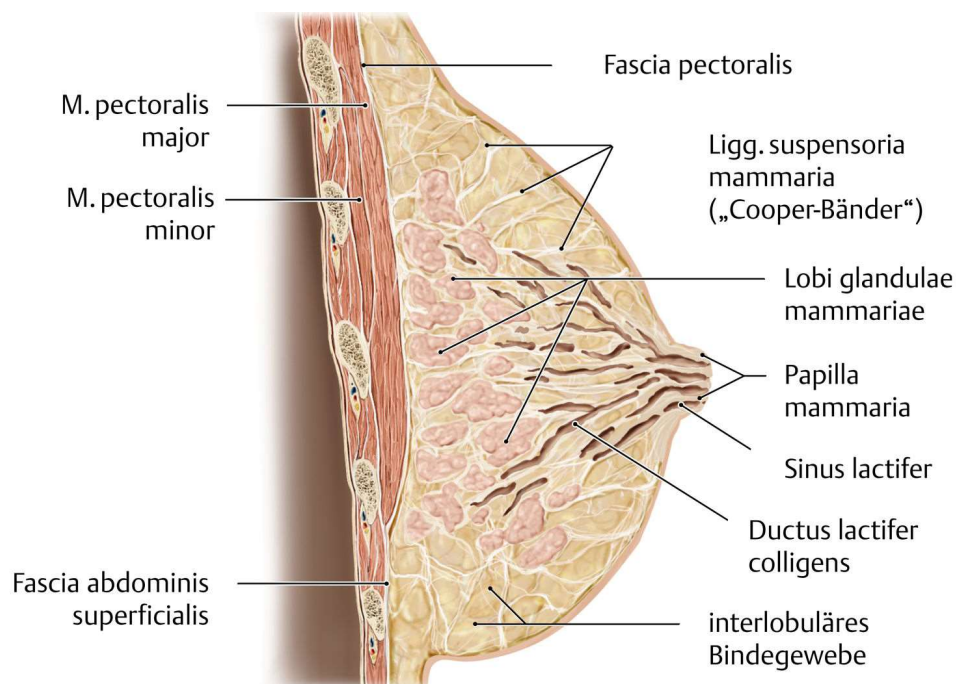


Abbildung 1: Die Anatomie der Brust[9]

Unterhalb der Brust befindet sich die Thoraxwand. Je nach Höhe grenzt die Brust mit der Fascia pectoralis, der Muskelscheide des M. pectoralis major, der Faszia axillaris bzw. weiter kaudal mit der Fascia abdominis superficialis an und liegt

verschieblich auf. In Verbindung mit den Faszien der Thoraxwand stehen die Cooper-Bänder (Ligg. Suspensoria mammariae), welche sich als bindegewebige Faserzüge zur Stabilitätsgabe darstellen. Außerdem ist die Fascia Scarpa zu nennen, welche als tiefes Blatt der Fascia abdominalis superficialis definiert ist und mit dem M. rectus, sowie dem M. obliquus externus fest verwachsen ist. Die Blutversorgung des medialen Anteils der Brust werden durch die Rami perforantes der A. mammaria interna (A. thoracica interna) gewährleistet. Der laterale Teil wird durch Rami mammarii laterales aus der A. thoracica lateralis, sowie aus direkten Ästen der 2.-5. Intercostalarterie[10, 11]. Der Lymphabfluss ist grundsätzlich in 3 Systeme zu unterteilen: das oberflächliche, das subkutane und das tiefe System[10]. Entlang der Drüsenendstücke erstrecken sich Lymphkapillare, welche den Beginn des tiefen Systems darstellen. Als Filterstationen sind vor allem die Lymphknoten der axillären und der parasternalen Region (entlang der A. mammaria) zu nennen. Außerdem sind die infra- und supraclaviculär gelegenen Lymphknoten an der Lymphdrainage beteiligt.

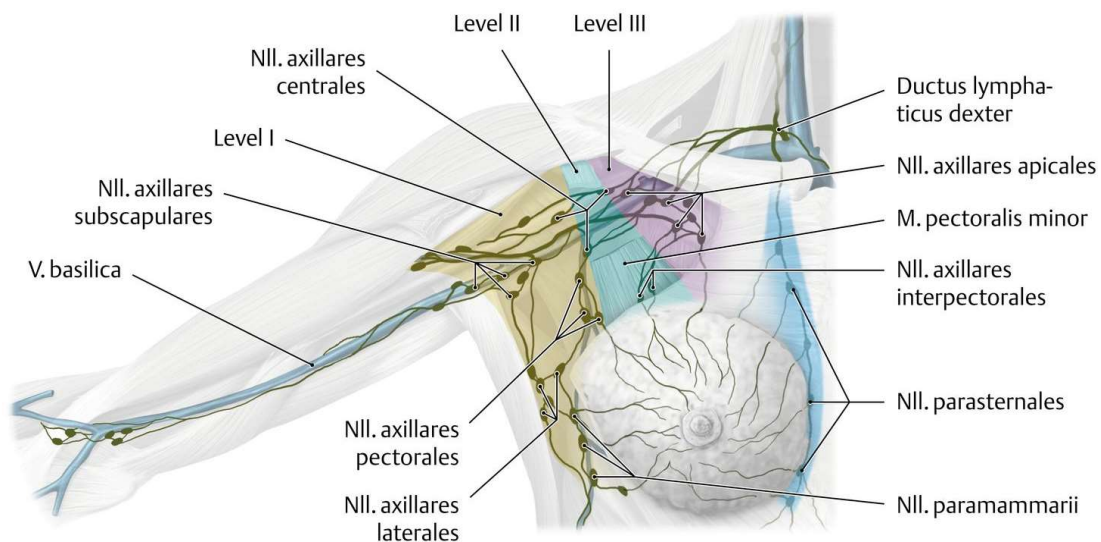


Abbildung 2: Das Lymphgefäßsystem der Mamma[9]

Der größte Anteil der Lymphe wird in die 30-60 Lymphknoten der Axillarregion drainiert.[10] Diese Lymphknoten werden in 3 Zonen („Level“) aufgeteilt, wobei als Landmarke der Verlauf des M. pectoralis minor verwandt wird:[12]

Level 1 beschreibt die untere axilläre Gruppe am lateralen Rand des M. pectoralis minor gelegen. Level 2 beschreibt die mittlere axilläre Gruppe, auch Rotter Lymphknoten genannt, welche auf Höhe des M. pectoralis minor, zwischen dessen lateralen und medialen Rand, befindet. D Level 3 bezeichnet Lymphknoten der apikalen Axilla, medial/apikal des M. pectoralis minor gelegen. Der laterale Anteil der Brustdrüse drainiert vor allem in die Level 1 Lymphknoten, der obere intermediäre Anteil größtenteils in Level 2 und 3. Der Mediale Anteil drainiert vor allem in die parasternalen Lymphknotenregion (siehe Abb. 2).[10, 11]

### **1.1.2 Risikofaktoren des Brustkrebses**

Als wichtigste Risikofaktor zur Brustkrebsentstehung zählt die Genetik, das Alter der Patientin, sowie die postmenopausale Brustdichte.[1, 13] Vor allem die familiäre Disposition in Bezug auf die BRCA1 und BRCA2 Gene sind als die prägnantesten, genetischen Risikofaktoren zu nennen.[14, 15] Weitere Risikofaktoren bei Brustkrebs sind eine positive Eigenanamnese auf der kontralateralen Seite, hormonelle Faktoren, der Konsum von Alkohol.[16] und Tabakwaren [17], sowie der Ernährungszustand und die körperliche Aktivität [18]. Eine frühe Menarche, Kinderlosigkeit, eine späte Menopause und die Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten gehören zu den hormonellen Risikofaktoren.[19, 20]

Neben den genetischen Risikofaktoren ist eine hohe Brustdichte als höchster individueller Risikofaktor anzusehen[13]. Grund dessen ist, das erschwerte Entdecken vorhandener Karzinome in der Mammografie.[21]

Ebenfalls sind strahlentherapeutische Maßnahmen in der Patientenanamnese als Risikofaktor zu nennen.[22]

### **1.1.3 Screening & Prävention**

Das Ziel von Screening-Programmen und Sekundärprävention ist es Krebserkrankungen in frühen Stadien zu entdecken. In diesen Stadien sind die Handlungsoptionen und die Heilungschancen größer- die Einschränkungen und Nebenwirkungen für den Patienten geringer.[23]

Studien belegen, dass durch die regelmäßige Eigenpalpation der Brust allein die Brustkrebsmortalität nicht zu reduzieren ist.[24, 25] Es ist dennoch zu empfehlen, dass Frauen gezielt geschult werden, um Veränderungen an der eigenen Brust zu erkennen. Schulungen können das Brustbewusstsein erhöhen.[26] Ergänzend zu dieser Methode sollten eine klinische Untersuchung durch einen Gynäkologen, sowie weitere bildgebende Maßnahmen erfolgen.[26]

Laut aktueller Studienlage wird eine annuläre bzw. biannuläre (Frauen bis 54 einjährig, ab 55 zweijährig) Mammographie Untersuchung empfohlen.[27] Bei der Mammographie für Frauen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren, obsiegt der Benefit über die Risiken dieser Untersuchungsmethode.[27] Der Gewinn fällt jedoch im Vergleich zu Frauen im Alter von 50-70 geringer aus.[26, 28] Deshalb sollte die Initiierung der jährlichen Untersuchungen vom individuellen Risikoprofil abhängig gemacht werden.[26] Frauen ohne positive persönliche Anamnese und ohne Verdacht auf ein BRCA Mutation, ist ab 45 Jahren eine jährliche Mammographie Untersuchung zu empfehlen.[27] Seit dem Jahre 2002 wird in Deutschland das Brustkrebs Mammografie Screening für Frauen ab 50 bis 69 Jahren angeboten.[23] Es wurde gezeigt, dass diese qualitätsgesicherte Maßnahme die Brustkrebsmortalität und das Ausmaß der Krebstherapie deutlich reduzieren konnte. [29, 30] Und obwohl die Datenlage, wie oben beschrieben, einen Benefit in der Altersgruppe <50 und >70 Jahre beweist, ist die Versorgungsrealität flächendeckend in Deutschland im Mammographie Screening Programm limitiert.

Vor allem bei jüngeren Patientinnen ist, auf Grund fehlender Strahlenbelastung und hoher Sensitivität bei erhöhter Brustdichte, die Ultraschalluntersuchung der Brust die Methode der Wahl. Empfehlenswert ist eine strukturierte Weiterbildung und Zertifizierung des Untersuchers durch die DEGUM.[31] Insbesondere beim lokalen Staging bei erhöhter Brustdichte (ACR III/IV) in der Mammographie, ist die Sonografie als ergänzendes Diagnostikum hinzuzuziehen, um weitere potentielle Tumorherde zu detektieren.[32]

*Tabelle 1: Brustdichte (in Anlehnung an die ACR-Mammographie-Klassifizierung)[33]*

<b>Grad I</b>	Fibroglanduläres Gewebe <25%	Involutionsbrust
---------------	------------------------------	------------------

<b>Grad II</b>	Fibroglanduläres Gewebe 25-50%	Teilinvolution
<b>Grad III</b>	Fibroglanduläres Gewebe 50-75%	Weitgehend dichter Drüsenkörper
<b>Grad IV</b>	Fibroglanduläres Gewebe >75%	Sehr dichter Drüsenkörper

Wenn Patienten ein höheres Risiko für Brustkrebs (vermehrtes Auftreten von Krebserkrankungen in der Familie, vermutete oder bestätigte BRCA Mutation etc.) aufweisen ist ein intensiveres Screening Regime indiziert:

- Klinische Untersuchung durch den Arzt alle 6 Monate ab 25 Jahren
- Sonografische Brustuntersuchung alle 6 Monate ab 25 Jahren
- jährliche Mammographie der Brust ab dem 30. bzw. 35. Lebensjahr (je nach Gewebedichte)
- ein jährliches Kontrastmittel MRT ab dem 35. Lebensjahr.[23]

Das intensivierte Screening findet durch Kombination von bildgebenden Verfahren statt, da bspw. ein negativer MRT Befund, auf Grund der falsch-negativen Rate von 22%, kein Beweis für einen blanden Befund darstellt.[34]

Als Primärpräventionsmaßnahme bei BRCA1 und BRCA2 positiven Patienten kann eine prophylaktische Mastektomie das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 90-95% reduzieren.[35]

### 1.1.4 Diagnostik & Staging

Grundlegend werden 3 Indikationen zum Einsatz der bildgebenden Diagnostik bei gesunden, bzw. symptomatischen Patienten vor Diagnosestellung unterschieden:

1. Abklärung von Befunden/Symptomen der Brust
2. Mammographie Screening Programm und Früherkennung
3. Intensivierte Früherkennung in Hochrisikokollektiven (z.B. BRCA Mutationsträger)

Indikationsabhängig kommen folgende bildgebende Standard-Verfahren zum Einsatz:

- Die Mammographie inkl. Zusatzaufnahmen (Vergrößerungsaufnahmen und Tomosynthese)



- Die Mammasonographie mit Hochfrequenzschallkopf
- Das kontrastmittelgestützte MRT
- Die Galaktographie

Dabei sind diese 4 Verfahren als ergänzend, komplementär zu verstehen, da Sie unterschiedliche physiologische Strukturen und unterschiedliche Pathologien abbilden können. Dies hängt von der Dichte der Brust, dem Menopausen Status, der Medikamenteneinnahme und der Form des zu erwartenden pathologischen Befundes ab. Der erfahrene Untersucher wird dann aufbauend auf den Informationen aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und/oder Zielauftrag, die indikationsbezogene Bildgebung der Wahl aussuchen. Das kontrastmittelgestützte, präoperative MRT besitzt bspw. das Potential die Rate von erneuten Operationen, bei primärem Karzinombefall, zu reduzieren.[36]

Die Beurteilung von bildgebenden Verfahren in der Mamma Diagnostik basiert auf Standards des American College of Radiology. Auf diesen Standards beruht das Breast Imaging-Report and Data System.(BI-RADS)[37] Für die Mammographie wurden die Kriterien wie folgt definiert:

*Tabelle 2: BI-RADS Klassifikation für die Mammographie[37]*

<b>Kategorie</b>	<b>Beschreibung</b>
<i>BI-RADS 0</i>	Unvollständig: Weitere Bildgebung oder vorherige Aufnahmen zum Vergleich erforderlich
<i>BI-RADS 1</i>	Negativ: Physiologischer Befund (kein Herdbefund)
<i>BI-RADS 2</i>	Benigne: Physiologischer Befund (unauffälliger Befund)
<i>BI-RADS 3</i>	Wahrscheinlich gutartiger Befund
<i>BI-RADS 4</i>	Verdächtiger Befund: Abklärungsbedürftig
<i>BI-RADS 5</i>	Hochgradig malignitätsverdächtiger Befund
<i>BI-RADS 6</i>	Histologisch gesichertes Karzinom

Bei bildgebend unklarem oder pathologischem Befund ist die histologische Sicherung notwendig (BIRADS 4, 5). Die Histologie wird vorwiegend durch minimalinvasive Verfahren, wie der Stanz- und Vakuumbiopsie, gewonnen. Auf eine offene Exzisionsbiopsie sollte nach Leitlinie, wenn technisch möglich,

verzichtet werden.[26] Die pathologische Untersuchung des Biopsats ist das Fundament der zu stellenden Diagnose. Alle notwendigen tumorbiologischen Faktoren können dabei ermittelt werden: Die Bestimmung des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus[38], des histologischen Tumortyps (siehe 1.1.5), des Nottingham Gradings, etc.

Das Nottingham Grading beschreibt die Differenzierungsrate von Tumorzellen im Gewebe. Anhand der Differenzierung lassen sich Aussagen über die Aggressivität des Tumors und die Überlebensrate von Tumorpatienten herstellen.[39]

*Tabelle 3: Histopathologisches Grading*

<b>Differenzierungsgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
GX	Grad nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert

*Anmerkung: G3 und G4 werden bei den gynäkologischen Tumoren zu „G3“ („schlecht differenziert oder undifferenziert“) zusammengefasst.[40]*

Stellt sich der Verdacht eines bereits metastasierten Befundes, sollten schon im Vorfeld weitere Untersuchungen erfolgen. Röntgen Thorax Untersuchung, Abdomen Sonografie, Knochenszintigrafie und evtl. weitere CT oder MRT Untersuchungen sind indiziert.

Nach abgeschlossener Diagnostik werden die Informationen gesammelt und ein Staging nach dem TNM System der UICC erfolgt.[41] Diese Einteilung beschränkt sich nur auf Karzinome und ist für beide Geschlechter gültig und gleich anzuwenden. Falls ein beidseitiger Befall der Brust vorliegt wird für jede Brust separat eine Einstufung vorgenommen. Bei einem multilokalen Befund an einer Brust ist, laut TNM System, der Befund im höchsten Stadium für die Diagnose am ausschlaggebendsten. Dabei ist zwischen dem klinischen Stadium vor der Therapie und dem pathologischem Stadium nach der Therapie zu unterscheiden. Das Stadium hat für die Therapieauswahl Bedeutung.

Tabelle 4: TNM Klassifikation der UICC, 8.Auflage[41]

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht ausgewertet werden
T0	Kein Anzeichen eines Primärtumors
TIS	Carcinoma in situ
TIS (DCIS)	Ductales Carcinoma in situ
TIS (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
TIS (PAGET)	Morbus Paget der Mamille ohne Assoziation mit einem invasivem Karzinom im darunter befindlichen Brustgewebe
T1	Tumorgröße ≤ 2cm im größten Durchmesser
T1MI	Mikroinvasion mit Tumorgröße ≤ 0,1cm im größten Durchmesser
T1A	Tumorgröße ≥ 0,1cm aber ≤ 0,5cm im größten Durchmesser
T1B	Tumorgröße ≥ 0,5cm aber ≤ 1cm im größten Durchmesser
T1C	Tumorgröße ≥ 1cm aber ≤ 2cm im größten Durchmesser
T2	Tumorgröße ≥ 2cm aber ≤ 5cm im größten Durchmesser
T3	Tumorgröße ≥ 5cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut
T4A	Einbruch in die Thoraxwand ( M. pectoralis zählt nicht dazu)
T4B	Ulzeration, ipsilaterales Hautödem (incl. peau d'orange) Satellitenmetastasen der Haut
T4C	Kombinierter Befund aus T4a und T4b
T4D	Inflammatorisches Karzinom
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Keine Auswertung über Lymphknotenstatus möglich
N0	Keine Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1	Metastasen in ipsilateral verschieblichen axillären Lymphknoten in Level 1 oder Level 2
N2	Metastasen in ipsilateral axillären Lymphknoten, welche an anderen Strukturen oder weiteren Lymphknoten verwachsen sind
N2A	
N2B	Metastasen in klinisch detektierten parasternalen Lymphknoten <i>ohne</i> weitere befallene axilläre Lymphknoten
N3	Metastasen in infraclaviculären Lymphknoten
N3A	
N3B	Metastasen in parasternalen und axillären Lymphknoten
N3C	Metastasen in supraclaviculären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Ableitend aus der Einstufung in die TNM Klassifikation entwickelte die UICC eine Stadien Einteilung für die Brustkrebserkrankung:

*Tabelle 5: Stadien Einteilung der UICC[41]*

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0, T1	N1mi	M0
2A	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
3B	T4	N0, N1, N2	M0
3C	Jedes T Stadium	N3	M0
4	Jedes T Stadium	Jedes N Stadium	M1

### 1.1.5 Histologische Klassifikation

Eine Klassifikation der Mammakarzinomata wurde von der WHO im Jahre 2003 herausgegeben.[42].Diese Klassifikation wurde im Jahre 2012 überarbeitet.[43]

*Tabelle 6: WHO Klassifikation des Mammakarzinoms und dessen Häufigkeit[44]*

<b>Subtyp</b>	<b>Häufigkeit Lehrbuch</b>
Invasives Mammakarzinom, NST	50-80%
Lobuläres Karzinom	5-15%
Tubuläres Karzinom	2%
Karzinom mit medullären Merkmalen	<1%
Metaplastisches Karzinom	0,5-2%
Muzinöses Karzinom	2%
Karzinom mit apokriner Differenzierung	4%
Mikropapilläres Karzinom	1-2%
Inflammatorisches Karzinom	1-10%
Weitere seltene Typen	<1%

50-80% der Brustkarzinome entstehen aus dem Epithel des Ductus oder der endständigen Ductuli.[44] Somit werden diese den Adenokarzinomen zugeordnet. Bei Durchbrechung der Basalmembran wird der Tumor als invasives Mammakarzinom kein spezieller Typ (NST) klassifiziert, wenn mind. 50% der Tumorgroße dieser histologischen Entität entsprechen. Bei einem Anteil von 10-49% wird er als Mischform, bei einem NST Anteil von <10% als der im Gewebe dominierend auftretende Subtyp klassifiziert.[45] Zu den Subtypen zählen auch seltenere Formen (siehe Tabelle 5), welche sich durch spezielle klinische Verläufe, Wachstumsformen, Therapieempfindlichkeiten und daraus resultierende Prognosen darstellen.[46] Als Sonderform ist das inflammatorische Karzinom zu nennen, welches durch das Befallen des oberflächlichen Lymphsystems der Brust von undifferenzierten Tumorzellen entsteht.

Durchbricht der, aus dem Epithel des Ductus entstandene, Tumor nicht die Basalmembran ist er als duktales Carcinoma in situ einzustufen. Zentrale Anteile des DCIS nekrotisieren häufig und bilden Verkalkungen, welche mammografisch das Vorliegen eines DCIS anzeigen können. Diese Verkalkungen können sich entlang des Gangsystems über große Teile der Brust ausbreiten. Es handelt sich um eine Präkanzerose, bei der der Übergang eines DCIS in ein invasives Karzinom in 30-50% der Fälle innerhalb der nächsten 10 Jahre eintritt.[44]

5-15% der Karzinome entwickeln sich aus dem Drüsengewebe der Brust und werden als lobuläres Karzinom klassifiziert. Bei Befall einer einzelnen Drüsenstruktur (Lobulus), plus evtl. dem dazugehörigen Gang, spricht man von einem Lobulären Carcinoma in situ (LCIS), bzw. atypischer lobulärer Hyperplasie (ALH), wenn das umgebende Gewebe noch nicht durch Tumormasse infiltriert und die Basalmembran intakt ist. ALH und LCIS werden durch den Begriff lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) zusammengefasst. LIN tritt in 60% multizentrisch auf.[46]

### **1.1.6 Lokalisation & Metastasierung**

Laut Weyerstahl et al. treten ca. 55% der malignen Veränderungen im oberen, äußeren Quadranten auf. Die Retromamillärregion, sowie der obere innere Quadrant sind mit ca. 15%, der untere äußere Quadrant mit 10%, sowie der

untere innere Quadrant mit ca. 5% bei Brustkrebs befallen. Die linke Brust ist im Vergleich leicht bevorzugt betroffen: Linke Brust 53%, rechte Brust 47%. [46]

Je nach histologischem Typ kann die Metastasierung des Malignoms bereits früh eintreten. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen Tumorgroße und Metastasierungstendenz. [47] Diese bestrebt sich lymphogen bevorzugt in die axilläre Lymphabflussregion, sowie hämatogen vor allem in folgende Organe: Skelettsystem, Lunge, Leber, Pleura, Gehirn. [48]

## 1.2 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Seit der Entwicklung des ersten Mastektomieverfahrens nach William Halsted (Pittsburgh), 1894 [49] wurde das ablative Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt. [50] Grundprinzip des damaligen Operationsverfahrens war die radikale Herangehensweise durch Entfernung des tumorbefallenen Gewebes incl. der axillären Lymphknoten, sowie der Mm. Pectoralis major und minor. Die Lehrmeinung zu damaliger Zeit war, dass die Erkrankung als lokales Problem gesehen wurde. [50] Aus einer radikal angesetzten Operation versprach man sich gute Heilungschancen. [51] Diese These wurde auf Grund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils verlassen. [52] Mitte des 20. Jahrhunderts erkannte D.H. Patey (London) den Mangel der Sinnhaftigkeit einer zu radikal angesetzten Operation. Auch Techniken geringerer Radikalität zeigten gleiche Prognosen. [53] John Madden (New York) publizierte 1972 seine „modifizierte radikale Mastektomie“ welches als Grundfundament des derzeitigen Standards der Mastektomie angesehen wird. [54] Bei dieser Methode wird die Pectoralismuskulatur nicht entfernt. Eine radikale axilläre Lymphadenektomie, welche die Entfernung der axillären Lymphknoten Level 1 2 und 3 beinhaltete gehörte nach Madden weiterhin zum Standard. Dieses Vorgehen beseitigte jedoch nicht die einschränkenden Nebenwirkungen, wie das Lymphödem des Armes. Durch die Einführung der Sentinelnode Technik konnte das Operieren mit unangemessener Radikalität bei der axillären Lymphadenektomie reduziert werden. [55] Die Entwicklung der Brusterhaltenden Therapie durch Arbeiten der Arbeitsgruppen von Umberto Veronesi (Mailand) [56] und Bernard Fischer (Pittsburgh) [57] revolutionierte die onkologische Chirurgie der Brust, da neben

der onkologischen Sicherheit, die Ästhetik und die Integrität des Körpers zusätzlich in den Fokus des Behandlungskonzepts gerückt war. Umberto Veronesi publizierte zusammen mit Wallwiener und Hahn aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen einen Operationsatlas zum Thema.[58]

Man erkannte zu dieser Zeit, dass sich das Schicksal der Patientin nicht an der Brust, sondern in der Peripherie- also in den Akzeptororganen der Metastasierung, entscheidet. Seither sind auf dem Feld der onkoplastischen Chirurgie viele weitere Techniken wie die „skin-sparing-„ oder „nipple-sparing-mastectomy“ entwickelt worden, um eine anschließende Brustrekonstruktion unter Erhalt der Haut durchzuführen.[59] Ebenfalls sind Lappenplastiken zur Rekonstruktion mittlerweile Standard in der onkoplastischen Therapie des Brustkrebses.[60, 61]

Tabelle 7 bildet die Tübinger Klassifikation ablativer Operationen ab: Eine Auflistung, die in 6 Klassen, entsprechend der Komplexität, aufgeteilt ist. [62]

*Tabelle 7: Einteilung der ablativen Operationen nach Komplexitätsgrad (Tübinger Konzept)*

<b>Grad</b>	<b>Operation</b>
1	Einfache ablative Mammakarzinom Operation Modifizierte radikale Mastektomie/Exzision eines Rezidivs nach Ablatio
2	Komplexe ablative Mammakarzinom Operation Radikale Mastektomie/Exzision eines Rezidivs (Mit Resektion der Mm. pectorales ohne Rekonstruktion = klassisch radikale Mastektomie)
3	Onkoplastische ablative Mammakarzinom Operation mit Prothesenrekonstruktion oder Rekonstruktion nach Ablatio
3a	Modifizierte radikale Mastektomie mit Prothesenrekonstruktion: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modifiziert radikale Mastektomie mit Expander Implantation</li> <li>2. Modifizierte radikale Mastektomie mit Implantat Implantation</li> </ol>
3b	Hautsparende Mastektomie mit Prothesenrekonstruktion <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hautsparende Mastektomie mit Implantat Implantation</li> <li>2. Nipple-sparing-Mastektomie mit Implantat Implantation</li> </ol>
3c	Sekundäre Prothesenimplantation nach Ablatio <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sekundäre Rekonstruktion mittels Expander Implantation</li> <li>2. Sekundäre Rekonstruktion mittels Implantat Implantation</li> </ol>
3d	Implantat bedingte Eingriffe infolge einer Implantat Rekonstruktion: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Expander Explantation und Austausch gegen ein Implantat</li> <li>2. Prothesenwechsel und Rekonfiguration bei Kapselfibrose</li> </ol>

- 4 Komplexe onkoplastische ablative Mammakarzinom Operation mit Defektdeckung über lokale Lappenplastiken
1. Transpositionslappenplastik
  2. Rotationslappenplastik
  3. Axiale Verschiebelappenplastik
  4. Freies Hauttransplantat (z.B. Mesh-Graft)
- 5 Komplexe onkoplastische ablative Mammakarzinom Operation mit Rekonstruktion oder Defektdeckung über gestielte Fernlappenplastik
- 5a Konventionelle Latissimus-dorsi-Lappenplastik
1. Konv. LD-Lappenplastik zur primären Rekonstruktion
  2. Konv. LD-Lappenplastik zur Defektdeckung an der Thoraxwand
  3. Konv. LD-Lappenplastik zur sekundären Rekonstruktion
  4. Konv. LD-Lappenplastik zur autologen Konversion bei Prothesenkomplikationen
- 5b Erweiterte LD-Lappenplastik
1. Erw. LD-Lappenplastik zur primären Rekonstruktion
  2. Erw. LD-Lappenplastik zur Defektdeckung an der Thoraxwand
  3. Erw. LD-Lappenplastik zur sekundären Rekonstruktion
  4. Erw. LD-Lappenplastik zur autologen Konversion bei Prothesenkomplikationen
- 5c Transversus-rectus-abdominis-Lappenplastik
1. TRAM-Lappenplastik zur primären Rekonstruktion
  2. TRAM-Lappenplastik zur Defektdeckung an der Thoraxwand
  3. TRAM-Lappenplastik zur sekundären Rekonstruktion
  4. TRAM-Lappenplastik zur autologen Konversion bei Prothesenkomplikationen
- 6 Komplexe onkoplastische ablative Mammakarzinom Operationen mit Rekonstruktion oder Defektdeckung über freie Lappenplastiken mit mikrovaskulärem Gefäßanschluss
1. Freie Lappenplastik zur primären Rekonstruktion
  2. Freie Lappenplastik zur Defektdeckung an der Thoraxwand
  3. Freie Lappenplastik zur sekundären Rekonstruktion
  4. Freie Lappenplastik zur autologen Konversion bei Prothesenkomplikationen

Diese vorliegende Arbeit bezieht sich auf ablative Verfahren, bei der keine rekonstruktiven Maßnahmen ergriffen werden. Dazu zählt die einfache Mastektomie, die modifiziert radikale Mastektomie mit Sentinel Node Biopsie, sowie die modifiziert radikale Mastektomie mit axillärer Lymphknotenentfernung.



### 1.2.1 Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur ablativen Therapie der Brust gestaltet sich vielschichtig, ist streng zu stellen und fordert eine ausgiebig aufgeklärte Patientin[63]. Neben der prophylaktischen Mastektomie bei bestätigter BRCA-Gen Trägerschaft[35] ist die Hauptindikation ein diagnostiziertes, malignes Tumorgeschehen.

Die Indikationsstellung wird diesbezüglich abhängig von tumorbiologischen Faktoren und Stadien gestellt:

- Multizentrisches Wachstum und Quadranten übergreifende Malignome
- R1 Resektion nach mehrmaliger Nachresektion bei BET
- Lokalrezidiv nach vorhergehender BET
- Situation in der keine obligate Radiatio nach BET möglich ist
- Ausgedehntes DCIS
- Zeichen einer Inflammation
- Größe des Tumors bzw. ungünstiges Brust-Tumor-Größen Verhältnis
- Wunsch des Patienten[64, 65]

### 1.3 Komplikationen

Jeder chirurgische Eingriff bürgt ein Risiko beim Patienten unerwünschte Reaktionen hervorzurufen und temporäre, oder bleibende Schäden zu hinterlassen[66]. Diese Risiken variieren von leichten allergischen Reaktionen z.B. auf Verbandsmaterial, bis zu schwerwiegenden internistischen Krankheitsbildern mit Todesfolge.[66] Intraoperative Komplikationen können durch die Anästhesie, die inkorrekte Lagerung des narkotisierten Patienten oder direkt durch den chirurgischen Eingriff selbst entstehen. Jeder Patient bringt auf Grund seiner individuellen Anamnese Risikofaktoren mit, welche das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen begünstigen: Alter[67], präoperative Chemotherapie[67], Fettleibigkeit[67, 68], Diabetes mellitus[69], hämorrhagische Diathesen[70], Nikotinabusus[71] usw. sind Faktoren, welche die Wundheilung und das Ergebnis der Operation negativ beeinflussen können.

Laut Wallwiener et al.[65] und Gabka et al.[64] sind folgende operative Komplikationen speziell für die MRM ausschlaggebend:

- Nachblutung auf Grund der großen Wundfläche
- Sensibilitätsstörungen und Dysästhesien durch Nervenverletzungen
- Verletzungen von Nachbarstrukturen
- Unästhetische Narben und überschießende Narbenbildung
- Infektionen des Wundgebietes
- Anaphylaxie und Schock als Reaktion auf Technetium bzw. Blaufarbstoff bei MRM mit SLNB
- Lymphödem
- Thrombose der. V. axillaris
- Wundheilungsstörungen:
  - Wunddehiszenzen
  - Seromformationen
- Lagerungsschäden durch halbsitzende Position bei abduziertem Arm

### 1.3.1 Das Serom

Ein Serom ist ein zunächst physiologischer Prozess, welcher in eine postoperative Komplikation konvertieren kann. Es ist als abnormale Ansammlung von körpereigener, seröser und im späteren Verlauf lymphatischer Flüssigkeit zwischen ventralem und dorsalem Blatt der Wundhöhle, definiert.[72] In Erscheinung tritt das Serom vor allem bei Operationen, bei denen Gewebe großflächig reseziert und freier Raum (Totraum) produziert wird.[72] Die klinische Erfahrung zeigt, dass je größer die Wundhöhle, umso stärker die zu erwartende Sekret Produktion ist. Im Falle der Mastektomie bestehen die beschriebenen Hautlappen zum einen aus dem dorsalen Anteil- größtenteils aus dem M. pectoralis der Thoraxwand geformt und zum anderen aus dem oberflächlichen, ventralen Anteil- gebildet durch das subkutane Fettgewebe und der Dermis. Eine erhöhte Flüssigkeitsansammlung verhindert das physiologische Verkleben von dorsalem und ventralem Anteil. Eine Seromformation entsteht.

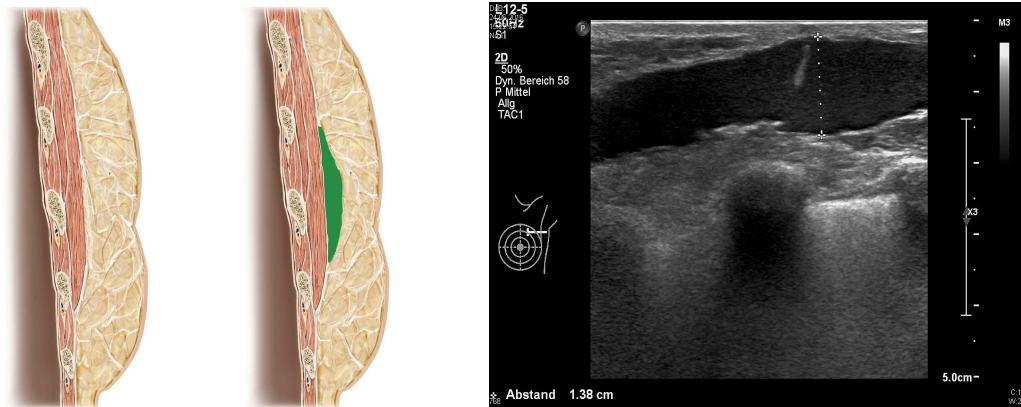


Abbildung 3: Links: Schematische Darstellung eines Seroms.[9] Rechts: Sonografiebild eines Seroms

### 1.3.2 Seromprävention

Eine Seromformation wird als die häufigste Komplikation bei ablativer Chirurgie der Brust angesehen. In der Literatur variieren die Inzidenzraten von 9,1% bis über 90% angegeben.[72] Ein Serom kann bei Auftreten verantwortlich für Wundheilungsstörungen durch z.B. Nahtdehiszenz und Sekundärinfektionen sein, welche längere Krankenhausaufenthalte nach sich ziehen können[72-76].

Zawaneh et al. verschaffte einen Überblick über die Möglichkeiten diese Komplikation durch diverse Ansätze zu minimieren. In seiner Arbeit geht er auf Techniken der postoperativen Gewebeverklebung und andere Verschluss- und Serom-Präventionsmaßnahmen ein:

Seine Analyse schließt 12 randomisierte Kontrollstudien über Gewebekleber auf der Basis von Fibrin, Thrombin, licht aktiviertem Fibrin und anderen, ein. Die Ergebnisse zeigen jedoch nur bedingt zufriedenstellende Ergebnisse: Einige Studien stellten eine potentielle Vermeidung des Auftretens von Seromen dar. Andere Publikationen ergaben das Gegenteil: der Fibrinkleber destabilisierte bereits geformte Fibrinstrukturen und löste eine erhöhte Flüssigkeitsproduktion aus.[72, 77] Daraus ist abzuleiten, dass Fibrinkleber für den klinischen Alltag zur Seromprävention nicht geeignet sind.

In weiteren Publikationen wurde aufgezeigt, dass diverse Nahttechniken das Auftreten von Seromen signifikant verringern können: Coveney et al. setzte in einer randomisierten Studie Steppnähte zur Fixation der Gewebelappen mit der Brustwand ein und erzielte bei n=40 Patienten in der Testgruppe ein Auftreten

von 5 Seromen im Vergleich zu einem Auftreten von 17 Seromen in der Kontrollgruppe.[78] Schuijtvlot et al. reduzierte durch die Anlage einer „Buttress Naht“- eine Naht, welche zwischen die axilläre Haut und die Brustwand gesetzt wird, bei Patienten mit ALND eine signifikante Verringerung des Seromaauftretens. Patienten ohne Naht entwickelten in 14/27 Fällen ein Serom. Patienten mit Naht entwickelten in 9 von 37 Fällen ein Serom.[79] Diverse Arbeiten wurden über spezielle Nahttechniken veröffentlicht, welchen aber laut Zawaneh et al. auf Grund von Nichtrandomisierung und divergierender Technik mangelnde Vergleichbarkeit vorzuwerfen ist und man aus den Ergebnissen dieser nur bedingt Schlüsse ziehen vermag.[72] Kuroi et al. teilt diese Meinung in Bezug auf die, in seinem Review analysierten, Studien- hält jedoch eine Anlage von Fixationsnähten, als Risikoreduktion in Bezug auf Serome, für bewiesen.[80] Nach unserer Erfahrung führen jedoch diese Steppnähte zu vermehrten Schmerzen, was bei Indikationsstellung Beachtung finden sollte.

## 1.4 Wundverschluss nach Standard

Drainagen gewährleisten den Abfluss von körpereigenem Wundsekret aus dem Operationsgebiet. Durch die Sekret Ableitung soll das vordere, ventrale Blatt der Operationshöhle, mit dem hinteren, dorsalen Blatt anliegen und verkleben.

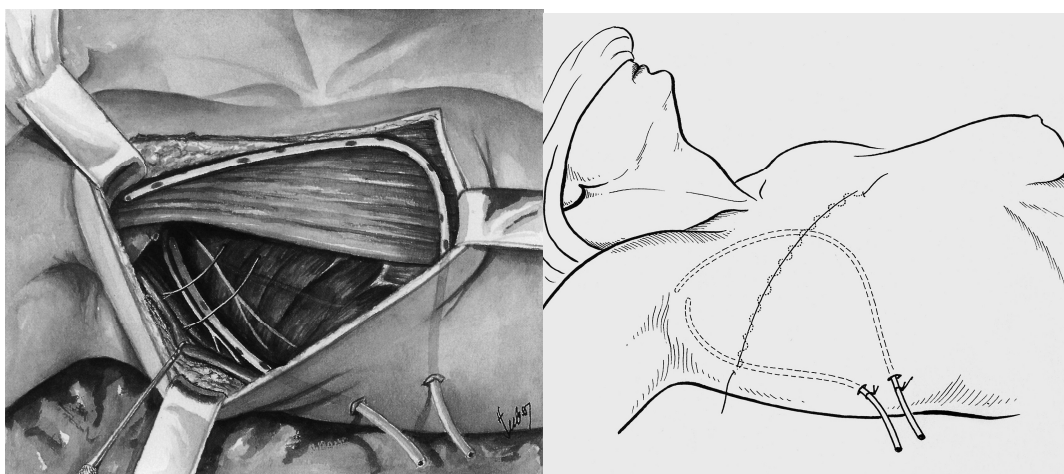


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Drainageeinlage bei MRM mit ALND[58]

Da, seit der Erstbeschreibung 1947, [81] die Drainageeinlage als Standardverfahren bei Wundverschluss angesehen wird, ist sie die umfassend untersuchteste Methode, um Serome vorzubeugen.

In der Literatur finden sich eine Vielzahl von Studien über die Seromprävention durch die Einlage von einer Drainage, mehreren Drainagen, passiver Drainage oder Sogdrainage, die Anlage von hohem oder niederem Sog und die Liegedauer einer Drainage. Anhand dieser Arbeiten konnte eine signifikante Verringerung des Seromauftritts dargestellt werden: Somers et al. randomisierten 108 Patienten in eine Drainagegruppe, 119 in eine drainagefreie Gruppe. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Inzidenz und das Ausmaß von Seromen durch Drainagen signifikant reduziert werden konnte. Dies wurde anhand von weniger durchgeführten Aspirationen, weniger produziertem Volumen und kürzeren Interventionszeiträumen in der Drainagegruppe bestätigt.[82] In einer prospektiv randomisierten Studie von Cameron et al. entwickelten im Kontrollarm (Drainage) 2 von 20 Patientinnen ein Serom. Im Vergleich entstand bei 9 von 20 Patienten im Testarm (keine Drainage) eine Seromformation.[83] Auf Basis dieser und weiterer Forschungsergebnisse hat sich bei ablativen Operationen die Einlage einer einzelnen geschlossenen Multikanal-Sogdrainage, als wirksamste Drainagevariante zur Seromreduktion, dargestellt.[84]

Jedoch lässt sich das Auftreten von Seromen nur vermindern, nicht ganz verhindern. Einige Autoren zweifelten sogar die serompräventive Wirksamkeit von Drainagen an.[85] Jain et al randomisierten 116 Patienten in einen Drainagearm (Gruppe1) und einen Nichtdrainagearm. Der Nichtdrainagearm wurde in eine zweite Gruppe mit Fibrinkleberschluss und eine dritte Gruppe ohne weitere Maßnahmen aufgeteilt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt: Serombildung in Gruppe 1 (15 von 58), Gruppe 2 (10 von 29) und Gruppe 3 (12 von 29).

375 Patientinnen wurden in einer schottischen Studie durch Puroshotham et al. in entweder einen Kontrollarm mit Standardwundverschluss und Drainageanlage, oder in einen Testarm mit Steppnähten ohne Drainageeinlage, randomisiert. In beiden Armen wurden ähnliche Ergebnisse ohne signifikanten Unterschied erzielt.[86]

### 1.4.1 Drainagen-assoziierte Problematiken

Trotz standardmäßiger Einlage einer Drainage sind einige drainageassoziierte Problematiken in der Literatur beschrieben und im klinischen Alltag zu beobachten.

Liegenden Drainagen sind Auslöser für höhere postoperative Schmerzempfindung. Dies ist in Ausnahmen mit einer längeren stationären Liegezeit verbunden.[85] Eine Drainage ist laut aktueller Studienlage als Risikofaktor für postoperative Infektionen einzustufen. [87, 88] Findik et al. befassten sich ebenfalls mit postoperativen Schmerzen, sowie mit Sorgen, Ängste und Komfort von Patienten mit bzw. ohne operativer Drainageeinlage. Die Studie zeigte erhöhte Schmerz und Angstlevel in Kombination mit reduziertem Wohlbefinden bei Drainagepatienten im Vergleich zu Patienten ohne angelegte Drainage.[89]

Stehbens et al. beschreibt, dass sich eine verlängerte Drainageeinlage, an Hand von Nährstoffentzug, negativ auf die Wundheilung auswirkt. Das Ableiten von Wundflüssigkeit hat den Verlust von Zink, Proteinen und Mineralstoffen zur Folge, welches die Wundheilung beeinflusst. Ebenfalls postuliert er, dass durch Drainageeinlage die innere Wundfläche potentiell mit Luft in Kontakt kommt. Durch Luft-Wundgrund-Kontakt kann eine sekundäre Wundheilung ausgelöst werden, welche eine länger Verheilung nach sich zieht.[90]

Zusammengefasst ist zu sagen, dass in den letzten Dekaden viele Ideen zur Seromprävention mit verschiedensten Lösungsansätzen entwickelt worden sind. Sie sind teilweise in der Lage, das Serom-Auftreten zu reduzieren. In Anbetracht des weiterhin häufigen Auftretens von Seromen sind zusätzliche Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet notwendig.

## 1.5 TissuGlu®

Der Gewebekleber TissuGlu® wurde entwickelt, um das Auftreten von postoperativen Seromen durch das Verkleben von Hautlappen zu minimieren und möglichst auf die Einlage einer Drainage zu verzichten. Es ist ein auf Lysin-Urethan-Basis wirkender Gewebekleber. Die spezielle Anwendung des Klebers

ermöglicht dem Gewebe Interaktion durch physiologischen Kontakt auf der einen und Stabilität durch eine spezielle Form des Auftragens, auf der anderen Seite (siehe 2.3.). Es resultiert eine, im Gegensatz zu anderen Gewebeklebern mit Aufbau einer kompletten Barriere[91], nur partielle Versiegelung der beiden Wundanteile.

Walgenbach et al. untersuchten die Wirkung von TissuGlu® in Bezug auf die Seromreduktion bei Abdominalplastiken in einer randomisiert, prospektiv, multizentrischen Studie und konnten einen Trend zur Reduktion von Seromen bei Anwendung von TissuGlu® aufzeigen.[92]

Gilbert et al. zeigten eine Reduktion des Auftretens von Seromen bei Abdominalplastiken am hündischen Tiermodell.[93]

In die ablative Therapie der Brust führten Eichler et al. die Benutzung von TissuGlu® im Jahre 2013 ein.[94] Es folgten Fallberichte bei denen TissuGlu® zur Wundlappenadaptation bei Rezidiv Operationen an der Mamma eingesetzt wurde. Diese führten an, dass TissuGlu® das Potential besitzt für Mastektomien verwandt zu werden und die Möglichkeit besteht eine Mastektomie mit der Einbringung von TissuGlu® anstatt einer Drainage durchzuführen.[95, 96]

Als Folge wurde eine prospektive nicht randomisierte Vergleichs-Kohorten Studien 2014 in München durchgeführt, welche eine Nichtunterlegenheit von TissuGlu® ohne Drainage im Vergleich zum Standardverfahren aufzeigen konnte.[97]

Weitere Studien zur Nichtunterlegenheit wurden 2015 an mehreren deutschen Brustzentren durchgeführt.[98, 99] Diese zeigten eine Nichtunterlegenheit von TissuGlu® im Vergleich zum Standardverfahren auf. Ebenfalls stellte sich eine Reduzierung der durchschnittlichen postoperativ-stationären Liegedauer, der mit TissuGlu® behandelten Patienten, dar.

Ohlinger et al. untersuchte in einer retrospektiven Arbeit 2018 die Unterschiede zwischen TissuGlu® und einer Drainage bei Mastektomie Patienten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt in Anbetracht der klinischen Interventionen festgestellt werden, jedoch zeigten sich im Drainagearm weniger Serom-Aspirationen und Komplikationen.[100]

## 1.6 Fragestellung

Durch die hohe Inzidenzrate des Mammakarzinoms, ist der damit verbundene operative therapeutische Ansatz ein zentraler Teil der Patientenversorgung weltweit. Anhand der dargelegten Fakten zeigt sich, dass die Notwendigkeit der Vermeidung postoperativer Komplikationen in diesem Zusammenhang ein wesentlicher Teilaspekt der chirurgischen Versorgung ist. Das Serom, welches sich als häufigste Nebenwirkung bei ablativen Operationen präsentiert, ist nur bedingt durch den aktuellen Standardwundverschluss zu reduzieren. Das Konzept des Verschlusses von großen Hautlappen durch das Auftragen von Gewebekleber auf Lysin-Urethan Basis zeigt neue Perspektiven auf, welche in klinischen Studien auf Sicherheit und Wirksamkeit geprüft werden müssen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung der Wertigkeit des Gewebeklebers TissuGlu® im Vergleich zur Standardwundversorgung bei ablativer Therapie der Brust.

Ziel der prospektiv randomisierten Studie war es herauszufinden, ob der additiven Einsatz des Gewebeklebers TissuGlu® bei Patientinnen mit modifiziert radikaler Mastektomie und ohne Drainage, im Vergleich zum Kontrollarm, mit Drainage und ohne TissuGlu® eine sichere Alternative darstellt und ob die postoperativen Interventionen, sowie die Lebensqualität, sich in den Gruppen unterscheiden.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Aufbau der Studie

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der TissuGlu® Mastektomie Studie, Protokoll Nummer: PRO-100-0132, erhoben. Es handelte sich um eine multizentrische prospektiv-, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie. Zu untersuchen galt der Wundverschluss bei ablativer Therapie der Brust in Standardtechnik mit eingelegter Multikanal-Sog-Drainage (Kontrollgruppe) im Vergleich zur Wundverschluss technik mit dem Gewebekleber TissuGlu® ohne die Einlage einer Drainage (Testgruppe). 7 deutsche Brustzentren waren als Studienzentren an dieser Studie beteiligt.

Für das Sponsoring der Studie war die Firma Cohera Medical Inc.®, Pittsburgh, USA, verantwortlich.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und dessen Zusätzen und den Prinzipien der GCP, entsprechend der DIN EN ISO 14 155, durchgeführt.

Des Weiteren wurde die Studie im Standort Tübingen in der Tübinger Ethik Kommission unter der Projektnummer: 181/2016MPG23 gelistet. Eingereicht wurde das Studienprotokoll und alle weiteren Veränderungen durch die Firma Factory, Clinical Research for Medical Devices, Bilthoven, Niederlande.

Das Studienmonitoring wurde ebenfalls von der Firma Factory durchgeführt.

#### 2.1.1 Statistik, Ziele und Endpunkte

##### 2.1.1.1 Statistik und Legitimation der Stichprobengröße

Die Hypothese für den Primärzielparameter wurde vor Studienbeginn laut Studienplan wie folgt formuliert:

$$H_0: M_T - M_C \geq d$$

$$H_1: M_T - M_C < d$$

$M_T$  beschreibt den Parameter für klinische Interventionen (siehe 2.1.1.1.) in der TissuGlu®-Gruppe,  $M_C$  beschreibt den Parameter für klinische Interventionen in der Kontrollgruppe,  $d$  beschreibt die Nicht-Unterlegenheits-Differenz von 1. Ein einseitiges 97,5% Konfidenzintervall wird konstruiert und mit der Hodges-Lehmann-Regel analysiert. Falls die obere Grenze des Konfidenzintervalls kleiner  $d=1$  ausfällt, wird der Standardwundverschluss mit TissuGlu® ohne die Einlage von Drainagen als nicht unterlegen, im Vergleich zum Standardwundverschluss mit Drainagen, eingestuft.

Eine Stichprobengröße von  $n = 39$  Patienten pro Gruppe besitzt eine 80% Power um eine Nichtunterlegenheit mit einer Nicht-Unterlegenheits-Differenz von 1 unter der Benutzung des einseitigen Mann-Whitney-U Tests in einem Signifikanzniveau von 0,025 zu detektieren. Die Erwartung und Festlegung der Nicht-Unterlegenheits-Differenz von 1 basiert auf klinischer Erfahrung vorheriger Studien [99]. Es wurde außerdem mit einer ca. 5% Studienabbrecher Quote gerechnet. Um diese kompensieren zu können, sollten beide Gruppen 42 Patienten umfassen.

Darüber hinaus wurde das Studiendesign so konzipiert, dass nur Patienten mit einfacher Mastektomie und Patienten mit MRM incl. SLNB integriert werden sollen. Aus der bisherigen Studienlage ging hervor, dass ca. 40% der operierten Patienten eine ALND benötigen. Da die Entscheidung zu einer ALND zum Teil erst intraoperativ gefällt werden kann, konnten diese Patienten nicht präoperativ aus der Studie herausgenommen werden. Infolgedessen wurden alle Mastektomie Patienten in die Studie aufgenommen und nach Protokoll untersucht und geführt. Diese Patienten wurden als „Intention to treat“-Kollektiv (ITT) in der Studie gehandelt.

Für die finale statistische Auswertung wurde geplant, vorerst nur Patienten mit einfacher Mastektomie und Patienten mit MRM plus SLNB einzuschließen. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf als „Per Protocol“-Kollektiv (PP) angezeigt. Um eine Stichprobengröße von 42 Patienten mit reiner Mastektomie, bzw. MRM + SNLB zu gewährleisten wurde die Gesamtstichprobengröße auf 140 Patienten festgelegt. Bei statistisch gesicherter Nicht-Unterlegenheit bestand die Option auf

Überlegenheit zu testen, sowie die Stichprobengröße auf alle Patienten (ITT + PP-Kollektiv) zu erweitern.

#### 2.1.1.2 **Primärzielparameter**

Ziel der Studie war es die Anzahl von postoperativ-klinischen Interventionen in der jeweiligen Gruppe zu untersuchen. Als einzelne Intervention wurden definiert:

- Das Entfernen einer Drainage
- Die Versorgung einer Drainage durch invasive Maßnahmen an dieser, der Drainagen Einstichstelle, sowie die Drainagen Reposition oder Refixierung durch Naht
- Die postoperative Einlage oder erneute Drainagen Einlage nach vorheriger Entfernung
- Chirurgische Eingriffe aufgrund von Wundheilungskomplikationen in Zusammenhang mit der Wundbehandlung
- Nadelaspiration zur Flüssigkeitsentfernung eines klinisch relevanten Seroms.

Als klinisch relevantes Serom wurde laut Studienprotokoll ein Serom definiert, welches subkutan palpabel ist, sich beim Patienten in Rückenlage während einer sonografischen Untersuchung durch eine Gewebeschichtsverdrängung von  $\geq 1\text{cm}$  darstellt und Schmerzen, ein Spannungsgefühl oder eine Rötung des Wundbereiches auslöst.

#### 2.1.1.3 **Sekundärzielparameter**

Folgende Sekundärzielparameter wurden untersucht:

- Zeitpunkt und Verteilung von Komplikationen
- Kumulatives Drainagevolumen, Aspirationsvolumen und Volumen der Gesamtwunddrainage (Drainagevolumen + Aspirationsvolumen)
- Tage bis zum Entfernen der Drainage
- Gesamtanzahl der Behandlungstage
- Tage bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus
- Erhebung der „Quality of Life“ durch Fragebögen

## 2.1.2 Studienorte & Kriterien

Im Zeitraum von Februar 2016 bis Dezember 2016 wurden 40 Patienten an 7 Studienorten rekrutiert und in die Studie aufgenommen. Teilnehmende Studienzentren und deren Leitung waren:

- München Herr Prof. Dr. S. Paepke
- Greifswald Herr Prof. Dr. R. Ohlinger
- Frankfurt Herr Prof. Dr. M. Thill
- Köln-Holweide Herr Prof. Dr. M. Warm
- Erlangen Herr Prof. Dr. M. Lux
- Essen Herr Prof. Dr. W. Malter
- Tübingen Herr Prof. Dr. M. Hahn

Die Indikationsstellung erfolgte im Vorfeld in der interdisziplinären, senologischen Konferenz des jeweiligen Studienortes. Im Falle einer bilateralen Mastektomie wurden beide Mammæ entweder der Kontroll- oder der Testgruppe durch das Randomisierungsverfahren zugeteilt.

### 2.1.2.1 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten alle der folgenden Kriterien erfüllt sein: Der Patient/die Patientin musste:

- 18 Jahre oder älter sein
- Eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorweisen
- Einverstanden sein an allen studienbedingten Prozeduren und Folgeuntersuchungen teilzunehmen
- Einverstanden sein, sich an die Empfehlungen der Ärzte bezüglich der Schonung der Wunde und der Wiederaufnahme der allgemeinen Aktivitäten zu halten
- Einverstanden sein keine weiteren elektiven Operationen im Folgebeobachtungszeitraum durchführen zu lassen
- Nach Meinung des Prüfarztes eine gute generelle gesundheitliche Verfassung vorweisen, welche nicht signifikanten Einfluss auf die Wundheilung mit sich bringt

- Eine Indikation zur Mastektomie mit oder ohne Sentinel Lymphknoten Entfernung, bzw. mit oder ohne axillärer Lymphknoten Dissektion besitzen
- nach ASA Score  $\leq 3$  eingestuft sein

#### 2.1.2.2 **Ausschlusskriterien:**

Ebenfalls durfte keines der folgenden Kriterien vorliegen:

- Schwangerschaft oder Laktation
- Eine bekannte Erkrankung, welche die Blutzufuhr der zu operierenden Gewebeschichten beeinflusst
- Eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit auf die Testmaterialien oder deren Reaktionskomponenten
- Irgendeine bekannte Erkrankung, welche die Wundheilung aktiv beeinflusst, wie z.B. Kollagenosen
- Vorliegende aktive antibiotische Therapie gegen eine vorhandene Infektion oder Erkrankung
- Direkt im Anschluss geplante Brustrekonstruktion
- Der Gebrauch von anderen Verschlussklebern auf Fibrinbasis oder weiteren internen Mitteln zum Wundverschluss
- Teilnahme an weiteren Studien, welche mit dieser in Konflikt stehen würden

### 2.1.3 **Studienablauf**

#### 2.1.3.1 **Screening**

Die Patienten wurden durch das jeweilige interdisziplinäre Brustzentrum für die Studie gescreent und randomisiert.

Die Diagnose wurde durch die klinische Untersuchung, Sonographie der Mamma, MRT der Brust und Mammographie bestätigt und mittels minimalinvasiver Biopsie gesichert.

Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden über die Studie informiert. Nach schriftlicher Einverständnisaussprache durch die Patienten, wurden diese in die Studie aufgenommen.

Nach erfolgreicher Studienaufnahme erhielten die Patienten eine visuelle Analogskala (siehe 2.4.2.), um die subjektive Schmerzsituation zum Zeitpunkt vor der durchgeführten Operation zu protokollieren.

#### **2.1.3.2 Randomisierung**

Der Randomisierungsprozess wurde durch die Firma Factory: CRO for medical Devices, Bilthoven, Niederlande, supervisiert. Die Randomisierung erfolgte über Randomisierungsumschläge. Die Studienzentralen der jeweiligen Standorte bewahrten versiegelte, fortlaufend nummerierte Umschläge auf. Am Operationstag eines Studienpatienten gab ein Studienkoordinator einen versiegelten Umschlag als Beigabe zur Patientenakte mit in den Operationssaal. Weder der Patient noch der Chirurg wussten bis zu diesem Zeitpunkt, welche Art des Wundverschlusses die Patientin erhalten würde. Nach Narkoseeinleitung an der Studienpatientin öffnete der Operateur den zum Studienpatienten passenden Umschlag, um die Eingruppierung in den jeweiligen Arm zu erfahren und somit, nach erfolgter Operation, das festgelegte Wundverschlussverfahren anzuwenden.

#### **2.1.3.3 Follow Up Schema**

Bei den standardisierten Follow Up Untersuchungen lag der Fokus, neben dem allgemeinen Befinden des Patienten –erhoben durch den Patientenfragebogen und der Angabe auf der VAS (siehe 2.4.2.), auf folgenden Punkten:

- Kontrolle und Dokumentation von unvorhergesehenen Ereignissen
- Kontrolle der Medikation des Patienten und ggf. der Änderungen des Medikationsplans
- Kontrolle und Dokumentation von ggf. weiteren verordneten ärztlichen Maßnahmen (Bspw. Porteinlage, Beginn der Strahlentherapie, etc.)
- Der Untersuchung der ggf. vorhandenen Drainage incl. evtl. durchgeführter Maßnahmen an dieser
- Dokumentation des abgeleiteten Drainagevolumens der letzten 24 Stunden
- Kontrolle

- Wunduntersuchung incl. Kontrolle auf Anzeichen von Hämatomen, Nekrosen, Infektionen, Dehissenzen, Flüssigkeitsansammlungen und Seromformationen

Falls ein klinisch relevantes Serom vorlag, wurde es via Ultraschall kontrolliert und verifiziert (siehe Tabelle 8). Wenn die Flüssigkeitstasche  $\geq 1$  cm betrug, wurde diese via steriler Nadelaspiration entleert und das aspirierte Volumen dokumentiert.

Postoperativ erfolgten die Follow-Up-Untersuchungen täglich bis zur Entlassung des Studienpatienten aus der stationären Behandlung.

Die Wiedereinbestellung der Studienpatienten erfolgte nach folgendem Schema:

*Tabelle 8: Schema der Kontrolluntersuchungen der Studienpatienten*

<b>Tag nach Entlassung</b>	Tag 7	Tag 14	Tag 30	Tag 60	Tag 90
<b>Terminfenster</b>	± 2 Tage	± 3 Tage	± 5 Tage	± 5 Tage	± 5 Tage

Des Weiteren besaßen die Patienten die Möglichkeit jederzeit bei Problemen im Brustzentrum bzw. in der gynäkologischen Ambulanz vorstellig zu werden.

## 2.2 Operatives Vorgehen

Studienprotokollkonform wurden die Patienten für die elektiv durchgeführte Mastektomie mit mindestens 2 Tagen stationären Aufenthalts eingeplant. Je nach Studienortstandard erhielt der Patient eine präoperative Gabe einer Einmalantibiose auf Cephalosporinbasis in Abhängigkeit vom Allergiprofil des Patienten, sowie eine TVT-Prophylaxe in Form eines niedermolekularen Heparins bzw. eines Pharmakons mit gleicher Zielsetzung.

### 2.2.1 Mastektomie

Die Mastektomie wurde in Form einer modifiziert, radikalen Mastektomie durchgeführt. Dabei wurde die Haut, mittels Skalpell, umschnitten. Die weitere Präparation erfolgte entweder mit dem Elektrokauter oder mit Skalpell oder Schere. Die Drüse wurde in den anatomisch korrekten Grenzen von der Haut und

vom M. pectoralis major gelöst und dreidimensional Fadenmarkiert. Im Anschluss erfolgte die Übergabe zur histopathologischen Aufarbeitung. Die Blutstillung erfolgte mittels Elektrokauter. Standardeinstellungen und evtl. Abweichungen wurden protokolliert. In Tübingen ist zu diesem Zweck das Gerät VIO 300D der Firma Erbe im Einsatz. Der Hausstandard beträgt für den Schneidemodus: Stufe 2 mit 180 Watt und für den Koagulationsmodus: Stufe 4 mit 130 Watt. Das entfernte Brustgewebe wurde gewogen und das Gewicht dokumentiert. Abhängig von der interdisziplinären klinischen Konferenz wurde die Indikation zur Sentinelnode Biopsie oder axillären Lymphonodektomie gestellt, bzw. der Eingriff durch die Präsentation des Befundes durch den Operateur erweitert. Alle Operationen wurden durch Senior Operateure nach Onkoziert durchgeführt.

## **2.2.2 Wundverschluss**

Nach Entfernung des Brustgewebes und erfolgter Hämostase wurde das Wundgebiet, abhängig vom Randomisierungsprozess verschlossen. Das manuelle spannungsfreie Halten der Hautlappen, sowie das Anlegen eines elastischen Druckverbands wurde dokumentiert. In der senologischen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ist das Anlegen eines Druckverbands bei Mamma Operationen Standard.

### **2.2.2.1 Wundverschluss der Kontrollgruppe**

Bei Patienten, welche in die Kontrollgruppe randomisiert worden sind, erfolgte der Wundverschluss durch das Anlegen von Nähten in 2 Schichten-Subkutannaht und Intrakutannaht, mit chirurgischen Fäden nach Hausstandard. Eine Redon-Drainage wurde vor Beginn der Naht über der Thoraxfaszie am unteren Rand des Wundgebietes positioniert, auf die korrekte, der Wundhöhlengröße angepasste Länge gekürzt und via Stichinzision in die Axillarregion ausgeleitet.

Bei Fällen mit Sentinel Node Biopsie und/oder axillärer Dissektion oblag die Entscheidung einer zweiten Drainageeinlage in das axilläre Wundgebiet dem Operateur bzw. des jeweiligen Hausstandards.



### **2.2.2.2 Wundverschluss der Testgruppe**

Patienten, welche in die Testgruppe randomisiert worden sind, wurde der Gewebekleber TissuGlu® auf die zur Thoraxwand gelegene Wundfläche aufgetragen. Dieser Prozess erfolgte nach einem standardisierten Ablauf:

Nach adäquater Hämostase wurde die Wundhöhle gespült. Es war darauf zu achten, dass sich die Wundhöhle nicht in einem zu feuchtem Zustand präsentierte. Des Weiteren wurden 3 oder mehr Haltenähte (je nach Größe des Hautlappens) in regelmäßigen Abständen entlang der Hautinzision vorgelegt. Folgend applizierte der Chirurg den Gewebekleber auf die Thoraxwand (siehe 2.3.2). Die Maße der mit Kleber behandelten Wundfläche, sowie die Chargennummer. des applizierten Produktes, wurden protokolliert. Mit Hilfe der vorgelegten Haltenähte wurden die Hautlappen in Position gebracht und der Thoraxwand genähert. Die chirurgische Assistenz presste mit konstantem Druck die Hautlappen gegen die Thoraxwand. Folgend verschloss der Chirurg die Wunde durch das Anlegen von chirurgischen Nähten in 2 Schichten-Subkutannaht und Intrakutannaht, mit chirurgischem Nahtmaterial nach Hausstandard. Während der kompletten Verschlussphase war darauf zu achten, dass der ventrale Hautanteil keine Schwebbewegungen gegen den dorsalen thorakalen Anteil durchführte, um einen erfolgreichen Aushärteprozess des Klebers zu gewährleisten. Unnötiges Anheben und Senken des ventralen und dorsalen Blattes sollte vermieden werden.

## **2.3 Der Gewebekleber TissuGlu®**

### **2.3.1 Eigenschaften und Funktionsweise**

TissuGlu® ist ein biologisch abbaubarer, chirurgischer Gewebekleber, basierend auf einem Polyurethan Präpolymer. In dieser präpolymerisierten Form ist der Kleber in einem flüssig, viskösen Zustand. Nach Kontakt mit Feuchtigkeit, im Fall der Studie durch die thorakale Faszie des Wundhöhlengrundes, wird durch Diffusion von Wassermolekülen die Polymerisierung der Urethan Präpolymere und die damit verbundene Aushärtung induziert. Nach 25 Minuten besitzt der Kleber eine ausreichende Stabilität, nach 60 Minuten ist er komplett ausgehärtet.

Nach einem Jahr ist der Kleber nicht mehr im Gewebe nachweisbar. Der Abbauprozess funktioniert durch hydrolytische Spaltung. Hauptspaltprodukt ist die Aminosäure Lysin. (siehe Tab. 9)

Tabelle 9: Spaltprodukte von TissuGlu® nach Hydrolyse

<b>Primäre Spaltprodukte</b>	<b>Prozentangabe nach Massenanteil</b>
Lysin	47,6%
CO <sub>2</sub>	21,5%
Ethanol	15,0%
Polyole	15,8%

TissuGlu® erfüllt alle Testkriterien der ISO 10993 und ist somit als verträglich einzustufen. 2011 erhielt TissuGlu® die CE-Kennzeichnung.

Der mit TissuGlu® zu versorgende Gewebelappen muss als Mindestmaß die Eigenschaften: Dicke  $\geq 1\text{cm}$  und Fläche  $\geq 5\text{cm}^2$  aufweisen.

### 2.3.2 Handhabung und Applikation

TissuGlu® wird durch einen, nur für den Zweck der Auftragung, designten Applikator in das Wundgebiet eingebracht. Dieser ist als Einmalprodukt deklariert und verpackt, via Gammastrahlensterilisation sterilisiert und wird bei Raumtemperatur gelagert.



Abbildung 5: TissuGlu® Applikator

Im Applikator sind 5ml TissuGlu® Kleber enthalten. Der Kleber wird tröpfchenweise auf die Oberfläche aufgetragen. Pro Applikationsauslösung werden 3 Tropfen linear zueinander ausgerichtet und in 2,5cm breitem Abstand

aufgetragen. Ein durchschnittlicher Tropfen besitzt das Volumen von 0.025 – 0.040 ml. Somit ist ein Applikator für eine Fläche von bis zu circa 740cm<sup>2</sup> ausreichend.



Abbildung 6: Die Anwendung von TissuGlu® in situ.

## 2.4 Einsatz der Mamma Sonografie in der Studie

Bei der TissuGlu® Mastektomie Studie wurde die Sonografie, neben der Diagnosefindung im Screening Prozess, zur Kontrolle und Dokumentation von Wundverhältnissen in Form von Flüssigkeitsansammlungen und klinisch relevanten Seromen, eingesetzt. Bei der therapeutischen Behandlung von klinisch relevanten Seromen in Form von Nadelaspirationen fungierte die Sonografie als assistierendes bildgebendes Verfahren.

### 2.4.1 Sonografische Gerätschaften

Alle Sonographie Geräte die für die Studie eingesetzt wurden verfügten über einen Linearschallkopf mit 12 MHz Schallfrequenz. Alle Geräte wurden über den spatial compound imaging mode gesteuert. Die Untersucher verfügten mindestens über die Qualifikation analog DEGUM Stufe I Standard. Der Bildausschnitt lag zwischen Haut und Thoraxwand um das gesamte Seromfeld einsehen zu können.

Es wurden Geräte des Herstellers Philips benutzt. Dabei kamen die Modelle HD11 und iU22 zum Einsatz.

## 2.4.2 Sonografie Standard bei Kontrolluntersuchungen

Die sonografische Untersuchung war bei den Studienkontrolluntersuchungen laut Standard indiziert, wenn der Patient eines der folgenden Symptome schilderte: Schmerz, Unbehagen, Spannungsgefühl oder eine Rötung des Wundbereichs. Folgend wurde der Wundbereich durch den Prüfarzt palpirt und eine sonografische Untersuchung in Rückenlage durchgeführt.

Der Patient lag dabei in Rückenlage. Gemessen wurden die maximalen Durchmesser der Flüssigkeitsansammlung in drei Ebenen. Die Informationen wurden im CRF dokumentiert. (Siehe Abb. 7) Bei Flüssigkeitstaschen in der Größenordnung  $\geq 1\text{cm}$  im Durchmesser zwischen den Gewebeschichten war eine Nadelaspiration indiziert.



Abbildung 7: Sonografische Darstellung eines klinisch relevanten Seroms der Brust (1,67cm Höhe)

## 2.4.3 Sonografiegestützte Nadelaspiration

Bei der sonografisch gestützten Nadelaspiration eines Seroms lag die Patientin in Rückenlage mit  $90^\circ$  abduzierten Armen. Gehandelt wurde nach den Kautelen der Asepsis, inklusive dem Tragen von sterilen Handschuhen und der Desinfektion von Schallkopf und Wundgebiet. Nach abgelaufener Einwirkzeit des Desinfektionsmittels wurde der Ultraschallkopf auf der Haut platziert und eine

Kanüle mit 5 Charrière, konnektiert mit einer 10ml Spritze, eingebracht. Unter Ultraschallkontrolle wurde die Kanüle in das Seromgebiet geführt. Durch Aspiration des Spritzenkolbens wurde die Gewebeflüssigkeit aus dem Serom abgesaugt. Durch den Wechsel der Spritzen bei weiterhin liegender Kanüle wurde das Serom entleert bis die Gewebegrenzen sich erneut direkt benachbart im Ultraschall darstellten. Nach Entfernen der Kanüle wurde ein steriles Pflaster an der Injektionsstelle angelegt und das entfernte Flüssigkeitsvolumen in ml dokumentiert

## **2.5 Art der Dokumentation**

### **2.5.1 Case Report Form**

Die für die Studie erhobenen Daten wurden in Case Report Forms (CRF) dokumentiert. Nach erfolgtem Screening und Aufnahme eines Patienten wurde jeder Patient über eine fortlaufende Patienten Identifikationsnummer plus fortlaufenden Buchstabencode pseudonymisiert. Die erste Ziffer der 4-stelligen Nummer codiert den jeweiligen Studienort. Für jeden Patienten wurde im Studienzentrum ein Studienordner angelegt um alle CRFs in Papierform zu sammeln.

Zur weiteren Kontrolle wurden die CRF Daten in die von Factory CRO geführte eCRF Datenbank elektronisch eingetragen. Das eCRF Datenbankmanagement erfolgte mit der Software: „Datafax“ der Firma DF/Net Research Inc.[101]

Für den Fall, dass Patienten mit noch liegender Redon-Drainage nach Hause entlassen worden sind, wurde diesen Patienten ein Dokumentationsbogen ausgehändigt. Auf diesem Bogen protokollierten die Patienten einmal täglich die Menge der abgeleiteten Drainageflüssigkeit, welche am Drainagesystem abzulesen war. Am nächstfolgenden Follow Up Untersuchungstermin wurde dieses Formular dem Studienpersonal ausgehändigt.

### **2.5.2 Patientenfragebögen**

Das Patientenbefinden wurde durch einen, vom Patienten ausgefüllten Fragebogen, erhoben. Dieser beinhaltet Fragen über die patienteneigene Mobilität, das Schlafverhalten, sowie ihre Sorgen/Ängste. Der Antworthorizont

erstreckte sich zum einen über eine Wertungsskala von 0 = nicht vorhanden bis 10 = maximal vorstellbar, zum anderen wurden direkte Antwortmöglichkeiten vorgegeben. (siehe Abb. 8)

## Schlaf

---

In den letzten 24 Stunden ...

1. Bewerten Sie die Qualität Ihres Schlafes ...

sehr gut  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 sehr schlecht

2. Faktoren, die meinen Schlaf beeinträchtigt haben, waren (wählen Sie Zutreffendes aus) ...

Drainage schränkte meine Schlafpositionen ein

Schmerzen/Beschwerden an der Drainagestelle

Schmerzen/Beschwerden an der Stelle der Punktion von Wundflüssigkeit

Schmerzen/Beschwerden an der Stelle der Operation

Nicht zutreffend

Abbildung 8: Auszug aus dem Patientenfragebogen- Thema Schlaf

Die Individuelle Schmerzeinschätzung wurde, an Hand von spezifischen Fragen zu Schmerzen im Bereich der Wunde, der ggf. vorhandenen Drainageeinstichstelle und der ggf. vorhandenen Einstichstelle der Nadelaspiration zur Serombehandlung, abgefragt. Des Weiteren wurde eine visuelle Analogskala zur Schmerzbeurteilung eingesetzt. Die Skala wurde als 100 mm lange Linie ohne Angabe von Einheiten dargestellt, welche die Schmerzintensität von „keine Schmerzen“ bis „schlimmste Schmerzen“ symbolisierte (Siehe Abb. 9). Die Auswertung dieser Skala erfolgte über das Abmessen der Strecke bis zu der, durch den Patienten, markierten Stelle.

## Visuelle Analogskala (VAS)

---

### Von der Patientin auszufüllen

Anleitung: Bitte markieren Sie auf der folgenden Linie einen senkrechten Strich an der Stelle, die Ihre Schmerzen an der Brust zum Ausdruck bringt. (Beispiel: Sie wurden an der linken Brust operiert und haben dort aktuell massive Schmerzen → Dann zeichnen Sie einen Strich ganz rechts auf der Linie 1.)

1. Linke Brust:

Keine Schmerzen \_\_\_\_\_ Schlimmste Schmerzen

2. Rechte Brust:

Keine Schmerzen \_\_\_\_\_ Schlimmste Schmerzen

Abbildung 9: Visuelle Analogskala

Ebenfalls wurden Vergleichsaussagen zwischen ggf. erhaltener Drainage und Seromaspiration gesammelt (Abbildung 10), falls Patienten in der Vergangenheit, jeweiliges erhielten.

## Vergleich Drainage/Punktion von Wundflüssigkeit

---

13. Wenn Sie sowohl eine Drainage als auch eine Punktion von Wundflüssigkeit hatten, was hat mehr Schmerzen verursacht?

Nicht zutreffend – ich  
hatte weder eine  
Drainage noch eine  
Punktion

Keine Schmerzen  
aufgrund von Drainage  
oder Punktion

Drainage

Punktion

Abbildung 10: Vergleichsfragen aus dem Patientenfragebogen

Ergänzend beinhaltet der Fragebogen spezifische Nachfragen zu negativen Einflussfaktoren auf Mobilität und Schlaf. Neben dem postoperativen Schmerz wurde nach Einschränkungen durch drainageassoziierte Faktoren wie Drainage-Behälter oder die Drainagen-Einstichstelle, sowie nach Einschränkungen durch Seromaspiration gefragt. Mehrfachangaben waren möglich.

### 3 Ergebnisse

Die primäre Fragestellung der randomisiert, kontrolliert, multizentrischen Studie beruhte auf der Testung der Nicht-Unterlegenheit des Gewebeklebers TissuGlu®, im Vergleich mit der Technik des Standardwundverschlusses, welche die Anlage einer geschlossenen Multikanal-Sogdrainage beinhaltet. Folgend werden die Ergebnisse der, im Studienprotokoll definierten, Zielparameter aufgezeigt. Auf Grund des frühzeitigen Abbruchs der Studie seitens des Sponsors ist die Ergebnisdarstellung in zwei Teile aufgeteilt.

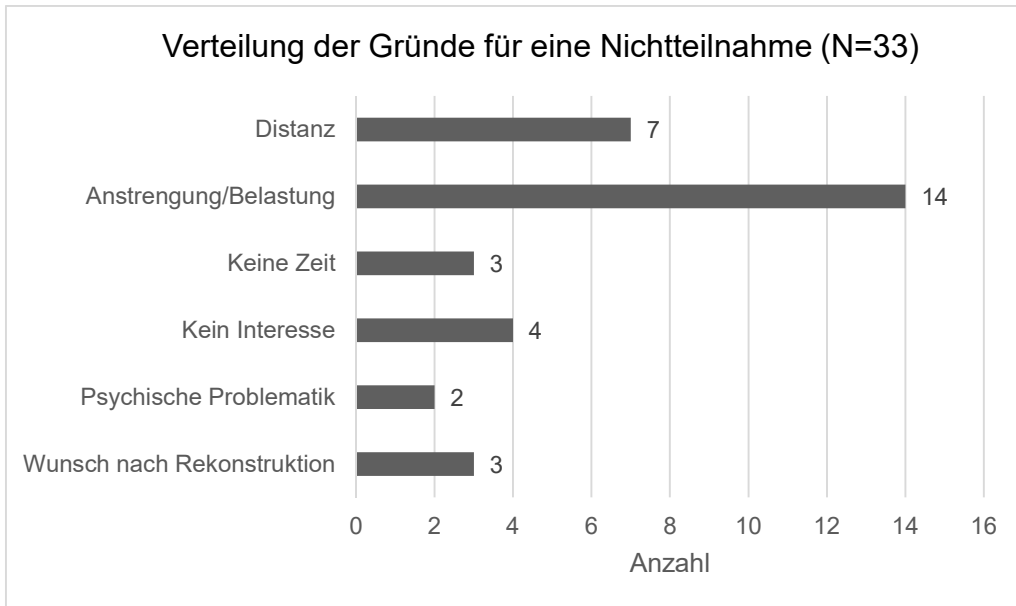
Zum einen werden die Ergebnisse des Gesamtkollektivs dargestellt. Dies geschah, um die Vorgaben des Studienprotokolls und Prüfplanes, trotz Abbruch, zu erfüllen.

Zum anderen werden separat die Daten aus dem Standort Tübingen aufgezeigt. Tübingen war laut Sponsor das einzige der insgesamt 7 teilnehmenden Brustzentren, welches die erwartete Anzahl der Probanden seitens des Sponsors erbrachte.

Von Februar 2016 bis September 2016 erfolgte die Aufnahme der Probanden in die Studie. Am 28.10.2016 entschied sich die Firma Cohera Medical die Rekrutierung von Studienpatienten zu unterbinden. Grund des Studienabbruchs, seitens des Sponsors, war die Internationalisierung des Studienprotokolls, wegen der zu langsamen Rekrutierung von Studienpatienten, sowie das belastende und komplexe Follow-Up Schema des Protokolls mit gehäuften Abweichungen. Dies lässt sich an der Analyse des Screening Prozesses in Tübingen darstellen:

Am Standort Tübingen wurden von April 2016 – September 2016 51 Patienten mit erfüllten Studienkriterien gescreent. Von 51 potentiellen Probanden erklärten 18 (35,3%) ihr Einverständnis zur Teilnahme. Das Follow-Up-Schema und die damit verbundene Anwesenheitspflicht wurde von 24, der 33 nicht teilnehmenden Patienten, als häufigster Grund für eine Studiennichtteilnahme genannt. Vor allem die Anstrengung bzw. die Belastung der Anreise, der teils krankheitsbedingt eingeschränkten, älteren Patienten, zeigte sich als Hauptgrund für die Nichtpartizipation an der Studie.





*Diagramm 1: Verteilung der Gründe für eine Verweigerung der Studienteilnahme*

### 3.1 Gesamtkollektiv

Das gesamte Patientenkollektiv aller Studienzentren umfasste initial 38 Frauen und 2 Männern im Alter zwischen 33 und 87 Jahren. Die Studienorte Greifswald und München nahmen keine Studienpatienten auf. Diese Patienten wurden als Intention-to-treat Gruppe geführt.

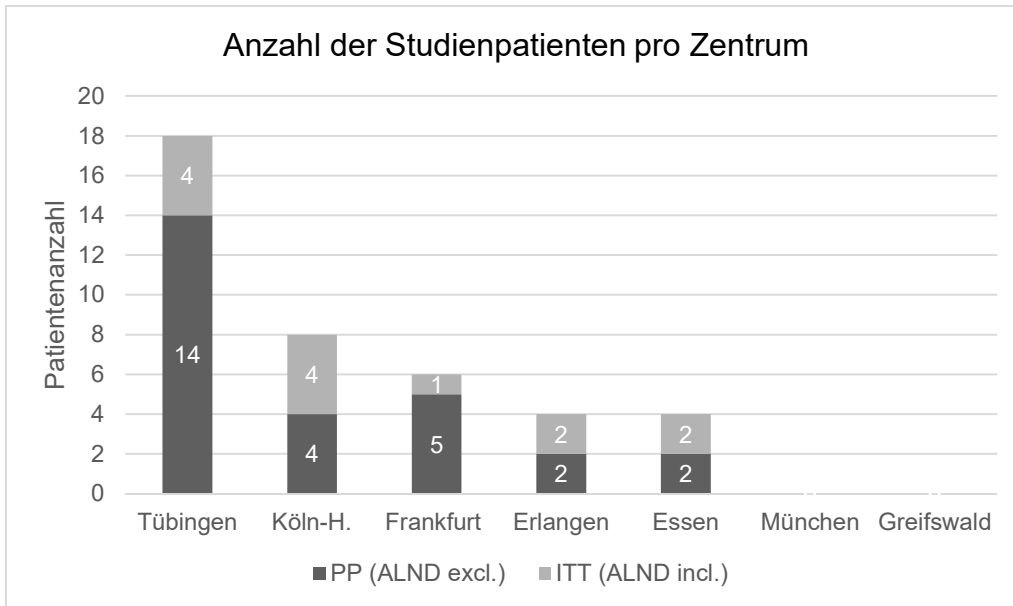


Diagramm 2: Verteilung der Studienpatienten auf die Studienzentren, inklusive der Darstellung der Patientenzahl pro Kollektiv „Per Protocol“ bzw. „Intention to treat“

Nach durchgeführter Operation stellte sich das PP-Kollektiv (N=27) aus 14 Studienpatienten im Testarm (TissuGlu®) und 13 Patienten in der Kontrollgruppe heraus. Dieses PP-Kollektiv beinhaltete nur Patienten mit reiner Mastektomie bzw. MRM + SLNB, im Gegensatz zum ITT-Kollektiv, welches außerdem Patienten mit ALNE umfasste. Die Ergebnisdarstellung wurde auf Basis des Per Protocol (PP) Kollektivs erhoben. Tabelle 10 liefert eine Darstellung der Patientenkollektive, unterteilt in Test- (TissuGlu®) und Kontrollarm. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 10: Darstellung des Patientenkollektivs und deren Risikofaktoren

<b>Intention to treat-Kollektiv</b>	<b>TissuGlu®</b>	<b>Kontrolle</b>
N	20	20
n (abl. Mammae)	20	24
n (Dropouts)	4	2

<b>PP-Kollektiv</b>	<b>TissuGlu®</b>	<b>Kontrolle</b>
N	14	13
n (abl. Mammae)	14	15
n (Dropouts)	0	2
Geschlecht (f m d)	13 1 0	13 0 0
Alter [y]	65,3 SD 13,5	64,0 SD 12,5

BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,4 SD 5,4	25,9 SD 4,4
Gewicht [kg]	76,6 SD 15,4	71,9 SD 15,1
Mastektomie (n %)	7   50%	4   26,7%
Mastektomie + SLNB (n %)	7   50%	11   73,3%
Gewicht Resektat (MW SD) [g]	568 SD 365	663 SD 392
entfernte LK (MW SD)	2,1 SD 2,8	2,3 SD 2,7
Rauchanamnese		
nie geraucht (n %)	9   64,3%	8   61,5%
aktiver Raucher (n %)	4   35,7%	4   30,8%
Rauchen eingestellt (n %)	0   0,0%	1   7,7%
Tumorstatus		
T0 (n %)	4 28,6%	1 6,7%
T1 (n %)	5 35,7%	8 53,3%
T2 (n %)	4 28,6%	5 33,3%
T3 (n %)	1 7,1%	1 6,7%
T4 (n %)	0 0,0%	0 0,0%

Die Dropouts entstanden durch den Rückzug der Einwilligung des jeweiligen Patienten. Bis Studienabbruch wurden alle Daten zu den jeweiligen Untersuchungstagen mit in die Auswertung einbezogen. 6 Patienten (15%) aus dem ITT-Kollektiv widerriefen im Verlauf der Studie ihre Einwilligung zur Teilnahme: Ein Patient (Testgruppe) direkt nach der stationären Entlassung, 2 Patienten (Testgruppe) 14 Tage nach Entlassung, 1 Patient (Kontrollgruppe) 30 Tage nach Entlassung, 2 Patienten (Kontroll- und Testgruppe) 60 Tage nach Entlassung. Die, bis zum Widerruf, gemessenen Daten der Dropouts wurden in die statistischen Auswertungen miteinbezogen.

### 3.1.1 Primärzielparameter

Als Primärziel wurde die Analyse der Gesamtanzahl von postoperativen, klinischen Interventionen gesetzt (siehe 2.1.1.2).

Es ergab sich eine Summe von insgesamt 97 ausgeführten Interventionen. 56 Interventionen verteilten sich auf die Testgruppe, 41 auf die Kontrollgruppe.

*Tabelle 11: Konfidenzintervallgrenzen nach Analyse mit dem Hodges-Lehmann-Schätzer*

Konfidenzintervall	Untere Grenze	Obere Grenze
95%	-1,0	4
99%	-2,0	4

Wie in Tab. 11 ersichtlich, liegt nach Analyse der Anzahl der Interventionen, die obere Grenze nicht innerhalb des Intervalls von 1. Es zeigte sich eine obere Intervallgrenze von 4: eine Nicht-Unterlegenheit konnte somit nicht bestätigt werden.

Bei vorhandener Stichprobengröße von n=14 in der Kontroll- und n=15 in der Testgruppe, hat die statistische Aussage eine Power von 29,5% in der post-hoc Poweranalyse, errechnet nach Chow S et al.[102]

### 3.1.1.1 Deskriptive Analyse des Primärzielparameters

Diagr. 3 visualisiert die durchgeführte Anzahl der Interventionen im jeweiligen Studienarm. Als häufigste, in der Studie durchgeführte, Interventionen zeigten sich die Aspiration von klinisch relevanten Seromen (68 Interventionen | 70,1%) und die Entfernung einer Drainage (21 Interventionen | 21,6%).

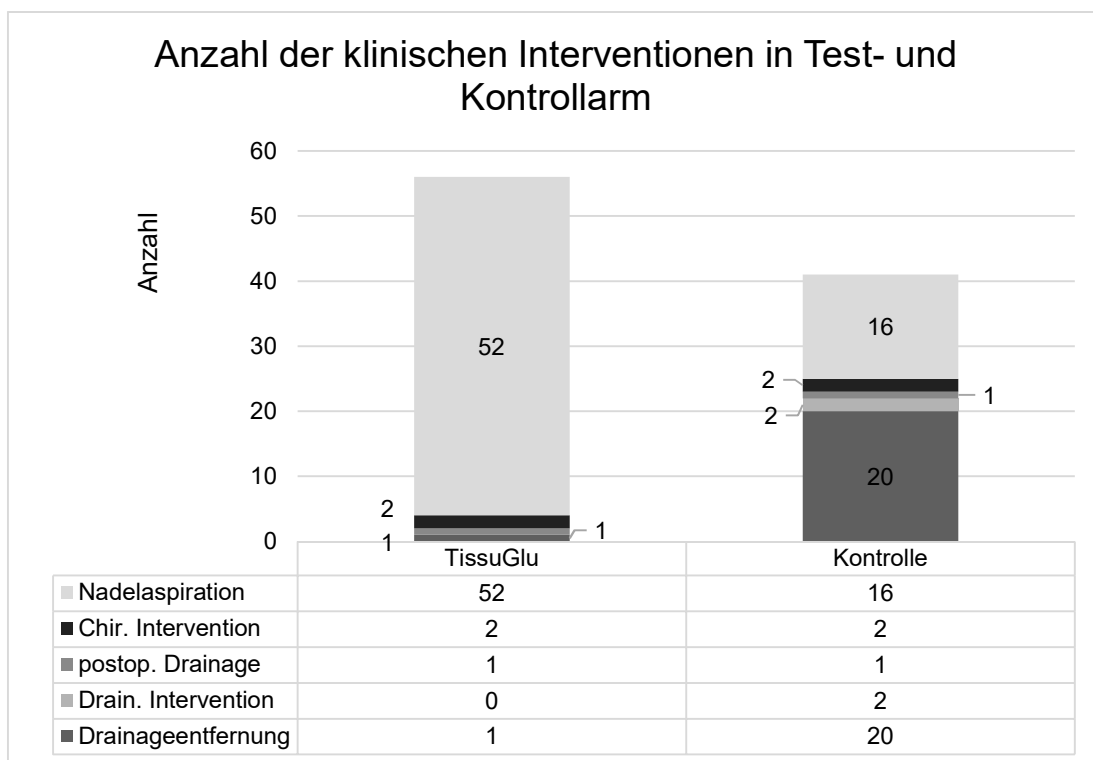


Diagramm 3: Verteilung der Interventionen pro Studienarm aller Patienten deutschlandweit

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der klinischen Interventionen in Test- und Kontrollgruppe

	N	Summe	Mittelwert	Standardabw.	Med.	Min.	Max.	Range.
TissueGlu®:	14	56	4,00	3,82	4	0	13	13

<b>Kontrolle:</b>	15	41	2,73	2,15	2	1	9	8
-------------------	----	----	------	------	---	---	---	---

Bezüglich der Aspirationen verteilen sich die Anwendungen folgendermaßen: 52 aller Aspirationen (76,5%) wurden in der Testgruppe (TissuGlu®), 16 Aspirationen (23,5%) in der Kontrollgruppe durchgeführt. Somit wurden 3 Mal mehr Aspirationen in TissuGlu®-Gruppe als in der Kontrollgruppe durchgeführt. 20 Drainageentfernungen (95,2%) fielen auf die Kontrollgruppe. 1 Drainageentfernungen (0,8%) wurde in der Testgruppe unternommen. Tab. 12 bildet eine Übersicht der statistischen Parameter zu genannter Fragestellung ab.

### 3.1.2 Sekundärzielparameter

Neben der Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit, lag der Fokus der Studie auf der Beschreibung weiterer Sekundärzielparameter (siehe 2.1.1.3), welche in folgender Tabelle dargestellt und anschließend erläutert werden:

*Tabelle 13: Darstellung der Sekundärzielparameter, im Vergleich zwischen den Studienarmen*

<b>Sekundärparameter (PP-Kollektiv)</b>	<b>TissuGlu®</b>	<b>Kontrolle</b>
<b>Volumina [ml]:</b>		
Drainage Station (MW SD)	70 SD 0	345 SD 244
Drainage ex domo (MW SD)	-	143 SD 151
Aspiration (MW SD)	512 SD 395	192 SD 296
Gesamtvolumen (MW SD)	332 SD 396	511 SD 334
<b>Wundverhältnisse:</b>		
Patienten mit Seromen	11 14	6 15
dokum. Seromformationen >1cm (Σ)	58	16
durchschnittliche Seromhöhe [cm]	1,76 SD 0,9	1,58 SD 0,5
Infektionen	3 14	0 15
Hämatome	4 14	2 15
Wunddehiszenzen	4 14	0 15
<b>zeitliche Angaben [d]:</b>		
Drainagenliegedauer (MW SD)	3 SD 0	9,3 SD 5,4
Tage bis Seromauftritt (MW SD)	7,5 SD 4,1	19,5 SD 7,1
stationäre Liegedauer (MWSD)	3,7 SD 0,8	5,5 SD 3,0
Unscheduled Visits (MW SD)	2,6 SD 3,0	0,9 SD 1,2
Anz. der Unscheduled visits (Σ)	37	13

### 3.1.2.1 Volumina

Innerhalb der Kontrollgruppe (n=15) drainierte sich pro Patient im Mittel 344ml Drainagevolumen im Zeitraum des klinischen Aufenthalts. Patienten, welche mit Drainage entlassen wurden (n=8), drainierten ex domo im Mittel 143ml Flüssigkeit.

In der Testgruppe erhielt ein Patient nachträglich eine Drainage, welche im Mittel 70ml Wundsekret förderte.

Insgesamt sind 68 Aspirationen durchgeführt worden. Es ergab sich ein Mittelwert von Volumen pro ausgeführter Aspiration von 89ml in der Test- und 84ml in der Kontrollgruppe. Der Mittelwert der gesamten geförderten Aspirationsmenge pro Patient beruhte sich auf 512ml in der Test- und 192ml in der Kontrollgruppe.

Die Summe von Aspirationsvolumen und Drainagevolumen wurde als kumulatives Drainagevolumen definiert. Dieses Volumen beträgt in der Kontrollgruppe im Mittel 511ml pro Patient, in der Testgruppe im Mittel 332ml pro Patient.

### 3.1.2.2 Anzahl der Tage bis zu der Entfernung der Drainage

Zu beschreiben galt die Anzahl der Tage, an welchen die Studienpatienten mit einer Wunddrainage in der Wundregion, versorgt wurden. Die Stichprobe dieser Auswertung bezieht sich auf sämtliche operierten Mammae, bei welchen eine Drainageeinlage erfolgte.

*Tabelle 14: Deskriptive statistische Analyse der Drainageliegedauer*

Liegedauer	N	Summe(d)	Mittelwert	Standardabw.	Med.	Min.	Max.	Range.
Gesamt	16	143	8,9	5,48	8	3	21	18

Bei dieser Patientengruppe (n=16) betrug die mittlere Drainagenliegedauer 8,94 Tage.

### 3.1.2.3 Stationäre Liegedauer

Die stationäre Liegedauer eines Studienpatienten umfasst die Anzahl der Tage, welche der Proband von Beginn der stationären Therapie, bis zu seiner

Entlassung, in der Klinik verbrachte. TissuGlu® Patienten lagen im Mittel kürzer die Patienten der Kontrollgruppe stationär (TG 3,7 Tage SD 0,83 vs. CTRL 5,5 Tage SD 2,96).

Tabelle 15: Darstellung der deskriptiven statistischen Analyse der stationären Liegedauer in Tagen, aufgeteilt in Test- und Kontrollarm

	N	Summe(d)	Mittelwert	Standardabw.	Med.	Min.	Max.	Range.
<b>TissuGlu®:</b>	14	52	3,7	0,83	4	2	5	3
<b>Kontrolle:</b>	13	72	5,5	2,96	5	3	12	9

### 3.1.2.4 Anzahl der ungeplanten Behandlungen

Ebenfalls ein Teilaspekt der Sekundärparameter war die Beschreibung der Anzahl der außerplanmäßigen Visitationen/Behandlungen = Unscheduled Visits (UVs), dargestellt in Diagr. 4.

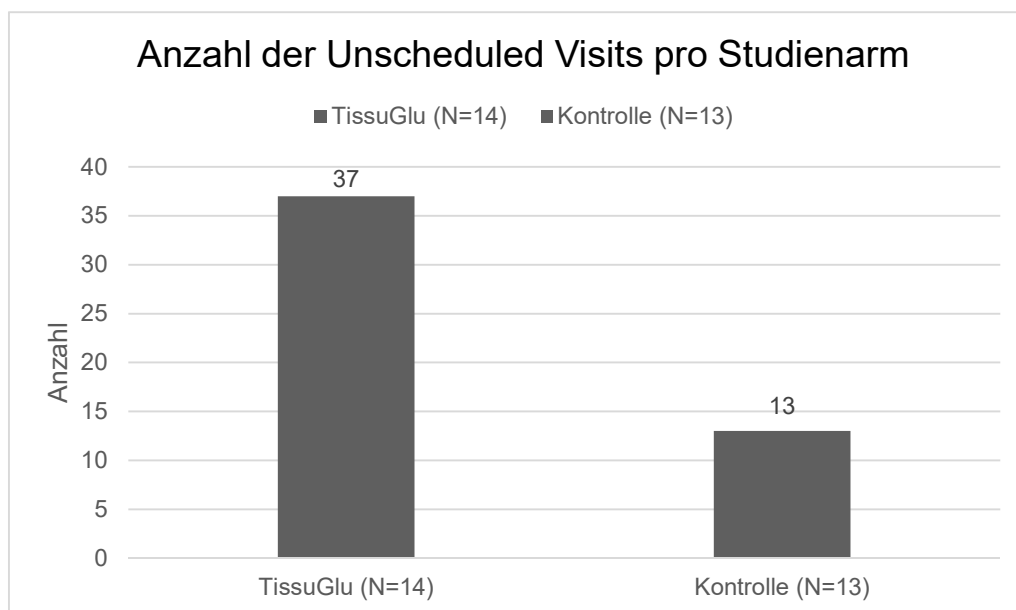


Diagramm 4: Anzahl der außerplanmäßigen Behandlungen (UVs)

Diese beliefen sich auf 37 UVs (74%) in der Testgruppe und 13 UVs (26%) in der Kontrollgruppe.

### 3.1.2.5 Verteilung von Komplikationen

Das klinisch relevante Serom trat als häufigste postoperative Komplikation, des im Studienprotokoll festgelegten Follow-Up Zeitfensters von 90 Tagen, auf.

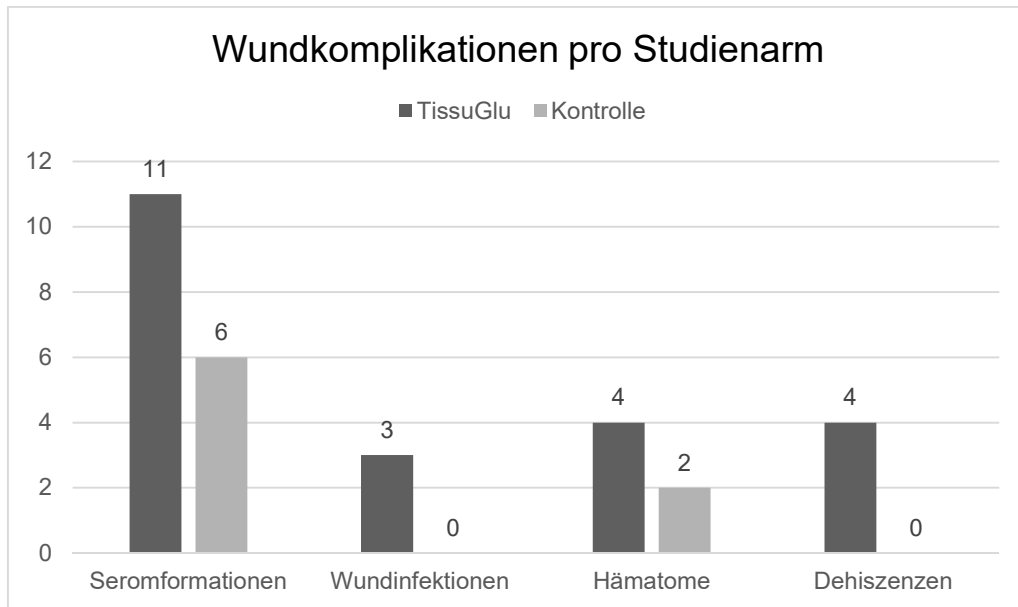


Diagramm 5: Darstellung der Anzahl von Komplikationen pro Studienarm

Insgesamt wurden 17 Fälle eines klinisch relevanten Seroms dokumentiert-verteilt auf 6 Seromata in der Kontroll- und 11 Seromata in der Testgruppe. Somit entsprachen 73,9%, aller dokumentierten Komplikationen, klinisch relevanten Seromen.

Im Mittel traten die Seromformationen in der Kontrollgruppe 19,5 Tage nach Operation auf- in der Testgruppe 7,5 Tage nach Operation ( $p=0,001$ ).



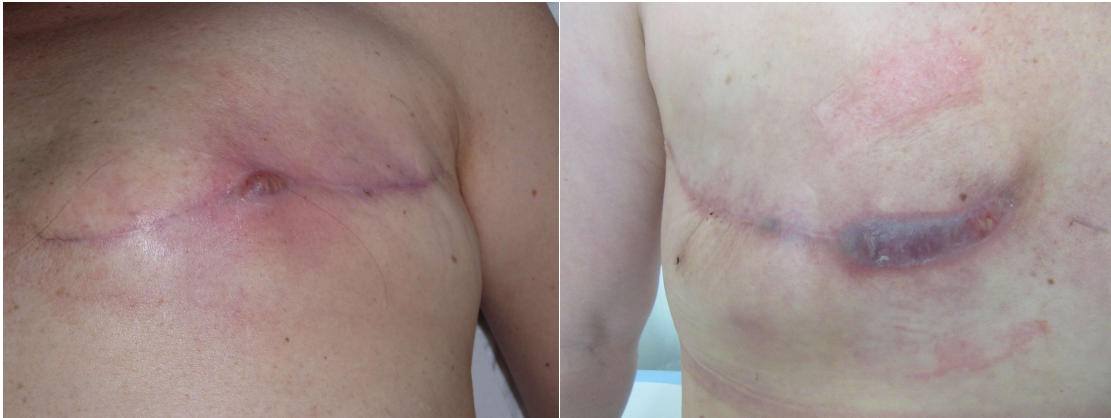


Abbildung 11: Darstellung von Wunddehiszenzen von 2 Patientinnen der TissuGlu®-Gruppe mit rezidivierenden Wundinfektionen und konsekutiver Revision im Verlauf nach Beendigung des Follow Up Zeitraumes

Nach Ablauf des offiziellen Follow Up Schemas erhielten im Verlauf 2 Patientinnen der TissuGlu® Gruppe auf Grund von zunehmenden Wundinfektionen und Dehiszenzen eine Revisionsoperation mit Sekundärnaht (siehe Abbildung 11).

### 3.1.2.6 Sonografische Seromhöhe

Die Seromhöhe wurde aus allen dokumentierten Seromen errechnet, welche sich bei Follow Up Untersuchungen im Ultraschall mit Höhe >1cm darstellten (N=74). Tab. 16 gibt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tabelle 16: Darstellung der deskriptiven statistischen Analyse der gemessenen Seromhöhe

	N	Mittelwert[cm]	Standardabw.	Med.	Min.	Max.	Range.
<b>TissuGlu®:</b>	58	1,76	0,924	1,5	1	5	4
<b>Kontrolle:</b>	16	1,58	0,5	1,55	1	2,8	1,8

### 3.1.3 Patientenbefragung & VAS

Nach jeder ärztlichen Untersuchung füllte der Studienpatient einen Fragebogen aus. Insgesamt wurden 387 Fragebögen ausgewertet, von denen 193 Fragebögen der Test- und 194 der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Analyse bezog sich auf das „Intention to treat“ Patientenkollektiv.

### 3.1.3.1 Mobilität

Bezüglich der vom Patienten empfundenen Mobilität, gaben die Patienten auf einer Skala von 0 = „sehr gute Mobilität“ bis 10 = „sehr schlechte Mobilität“ ihre Einschätzung an. 2 bilaterale Fälle wurden mit TissuGlu® und Drainagen ausgestattet. Diagr. 6 beschreibt die Entwicklung der Mittelwerte, bezüglich der patienteneigenen Einschätzung der Mobilität, an verschiedenen Terminen des Follow-Up Zeitraums.

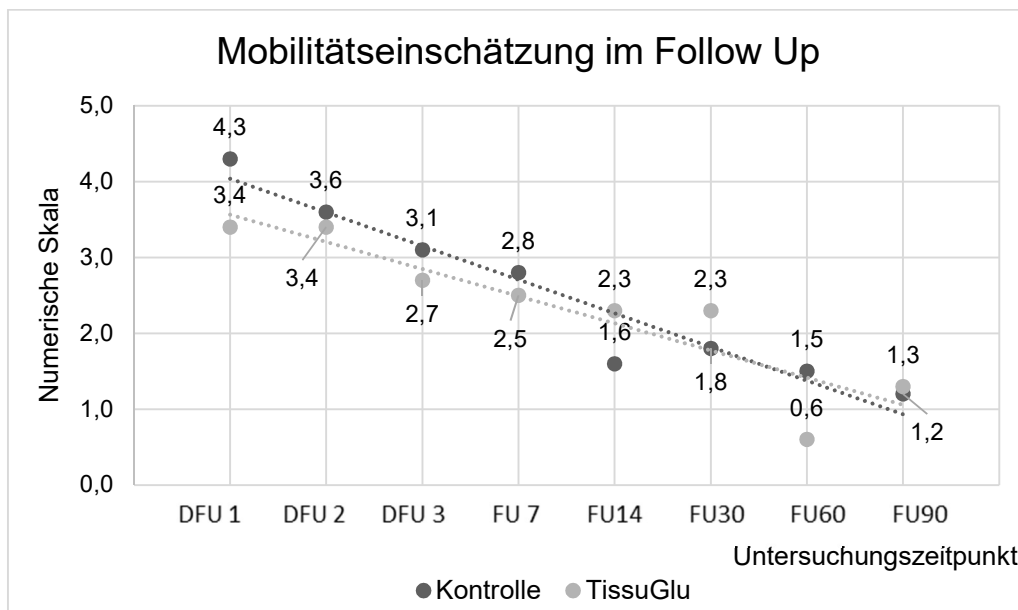


Diagramm 6: Darstellung der Mittelwerte, bezüglich der Frage nach Mobilität, an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen

#### 3.1.3.1.1 Negative Einflussfaktoren der Mobilität

Zusätzlich konnten Patienten aus vorgegebenen Antworten wählen, welche Faktoren bzw. in welchem Bereich sie Beschwerden/Schmerzen verspürten, die ihre Mobilität beeinflussten. Insgesamt gaben die Patienten 352 Antworten. Auf 74 Fragebögen blieb die Nachfrage nach Einflussfaktoren der Mobilität unbeantwortet. 216-mal wurde „Nicht zutreffend“ angekreuzt. Somit verblieben 136 verwertbare Angaben, dargestellt in Diagr. 7.

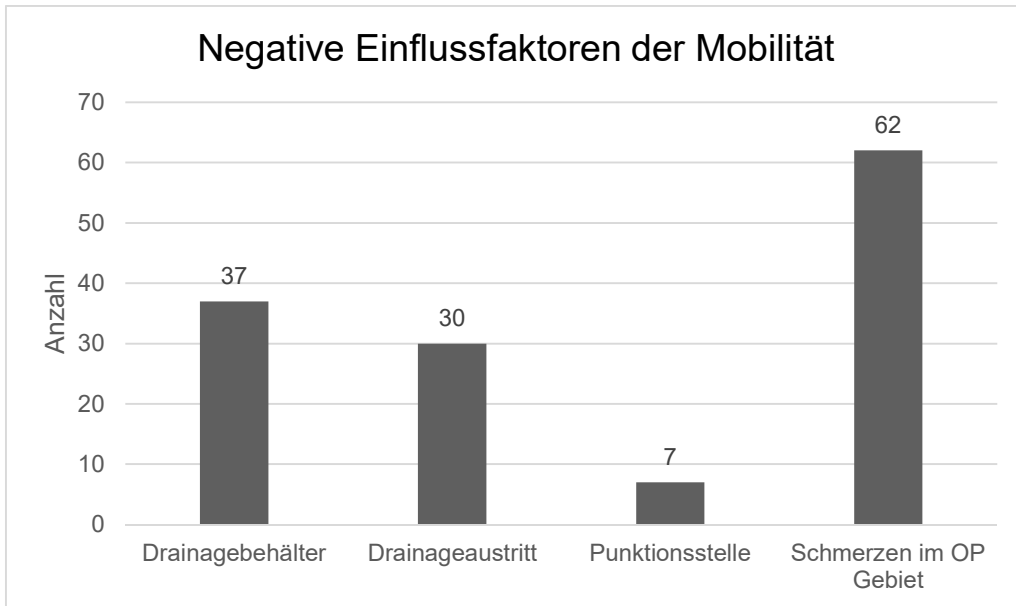


Diagramm 7: Darstellung von Angaben zusätzlicher Einflussfaktoren auf die persönliche Mobilität

37-mal (27,2%) wurde der Drainagebehälter als Einflussfaktor auf die persönliche Mobilität genannt. 30-mal (22,1%) wurde die Drainageaustrittsstelle, 7-mal (5,1%) die Punktionsstelle und 62-mal (45,6%) die Schmerzen im OP Gebiet als Einflussfaktor angegeben.

### 3.1.3.2 Schlafqualität

Die persönliche Einschätzung der eigenen Schlafqualität erfolgte durch Angabe eines Wertes innerhalb einer Skala von 0 = „sehr gut“ bis 10 = „sehr schlecht“. Die Ergebnisse der bilateral versorgten Patienten mit TissuGlu® und Drainagen wurden nicht berücksichtigt. Diagr. 8 demonstriert die errechneten Mittelwerte, hinsichtlich der Untersuchung der Schlafqualität des Probanden, an den jeweiligen Terminen des Follow-Up Schemas.

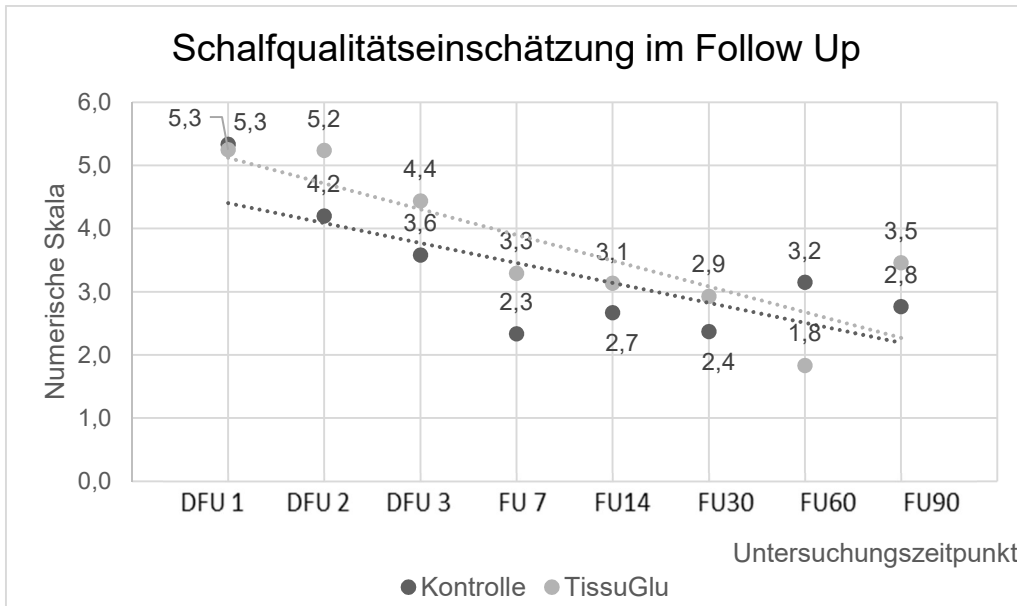


Diagramm 8: Darstellungen der Mittelwerte, bezüglich der Frage nach der subjektiven Schlafqualität, an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen

### 3.1.3.2.1 Negative Einflussfaktoren der Schlafqualität

Ergänzend konnten Patienten, falls zutreffend, aus angebotenen Faktoren wählen, welche ihre Schlafqualität spezifisch beeinträchtigt haben. Die Patienten gaben zu dieser Frage 359 Antworten. Auf 83 Fragebögen blieb die Nachfrage nach Einflussfaktoren zur Schlafqualität unbeantwortet. 215-mal wurde „Nicht zutreffend“ angekreuzt. Somit verblieben 143 verwertbare Angaben, dargestellt in Diagr. 9.

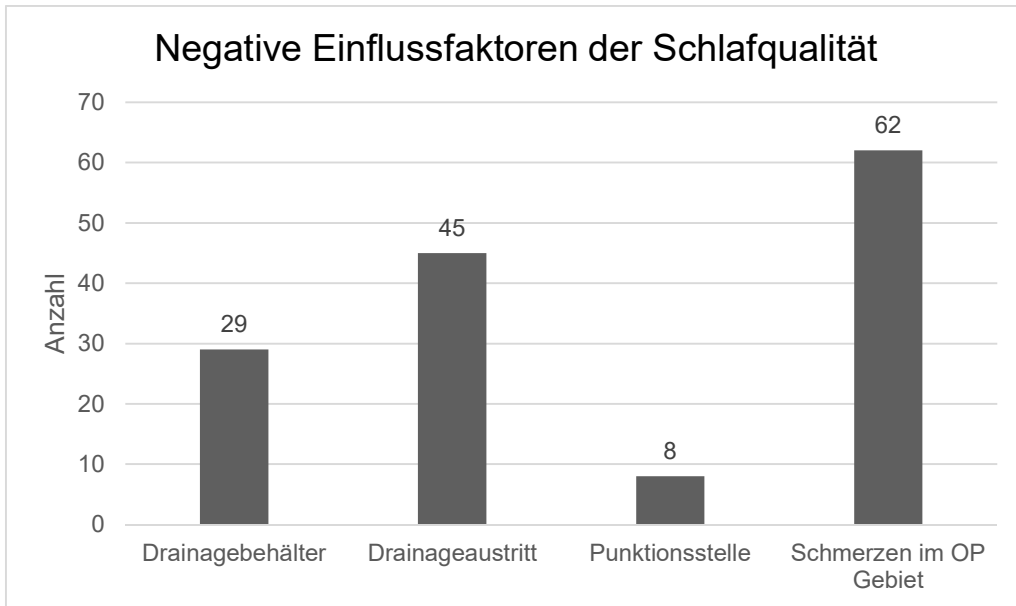


Diagramm 9: Angaben von zusätzlichen Einflussfaktoren auf die persönliche Schlafqualität

29 mal (20,3%) wurde der Drainagebehälter als Einflussfaktor auf die Schlafqualität genannt. 45 mal (31,5%) wurde die Drainageaustrittsstelle, 8 mal (5,6%) die Punktionsstelle und 62 mal (42,8%) die Schmerzen im OP Gebiet als Einflussfaktor angegeben.

### 3.1.3.3 Schmerzempfindung

Die persönliche Schmerzempfindung wurde durch eine seitenspezifische Visuelle Analog Skala. Die VAS umfasst eine Linie, welche bei 0mm = keine Schmerzen bis 100mm = maximale Schmerzen, markiert werden konnte. In der Testgruppe wurde eine Patientin als Ausreißerin gewertet und in keiner der beiden Schmerzbefragungen in die Statistik integriert. Ihre Angaben entfernten sich mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert.

Folgend in Diagr. 10 sind die Ergebnisse, der vom Patienten im Fragebogen ausgefüllten Visuellen Analog Skala, an unterschiedlichen FollowUp Tagen, dargestellt.

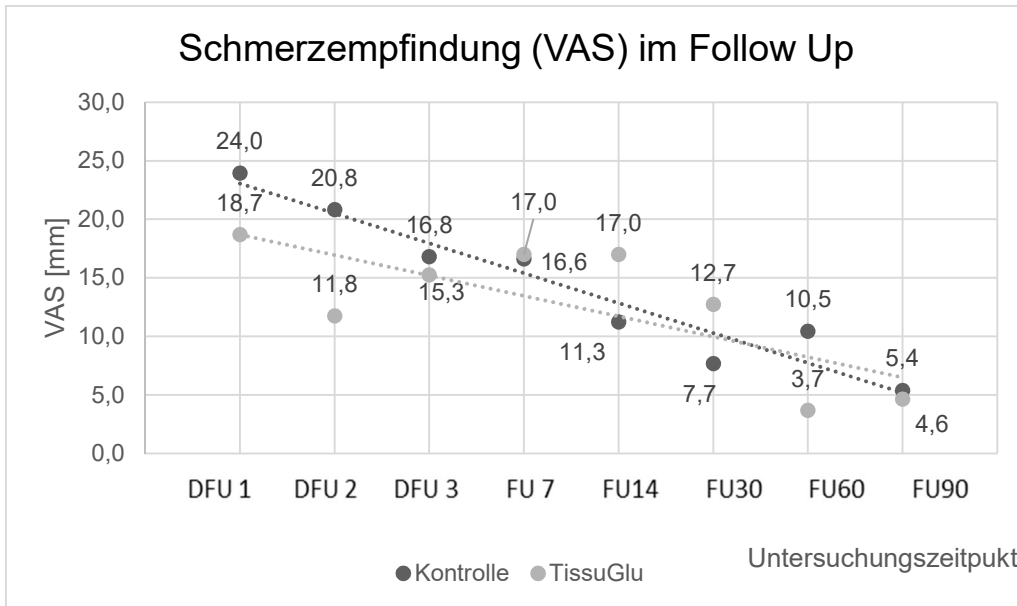
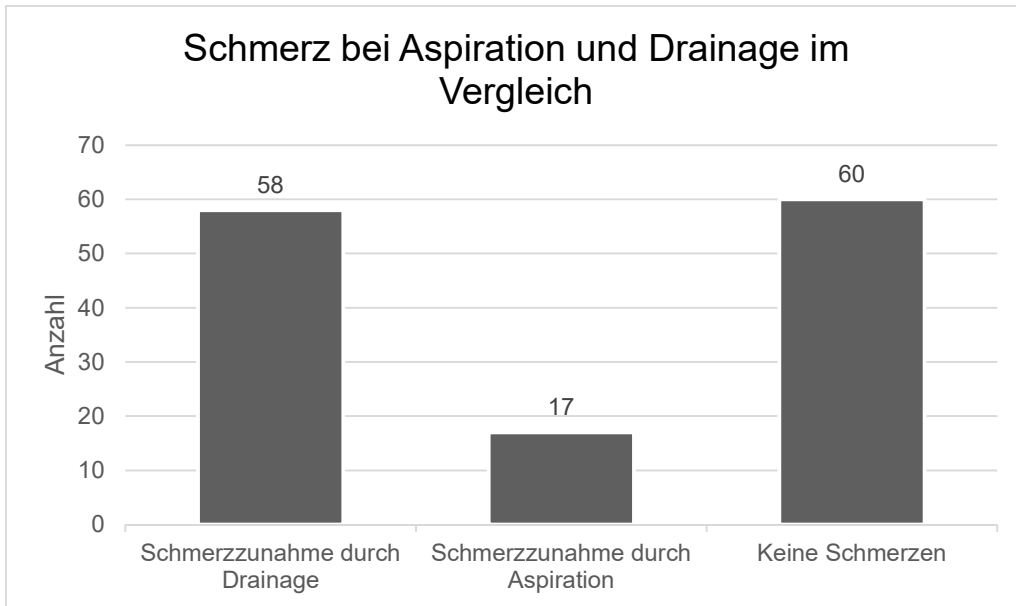


Diagramm 10: Darstellungen der Mittelwerte bezüglich der subjektiven Schmerzempfindung, erhoben mit einer 100mm VAS an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen

### 3.1.3.3.1 Schmerzen bei Aspiration und Drainage im Vergleich

In zutreffenden Fällen wurde nach vergleichenden Aussagen zwischen Aspiration und Drainage, bezüglich der Schmerzerfahrung, gefragt. 331 Antworten wurden registriert. Auf 49 Fragebögen blieb die Nachfrage nach einer Vergleichsaussage über vermehrte Schmerzen, verursacht durch die Anlage einer Drainage, oder verursacht durch eine Aspiration, unbeantwortet. 196-mal wurde „nicht zutreffend“ angekreuzt. Es verbleiben 135 Stellungnahmen, welche in Diagr. 11 visualisiert sind.



*Diagramm 11: Vergleichende Aussagen über die Schmerzempfindung bei Aspiration bzw. vorliegender Drainage*

60 mal (44,4%) wurde angegeben, keine Schmerzen aufgrund von Drainage oder Punktion verspürt zu haben. 17 mal (12,6%) wurde mehr Schmerz durch die Aspiration empfunden. 58 mal (43%) wurde mehr Schmerz durch eine Drainage, als durch eine Punktion und Aspiration, wahrgenommen.

#### 3.1.3.4 **Sorgen/Ängste**

In zutreffenden Fällen wurde nach vergleichenden Aussagen zwischen Aspiration und Drainage, bezüglich der Angst, gefragt.

Von 382 ausgewerteten Fragebögen wurden bei 56 keinerlei Angaben getätigt. 199 Mal wurde mit „nicht zutreffend“ geantwortet. Die Ergebnisse der restlichen 127 Fragebögen zeigt Diagr. 12.

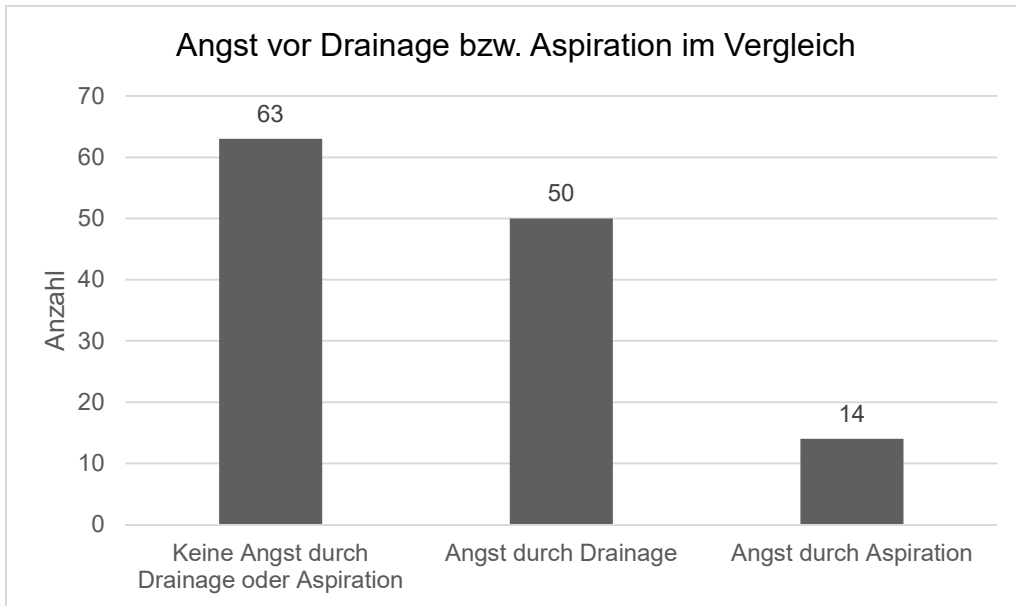


Diagramm 12: Vergleichende Aussagen über die Angst vor Aspiration bzw. vor einliegender Drainage

63 Patienten, welche jeweils eine Aspiration und eine Drainage in der Vergangenheit erhielten, gaben an keinerlei Angstzunahme bei jeweiliger Intervention zu verspüren. 50 Mal wurde angegeben, dass Drainagen im Vergleich zur Drainage mehr Angst produzieren. 14 Mal wurde angegeben, dass Aspirationen mehr Angst, als eine Drainage bereiten.

### 3.2 Kollektiv Tübingen

Das Brustzentrum der UFK Tübingen stellte 14 (51,9%) der 27 Studienpatienten des PP Kollektivs. Tabelle 17 stellt das Patientenkollektiv dar. Von Initial 18 teilnehmenden Patienten wurden 14 in das PP Kollektiv aufgenommen. Alle Patienten haben die Studie beendet.

Tabelle 17: Darstellung des Tübinger Patientenkollektivs, in Bezug auf Risikofaktoren

ITT Kollektiv	TissuGlu® Tüb.	Kontrolle Tüb.
n	9	9
n (abl. Mammae)	9	11
n (Dropouts)	0	0



<b>PP-Kollektiv</b>	<b>TissuGlu® Tüb.</b>	<b>Kontrolle Tüb.</b>
n	8	6
n abl. Mammae	8	7
n Dropouts	0	0
Geschlecht (w m d)	7 1 0	6 0 0
Alter [y]	60,4 SD 14,7	62,0 SD 11,5
BMI	28,9 SD 4,9	24,4 SD 2,3
Gewicht [kg]	77,1 SD 10,4	67,3 SD 9,0
Mastektomie (n %)	2   18,2%	0   0%
Mastektomie + SLNB (n %)	6   72,2%	7   100%
Gewicht Resektat (MWSD) [g]	602 SD 332	426,6 SD 157
entfernte LK (MWSD)	3,13 SD 3,13	3,71 SD 3,10
<b>Rauchanamnese</b>		
nie geraucht (n %)	5   62,5%	3 50,0%
aktiver Raucher (n %)	3   37,5%	2 33,3%
Rauchen eingestellt (n %)	0   0,0%	1 16,7%
<b>Vorbehandlung (n %):</b>		
Chemotherapie	2   25%	0   0,0%
Radiatio	2   25%	2   33,3%
Antihormonelle Therapie	1   12,5%	2   33,3%
<b>Tumorstatus</b>		
T0 (n %)	3 37,5%	0 0,0%
T1 (n %)	2 25%	5 71,4%
T2 (n %)	3 37,5%	1 14,3%
T3 (n %)	0 0,0%	1 14,3%
T4 (n %)	0 0,0%	0 0,0%

### 3.2.1 Deskriptive Analyse des Primärzielparameters

Als Primärzielparameter wurde die Anzahl der klinischen Interventionen definiert. Diagr. 13 schildert die Anzahl der klinischen Interventionen, im Kollektiv Tübingen, Tabelle 18 die Information der deskriptiven Analyse.

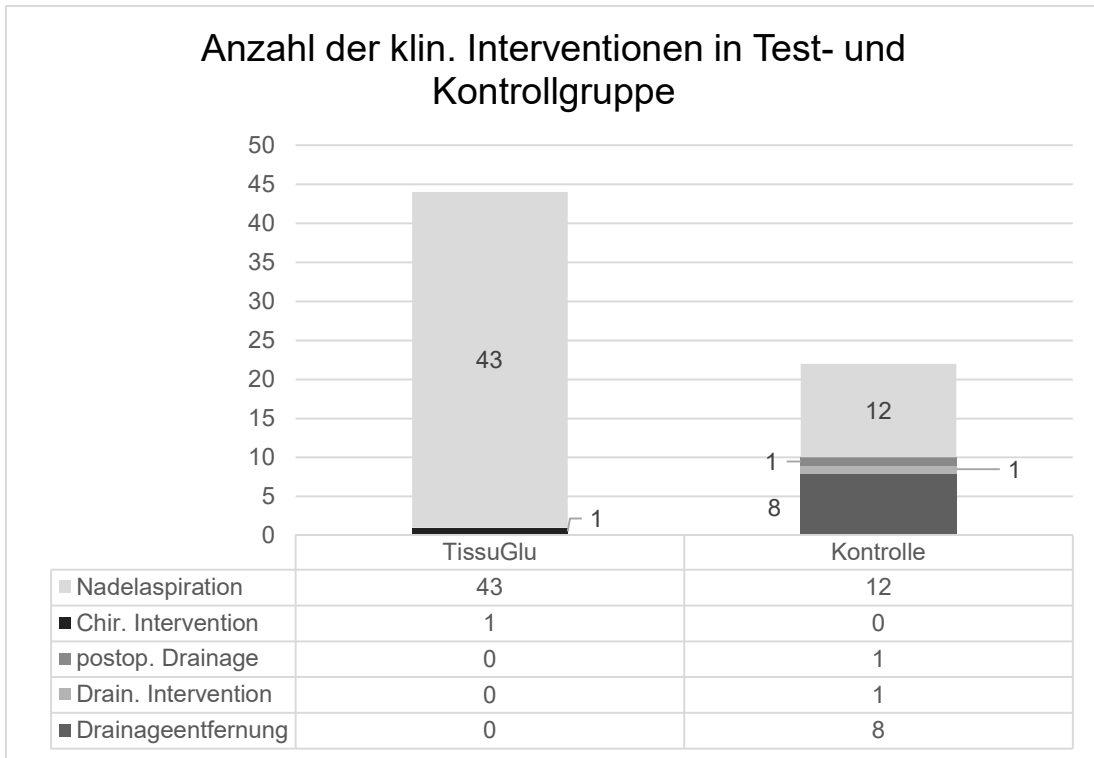


Diagramm 13: Darstellung der Anzahl der klinischen Intervention, im Vergleich zwischen Kontroll- und Testgruppe, am Studienstandort Tübingen

In der TissueGlu® Gruppe wurden insgesamt 44 (66,6%) klinische Interventionen, in der Kontrollgruppe 22 (33,3%) aller klinischen Interventionen durchgeführt. Die Aspiration von klinisch relevanten Seromen (55|87,3%) und die obligate Entfernung der Drainage (8|12,7%) in der Kontrollgruppe waren die häufigsten durchgeführten Interventionen.

Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Daten zu klinischen Interventionen in Test- und Kontrollgruppe des Kollektivs Tübingen

<b>Klinische Intervention</b>	<b>TissueGlu®</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>p-Wert</b>
Nadelaspiration ( $\Sigma$ )	43	12	<b>0,014</b>
Chirurgische Intervention ( $\Sigma$ )	1	0	
Postoperative Drainageeinlage ( $\Sigma$ )	0	1	
Drain. Intervention ( $\Sigma$ )	0	1	
Drainagen Entfernung ( $\Sigma$ )	0	8	
Gesamt ( $\Sigma$ )	44	22	

### 3.2.2 Zusammenfassende Darstellung der Sekundärzielparameter

Separat wurden ebenfalls die Sekundärparameter des Studienprotokolls der Tübinger Probanden analysiert. Folgende Tabelle stellt die Ergebnisse in Punkten Wundverhältnisse, produziertes Volumen, Hospitationsdauer und Wiedervorstellung. Einige Untersuchungen wurden auf Grund der Vergleichbarkeit nicht pro Studienpatient, sondern pro operierter Mamma erhoben.

*Tabelle 19: Darstellung der Sekundärzielparameter für das Kollektiv Tübingen im Vergleich zwischen den Studienarmen*

<b>Sekundärparameter (PP-Kollektiv)</b>	<b>TissuGlu® (n=8)</b>	<b>Kontrolle (n=7   8)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Fördermenge [ml]:</b>			
Drainage Station (MW SD)	-	293 SD 174	
Drainage ex domo (MW SD)	-	203 SD 168	
Aspiration (MW SD)	514 SD 420	195 SD 362	
Gesamtvolumen (MW SD)	514 SD 420	578 SD 393	
<b>Wundverhältnisse:</b>			
Patienten mit Seromen	8	5	
Aspirationen (MW SD)	5,38 SD 3,42	1,71 SD 2,812	<b>0,014</b>
durchschnittliche Seromhöhe [cm]	1,52 SD 0,46	1,68 SD 0,63	
Infektionen	2 8 (25%)	0 7 (0%)	
Hämatome	2 8 (25%)	0 7 (0%)	
Wunddehiszenzen	2 8 (25%)	0 7 (0%)	
<b>zeitliche Angaben [d] (MW SD):</b>			
Tage bis Seromauftritt	8,5 SD 3,9	19,8 SD 5,1	<b>0,002</b>
Drainagenliegedauer	-	12,6 SD 6,0	
stationäre Liegedauer	3,5 SD 0,76	5,2 SD 3,3	
Tage bis adjuvante Therapie	37,7 SD 14,4	36,0 SD 10,9	
Unscheduled Visits (MW SD)	3,9 SD 3,1	1,29 SD 1,60	
Anz. der Unscheduled Visits (Σ)	31   77,5%	9   22,5%	

Im Kollektiv Tübingen zeichneten sich ähnliche Tendenzen, wie auch in den Sekundärparametern des Gesamtkollektivs, ab (Siehe 3.1.2.).

## 4 Diskussion

### 4.1 Fragestellung

Das Mammakarzinom ist in der westlichen Welt mit das häufigste Malignom der Frau.[103] Die chirurgische Therapie ist einer der zentralen therapeutischen Ansätze in der Versorgung betroffener Patienten. Auch wenn die Fachwelt bezüglich der chirurgischen Therapie mittlerweile die hohe Relevanz des Organerhalts mittels Rekonstruktion und brusterhaltender Therapie erkannt hat, ist die ablativ Therapie der Brust weiterhin wesentlicher Grundpfeiler der Patientenversorgung. Somit liegt der Schluss nahe, dass die Vermeidung von postoperativen Komplikationen, bei Einsatz der ablativen Therapie, von zentraler Bedeutung sein muss.

Seromformationen gehören zu den häufigsten postoperativen Komplikationen in der ablativen Therapie der Mamma. Aus ihnen können Wundheilungsstörungen, wie Wunddehiszenzen und Sekundärinfektionen entstehen. [72, 75, 76, 80]

Der derzeitige Standard des Wundverschlusses bei ablativer Therapie umfasst die Einlage einer geschlossenen Multikanal-Sogdrainage in das Wundgebiet nach Resektion. Die Drainageeinlage gilt in Kombination mit der Anlage von Steppnähten zur Adaptation von Gewebelappen, als umfassendste Methode zur Reduktion von Komplikationen.[72, 84]

Die Anzahl der Komplikationen lässt sich jedoch nur vermindern, nicht gänzlich vermeiden. Im Gegenzug zweifeln Studien die Wirksamkeit des aktuellen Standards an.[85, 86]

Der Wundverschluss, unter Einsatz von Gewebeklebern auf Lysin-Urethan Basis, wurde bisher in der plastischen Oberflächenchirurgie des Abdomens angewandt[92] und zeigte eine weitere Option auf, das Serom-Auftreten signifikant zu reduzieren.[99] Die daraus gezogene Schlussfolgerung, die Wertigkeit von Lysin-Urethan-Gewebeklebern, wie den, in dieser Studie eingesetzten, Gewebekleber TissuGlu®, im Bereich der ablativen Therapie der Brust zu untersuchen, ist sinnvoll.

Welchen Stellenwert der Einsatz von Lysin-Urethan Gewebeklebern im Vergleich zur bisherigen Standardtechnik besitzt, sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden.

## 4.2 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisiert kontrollierte, multizentrische Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert. Dieser Aufbau erweist sich als Studienaufbau höchster Güte. Gegenüber einer Placebo-kontrollierten Studie, besitzt dieser Studienaufbau den Vorteil, dass er maligne erkrankten Patienten im Kontrollarm nicht die benötigte Therapie verwehrt. Das ethische Dilemma eine Wirksamkeit des zu testenden Objektes nachzuweisen, ohne dabei Patienten mit einem Placebo zu therapieren und nicht nach allen Regeln der ärztlichen Kunst zu helfen, wird somit umgangen. Patienten erhalten in Nicht-Unterlegenheitsstudien entweder die leitliniengerechte Standardtherapie oder die Therapie des zu testenden Agens, welches in vorrausgegangen wissenschaftlichen Arbeiten, wie bspw. Fall-Kontroll-Studien, bereits eine Wirksamkeit aufgezeigt haben muss.[104] Diese Art von Design zeigt den großen Vorteil gegenüber anderen bereits im Vorfeld gelaufenen Studien, bspw. erfolgte bei Sauter et al. keine Randomisierung[105].

Die Bewertung der Nicht-Unterlegenheit wurde in der vorliegenden Studie an Hand der Anzahl der getätigten klinischen Interventionen im Vergleich, vorgenommen. Zu diesen gehörten Drainageentfernung, Drainageintervention postoperative Drainageeinlage, Nadelaspiration von Seromformationen und chirurgische Intervention. Positiv über diese Wahl der Indikatoren ist zu vermerken, dass es sich exakt um die Faktoren handelt, welche bei Nichtunterlegenheit und Einsatz von Klebern auf Lysin-Urethan-Basis (wie TissuGlu®) im Idealfall nicht mehr zur Anwendung kommen würden. Auf der anderen Seite ist von einer erhöhten Anzahl von Interventionen in der Kontrollgruppe initial auszugehen, da in Konsequenz einer gelegten Drainage immer die Entfernung folgt und somit zwei Interventionen vorausgesetzt sind. Nichtsdestotrotz wird, bezogen auf die Nachsorge und die angewendeten Maßnahmen am Studienpatienten, auf Nicht-Unterlegenheit getestet. Ergo ist die

Analyse der Interventionen, als sinnvolles Untersuchungs- und Vergleichsinstrument anzusehen.

Kritisch zu betrachten ist die Wahl bzw. die Gleichstellung der chirurgischen Intervention, im Vergleich zu den anderen Interventionen. Sie wurde den weiteren Interventionen gleichgestellt, obwohl bei Ausübung einer chirurgischen Intervention, ein erhöhtes Maß an Aufwand für Patient und Personal nach sich zieht.

Um eine dichte Datenlage zu generieren und die Patientensicherheit nicht zu gefährden, wurde in der vorliegenden Studie ein striktes Follow-Up-Schema gewählt, welches regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Anschluss an die stationäre Behandlung der Probanden forderte. Nach Entlassung wurde definiert, dass sich die Patienten in einem Follow-Up-Zeitraum von 90 Tagen 5-mal, innerhalb klar festgelegter Zeiträume, in den jeweilig verantwortlichen Studienzentren zur Nachkontrolle vorstellen mussten. Diese Anforderung führte zu zwei, im Vorfeld nicht erwarteten, Problemen:

Zum einen gestaltete sich das Enrollment, also die Rekrutierung von Probanden, als schwierig. Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, beruhte der häufigste Grund der Nicht-Teilnahme auf dem strikten Follow-Up-Schema, mit dem damit individuell verbundenen, zusätzlichem Zeitaufwand, langer Anreise oder der generellen Belastung- vor allem bei Patienten höheren Alters.

Zum anderen trugen dieses Schema und die Anwesenheitspflicht zu Studiendropouts und Nichtteilnahmen an terminierten Nachuntersuchungen bei. Die Unterscheidung zwischen den Kollektiven ITT und PP erschwerte ergänzend die Analyse. Da Patienten mit ALND primär nicht in die Analyse mit integriert, sondern eine ALND als Ausschlusskriterium gehandelt wurde, verringerte sich die Stichprobengröße umso mehr.

Als Konsequenz dieser Entwicklungen entschied sich der Sponsor am 28.10.2016 keine weiteren Patienten zu screenen und die Studie unter dem beschriebenen Protokoll abubrechen.

Ein Vorschlag zur Verbesserung des Studienprotokolls könnte der Einsatz von Telefoninterviews sein, welche, anstatt von FollowUp Untersuchungen an Tag 60 und 90, Anwendung finden könnten.

Ein weiterer Kritikpunkt am Studiendesign ist die Definition der Komplikation des „klinisch relevanten Seroms“: Falls Patienten Schmerz, Unbehagen, Spannungsgefühl oder eine Rötung des Wundbereichs wahrnehmen, wurde eine Tastuntersuchung durchgeführt. Stellt sich im Ultraschall in Rückenlage im Bereich des Wundgebietes eine Flüssigkeitsansammlung mit der Höhe >1cm dar, ist ein klinisch relevantes Serom im CRF zu dokumentieren und eine Nadelaspiration durchzuführen.

Laut Schreiber et. al. unterliegt die Schmerz- und Missempfindung, vor allem bei Tumorpatienten, einer großen Varianz und ist vom individuellen psychophysischen und psychosozialen Profil des Patienten abhängig.[106] Frauen, welche präoperativ Zeichen von Depression oder psychischer Unruhe angeben, zeigen postoperativ ein verändertes Schmerzverhalten im Vergleich zu psychisch unauffälligen Patientinnen.[107] Die Schmerzen sind nicht zwingend durch Komplikationen in der Wundheilung hervorgerufen. Bei Patienten mit hohem BMI ist außerdem die Sensitivität einer Palpation der Brust vermindert.[108] Der, laut Protokoll, darauf folgende Ultraschall stellt nun gegebenenfalls Flüssigkeitsansammlungen da, welche die kritische Höhe von 1cm besitzen, aber Teil des physiologischen Wundheilungsprozesses sind. Ergo werden falsch positive Ergebnisse generiert. Die Konsequenz ist eine, ggf. nicht notwendige, aber dennoch durchgeführte, Aspiration.

Die Festlegung der Höhe von >1cm als definiertes klinisch relevantes Serom, ohne der Berücksichtigung weiterer wundheilungsspezifischer Faktoren, ist ebenfalls kritisch zu betrachten. Parameter wie BMI bzw. Körperfettanteil des Patienten, Größe des Wundbereiches, Gewicht des Resektats, etc. sollten als Einflussfaktoren die Definition der klinisch relevanten Seromhöhe mitbestimmen. Diese Maßnahme könnte zur besseren Unterscheidung zwischen physiologischen Flüssigkeitsansammlungen und klinisch relevanten Seromen beitragen.

## 4.3 Statistik & Ergebnisanalyse

### 4.3.1 Primärzielparameter

Auf Grund des Studienabbruchs ist die geforderte Stichprobengröße von 84 (jeweils 42 pro Studienarm) mit reiner Mastektomie, oder MRM+SLNB ohne ALND, nicht erreicht worden. Somit ist die Aussagekraft zur Analyse des Primärzielparameters (die Nicht-Unterlegenheit von TissuGlu® gegenüber dem Standardwundverschluss) der Studie, mit einer Power von 29% bei einer Stichprobengröße von N=29 im PP-Kollektiv, nicht ausreichend. Es kann keine statistisch, signifikante Aussage auf die Grundgesamtheit getroffen werden.

Das Abweisen der Nicht-Unterlegenheitshypothese von TissuGlu®, im Vergleich mit dem Standardwundverschluss, anhand der Anzahl der klinischen Interventionen, hat keine statistische Aussagekraft.

Im Umkehrschluss ist die Nicht-Unterlegenheit dadurch nicht bewiesen. Mehr Interventionen, vor allem Aspirationen auf Grund von Seromformationen, sind in der Testgruppe verzeichnet worden. Die Bandbreite der unterschiedlichen klinischen Manifestationen reichte von absolut blanden Verläufen, bis zur chirurgischen Revisionen auf Grund von Wundheilungsstörungen- stattgefunden außerhalb des 90 Tage FollowUp Schemas. Die Wirksamkeit zur Prävention von Seromen und der daraus resultierende verminderte Bedarf an Interventionen ist, nach Analyse der bisherigen Datenlage der Studie, fragwürdig.

Eine Studie mit adaptiertem Design muss Klarheit über diese Widersprüche bringen und den Einsatz von Gewebeklebern auf Lysin-Urethan-Klebern, wie TissuGlu®, befürworten oder verurteilen.

#### 4.3.1.1 Vergleich Kollektiv Tübingen und Gesamtkollektiv

Bei Betrachtung der Anzahl der klinischen Interventionen sind, trotz der mangelnden Power, folgende Punkte zu beachten:

Vergleicht man das Gesamtkollektiv mit dem Kollektiv Tübingen zeichneten sich Unterschiede in der Anzahl der durchgeführten Nadelaspirationen ab. Während in den weiteren Zentren in Kontroll- und Testarm von 31 Interventionen 13



Aspirationen (41,9%) durchgeführt worden sind, wurden in Tübingen von 66 Interventionen 55 Aspirationen (83,3%) unternommen.

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des Gewichts/BMI oder des Rauchverhaltens zwischen den Gruppen. Auch wurde die Operationstechnik und das Einbringen der Klebesubstanz, bei Patienten der Testgruppe, mehrfach durch eine Expertenkommission supervisiert und kontrolliert, wobei sich keine Auffälligkeiten demonstrierten.

Die Begründung für die vermehrt unternommenen Interventionen in Tübingen liegt, aus unserer Sicht, unter anderem an der Notwendigkeit der ausgedehnteren Operationen aufgrund der onkologischen Ausgangssituation: In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen sind von 15 durchgeführten Mastektomien, 13 Mastektomien mit SLNB und 2 einfache Mastektomien ohne Lymphknotenentfernung vollzogen worden. Daraus resultierend sind MW=3,4SD 3 Lymphknoten reseziert worden. Im Vergleich wurden in den weiteren Kliniken von 14 Ablationen 5 mit SLNB und 9 einfache Mastektomien operiert (MW=0,9 SD 1,1 entfernte LK). Die Korrelation zwischen erhöhtem Seromrisiko und erhöhter Invasivität des Eingriffs an der Brust wurde durch Aitken et al. und Say et al. publiziert.[109, 110]

Die vermehrte Anzahl klinischer Interventionen ist des Weiteren auf die, in Tübingen sehr patientenorientiert abgelaufene, Behandlung der Probanden zurückzuführen: Es wurde den Patienten angeboten, dass sie sich jederzeit bei Problemen auf der für sie zuständigen Station, der Ambulanz des Brustzentrums der Universitäts-Frauenklinik bzw. der allgemeinen gynäkologischen Ambulanz vorstellen konnten. Im Vergleich zu den anderen Zentren in Deutschland, in denen sich die Studienpatienten insgesamt 11-mal zusätzlich zu den geplanten 61 Untersuchung vorgestellt hatten (18%), wurden in Tübingen 44 außerplanmäßige Untersuchungen zu den 68 korrekt terminierten Vorstellungen(64,7%) getätigt.

Zum anderen sind die bereits genannten Kritikpunkte am Studienprotokoll, bezüglich der Definition des klinisch relevanten Seroms (siehe 4.2.), zu berücksichtigen. Das Resultat der Summe aus der höheren Invasivität der Eingriffe, der Möglichkeit häufig die Klinik besuchen zu können und einem

Studienprotokoll, welches Aspirationen durch Fehlempfinden der Patienten ggf. forciert bzw. falsch positive klinische Seromformationen zur Punktion bringt, ist die erhöhte Interventionsanzahl von Nadelaspirationen in Tübingen.

Die durchschnittlich punktierte Seromhöhe untermauert diese These: In Tübingen belief sich der, im Ultraschall gemessene, Mittelwert der Seromhöhe 1,52cmSD 0,46 für die TG Gruppe- extern 2,5cmSD 1,17; für die Kontrollgruppe in Tübingen 1,68cmSD 0,63; extern 1,89cm SD 0,89).

Aus dem bundesweiten Datensatz ist ebenfalls zu erkennen, dass es bei FollowUp Untersuchungen Fälle von der Dokumentation klinisch relevanter Serome (Ultraschallgröße >1cm), jedoch ohne darauf folgende Aspiration, gegeben hat.

Das Studiendesign sah außerdem vor, dass die Daten der Patienten im Falle eines Dropouts, bis zum Widerruf der Teilnahme, mit in die Datenanalyse eingehen. Das Ausscheiden von 6 Patienten an externen Zentren (ITT-Kollektiv), welche potentiell weitere UVs und klinische Interventionen hätten generieren können, im Vergleich zu keinem Patienten in Tübingen, plus die bereits dargelegten Argumente, erklären die unterschiedliche Anzahl von durchgeführt Aspirationen in Tübingen, im Vergleich zu den weiteren Studienzentren in Deutschland.

#### **4.3.2 TissuGlu® versus Standardwundverschluss**

Die Nicht-Unterlegenheit konnte, wie in 4.3.1. dargestellt, nicht bestätigt werden. Wie in der Fachliteratur beschrieben[72], stellte sich das Serom, auch bei der vorliegenden Studie, als häufigste Komplikation dar. In der Testgruppe wurde bei 11 von 14 Patienten (78,6%) mindestens einmal eine Seromformation im Ultraschall dargestellt. Die in der bisher publizierten Ergebnisse zur Reduktion von Seromformationen [95, 98, 99] konnten in der vorliegenden Studie bis dato nicht bestätigt/reproduziert werden. Es stellt sich außerdem die Frage, ob die Aushärtungszeit des Gewebeklebers im praktischen Einsatz ein Problem darstellt.

Ob die erhöhte Anzahl von Seromen und die daraus resultierende erhöhte Rate an Aspirationen (Tübingen: (43 | 78,2% vs. 12 | 21,8% p=0,014) nun aus einem statistischen Zufall, gekoppelt mit den Schwächen des Protokolls (siehe 4.3.1.1.),

hervor gegangen ist, oder ob die Wirksamkeit von TissuGlu<sup>®</sup>, in Bezug auf Seromprävention bei Eingriffen an der Mamma anzuzweifeln ist, muss in weiteren Studien untersucht werden. Ähnliche Tendenzen stellte ebenfalls Ohlinger et al. dar. In Bezug auf die Gesamtinterventionen zeigten sich bei Ohlinger et al. ( $p= 0.298$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings wurden ebenfalls in der Testgruppe 50% mehr Aspirationen als in der Kontrollgruppe (22 vs. 11 Aspirationen) durchgeführt.[100]

In der Kontrollgruppe entwickelten sich in 6 von 15 Fällen (40%) Seromformationen. Erneut zeigt sich auf Basis der geringen Stichprobe das statistische Dilemma. Es stellt sich weiterhin die Frage, ob man die Meinung von Jain et al. und Purushotham et al. teilt – sie zweifeln die ausgeprägte Fähigkeit der Seromprävention von Drainagen an, oder den Standardverschluss anerkennt und das Ergebnis mit einer zu geringen Stichprobengröße rechtfertigt. Abermals beschreibt dieses Ergebnis erneut: Die Exploration weiterer Verschlusstechniken ist von Nöten. Das Serom, als Komplikation nach abladiertes Therapie der Brust, ist noch immer nicht komplett verstanden und der jetzige Standardverschluss weist weiterhin Schwächen und Limitierungen auf.

Das in Rey et al. und Drapeau et al. beschriebene erhöhte Risiko einer Infektion durch Drainageeinlage, wurde in vorliegender Studie nicht beobachtet. Es zeigten sich mehr Infektionen (TG 3|21% vs. CTRL 0|0%), Wunddehiszenzen (TG 4|28% vs. CTRL 0|0%) und Hämatome (TG 4|28% vs. CTRL 2|13,3%) auf Seiten der TissuGlu<sup>®</sup>-Gruppe.

Die Analyse der Lebensqualität erfolgte durch, vom Patienten ausgefüllte Fragebögen. Insgesamt zeichnete sich in der TissuGlu<sup>®</sup>-Gruppe eine höhere Lebensqualität ab. Das Fehlen von Drainagebehälter, additionaler Einstichstelle und des vorliegenden negativen Drucks im Gewebe durch Drainagesog, zeigten sich als großer Vorteil. Die geschlossene Kontinuität des Körpers, ohne sichtbare und spürbare dauerhafte Unterbrechung durch einen Redon-Schlauch, wirkte sich ebenfalls positiv auf die Lebensqualität aus. Das Angstepfinden vor Drainageeinlage und Drainagezug stellte sich höher dar, als die Angst vor einer Aspiration. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse von Jain et al.[85] und

Findik et al.[89] konnten in der vorliegenden Arbeit in ähnlicher Form dargestellt werden.

Die Patientensubgruppe, welche auf Grund eines Seroms eine Aspiration erhielt und bereits im Vorfeld mit einer Drainage versorgt worden ist, tendierte häufiger (43% im Vergleich zu 12,6%), bei Nachfrage zu einer vergleichenden Aussagen welche Maßnahme schmerzhafter sei dazu, dass die Drainage schmerzhafter, als die Aspiration empfunden wurde. Dieses Ergebnis stützt ebenfalls die im Vergleich verbesserte Lebensqualität bei Patienten mit der Versorgung durch den Gewebekleber.

Bezüglich der Schlafqualität konnten keine Unterschiede aufgezeigt werden- auch wenn als negativer Einflussfaktor auf die Schlafqualität- neben dem eigentlichen Wundschmerz, der Drainagebehälter oder der Drainagen Austrittspunkt häufiger (20,3% bzw. 31,5% der Angaben), als die Aspirationsstelle (5,6% der Angaben) genannt worden ist. Ferner ist die Schlafqualität ein komplexes Konstrukt aus einer Vielzahl von Einflussfaktoren[111]- vor allem die emotionale Reaktion des Patienten auf eine onkologischen Erkrankung.[112] Deshalb konnte, unserer Auffassung nach, keine klare Unterscheidung zwischen den zu untersuchenden Gruppen abgeleitet werden.

Die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität, spiegelten sich ebenfalls in der stationären Liegedauer wider. Patienten des Testarms waren früher in der Lage das Krankenhaus zu verlassen (MW=3,7 SD 0,83), als die Patienten der Kontrollgruppe (MW=5,5 SD 3,0).

Lotze et al. beschreibt, dass frühe Mobilisation und Aktivität- speziell an ipsilateraler Schulter und Arm der operierten Seite, die Ausbildung von Seromformationen begünstigt.[113] Spätere Mobilisation und Bewegung in ipsilateralem Arm und Schulter vermindert das Auftreten von Seromen.[114] (Die frühere Entlassung, verbunden mit reduziertem Schmerzempfinden könnte ein Faktor sein, welcher das scheinbar vermehrte Auftreten von Seromen in der Testgruppe erklären ließe. Erstmanifestationen von Komplikationen ereigneten sich im Mittel MW=7,5 Tage nach Operation in der Testgruppe- ein weiteres Indiz dafür, dass die zu frühe Mobilisation Seromformationen begünstigt.

Eine Tendenz zur erhöhten Wundsekret-Produktion zeigte sich im Drainagearm (Gesamtvolumen 578ml SD 393 vs. 514ml SD 420), welches auch in der Studie von Ohlinger[100] aufgezeigt wurde (600ml SD 465 vs. 180ml SD 331 p<0.001). Die These, dass eine Drainageeinlage dem Körper zur Wundheilung essentielle Nährstoffe entzieht und diese erschwert[90], konnte nicht an Hand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Selbst Patienten mit lang einliegenden Drainagen verzeichneten keinerlei Wundkomplikationen (Max. 21 Tage). Auch im Vergleich zwischen den Gruppen zeigten sich mehr Komplikationen in der Testgruppe, trotz des vermindert abgeleiteten, kumulativem Gesamtvolumen (Testgruppe: 331 ml ± 395 | Kontrollgruppe: 511ml ± 334).

Bei einer mittleren Verweildauer von 5,7 Tagen pro Krankenhausaufenthalt der Patienten mit ICD10 Code: C50-Bösartige Neubildung der Brustdrüse im Jahre 2016[115], hätte der Einsatz von Klebern auf Lysin-Urethan-Basis einen positiven volkswirtschaftlichen Aspekt, da durch Reduktion der Dauer des Krankenhausaufenthalts, Kosten theoretisch eingespart werden könnten. Allerdings sind die Anschaffungskosten des Produktes (~400€) gegenzurechnen.

#### **4.4 Fazit**

Die kontrolliert, randomisierte multizentrische Nicht-Unterlegenheitsstudie zu TissuGlu<sup>®</sup>, im Vergleich zum Standardwundverschluss anhand der Analyse der Anzahl klinischer Interventionen, war eine logische Weiterführung der bereits vorausgegangenen Studien am Tiermodell und Fall-Kontroll-Studien zu besagtem Produkt. Die Hypothese, dass TissuGlu<sup>®</sup> nicht dem Standardwundverschluss unterlegen ist, konnte, wegen des Studienabbruchs, in der vorliegenden Studie nicht aufgezeigt werden. Der Abbruch und die darauf folgende Internationalisierung der Studie, seitens des Sponsors, wurde durch die Ethikkommissionen genehmigt. Ein flexibleres FollowUp Schema und das Einbeziehen von Resektatgewicht/Patienten-BMI, in Bezug auf Aspirationsindikation, muss direkter im neuen Studiendesign verankert werden. Aus der Erhebung der Quality of life erkannte man klare Vorteile, welche für den Einsatz von TissuGlu<sup>®</sup> sprechen. Die klinische Beobachtung in vorliegender

Studie zeigte eine große Varianz; von Patienten mit blandem Verlauf, bis zu Probanden mit benötigter Revisionsoperation. Kürzere Hospitalisierungszeiten und potentielle Einsparmöglichkeiten müssen den Anschaffungskosten des Produktes gegenübergestellt werden. Außerdem zeigte sich eine höhere Rate an ambulanten Wiedervorstellungen, welche den wirtschaftlichen Vorteil der TissuGlu® Anwendung ggf. relativiert.

Der Standardwundverschluss produzierte, die im Vorfeld erwarteten Ergebnisse. Eine Serom-Auftrittsrate von 40% lässt die Schlussfolgerung zu, dass, trotz der insgesamt soliden Ergebnisse des Standardwundverschlusses, das Ziel der Beherrschung von Seromen nach Mastektomie noch nicht zufriedenstellend erreicht ist.

Das Ergebnis einer weiteren TissuGlu®-Studie, mit ausreichendem Patientenkollektiv und statistischer Aussagekraft auf die Grundgesamtheit wird Klarheit in Bezug auf den Nutzen von TissuGlu® schaffen. Bis dahin sollte die TissuGlu®-Applikation unter Beachtung dieser Ergebnisse nur in speziellen Einzelfällen zum Einsatz kommen.

## 5 Zusammenfassung

Das Karzinom der Brust ist mit die häufigste Krebserkrankung der Frau.[1] Die Mastektomie bleibt neben der brusterhaltenden Therapieoption und der rekonstruktiven Mammachirurgie ein wesentlicher Teilaspekt der Patientenversorgung.

Das Auftreten von Seromformationen nach ablativer Therapie der Mamma, ist eine bekannte OP-Komplikation.[62] Die Entwicklung der Standard-Wundversorgung mit Einlage einer Multikanal-Sogdrainage konnte das Auftreten von Seromen vermindern, aber nicht vermeiden.[72] Der potentielle Nutzen der Gewebeversiegelung mit Klebern auf Lysin-Urethan-Basis, wie TissuGlu<sup>®</sup>, wurde in vorangegangenen Studien aufgezeigt.[98, 99] Die vorliegende kontrolliert randomisierte, multizentrische, Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde konzipiert, um diese Hypothese zu belegen. Als Analyseparameter zur Gleichwertigkeit wurde die Anzahl geleisteter klinischer Interventionen am Studienpatienten gewählt.

Die Studie wurde, nach Rücksprache mit den zuständigen Ethik Kommissionen, abgebrochen, da sich das Patienten-Enrollment (mit Ausnahme des Standortes Tübingen) zu langsam vollzog. Eine Internationalisierung mit abgewandeltem Studienprotokoll wurde angestrebt. Von initial geplanten 140 Patienten wurden 40 Patienten aufgenommen, von denen 27 Patienten in die Auswertung miteinbezogen wurden. Die, bis zum Studienabbruch erhobene, Datenlage konnte keine Nicht-Unterlegenheit aufzeigen, da mehr Interventionen- vor allem Serom-Aspirationen, in der Test-Gruppe unternommen wurden. Diese Aussage ist auf Grund der zu geringen Stichprobengröße jedoch nicht statistisch signifikant.

Mehr Serome und Komplikationen wurden im TissuGlu<sup>®</sup>-Arm registriert. Im Vergleich gab es Tendenzen einer besseren „Quality of Life“ und einer kürzerer stationärer Liegedauer in der TissuGlu<sup>®</sup> Gruppe, bei erhöhter Rate von ambulanten Wiedervorstellungen im FollowUp-Zeitraum von 90 Tagen.

Es bleibt abzuwarten, ob sich die Ergebnisse, nach Abschluss einer weiteren TissuGlu<sup>®</sup> Studie, wiederholen. Auf Basis dieser ist die Anwendung von TissuGlu<sup>®</sup> zu empfehlen oder abzulehnen. Abzuwägen bleibt außerdem, ob die

angedeuteten Vorteile von TissuGlu® die Investitionskosten des Produktes rechtfertigen.



## 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Die Anatomie der Brust[9] .....	12
Abbildung 2: Das Lymphgefäßsystem der Mamma[9].....	13
Abbildung 3: Links: Schematische Darstellung eines Seroms.[9] Rechts. Sonografiebild eines Seroms .....	27
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Drainageeinlage bei MRM mit ALND[59].....	28
Abbildung 5: TissuGlu® Applikator.....	42
Abbildung 6: Die Anwendung von TissuGlu® in situ. ....	43
Abbildung 7: Sonografische Darstellung eines klinisch relevanten Seroms der Brust (1,67cm Höhe).....	44
Abbildung 8: Auszug aus dem Patientenfragebogen- Thema Schlaf .....	46
Abbildung 9: Visuelle Analogskala .....	47
Abbildung 10: Vergleichsfragen aus dem Patientenfragebogen.....	47
Abbildung 11: Darstellung von Wunddehiszenzen von 2 Patientinnen der TissuGlu®-Gruppe mit rezidivierenden Wundinfektionen und konsekutiver Revision im Verlauf nach Beendigung des Follow Up Zeitraumes .....	57

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Brustdicke (in Anlehnung an die ACR-Mammographie-Klassifizierung)[34].....	15
Tabelle 2: BI-RADS Klassifikation für die Mammographie[38].....	17
Tabelle 3: Histopathologisches Grading.....	18
Tabelle 4: TNM Klassifikation der UICC, 8.Auflage[42].....	19
Tabelle 5: Stadien Einteilung der UICC[42].....	20
Tabelle 6: WHO Klassifikation des Mammakarzinoms und dessen Häufigkeit[45].....	20
Tabelle 7: Einteilung der ablativen Operationen nach Komplexitätsgrad (Tübinger Konzept).....	23
Tabelle 8: Schema der Kontrolluntersuchungen der Studienpatienten.....	39
Tabelle 9: Spaltprodukte von TissuGlu® nach Hydrolyse .....	42
Tabelle 10: Darstellung des Patientenkollektivs und deren Risikofaktoren .....	50
Tabelle 11: Konfidenzintervallgrenzen nach Analyse mit dem Hodges-Lehmann-Schätzer .....	51
Tabelle 12: Deskriptive Statistik der klinischen Interventionen in Test- und Kontrollgruppe.....	52
Tabelle 13: Darstellung der Sekundärzielparameter, im Vergleich zwischen den Studienarmen.....	53
Tabelle 14: Deskriptive statistische Analyse der Drainageliegedauer .....	54
Tabelle 15: Darstellung der deskriptiven statistischen Analyse der stationären Liegedauer in Tagen, aufgeteilt in Test- und Kontrollarm.....	55
Tabelle 16: Darstellung der deskriptiven statistischen Analyse der gemessenen Seromhöhe.....	57
Tabelle 17: Darstellung des Tübinger Patientenkollektivs, in Bezug auf Risikofaktoren .....	64
Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Daten zu klinischen Interventionen in Test- und Kontrollgruppe des Kollektivs Tübingen .....	66
Tabelle 19: Darstellung der Sekundärzielparameter für das Kollektiv Tübingen im Vergleich zwischen den Studienarmen .....	67

## 8 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1:Verteilung der Gründe für eine Verweigerung der Studienteilnahme .....	49
Diagramm 2:Verteilung der Studienpatienten auf die Studienzentren, inklusive der Darstellung der Patientenzahl pro Kollektiv „Per Protocol“ bzw. „Intention to treat“ .....	50
Diagramm 3:Verteilung der Interventionen pro Studienarm aller Patienten deutschlandweit .....	52
Diagramm 4:Anzahl der außerplanmäßigen Behandlungen (UVs).....	55
Diagramm 5:Darstellung der Anzahl von Komplikationen pro Studienarm .....	56
Diagramm 6: Darstellung der Mittelwerte, bezüglich der Frage nach Mobilität, an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen .....	58
Diagramm 7: Darstellung von Angaben zusätzlicher Einflussfaktoren auf die persönliche Mobilität .....	59
Diagramm 8: Darstellungen der Mittelwerte, bezüglich der Frage nach der subjektiven Schlafqualität, an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen .....	60
Diagramm 9:Angaben von zusätzlichen Einflussfaktoren auf die persönliche Schlafqualität.....	61
Diagramm 10: Darstellungen der Mittelwerte bezüglich der subjektiven Schmerzempfindung, erhoben mit einer 100mm VAS an unterschiedlichen Follow Up Untersuchungsterminen .....	62
Diagramm 11: Vergleichende Aussagen über die Schmerzempfindung bei Aspiration bzw. vorliegender Drainage.....	63
Diagramm 12: Vergleichende Aussagen über die Angst vor Aspiration bzw. vor einliegender Drainage .....	64
Diagramm 13: Darstellung der Anzahl der klinischen Intervention, im Vergleich zwischen Kontroll- und Testgruppe, am Studienstandort Tübingen .....	66

## 9 Literaturverzeichnis

1. Barnes, B. and K. Kraywinkel, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2017.
2. DeSantis, C., et al., *Breast cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(1): p. 52-62.
3. *Todesursachen in Deutschland 2015*. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017.
4. Mammographie, K. *Jahresbericht Evaluation 2016*. 2018; Available from: [https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/KOOPMAMMO\\_Jahresbericht\\_Eval\\_2016\\_20181010\\_web\\_2.pdf](https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/KOOPMAMMO_Jahresbericht_Eval_2016_20181010_web_2.pdf).
5. Evans, D.G.R., et al., *The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services*. Breast Cancer Research, 2014. **16**(5): p. 442.
6. Krebshilfe, D.K.f.B.-u.E.d.D. *Deutsches Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. 2018; Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de>.
7. *Deutsches Onkologie Centrum*. Available from: <https://www.doc-holding.de>
8. Lüllmann-Rauch, R., *Histologie*. 2008: De Boeck Supérieur.
9. Schünke M, S.E., Schumacher U et al., *5.6 Ventrale Rumpfwand: Nerven, Blut- und Lymphgefäße der weiblichen Brustdrüse- adaptiert durch Jan Schneider*. 2018, Thieme: Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 5., vollständig überarbeitete Auflage.
10. Schnüke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 2009, Thieme, Stuttgart.
11. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
12. Cancer, A.J.C.o., *Breast*, in *AJCC cancer staging manual*. 2002, Springer. p. 223-240.
13. Albert, U.-S., et al., *Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2008. **68**(3): p. 251-261.
14. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **72**(5): p. 1117-1130.
15. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*. The American Journal of Human Genetics, 1998. **62**(3): p. 676-689.
16. Li, C.I., et al., *Alcohol Consumption and Risk of Postmenopausal Breast Cancer by Subtype: The Women's Health Initiative Observational Study*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2010. **102**(18): p. 1422-1431.
17. Luo, J., et al., *Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study*. Bmj, 2011. **342**.

18. Chlebowski, R.T., *Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome*. The Breast, 2013. **22**: p. S30-S37.
19. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. Jama, 2003. **289**(24): p. 3243-3253.
20. Pike, M.C., et al., *Estrogens progestogens normal breast cell proliferation and breast cancer risk*. Epidemiologic reviews, 1993. **15**(1): p. 17-35.
21. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(3): p. 227-236.
22. Alm El-Din, M.A., et al., *Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(1): p. 69-74.
23. Kreienberg, R., et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Senologie, 2013. **10**(03): p. 164-192.
24. Thomas, D.B., et al., *Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(19): p. 1445-57.
25. Semiglazov, V.F., et al., *Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO)*. Vopr Onkol, 1999. **45**(3): p. 265-71.
26. Liedtke, C., et al., *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2017*. Breast Care, 2017. **12**(3).
27. Oeffinger, K.C., et al., *Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society*. Jama, 2015. **314**(15): p. 1599-1614.
28. Hellquist, B.N., et al., *Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years*. Cancer, 2011. **117**(4): p. 714-722.
29. Katalinic, A., et al., *Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program*. International journal of cancer, 2019.
30. Albert, U.-S., et al., *S3-Leitlinie Mammakarzinom: Aktuelles zur Früherkennung und zum Mammographie-Screening*. Der Radiologe, 2019. **59**(1): p. 13-18.
31. Würstlein, R., et al., *Evaluation der DEGUM-Mammasonografiekurse nach objektivierbaren Kriterien*. Ultraschall in Med, 2014.
32. Hahn, M., et al., *Mammotome® versus ATEC®: A comparison of two breast vacuum biopsy techniques under sonographic guidance*. Archives of gynecology and obstetrics, 2010. **281**(2): p. 287.
33. Madjar, H., et al., *BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM*. Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound, 2006. **27**(04): p. 374-379.
34. Baur, A., et al., *Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics*. Eur J Radiol, 2013. **82**(10): p. 1731-7.
35. Hartmann, L.C., et al., *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(2): p. 77-84.

36. Preibsch, H., et al., *Preoperative breast MR Imaging in patients with primary breast cancer has the potential to decrease the rate of repeated surgeries*. Eur J Radiol, 2017. **94**: p. 148-153.
37. Sickles, E.A. and C.J. D'Orsi, *ACR BI-RADS®*. ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik: Richtlinien zu Befundung, Handlungsempfehlungen und Monitoring, 2016: p. 474.
38. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer*. Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(6): p. 907-22.
39. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-410.
40. Gätje, R., *TNM-Klassifikation*, in *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, C. Eberle, et al., Editors. 2015, Georg Thieme Verlag.
41. Brierley, J.D., *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
42. Tavassoli, F.A. and P. Devilee, *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. 2003: Iarc.
43. Lakhani, S.R., *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 2012: International Agency for Research on Cancer.
44. Wallwiener, D., et al., eds. *Gynäkologische Onkologie*. 8., erweiterte und völlig überarbeitete Auflage ed. 2017, Schattauer: Stuttgart. XXX, 466.
45. Rüschoff, J., *Pathologie benigner und maligner Brustveränderungen*, in *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*, U. Fischer and F. Baum, Editors. 2014.
46. Weyerstahl, T. and M. Günthner-Biller, *Mammakarzinom*, in *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, T. Weyerstahl and M. Stauber, Editors. 2013, Thieme.
47. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-187.
48. Hess, K.R., et al., *Metastatic patterns in adenocarcinoma*. Cancer, 2006. **106**(7): p. 1624-33.
49. Halsted, W.S., *I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894*. Annals of Surgery, 1894. **20**(5): p. 497-555.
50. Plesca, M., et al., *Evolution of radical mastectomy for breast cancer*. J Med Life, 2016. **9**(2): p. 183-6.
51. Wangensteen, O.H. *Super radical operation for breast cancer in the patient with lymph node involvement*. in *Proc Natl Cancer Conf*. 1952.
52. Urban, J.A., *SURGICAL EXCISION OF INTERNAL MAMMARY NODES FOR BREAST CANCER*. Br J Surg, 1964. **51**: p. 209-12.
53. Patey, D. and W. Dyson, *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed*. British journal of cancer, 1948. **2**(1): p. 7.
54. Madden, J.L., S. Kandalaft, and R.A. Bourque, *Modified radical mastectomy*. Ann Surg, 1972. **175**(5): p. 624-34.

55. Giuliano, A.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 391-8; discussion 398-401.
56. Veronesi, U., et al., *Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(16): p. 1227-1232.
57. Fisher, B., et al., *Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(13): p. 822-828.
58. Wallwiener, D., et al., *Atlas of Breast Surgery*. 2015: Thieme.
59. Crowe Jr, J.P., et al., *Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures*. Archives of Surgery, 2004. **139**(2): p. 148-150.
60. Koshima, I., et al., *Paraumbilical perforator flap without deep inferior epigastric vessels*. Plast Reconstr Surg, 1998. **102**(4): p. 1052-7.
61. Hartrampf, C.R., M. Schefflan, and P.W. Black, *Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap*. Plast Reconstr Surg, 1982. **69**(2): p. 216-25.
62. Wallwiener, D., et al., *Mammakarzinom*, in *Atlas der gynäkologischen Operationen*, D. Wallwiener, et al., Editors. 2009, Georg Thieme Verlag.
63. Wallwiener, D., et al., *Spezielle Technik Einfache ablativ Operationen – Modifizierte radikale Mastektomie*, in *Atlas der gynäkologischen Operationen*, D. Wallwiener, et al., Editors. 2009, Georg Thieme Verlag.
64. Gabka, C.J., et al., *Indikation und Technik der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM)*, in *Plastische und Rekonstruktive Chirurgie der Brust*, C.J. Gabka and H. Bohmert, Editors. 2006, Georg Thieme Verlag.
65. Wallwiener, D., et al., in *Atlas der gynäkologischen Operationen*, D. Wallwiener, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag.
66. Hanke, S., *Postoperative Komplikationen*, in *Checkliste Chirurgie*, F. Largiadèr, H.-D. Saeger, and M.J.B. Keel, Editors. 2016, Georg Thieme Verlag.
67. Vilar-Compte, D., et al., *Surveillance, control, and prevention of surgical site infections in breast cancer surgery: a 5-year experience*. Am J Infect Control, 2009. **37**(8): p. 674-9.
68. Chen, C.L., et al., *The impact of obesity on breast surgery complications*. Plast Reconstr Surg, 2011. **128**(5): p. 395e-402e.
69. Hart, A., et al., *The Impact of Diabetes Mellitus on Wound Healing in Breast Reconstruction*. Ann Plast Surg, 2017. **78**(3): p. 260-263.
70. Orsini, S., et al., *Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders*. Haematologica, 2017. **102**(7): p. 1192-1203.
71. Guo, S.a. and L.A. DiPietro, *Factors affecting wound healing*. Journal of dental research, 2010. **89**(3): p. 219-229.
72. Zawaneh, P.N. and D. Putnam, *Materials in surgery: a review of biomaterials in postsurgical tissue adhesion and seroma prevention*. Tissue Eng Part B Rev, 2008. **14**(4): p. 377-91.
73. Kuroi, K., et al., *Pathophysiology of seroma in breast cancer*. Breast Cancer, 2005. **12**(4): p. 288-93.
74. Agrawal, A., A.A. Ayantunde, and K.L. Cheung, *Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery*. ANZ J Surg, 2006. **76**(12): p. 1088-95.
75. Pogson, C.J., A. Adwani, and S.R. Ebbs, *Seroma following breast cancer surgery*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2003. **29**(9): p. 711-717.

76. Boostrom, S.Y., et al., *Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(1): p. 148-50.
77. Ulusoy, A.N., et al., *Effect of Fibrin Glue on Lymphatic Drainage and on Drain Removal Time After Modified Radical Mastectomy: A Prospective Randomized Study*. The Breast Journal, 2003. **9**(5): p. 393-396.
78. Coveney, E.C., et al., *Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy--a prospective randomized clinical trial*. Eur J Surg Oncol, 1993. **19**(2): p. 143-6.
79. Schuijtvlot, M., A.K. Sahu, and S.J. Cawthorn, *A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains*. The Breast, 2002. **11**(1): p. 94-96.
80. Kuroi, K., et al., *Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery*. Breast Cancer, 2006. **13**(3): p. 260-5.
81. Murphey, D.R., Jr., *The use of atmospheric pressure in obliterating axillary dead space following radical mastectomy*. South Surg, 1947. **13**(6): p. 372-5.
82. Somers, R.G., et al., *The use of closed suction drainage after lumpectomy and axillary node dissection for breast cancer. A prospective randomized trial*. Ann Surg, 1992. **215**(2): p. 146-9.
83. Cameron, A.E., et al., *Suction drainage of the axilla: a prospective randomized trial*. Br J Surg, 1988. **75**(12): p. 1211.
84. van Bommel, A.J.M., et al., *Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: A systematic review*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2011. **37**(10): p. 829-835.
85. Jain, P.K., et al., *Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer*. Br J Surg, 2004. **91**(1): p. 54-60.
86. Purushotham, A.D., et al., *Randomized clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer*. British Journal of Surgery, 2002. **89**(3): p. 286-292.
87. Rey, J.E., S.M. Gardner, and R.D. Cushing, *Determinants of surgical site infection after breast biopsy*. American Journal of Infection Control, 2005. **33**(2): p. 126-129.
88. Drapeau, C.M.J., et al., *Surgical Site Infections in Plastic Surgery: An Italian Multicenter Study*. Journal of Surgical Research. **143**(2): p. 393-397.
89. Findik, U.Y., *Effects of Drains on Pain, Comfort and Anxiety in Patients Undergone Surgery*. International Journal of Caring Sciences, 2013. **6**(3): p. 412.
90. Stehbens, W.E., *Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention*. ANZ journal of surgery, 2003. **73**(11): p. 877-880.
91. Vaxman, F., et al., *Does Fibrin Glue Improve Drainage after Axillary Lymph Node Dissection? Prospective and Randomized Study in Humans*. European Surgical Research, 1995. **27**(5): p. 346-352.
92. Walgenbach, K.J., et al., *Randomized, prospective study of TissueGlu(R) surgical adhesive in the management of wound drainage following abdominoplasty*. Aesthetic Plast Surg, 2012. **36**(3): p. 491-6.
93. Gilbert, T.W., et al., *Prevention of seroma formation with TissueGlu(R) surgical adhesive in a canine abdominoplasty model: long term clinical and histologic studies*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. **66**(3): p. 414-22.



94. Eichler, C., et al., *Seroma suppression using TissuGlu(R) in a high-risk patient post-mastectomy: a case report*. J Med Case Rep, 2013. **7**: p. 138.
95. Eichler, C., et al., *No-drain mastectomy - Preventing seroma using TissuGlu((R))*: A small case series. Ann Med Surg (Lond), 2014. **3**(3): p. 82-4.
96. Paepke, S. and M. Kiechle, *Selective tissue adhesion reducing seroma formation in extensive breast surgery: the application of TissuGlu®-only problematic case solver or possible standard procedure?* European Journal of Surgical Oncology, 2013. **39**(5): p. 496.
97. Paepke, S., et al., *Minimization of complications in mastectomy: Standard wound closure (SWC) versus No-Drain-Surgical Adhesive: A non-randomized cohort comparison*. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2014. **11**(02): p. A91.
98. Eichler, C., et al., *Flap adhesion and effect on postoperative complication rates using Tissuglu(R) in mastectomy patients*. Breast Cancer, 2016. **23**(3): p. 486-90.
99. Paepke, S., et al., *Mastectomy without drains: Flap adhesion and closure of dead space using TissuGlu® vs. Standard Wound Closure (SWC)—a parallel cohort comparison*. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie, 2015. **12**(02): p. A109.
100. Ohlinger, R., et al., *The Use of TissuGlu(R) Surgical Adhesive for Mastectomy With or Without Lymphonodectomy*. In Vivo, 2018. **32**(3): p. 625-631.
101. DF/Net Research Inc. [cited 2017 28.08]; Available from: <http://www.datafax.com>.
102. Chow, S.-C., et al., *Sample size calculations in clinical research*. 2017: Chapman and Hall/CRC.
103. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Robert Koch Institut, 2016: p. 36.
104. Hahn, S., *Understanding noninferiority trials*. Korean journal of pediatrics, 2012. **55**(11): p. 403-407.
105. Sauter, V., et al., *Verwendung des resorbierbaren, lysine-urethanbasierten Gewebeklebers (Tissuglu®) bei Mastektomiepatientinnen—Ergebnisse einer retrospektiven Analyse*. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie, 2017. **14**(02): p. A123.
106. Schreiber, K.L., et al., *Persistent pain in postmastectomy patients: Comparison of psychophysical, medical, surgical, and psychosocial characteristics between patients with and without pain*. PAIN®, 2013. **154**(5): p. 660-668.
107. G., Ö., et al., *Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2003. **47**(1): p. 26-29.
108. Oestreicher, N., et al., *Predictors of Sensitivity of Clinical Breast Examination (CBE)*. Breast Cancer Research and Treatment, 2002. **76**(1): p. 73-81.
109. Say, C. and W. Donegan, *A biostatistical evaluation of complications from mastectomy*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1974. **138**(3): p. 370-376.
110. Aitken, D., R. Hunsaker, and A. James, *Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1984. **158**(4): p. 327-330.
111. Schredl, M., et al., *Einflußfaktoren auf die Schlafqualität bei Gesunden*. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin, 1998. **2**(3): p. 99-103.
112. Davidson, J.R., et al., *Sleep disturbance in cancer patients*. Social Science & Medicine, 2002. **54**(9): p. 1309-1321.

113. Lotze, M.T., et al., *Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection: a randomized prospective study*. Ann Surg, 1981. **193**(3): p. 288-95.
114. Shamley, D.R., et al., *Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **90**(3): p. 263-71.
115. *Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Available from: <http://www.gbe-bund.de/>.

## 10 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. M. Hahn durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit der Firma Cohera Medical, Inc.®, Pittsburgh, PA, USA.

Das Studien Monitoring und die Datenarchivierung wurde durch die Firma Factory, Clinical Research for Medical Devices, Bilthoven, Niederlande, ausgeführt.

Sämtliche Daten am Studienstandort Tübingen wurden eigenständig, bzw. mit Unterstützung/unter Supervision durch die Stationsärztinnen Frau Dr. Pasternak und Frau Dr. Sandru, sowie meines Doktorvaters Herrn Prof. Dr. Hahn erhoben. Die Studienkoordination, Datenprotokollierung und Auswertung, sowie die Führung der CRFs, erfolgte eigenständig bzw. ebenfalls unter Supervision durch Herrn Prof. Dr. Hahn.

Die Erlaubnis der Nutzung und die Bereitstellung der Daten aus den 6 weiteren deutschen Studienzentren erfolgte durch die Firma Cohera Medical, Inc.®, Pittsburgh, PA, USA.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig. In speziellen Fragen wurde ich durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch Frau Inka Rösel unterstützt.

Ich versichere das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. M. Hahn und Frau Dr. B. Böer) verfasst und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Tübingen, den 15.04.2020

(Jan Schneider)

# 11 Anhang

## 11.1 Erlaubniserklärung zur Nutzung von Bildmaterial:

### 11.1.1 Thieme Verlag (Abbildung 1-4)

Nach Rücksprache mit der Permission Abteilung des Thieme Verlags via Email  
am 06.11.2019,

*Barbara Elias  
Permissions Associate  
Georg Thieme Verlag KG  
Thieme Publishers  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany*

ist die Nutzung, der in der Publikation genutzten und korrekt zitierten  
Abbildungen, nach § 60c des Urheberrechts-Wissensgesellschafts-Gesetzes  
(UrhWissG), zur eigenen nicht-kommerziellen Forschung, auch ohne Lizenz  
durch den Verlag, in den Grenzen dieses Gesetzes gestattet.

### 11.1.2 Cohera Medical (Abbildung 5)

*Chad Coberly, JD  
Chief Clinical & Legal Officer  
Cohera Medical, Inc.®  
227 Fayetteville Street, Suite 900  
Raleigh, NC 27601  
984-222-0400*

*December 15, 2016*

*RE: Use of Cohera Medical Provided Marketing Materials  
TO: Physician's Practice*

*Cohera Medical is providing you with the enclosed or attached marketing materials for  
use in your practice to promote the use of TissuGlu® Surgical Adhesive. These are  
copyrighted materials that the Company is authorizing you to use or use as guides in  
preparing your own materials. Any materials prepared by the Practice will be deemed  
as non-Cohera sponsored or approved. It is recommended that you follow strictly the  
company's description of the product and associated risks/benefits.  
If you have any questions concerning the materials, please do not hesitate to ask your  
Cohera Territory Manager or our offices.  
Regards,*

*Chad Coberly, JD*

*Chief Clinical & Legal Officer*

### **11.1.3 TissuGlu in situ (Abbildung 6)**

Freundlicherweise durch Herrn Prof. Dr. Ohlinger, Greifswald, zur Verfügung gestellt.

## 12 Danksagung

Als Mitstreiter im Projekt gilt mein Dank dem gesamten senologischen Team des Departments für Frauengesundheit, Tübingen:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hahn, welcher mir als direkter Ansprechpartner und Mentor –selbst bei kurzfristigen Fragen und Problemen, immer stets direkt und unkompliziert helfend zur Seite stand, möchte ich ganz, ganz herzlich danken.

Ebenfalls sind meine Betreuer Herr Prof. Dr. Harald Seeger, sowie Frau Dr. Böer und vor allem das damalige Assistenzarzt Gespann der Station Gyn 3 Frau Dr. Pasternak, sowie Frau Dr. Sandru, sowie das Pflegepersonal der Station zu nennen, welche alle tatkräftig diese Arbeit unterstützten.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Inka Rösel aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, Frau Constanze Kemmerer, sowie Frau PD Dr. Schönfisch, ebenfalls aus dem Department für Frauengesundheit, für die Hilfe bei statistischen Nachfragen.

Ebenfalls ist Tim Sinnema (Studienmonitor, Firma Factory), welcher sich mit mir unermüdlich Stunde um Stunde der Verifizierung und Kontrolle der CRFs gewidmet hat, gesondert zu danken.

Herrn Prof. Dr. Ohlinger, Greifswald danke ich für das Überlassen des Bildmaterials für diese Arbeit.

Zu Guter Letzt gilt der Dank meiner Lebensgefährtin Annika Thies, sowie meinen Eltern Gisela und Hanns für die kontinuierliche Motivation und Unterstützung.

## 13 Curriculum vitae

15.02.19– dato	Assistenzarzt der urologischen Klinik, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen
09.11.18	Staatsexamen Humanmedizin
20.11.17 – 01.11.18	Praktisches Jahr Klinikum am Steinenberg Reutlingen Muhimbili National Hospital, Daressalaam, Tansania
04.04.16	Beginn der Promotion, UFK Tübingen
01.03.15 – 01.02.19	1. Chirurgische Assistenz, Winghofer Medicum, Rottenburg
01.02.13 – 01.03.18	Wissenschaftlicher Assistent, Klinische Anatomie, Tübingen
15.04.12 – 06.04.17	Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen
01.10.10 – 01.10.11	OTA im Operationsdienst, GRN Klinikum Sinsheim
01.10.07 – 23.09.10	Ausbildung zum Operationstechnischen Assistenten, GRN Klinikum Sinsheim
23.06.05	Abitur, Geschwister Scholl Schule Melsungen