

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor Univ. - Prof. Dr. med. Marek T. Zygmunt)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Prospektive, randomisiert-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie zur
Anwendung des TissuGlu®-Gewebelebers nach Mastektomie und dessen
Einfluss auf postoperative Komplikationen und Interventionen im Vergleich zur
Anlage einer Drainage sowie die Inzidenz postoperativer Serome in
Abhängigkeit patienten- und therapiespezifischer Risikofaktoren**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

vorgelegt von:

Julia Unger

geb. am: 18. August 1989

in: Luckenwalde

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: apl. Prof. Dr. med. Ralf Ohlinger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Gebauer

Ort: Greifswald

Tag der Disputation: 04.Mai 2021

- Für Mama -

&

mein Kleines Großes Glück

Vorwort

Im Rahmen dieser schriftlichen Arbeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung mittels der Termini „Patient“ und „Patientin“ verzichtet. Der Terminus „Patient“ inkludiert folgend, im Sinne der Gleichbehandlung, beide Geschlechter.

Die Studienergebnisse dieser Dissertation wurden unter dem Titel **„Impact of the Lysine-urethane Adhesive TissuGlu® on Postoperative Complications and Interventions After Drain-free Mastectomy.“** [1] im Mai 2020

sowie unter dem Titel

„Potential Risk Factors Influencing the Formation of Postoperative Seroma After Breast Surgery - A Prospective Study.“ [2] Im Februar 2021 im Journal „Anticancer Research“ veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2	Operative Therapie des Mammakarzinoms.....	1
1.3	Postoperative Komplikationen in der Mammachirurgie.....	2
1.3.1	Das Serom.....	3
1.4	Möglichkeiten der Totraumreduktion.....	5
1.4.1	Drainage.....	5
1.4.2	Wundkleber auf Polyurethanbasis / TissuGlu®-Gewebekleber.....	7
1.5	Zielsetzung.....	8
1.5.1	Fragestellung und Hypothesen.....	9
2	Material und Methodik.....	11
2.1	Studiendesign.....	11
2.1.1	Studientyp.....	11
2.1.2	Studienendpunkte.....	11
2.1.3	Patientenkollektiv.....	12
2.1.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
2.1.3.2	Fallzahlberechnung.....	13
2.2	Studiendurchführung.....	13
2.2.1	Operative Methodik.....	14
2.2.2	Postoperative Visiten und Follow-Up.....	17
2.2.3	Terminierung der Studie und Studienabbruch.....	18
2.2.4	Sicherheitsaspekte / Risikobetrachtung.....	18
2.3	Geräte.....	20
2.4	Datenerhebung.....	20
2.4.1	Besonderheiten der Datenerhebung.....	21
2.5	Statistische Auswertung.....	21
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patientenkollektiv.....	23
3.1.1	Alter.....	23
3.1.2	BMI.....	24
3.1.3	Patientenspezifische Risikofaktoren.....	24
3.1.3.1	Hypertonus.....	24

3.1.3.2	Diabetes mellitus	24
3.1.3.3	Gerinnungshemmung	25
3.1.3.4	Nikotinabusus	25
3.1.3.5	ASA-Score	26
3.1.4	Vorbehandlung	26
3.2	Intraoperativ erfasste Daten	29
3.2.1	Operationsdauer	29
3.2.2	Operativer Eingriff	29
3.2.3	Wundfläche	31
3.2.4	Resektatgewicht	31
3.3	Primäre Studienendpunkte	32
3.3.1	Interventionen	32
3.3.1.1	Serompunktionen	33
3.3.1.2	Drainagemanagement	34
3.4	Nicht-Unterlegenheitsanalyse	35
3.5	Sekundäre Studienendpunkte	37
3.5.1	Postoperative Komplikationen	37
3.5.1.1	Hämatome	38
3.5.1.2	Serombildung	38
3.5.1.3	Wundinfektionen	39
3.5.1.4	Gewebenekrosen	39
3.5.1.5	Wunddehiszenz	40
3.5.1.6	Schwerwiegende Komplikationen (SAE)	40
3.5.1.7	Unerwünschte Geräteeffekte (ADE)	41
3.5.2	Wundsekretvolumen	42
3.5.2.1	Aspiriertes Volumen	42
3.5.2.2	Drainagevolumen	42
3.5.2.3	Kumulativvolumen	42
3.5.3	Drainageliegezeit	43
3.5.4	Hospitalisierungsdauer	45
3.5.5	Postoperativer Schmerz	46
3.6	Patienten- und therapiespezifische Risikofaktoren in Korrelation	
	zur Inzidenz postoperativer Serome	47
3.6.1	Serominzidenz in Abhängigkeit vom Alter	47

3.6.2	Serominzidenz in Abhängigkeit vom BMI	47
3.6.3	Serominzidenz in Abhängigkeit vom Nikotinabusus	48
3.6.4	Serominzidenz in Abhängigkeit von einem Diabetes mellitus.....	49
3.6.5	Serominzidenz in Abhängigkeit von einem arteriellen Hypertonus.....	51
3.6.6	Serominzidenz in Abhängigkeit von einer Gerinnungshemmung	52
3.6.7	Serominzidenz in Abhängigkeit vom ASA-Score	53
3.6.8	Serominzidenz in Abhängigkeit von der Operationsdauer.....	55
3.6.9	Serominzidenz in Abhängigkeit vom operativen Eingriff.....	56
3.6.10	Serominzidenz in Abhängigkeit vom Resektatgewicht	56
3.6.11	Serominzidenz in Abhängigkeit von der Wundfläche.....	57
4	Diskussion	58
4.1	Zusammenfassende Ergebnisdarstellung.....	58
4.2	Ergebnisdiskussion.....	59
4.2.1	Diskussion primärer Studienendpunkte	59
4.2.2	Diskussion sekundärer Studienendpunkte	64
4.2.3	Diskussion seromassoziierter Risikofaktoren	74
4.3	Limitationen der Studie	83
4.3.1	Studiendesign.....	83
4.3.2	Studiendurchführung	85
4.4	Schlussfolgerung / Ausblick.....	87
	Zusammenfassung	90
	Literaturverzeichnis.....	92
	Abbildungsverzeichnis	101
	Tabellenverzeichnis	102
	Eidesstaatliche Erklärung	
	Lebenslauf	
	Wissenschaftliche Beiträge	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ADE	-	Adverse Device Effect
AE	-	Adverse Event
ALND	-	Axilläre Lymphonodektomie
ANS	-	Axillary Node Sampling
ASA	-	American Society of Anesthesiologists
BET	-	Brusterhaltende Therapie
BMI	-	Body-Mass-Index
BRCA	-	Breast Cancer Gene
CE	-	Communauté européenne
CM	-	Community Medicine
CRF	-	Case Report Form
DCIS	-	Duktales Carcinoma in situ
DE	-	Diagnostische Exstirpation
DIEP	-	Deep Inferior Epigastric Perforator Flap
GEKID	-	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
HSM	-	Haut-sparende Mastektomie
ID	-	Identity Document
MAK	-	Mamillen-Areola-Komplex
ME	-	Mastektomie
NSSM	-	Nippel-sparende subkutane Mastektomie
RCT	-	Randomized Controlled Trial
RKI	-	Robert Koch-Institut
R-Status	-	Resektionsrandstatus
SAE	-	Serious Adverse Event
SLNE	-	Sentinel-Lymphonodektomie
SSI	-	Surgical Site Infection
TAPP	-	Transabdominelle präperitoneale Plastik
TRAM	-	Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap
VAC	-	Vacuum Assisted Closure
VAS	-	Visuelle Analogskala
ZfKD	-	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Mit einer für das Jahr 2018 weltweiten Inzidenz von annähernd 2,1 Millionen Neuerkrankungen (11,6 % aller 36 statistisch erfassten Krebserkrankungen) und einer Mortalität von rund 627.000 Fällen jährlich (6,6 % aller 36 statistisch erfassten Krebserkrankungen), erzielt das Mammakarzinom hinter dem Bronchialkarzinom (18,4 %) und Malignomen des Gastrointestinaltraktes (Kolorektales Karzinom (9,2 %), Magen- (8,2 %), Leberkarzinom (8,2 %)) im weltweiten Ranking beider Geschlechter die fünftöchste Mortalitätsrate [3]. Global ist, ausschließlich die weibliche Bevölkerungsstruktur betrachtend, das Mammakarzinom zudem sowohl hinsichtlich Inzidenz als auch Mortalität die Krebserkrankung mit der höchsten Neuerkrankungs- (24,2 %) sowie Sterblichkeitsrate (15,0 %) [3]. Deutschlandweite Daten lassen sich aus dem zuletzt für die Jahre 2015 / 2016 erschienenen Bericht „Krebs in Deutschland“, einer gemeinsamen Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institutes (RKI), entnehmen. Demnach lag die Neuerkrankungsrate der Frauen (mittleres Erkrankungsalter 64 Jahre) im Jahr 2016 bei 68.950 und zeigte damit einen Abwärtstrend zum Vorjahr (Inzidenz 2015: 69.630) [4]. Die Inzidenz der männlichen betroffenen Patienten (mittleres Erkrankungsalter 72 Jahre) stieg gegenteilig dazu im selbigen Zeitraum von 600 auf 710 jährliche Neuerkrankungen an [4]. Bezugnehmend auf die Mortalität zeigte sich für die Jahre 2015 und 2016 für beide Geschlechter eine Progredienz der Sterblichkeitsrate (2015: w = 18.136, m = 159; 2016: w = 18.750, m = 166) [4]. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert-Koch-Institut auf Grundlage dieser Daten einen weiteren Anstieg sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität [4].

1.2 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Vor dem Hintergrund eines signifikanten Einflusses des Resektionsrandstatus (R-Status) auf die Lokalrezidivrate [5] stellt leitliniengerecht die R0-Tumorresektion (in sano) die Basistherapie aller nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome dar [5]. Hierfür gelten sowohl die brusterhaltende Therapie (BET) mit Entfernung des Sentinel-Lymphknotens, der sog. Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE), und anschließender Radiotherapie sowie auch die Mastektomie (ME) als etablierte und hinsichtlich der Überlebenszeit stadienadaptiert gleichwertig zu betrachtende

operative Methoden [5-9]. „Lokal begrenzte, nicht-invasive Karzinome der Brust (Duktales Carcinoma in situ, DCIS), invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße und Brustvolumen sowie invasive Karzinome mit intraduktaler Komponente“ und im Gesunden verlaufenden Resektionsrändern stellen hierbei leitliniengemäß Indikationen einer BET dar [5]. Besteht Tumorfreiheit der Resektionsränder kann nach Einzelfallentscheidung zudem auch bei Diagnose eines multizentrischen Karzinoms eine BET erwogen werden [5].

Eine ME dagegen ist bei inkompletter Tumorsektion, bei inflammatorischem Mammakarzinom, Kontraindikation zur Nachbestrahlung nach BET oder unter Berücksichtigung des Patientenwunsches indiziert [5]. Bei Tumorfreiheit der Resektionsränder besteht zudem die Möglichkeit die Mastektomie mit Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) als Nippel-sparende subkutane Mastektomie (NSSM) oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes, d.h. hautsparend (Haut-sparende Mastektomie, HSM), durchzuführen [5]. Weiterhin soll leitlinienkonform das „axilläre Staging im Rahmen einer Sentinel-Lymphknotenentfernung Bestandteil einer jeden operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein“ und „bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgen“ [5].

Auf Wunsch des Patienten ist zudem die Realisierung einer primären oder sekundären Rekonstruktion der weiblichen Brust möglich, welche neben alloplastischen Augmentaten auch mittels autologer Lappenplastiken (u.a. transversalem Rectus-abdominis-musculocutaneus-Lappen (Transverse Rectus Abdominis Muscle Flap, TRAM-Flap), Latissimus dorsi Lappenplastik oder tiefem inferioren epigastrischen Perforatorlappen (Deep Inferior Epigastric Perforator Flap, DIEP-Flap)) erfolgen kann [10, 11].

1.3 Postoperative Komplikationen in der Mammachirurgie

Neben der mit einer Mastektomie assoziierten patientenspezifischen psychischen Belastung können postoperativ zahlreiche Komplikationen auftreten, welche das operative Resultat nicht nur kurz- sondern auch langfristig beeinflussen. Nachblutungen, Hämatombildung, Wundheilungsstörungen und -infektionen oder auch Serome stellen, neben sogenannten Phantomsensationen der Brust, welche bei ca. der Hälfte aller mastektomierten Patienten beobachtet werden können und in 80 % der Fälle mit Schmerzen assoziiert sind [12], ein ausgewähltes Repertoire potentieller frühzeitig eintretender postoperativer Komplikationen dar [13, 14]. Häufig

resultieren aus diesen Komplikationen durch Wundheilungsstörungen oder Nekrosen [15] bedingte, langwierige Wundheilungsprozesse mit konsekutiv fortlaufenden Behandlungen oder erneuten operativen Eingriffen [13, 14]. Während jene frühen Komplikationen in aller Regel in der ersten postoperativen Woche in Erscheinung treten, entwickeln sich späte Komplikationen zumeist erst nach Monaten oder gar Jahren [14]. Häufig äußern sich diese Beschwerden als Einschränkungen der Schulter-Arm-Mobilität [16, 17], Lymphödeme mit Folgekomplikationen, wie dem seltenen Lymphangiosarkom (Steward-Treves-Syndrom) [14, 18] oder sind Resultat intra- bzw. postoperativ geschädigter Nerven [14].

1.3.1 Das Serom

Mit einer breiten Inzidenzspanne von 3 - 85 % sind Serome die häufigste postoperative Komplikation nach mammachirurgischen Eingriffen [19-22]. Bis zu 15 % postoperativer Serome stellen dabei durch Folgekomplikationen (prolongierte Wundheilung, Wundinfektionen, Nekrosen, Lymphödeme, Schmerzen, ästhetische sowie funktionelle Defizite) und eine durch diese provozierte Verzögerung anschließender therapeutischer Maßnahmen (adjuvante Chemo- und / oder Strahlentherapie) ein Problem ausgeprägter klinischer Relevanz dar [19, 23-25]. Eine einheitliche, über die Beschreibung der Ansammlung primär steriler Gewebsflüssigkeit in einer präformierten Wundhöhle hinausgehende Definition des Seroms existiert bisher nicht [20, 23, 26]. Dennoch scheinen u.a. pro- und inflammatorisch exsudative sowie transsudative Vorgänge im umliegenden, durch operative Traumata geschädigten Weichgewebe ursächlich für die pathophysiologische Entwicklung von Seromen zu sein [27-30]. Zudem begünstigt eine verstärkte Transsudation von Lymphe in das Wundareal, hervorgerufen durch das intraoperative Eröffnen von Lymphbahnen und die postoperative Mobilisation der ipsilateralen Extremität, bei zum Teil zusätzlich reduzierter Lymphabflusskapazität, die Ansammlung von Lymphe und daraus resultierend die Bildung von Seromen [14, 25, 27, 31]. In einigen Studien konnten weitere, die Seromentstehung begünstigende Faktoren ermittelt werden. Vor allem der operative Eingriff scheint einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Genese postoperativer Serome zu nehmen. Gonzalez et al. [32] belegten diesbezüglich im Rahmen einer 359 Patienten umfassenden retrospektiven Studie zu möglichen, die postoperative Seromrate beeinflussenden Risikofaktoren eine signifikant höhere Rate an Seromen nach modifiziert radikaler

Mastektomie, vergleichend zur brusterhaltenden Therapie (19,9 % vs. 9,2 %; $p = 0.01$), und stützen damit die bereits 1999 von Kopelman et al. [33] publizierte Resultate. Hashemi et al. erzielten ähnliche Ergebnisse und konnten ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss der Art des operativen Eingriffes ermitteln (ME 39 % Serome vs. BET 23 % Serome; $p = 0.04$) [24]. Gleichzeitig zeigten die genannten Autoren, dass die zusätzliche Entfernung axillärer Lymphknoten die Seromrate nicht signifikant zu beeinflussen scheint [24, 32, 33]. Weiterführend verwiesen Purushotham et al. jedoch auf ein nach SLNE deutlich reduziertes Risiko aspirationsbedürftiger Serombildung, vergleichend zu einer axillären Lymphonodektomie (ALND) (12 % vs. 20 %; $p = 0.06$) [34]. Neben der Art des operativen Eingriffes scheinen jedoch auch die eingesetzten Instrumentarien Einfluss auf die Serombildung zu nehmen. So zeigte sich, dass neben mechanisch (mittels Skalpell) ebenso thermisch (Elektrokauterisation), wenn auch in geringerem Ausmaß als mechanisch, provozierte Gewebeschäden die Produktion und Sekretion postoperativer Wundflüssigkeit begünstigen [35, 36]. Als weitere, sich ungünstig auf die Serombildung auswirkende Risikofaktoren konnten verschiedene Komorbiditäten (u.a. arterieller Hypertonus [20, 37], hoher BMI (Body-Mass-Index) [38]) und patientenspezifische Merkmale, wie ein Nikotinabusus [38] oder das Alter (≥ 40 Jahre) [39] identifiziert werden. Ebenso wie die Tumorgroße [40], der Nodalbefall [41, 42] oder eine neoadjuvant erfolgte Chemotherapie [36] scheinen zudem die postoperative Anlage eines Druckverbandes [43], die Höhe des Volumens drainierter Wundflüssigkeit [20, 39, 44] sowie die Liegedauer und Anzahl in situ befindlicher Drainagen [40] eine Rolle in der Genese von Seromen zu spielen. Gilt als bisheriger Standard der Seromprävention die Einlage eines Hochvakuum-Drainagesystems [45], konnten Studien vergangener Jahre zeigen, dass neben der postoperativen Schulterimmobilisation [46, 47] auch eine suffiziente Totraumreduktion mittels Fibrin basierter Gewebeadhäsive [48], „Quilting Sutures“, mit deren Hilfe der Hautlappen an den darunter liegenden Brustmuskel fixiert wird [21, 49] oder die für die Gewebedurchtrennung genutzte Anwendung eines Ultraschall-Dissektors [40, 50] positiven Einfluss auf die Reduktion postoperativer Serome nehmen können. Auch für die Anwendung präoperativer Steroidinjektionen [51], die intraoperative Applikation eines auf Cyanoacrylat basierenden Gewebeadhäsivs [52] oder postoperative Injektionen des Somatostatinanalogons Octreotid [53] konnten Forschungsgruppen bereits eine

Serom reduzierende Wirkung nachweisen. Therapieansatz existierender Serome stellt deren Punction, in Fällen abgekapselter oder bereits organisierter Serome ohne Aussicht auf konservativen Therapieerfolg auch deren chirurgische Sanierung dar [54].

1.4 Möglichkeiten der Totraumreduktion

Möglichkeiten der Totraumreduktion sind vielfältig und reichen von der Anwendung biologischer Adhäsive (Fibrinkleber [30, 55]) und synthetisch hergestellter Agenzien, wie Tranexamsäure [56] oder Cyanoacrylate [52, 57], bis hin zum bereits erwähnten Quilting [58]. Auch lokale Tetrazyklininjektionen [59, 60] oder die externe Totraumreduktion mittels postoperativ angebrachter Kompressionsverbände [43, 61] wurden bereits in einigen Studien untersucht. Zwei weitere den Totraum minimierende Verfahren, die intraoperative Drainageanlage sowie die Applikation eines auf Polyurethan basierenden Gewebeklebers (TissuGlu®), sollen aufgrund der zentralen Bedeutung im Rahmen dieser Studie im Folgenden näher erläutert werden.

1.4.1 Drainage

Eine 1947 erstmalig durch Murphy eingesetzte und seit Jahrzehnten in der Mammachirurgie als Goldstandard etablierte Methode der Totraumreduktion stellt die Anwendung verschiedener Drainagesysteme dar [41, 54, 62, 63]. Der historische Hintergrund zum Drainageeinsatz lehnt sich an die Vorstellung, dass der durch die Drainage erzeugte Unterdruck durch Annäherung der Hautlappen an den darunterliegenden Muskel zu einer suffizienten Totraumreduktion führt [45, 64, 65]. Wenngleich Studien bisher keine eindeutige Evidenz für eine, im Vergleich zu anderen totraumminimierenden Verfahren, effektivere Seromreduktion nach Drainageanwendung belegen konnten [63, 66], erfolgt ihr Einsatz dennoch mit dem Ziel der Prävention und Reduktion ebendieser [54]. Hinsichtlich des für eine effiziente Totraumreduktion bestmöglich geeigneten Drainagesystems, der Drainageliegedauer, der Anzahl zu verwendender Drainagen sowie des Ausmaßes des notwendigen Unterdruckes existieren jedoch nach wie vor Unklarheiten [41].

Bezugnehmend auf die Wahl eines geeigneten Drainagesystems konnte Morris in einer vergleichenden Betrachtung mit passiven Drainagesystemen bereits in den 80er Jahren eine ungünstige Beeinflussung postoperativer Serombildung durch die Anwendung von Saugdrainagen nachweisen [67]. Die Höhe des anzulegenden Unterdrucks untersuchend, zeigten O´Hea et al., dass ein zu hoher Druck zu einer

Beeinträchtigung des Verschlusses defekter Lymphbahnen und Blutgefäße führt und auf diese Weise nicht zuletzt in einer Prolongation der Drainageliegedauer mündet [43]. Eine Extension der Verweildauer einliegender Drainagen gilt es jedoch vor allem vor dem Hintergrund eines mit der Länge der Liegedauer assoziierten steigenden Infektionsrisikos zu reduzieren [68]. Der Zeitpunkt der Drainageentfernung muss dennoch sorgfältig abgewogen werden, birgt nicht zuletzt auch der zu frühe Drainagezug ein erhöhtes Risiko für postoperative Serome mit rezidivierenden Punktionen und einem konsekutiv erhöhten Risiko für Wundinfektionen [69-71]. Untersuchungen welche auf die Arbeitsgruppe um Kopelmann et al. zurückgehen, empfehlen die Drainageentfernung binnen 72 Stunden postoperativ, insofern die geförderte Menge drainierter Wundflüssigkeit ein Volumen von 250 ml nicht überschreitet [33]. Eine darüber hinausführende Prolongation der Drainageliegedauer hat nach Erkenntnissen der Arbeitsgruppe keinen weiteren positiven Effekt auf eine Reduktion der postoperativen Serombildung [33]. Eine weiterhin noch zu eruiierende Fragestellung ist die Wahl der geeigneten Drainageanzahl. Terrell und Singer verglichen hierzu die Anlage zweier Drainagen (axillär sowie unterhalb des Musculus pectoralis) nach modifiziert radikaler ME mit der Anlage nur einer in die Achselhöhle (Testgruppe) eingebrachten Drainage. Neben einer Reduktion des Drainagevolumens (870,4 ml vs. 997,4 ml) zeigte sich in der Testgruppe ein geringeres Risiko für Nekrosen [72]. Zusammenfassend schlossen die Untersucher, dass durch die Anwendung nur einer Drainage keine negative Beeinflussung der Inzidenz postoperativer Komplikationen zu erwarten ist [72]. Durch mit der Drainageanlage assoziierte postoperative Schmerzen im Bereich des Wundsitus, eine eingeschränkte Schulter-Arm-Mobilität, lange stationäre Verweildauern sowie Wundheilungskomplikationen [65, 73] wuchs die Vorstellung drainagefreier Eingriffe trotz zuvor postulierter präventiver Wirkung auf Wundinfektionen (Surgical Site Infections, SSI) oder die Manifestation postoperativer Hämatome [37]. Mittlerweile belegen zahlreiche Studien, dass auch ein drainagefreies Vorgehen durchaus erfolgreich realisierbar ist [74-76]. So zeigten Taylor et al. in einer 2013 publizierten Studie, dass ein drainagefreies operatives Regime, vergleichend zur zusätzlichen Anwendung einer Drainage, weder im Rahmen von Mastektomien mit zusätzlicher axillärer Lymphonodektomie (64,3 % vs. 65,7 %; $p = 0.764$), Mastektomien mit SLNE / ANS (Axillary Node Sampling) (40,1 % vs. 35,5 %; $p = 0.470$) noch von BET mit ALND

(34,8 % vs. 26,0 %; $p = 0.267$) mit einem signifikanten Anstieg der Inzidenz postoperativer Serome assoziiert ist [74].

1.4.2 Wundkleber auf Polyurethanbasis / TissuGlu®-Gewebekleber

Eine weitere Möglichkeit der Totraumreduktion besteht in der Anwendung eines auf Polyurethan basierenden Gewebeklebers mit biokompatiblen und resorbierbaren Eigenschaften (TissuGlu® Surgical Adhesive, Cohera Medical Inc., Pittsburgh, PA). Seit 2011 CE (Communauté européenne) zertifiziert, konnten sowohl in Tierversuchen [77, 78] als auch im Rahmen von Abdominoplastiken am Menschen [79, 80] erfolgreiche Ergebnisse nach TissuGlu®-Anwendung erzielt werden.

Das chirurgische Adhäsiv wird mit Hilfe eines speziell entwickelten Applikators in seiner vorpolymerisierten Form direkt vor der anschließenden Gewebeapproximation auf das Wundgebiet aufgetragen. Nach Initiierung des Aushärtungsprozesses durch Kontakt mit dem umliegenden feuchten Wundmilieu ist ein von extern auf das Wundareal ausgeübter Druck essentiell für die Haftvermittlung der Gewebeschichten und eine suffiziente Totraumreduktion. Im Rahmen der frühen Wundkonsolidierung unterstützt der Kleber die Adhäsion der Gewebeschichten. Stoffwechselprozesse ermöglichen nachfolgend die Lyse des Adhäsivs in für den Körper resorbierbare Substanzen (Lysine 47,6 %; CO₂ 21,5 %; Ethanol 15,0 %; Polyole 15,8 %).

Neben den bisherigen nach Abdominoplastiken erzielten Resultaten, zeigen jüngste klinische Fallberichte auch nach mammachirurgischen Eingriffen ein mögliches Potenzial des Klebers zur effektiven Totraumreduktion mit verminderter Seromproduktion [81, 82]. In einer 2014 durchgeführten Untersuchung wiesen Eichler et al. zudem einen positiven Einfluss des Adhäsivs sowohl auf die Revisions- als auch Rehospitalisierungsrate (Reduktion von 6,9 % auf 0 %) sowie eine signifikante Reduktion der Drainageliegedauer um 17 % ($p < 0.05$) nach. Für den Testarm (TissuGlu®) konnte bezugnehmend auf die Komplikationsrate zudem eine signifikante Reduktion postoperativer Hämatome um 14 % ($p < 0.05$) ermittelt werden [83]. Ohlinger et al. ermittelten in Hinblick auf die postoperative Interventionsrate keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.298$) und zeigten gleichzeitig, dass nach Gewebekleberanwendung sowohl eine signifikante Verkürzung der Hospitalisierungsdauer ($p < 0.001$) als auch eine signifikante Reduktion des kumulativen Wundsekretvolumens ($p < 0.001$) erzielt werden kann [1].

1.5 Zielsetzung

Die Drainageanlage ist seit Jahrzehnten, nicht zuletzt aus Mangel an suffizienten Alternativen, etablierter Goldstandard zur Reduktion postoperativer Wundflüssigkeitsakkumulationen in der operativen Therapie des Mammakarzinoms [45]. Studien zur Drainageanwendung zeigen jedoch, dass die Drainageanlage, auch wegen ihrer Invasivität und eines bestehenden Zugangs zum Wundareal mit Komplikationen, wie Schmerzen [30], Infektionen [84] oder einer eingeschränkten Mobilität [37], assoziiert ist. Zudem kann die mit einer Drainageanlage einhergehende Verlängerung der Hospitalisierungsdauer [85], vor allem für Tumorpatienten mit limitierter Lebenserwartung, eine starke Einschränkung der noch bestehenden Lebensqualität bedeuten. Unter anderem auf genannten Gründen beruhend, zeigte sich bei eingehender Literaturrecherche eine in den letzten Jahren stetig aufflammende chirurgische Debatte um die Sinnhaftigkeit der Drainageanwendung und mögliche Alternativen einer effektiven Totraumreduktion. Die Anwendung von Fibrinklebern oder speziellen chirurgischen Nahtverfahren stellen nur einige dieser Optionen dar.

Im Rahmen der hier vorliegenden prospektiven, randomisiert-kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde, basierend auf einer retrospektiven Studie zur TissuGlu[®]-Anwendung um Ohlinger et al. [1], eine weitere Möglichkeit der drainagefreien Mastektomie untersucht. Primäres Ziel stellte dabei der Nicht-Unterlegenheitsnachweis (gemessen an der postoperativen Interventionsrate) für die Anwendung des Gewebeadhäsivs TissuGlu[®] vergleichend zur Drainageanlage dar. Weiterhin sollte der Einfluss auf die Rate postoperativer Komplikationen in einer vergleichenden Betrachtung von Adhäsiv und Drainage untersucht werden. Dabei lag der Fokus auf dem Wundflüssigkeitsmanagement, bzw. der Inzidenz postoperativer Serome und sich daraus ergebender Punktionsindikationen. Auch die postoperativ, subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität, die Hospitalisierungsdauer, das Kumulativvolumen drainierter Wundflüssigkeit sowie, insofern die Einlage einer Drainage erfolgte, die Drainageliegedauer wurden im Rahmen dieser Studie analysiert.

Inwiefern studienrelevante patienten- und therapiespezifische Risiko- bzw. Einflussfaktoren die Inzidenzrate postoperativer Serome agieren, definierte eine weitere wichtige Fragestellung dieser Arbeit. Neben einer möglichen Beeinflussung der Seromrate durch das Alter, den BMI, einen floriden Nikotinabusus, variable

Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus) sowie eine gerinnungshemmende Medikation der betroffenen Patienten, galt weiterhin zu verifizieren, inwiefern der Allgemeinzustand, objektiviert mit Hilfe des ASA-Scores (American Society of Anesthesiologists), die Art (ME mit oder ohne SLNE) und Dauer des operativen Eingriffes sowie Wundfläche und Gewicht des entfernten Resektates Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Serome nehmen.

1.5.1 Fragestellung und Hypothesen

Aus obig aufgearbeiteter Zielsetzung der Arbeit ergaben sich folgende wissenschaftliche Kernfragen:

1. Stellt die Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers nach ME mit oder ohne SLNE, gemessen an der Rate postoperativer Interventionen und Komplikationen, eine sichere und effektive Alternative zur Drainage dar?
2. Bestehen klinisch messbare Zusammenhänge zwischen der Inzidenz postoperativer Serome und patientenspezifischen oder therapieassoziierten Risikofaktoren?

Eine grundlegende Auseinandersetzung mit den hier weiterhin aufgestellten Hypothesen sollte im Verlauf der Arbeit als Hilfestellung einer ergebnisorientierten Bearbeitung und Beantwortung dieser Kernfragen dienen.

Nullhypothesen

1. Die Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers ist der Anwendung einer Drainage nach ME mit oder ohne SLNE, gemessen an der Rate postoperativer Interventionen (Nadelaspiration, Drainageentfernung, erneute Drainageanlage, Wundrevision, VAC-Verband-Anlage (Vacuum Assisted Closure)) und Komplikationen (Hämatom-, Serom- oder Nekrosebildung, postoperative Infektion oder Wunddehiszenz), unterlegen:

$$H_0: MT - MC > d$$

(MT = Anzahl postoperativer Interventionen des Testarmes; MC = Anzahl postoperativer Interventionen des Kontrollarmes; d = Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1)

2. Zwischen der Inzidenz postoperativ entwickelter Serome sowie patientenspezifischen (Alter, BMI, medikamentöse Gerinnungshemmung, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, körperlicher Zustand des

Patienten (ASA)) oder therapieassoziierten (Dauer des operativen Eingriffes, ME mit oder ohne SLNE, Fläche des Wundareals, Resektatgewicht) Faktoren bestehen keine kausalen, klinisch messbaren Zusammenhänge.

Alternativhypothesen

1. Die Anwendung des TissuGlu®-Gewebelebers ist der Anwendung einer Drainage nach ME mit oder ohne SLNE, gemessen an der Rate postoperativer Interventionen (Nadelaspiration, Drainageentfernung, erneute Drainageanlage, Wundrevision, VAC-Verband-Anlage) und Komplikationen (Hämatom-, Serom- oder Nekrosebildung, postoperative Infektion oder Wunddehiszenz), nicht unterlegen:

$$H_1: MT - MC \leq d$$

(MT = Anzahl postoperativer Interventionen des Testarmes; MC = Anzahl postoperativer Interventionen des Kontrollarmes; d = Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1)

2. Zwischen der Inzidenz postoperativ entwickelter Serome sowie patientenspezifischen (Alter, BMI, medikamentöse Gerinnungshemmung, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, körperlicher Zustand des Patienten (ASA)) oder therapieassoziierten (Dauer des operativen Eingriffes, ME mit oder ohne SLNE, Fläche des Wundareals, Resektatgewicht) Faktoren bestehen kausale, klinisch messbare Zusammenhänge.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studientyp

Als prospektive, randomisiert-kontrollierte, monozentrische Nicht-Unterlegenheits- (Äquivalenz-) Studie diente diese klinische Forschungsarbeit der Erfassung und Auswertung von Primärdaten zur Nutzung eines auf Polyurethan basierenden Gewebeklebers (TissuGlu®), welcher durch Verkleinerung des intraoperativ nach Mastektomie entstandenen Totraums zu einer Reduktion postoperativer Komplikationen sowie konsekutiv resultierender Interventionen beitragen soll. Nicht-Unterlegenheit sollte hierbei gegenüber einer mittels konventioneller Redon-Saugdrainage behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Studiendurchführung erfolgte im Brustzentrum der Universitätsmedizin Greifswald. Ein Randomisierungsverfahren wurde durch das Institut der Community Medicine (CM) in Greifswald realisiert.

2.1.2 Studienendpunkte

Primäre Studienendpunkte:

Der primäre Studienendpunkt (Primary Outcome Measure) war definiert über die Anzahl notwendiger postoperativer Interventionen. Die Erfassung von Art und Häufigkeit der Interventionen sollte im Vergleich beider Studienpopulationen erfolgen. Die nachstehenden Interventionen waren hierbei von Relevanz:

- Entfernung einer einliegenden Drainage
- Drainagereposition bzw. aufgrund von Komplikationen erstmalige (nach TissuGlu®-Anwendung) oder erneute Drainageanlage (bei versehentlichem Drainagezug)
- Häufigkeit sonographisch gestützter Punktionen klinisch relevanter Serome (siehe Unterpunkt 2.2.2)
- Wundrevision (u.a. aufgrund von Wundheilungsstörungen oder Wunddehiszenz)
- Indikationsgerechte Anlage eines VAC-Verbandes

Sekundäre Studienendpunkte:

Zusätzlich sollten folgende untergeordnete Studienziele (Secondary Outcome Measures), ebenfalls im Vergleich beider Studienpopulationen, untersucht werden:

- Häufigkeit postoperativer Komplikationen, wie Hämatom-, Serom- oder Nekrosebildung, postoperative Infektion oder Wunddehiszenz
- Erfassung des drainierten und aspirierten Gesamtvolumens sowie des Kumulativvolumens (Summe aus drainierter und aspirierter Wundflüssigkeit)
- Drainageliegedauer
- Hospitalisierungsdauer
- Postoperative Schmerzintensität (mittels Visueller Analogskala, VAS)
- Zusammenhänge zwischen patienten- und therapieassoziierten Risikofaktoren und postoperativer Serombildung

2.1.3 Patientenkollektiv

Im Studienzeitraum von Juli 2014 bis Mai 2017 konnten 80 Patienten (hierunter 78 Frauen und zwei Männer) in die Studie eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren die Patienten entweder erstmalig oder wiederholt an einem Mammakarzinom erkrankt (siehe Unterpunkt 3.1.4). Alle Studienteilnehmer unterzogen sich einer primären oder nach bereits erfolgter Augmentation, sekundären Mastektomie, bei entsprechender Indikation erweitert um eine SLNE. Einige Frauen erhielten bei BRCA-Mutation (Breast Cancer Gene) und einseitig erkrankter Mamma zudem prophylaktisch eine beidseitige Mastektomie (siehe Unterpunkt 3.2.2). Die Einschätzung des physischen Zustandes teilnehmender Patienten erfolgte mit Hilfe des ASA-Scores.

2.1.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Der Einschluss der Patienten erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Unterzeichnete Einwilligungs- und Datenschutzerklärung
- Einwilligung für den Studienzeitraum zur Verfügung zu stehen und alle notwendigen Nachkontrolltermine wahrzunehmen
- Einwilligung zur Einhaltung der Wundpflege
- ME, modifiziert radikale ME, erweiterte ME mit / ohne SLNE
- ASA ≤ 3

Bei Vorliegen folgender Ausschlusskriterien, wurde eine Studienteilnahme abgelehnt:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Erkrankungen mit verstärkter Blutungsneigung
- Blutgerinnungsstörungen
- Bekannte Polyurethanallergie
- Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Wundheilung, Kollagenosen, Gefäßerkrankungen
- Außerhalb der Studie laufende Antibiose
- Geplante Brustrekonstruktion oder axilläre Lymphonodektomie
- Nutzung von Fibrinklebern oder anderen inneren Wundpflegeprodukten
- Weitere Studienteilnahme an anderen Projekten mit u.a. konkurrierenden Endpunkten innerhalb der ersten 30 Studientage

Ergaben sich obig genannte Ausschlusskriterien erst im Studienverlauf, führte dies zu einer sofortigen Beendigung der Studienteilnahme und dem Ausscheiden des Patienten aus der weiteren Studienroutine.

2.1.3.2 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlkalkulation erfolgte auf Grundlage verschiedener Fallserien vorheriger Anwendungen des TissuGlu®-Gewebeklebers im Rahmen von Mastektomien mit oder ohne SLNE, für welche eine Standardabweichung der Anzahl klinischer Interventionen von „2,0“ ermittelt wurde. Basierend auf den Berechnungen kann eine Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von „1“ und einem Signifikanzlevel von $p = 0.025$, errechnet mittels einseitigem Mann-Whitney-U-Test, mit einer statistischen Power von 80 % für eine Testgruppengröße von 39 Patienten je Studiengruppe nachgewiesen werden. Ein möglicher vorzeitiger Studienausschluss von zirka 5 % der eingeschlossenen Patienten wurde für die endgültige Fallzahlkalkulation berücksichtigt, sodass sich eine für diese Studie notwendige Gesamtpopulation von insgesamt 84 Patienten ermitteln ließ. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit Hilfe der Sample Size Software „PASS 13“ [86].

2.2 Studiendurchführung

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki nach zustimmender Bewertung der lokalen Ethikkommission Greifswald (Ethikvotum, Interne Reg.-Nr.: BB 049 / 14). Nach Patientenrekrutierung, welche unter

Berücksichtigung o.g. Ein- und Ausschlusskriterien durch das Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Greifswald durchgeführt wurde, durchlief jeder Studienteilnehmer einen Gesamtstudienzeitraum von 90 Tagen. Tag „null“ war hierbei definiert als der Tag des operativen Eingriffes. Weiterhin erfolgten im sich nach Entlassung anschließenden Follow-Up ambulante Nachkontrollen in einem zeitlich festgelegten Intervall (siehe Unterpunkt 2.2.2).

Das präoperative Randomisierungsverfahren wurde in Kooperation mit dem Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte dabei stets je Patient und nicht je Brust. Demzufolge wurde bei Patienten mit beidseitiger Ablatio mammae jede Brust in denselben Studienarm randomisiert. Nach Übermittlung der fortlaufenden Patienten-Identifikationsnummer (Identity Document, ID) an das Institut für Community Medicine erfolgte die Zuordnung in den jeweiligen Studienarm anhand einer dort hinterlegten und zuvor mittels eines speziellen Algorithmus erstellten Randomisierungsliste. Das Ergebnis der Randomisierung wurde auf dem zuvor an das Institut für CM übermittelten Randomisierungsbogen vermerkt und per Fax zurück an das Brustzentrum geleitet. Weder Operateur noch Patient konnten Einfluss auf den Randomisierungsprozess nehmen. Der Operateur wurde in der Regel unmittelbar präoperativ über das Resultat der Randomisierung in Kenntnis gesetzt. Die Patienten erfuhren erst postoperativ welcher Studiengruppe sie zugeordnet worden sind.

2.2.1 Operative Methodik

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine Mastektomie, welche als modifiziert radikale Mastektomie nach Auchincloss [87] sowie bei bestehender Indikation zusätzlich in Kombination mit einer SLNE in etablierter Radionuklidtechnik erfolgte. Die Durchführung des operativen Eingriffes oblag ausgewählten, bereits seit Jahren mit der Anwendung des Klebers vertrauten sowie zuvor durch die Firma Cohera Medical Inc. instruierten Chirurgen des Brustzentrums der Universitätsmedizin Greifswald. Alle behandelnden Chirurgen waren zudem bereits an der Durchführung der retrospektiven Studie zur Gewebekleberanwendung um Ohinger et al. [1] beteiligt und wiesen somit umfangreiche Vorkenntnisse in der Handhabung und Nutzung des chirurgischen Adhäsivs vor.

Die nach Eröffnung des Wundsitus notwendige Gewebepräparation resultierte in der Resektion des Brustdrüsengewebes und der Faszie des Musculus pectoralis major.

Das Wundbett wurde intraoperativ metrisch in seiner jeweils größten medio-lateralen sowie kranio-kaudalen Ausdehnung vermessen. Die Ermittlung des Resektatgewichtes erfolgte direkt ex vivo mittels geeichter Digitalwaage. Patienten der Drainagegruppe wurden vor Wundverschluss mit je einer in den Situs eingebrachten geschlitzten Silikon Drainage (Endo-Drain, pfm medical ag) versorgt. Als Reservoir drainierten Wundsekretes diente eine mit dieser konnektierte Redonflasche (Privac® Redonflasche 200 ml, Initialvakuum 900 mbar; Primed® Halberstadt Medizintechnik GmbH). In der Adhäsivgruppe erfolgte die zur Totraumreduktion notwendige Applikation des Gewebeklebers mit Hilfe eines speziell entwickelten Applikators (Abbildung 1a) in seiner vorpolymerisierten Form direkt auf den Musculus pectoralis major (Abbildung 1b). Durch zuvor entlang der Inzisionslinie locker angelegte Traktionsnähte wurden die Hautlappen über dem Wundareal mobilisiert (Abbildung 1c) und der Gewebekleber anschließend in das Wundbett appliziert (Abbildung 1d). Ein am Applikator befestigter Schwenkkopf ermöglichte hierbei das gleichzeitige Auftragen jeweils dreier Tropfen (Durchschnittsvolumen pro Tropfen: 0,025 - 0,040 ml) des Gewebeklebers in linearer Anordnung. Die Applikation sollte dabei möglichst kranio-medial begonnen und nach kaudo-lateral fortgesetzt werden (Abbildung 1e). Nach Approximation der Wundflächen erfolgte der mehrschichtige Wundverschluss (subkutan: 2-0 PCL, resorbierbar; kutan: 4-0 Monocryl, resorbierbar; fortlaufend oder Klammernaht) unter stetiger kontrollierter manueller Kompression und final, zur Vermeidung zusätzlicher Scherkräfte, die Anlage eines elastischen Druckverbandes (für 24 Stunden) noch auf dem OP-Tisch (Abbildungen 1f - h). Postoperativ erhielten alle Patienten eine prophylaktische Antikoagulation mit Dalteparin-Natrium (5000 IE, eine Fertigspritze subkutan zur Nacht), welche bis zur Entlassung fortgesetzt wurde.

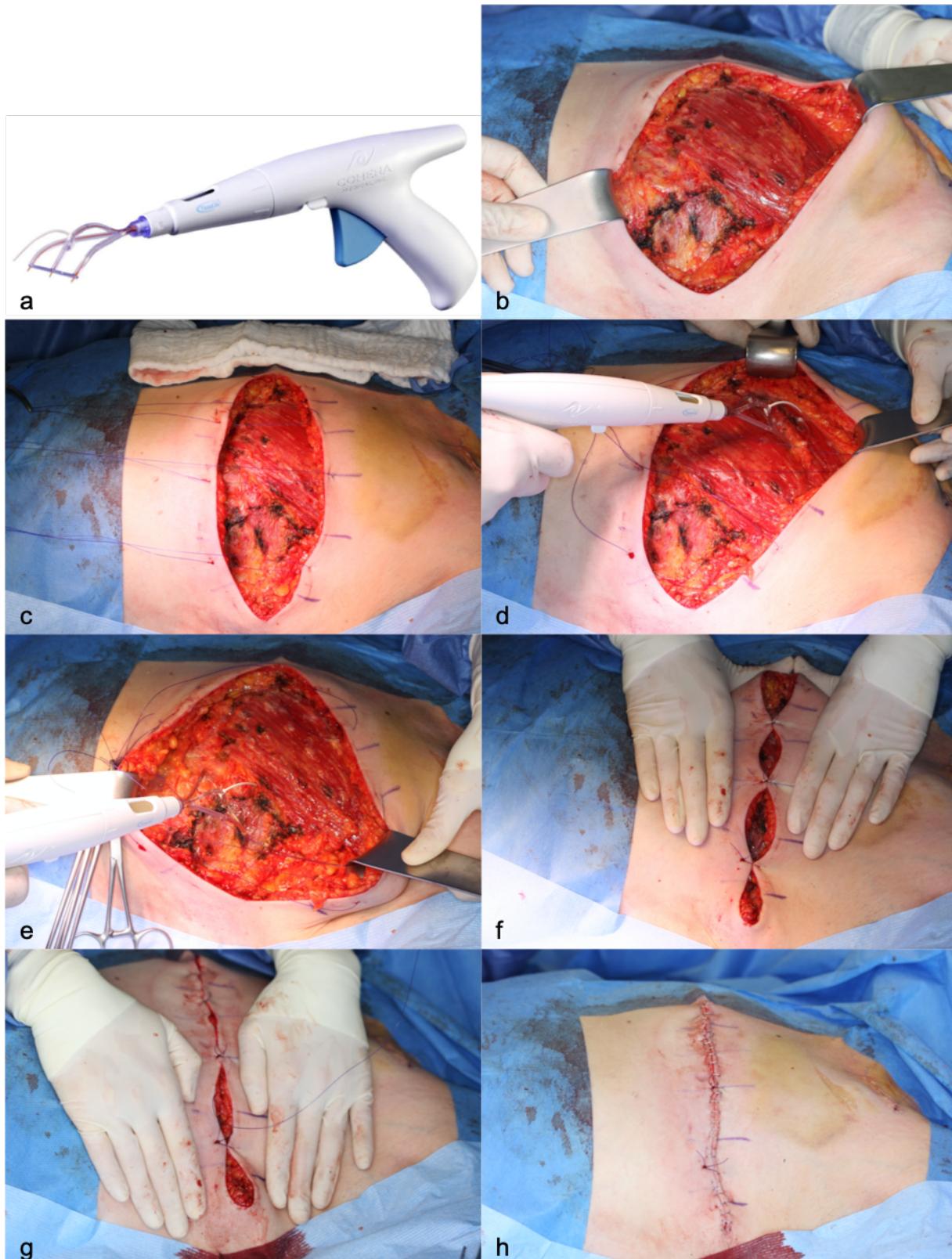


Abbildung 1 a-h: (a) Applikator der Firma Cohera Medical Inc., Pittsburgh, PA. (b) Sicht auf den Musculus pectoralis major nach Entfernung von Brustdrüse und Faszie sowie nach Blutstillung. (c) Entlang der Inzisionslinie angelegte Traktionsnähte zur Positionierung der Hautlappen. (d) Gewebekleberanwendung unter Einsatz des Applikators. (e) Applikation von cranio-medial nach caudo-lateral. (f) Manuelle Kompression von außen auf das Wundareal für eine optimale Adaption des Hautlappens an den darunter liegenden Muskel. (g) Subkutaner Wundverschluss unter permanenter externer Kompression. (h) Situs nach Gewebekleberapplikation und Wundverschluss.

2.2.2 Postoperative Visiten und Follow-Up

Im Rahmen täglich stattfindender stationärer Visiten wurde neben dem Patienten- auch der Wundzustand beurteilt und dokumentiert. Beobachtete postoperative Komplikationen (Adverse Event, AE), wie Hämatombildung, die Ansammlung palpabler Wundflüssigkeit (Serom), Wunddehiszenzen, Gewebenekrosen oder Infektionen, bei einliegender Drainage auch drainageassoziierte Komplikationen, wie versehentlicher Drainagezug, erneute Drainageanlage, Infektionen an der Drainageaustrittsstelle, Verstopfung mit eventuell konsekutiv notwendiger Spülung der Drainage, wurden ebenso erfasst wie die mittels VAS ermittelte subjektiv empfundene Schmerzintensität. Insofern sich im Rahmen des stationären Aufenthaltes im Bereich des Wundareals subkutan palpable Flüssigkeitsakkumulationen entwickelten, wurden diese bei Vorliegen der gemäß Studienprotokoll definierten Indikation (sonographisch messbarer Abstand zwischen Cutis und Musculus pectoralis major ≥ 1 cm oder ausgeprägte klinische Beschwerdesymptomatik, wie Rötung, Schwellung, Spannungsgefühl, Schmerzen) sonographisch gestützt punktiert.

Bei subjektiver Beschwerdefreiheit (Patienten der Adhäsivgruppe) oder nach Drainagezug (Patienten der Drainagegruppe), welcher adaptiert an die tägliche Drainagefördermenge (≤ 30 ml / 24 h) erfolgte, konnten die Patienten in die Häuslichkeit entlassen werden.

Das poststationäre ambulante Follow-Up wurde mit einem jeweiligen Toleranzzeitraum von drei bis fünf Tagen, an insgesamt vier definierten Zeitpunkten (14, 30, 60 und 90 Tage postoperativ) im Brustzentrum der Universitätsmedizin Greifswald oder durch kooperierende und über die Studiendurchführung sowie Dokumentation aufgeklärte und instruierte niedergelassene Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt. Auch im Rahmen der ambulanten Vorstellung stellten Patienten- und Wundzustand sowie durch die Patienten subjektiv empfundene Schmerzen wesentliche Parameter dar. Zudem wurde das Wundgebiet sowohl klinisch als auch sonographisch untersucht, Serome indikationsgerecht punktiert und alle erfassten Daten, einschließlich des aspirierten Flüssigkeitsvolumens, im Case Report Form (CRF) dokumentiert. Waren im Rahmen der Nachkontrollen Interventionen (u.a. Punktionen, Wundreinigung bei beispielsweise Dehiszenz oder Infektion) notwendig, erfolgte die nächste Nachkontrolle spätestens sieben Tage nach stattgehabter Intervention. Eine

Wiedereingliederung in den normalen Nachkontrollrhythmus fand erst nach Stabilisierung der Wundsituation statt. Konnte im Verlauf keine Besserung des Wundzustandes erreicht werden oder ist ein weiteres Voranschreiten einer vorbekannten Wundheilungsstörung bzw. eine neue Wundheilungskomplikation (Wundinfektion, Wunddehiszenz, Gewebenekrose, infiziertes Serom oder Hämatom) beobachtet worden, resultierte ein erneuter stationärer Aufenthalt, welcher ggf. weitere Interventionen (u.a. Sekundärnaht, VAC-Anlage, Wunddebridement und / oder -spülung) zur Behebung der Komplikation beinhaltete. Diese, zu einer erneuten Hospitalisierung oder Prolongation eines bestehenden stationären Aufenthaltes führenden Komplikationen wurden als Serious Adverse Event (schwerwiegende postoperative Komplikation, SAE) gewertet und an entsprechender Stelle im CRF dokumentiert.

2.2.3 Terminierung der Studie und Studienabbruch

Regulär endete die Studie mit Durchführung der letzten laut Studienprotokoll vorgesehenen Nachkontrolle am 90. postoperativen Tag. Insofern zum Zeitpunkt dieser Untersuchung Komplikationen (Gewebenekrose, Wunddehiszenz, -infektion, Serom) bestanden, erfolgte eine Weiterbehandlung bis zur vollständigen Genesung. Untersuchungen und Interventionen, welche nach dem 90. postoperativen Tag durchgeführt werden mussten, wurden im Rahmen dieser Studie nicht erfasst.

Die nachfolgenden Abbruchkriterien erforderten ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studienroutine:

- Eintreten genannter Ausschlusskriterien (siehe Unterpunkt 2.1.3.1.) nach Studieneinschluss und durchgeführter Randomisierung
- Unregelmäßige Teilnahme an den Nachkontrollen (Anwesenheit ≤ 2 Nachkontrollen)
- Patientenwunsch

Sollten die Patienten aus obig genannten Gründen vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen worden sein, wurden die erfassten Daten nur dann in der finalen Datenanalyse berücksichtigt, wenn mindestens zwei Nachkontrollen erfolgt waren.

2.2.4 Sicherheitsaspekte / Risikobetrachtung

Sowohl die Anwendungssicherheit des Gewebeklebers als auch der Drainage wurde im Rahmen dieser Studie durch Protokollierung von AE, SAE sowie unerwünschter

Geräteeffekte (Adverse Device Effect, ADE) erfasst. Laut Studienprotokoll galten zur Konkretisierung dieser Sachverhalte die folgenden Definitionen:

Adverse Event (AE) - als unerwünschtes Ereignis war jedes bei einem Patienten beobachtbares medizinisches Vorkommnis, das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand, definiert. Ein AE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines pathologischen Laborbefundes), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Medizinproduktes (TissuGlu®) verbunden war, unabhängig davon, ob es mit dem Medizinprodukt in Zusammenhang stand oder nicht. Im Rahmen dieser Studie galten Komplikationen (Wundheilungsstörung / -dehiszenz, Gewebenekrose, SSI, Serom, Hämatom), welche im postoperativen Verlauf beobachtet werden konnten, als nicht zu erwartende AE und wurden gemäß Studienprotokoll im CRF dokumentiert. Sie waren gleichermaßen Bestandteil der Secondary Outcome Measures dieser Studie (siehe Unterpunkt 2.1.2).

Alle aufgrund der prä-, intra- oder postoperativen Behandlung und Medikation sowie des chirurgischen Eingriffes als solchen aufgetretenen Komplikationen, wie Nausea, Emesis, Cephalgie, Delir, Schmerz und Mobilitäts- oder Sensibilitätsstörungen galten als zu erwartende Begleiteffekte (AE) des perioperativen Managements. Als diese sind sie therapiert aber wegen fehlender Studienrelevanz nicht im CRF dokumentiert worden.

Serious Adverse Event - als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis galt laut Studienprotokoll jedes Ereignis, das zu unmittelbarer Lebensgefahr oder zum Tod führt. Gleichermäßen wurden im Rahmen dieser Studie alle Komplikationen, welche einen erneuten Krankenhausaufenthalt des Patienten oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderten, als SAE gewertet. Insofern dementsprechend aufgrund massiver Wundheilungsstörungen, beispielsweise schwer behandelbare Wundinfektionen, -dehiszenzen, Gewebenekrosen, infizierte Serome und / oder Hämatome, ein erneuter Krankenhausaufenthalt zur Wundrevision, Drainageeinlage und / oder VAC-Anlage notwendig war, wurde dies als schwerwiegende Komplikation gewertet und an entsprechender Stelle im CRF dokumentiert (siehe Unterpunkt 2.4.1).

Aspekte welche die Gerätesicherheit betrafen, bezogen sich vor allem auf möglicherweise zu beobachtende allergische oder Abstoßungsreaktionen als Folge der Anwendung des Adhäsivs oder des Drainagematerials.

2.3 Geräte

Die unten genannten Apparaturen waren für die Studiendurchführung von Relevanz.

Ausschließlich intraoperativ genutzte Apparaturen:

- Elektrochirurgische Hardware „ForceTriad™ Energy Platform“; Covidien (jetzt Medtronic)
- Elektrochirurgische Hardware „Valleylab™ Energy Platform“; Covidien (jetzt Medtronic)
- Sentinel-Sonde

Prä-, intra-, postoperativ genutzte Apparaturen:

- Sonographiegerät „Aixplorer®“; Hologic® SuperSonic Imagine™

2.4 Datenerhebung

Alle relevanten prä-, intra- und postoperativ erhobenen Daten der Studienteilnehmer wurden zunächst schriftlich und in pseudonymisierter Form im CRF erfasst sowie anschließend mittels der Software Excel (Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.7.1) tabellarisch für die weitere statistische Auswertung digitalisiert und codiert. Während sich der Fokus präoperativ vor allem auf die Erfassung demographischer Kerndaten (Alter, Gewicht, Größe), bereits erfolgter therapeutischer Maßnahmen (Diagnostische Exstirpation (DE), BET, ipsilaterale ME, SLNE, stattgehabte Chemo-, Radio-, Antihormon-, Antikörpertherapie) sowie möglicher Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypertonus, medikamentöse Gerinnungshemmung) konzentrierte, spielte im unmittelbar perioperativen Management die Dokumentation von Medikation (perioperative Antibiose), des Datums, beteiligter Operateure, der Schnitt-Naht-Zeit des operativen Eingriffs, von Gewicht und Größe des Resektates, der Wundmaße sowie studienrelevanter technischer Gerätevorrichtungen und Devices (Gewebekleber oder Drainage) eine bedeutsame Rolle. Neben der Registrierung des Patienten- und Wundzustandes und damit möglicherweise einhergehender bereits obig genannter Komplikationen (Secondary Outcome Measures) sowie der Erfassung der subjektiv durch den Patienten empfundenen Schmerzintensität im Wundareal, galt es im Follow-Up vor allem die postoperativ durchgeführten Interventionen (Drainagezug, Serompunktion, VAC-Anlage oder -Wechsel, Wunddebridement bei Wundinfektion oder Wundheilungsstörung, Sekundärnaht bei Wunddehiszenz) und Ergebnisse der

histologischen Aufarbeitung des resezierten Karzinoms (Histologie, Grading, Staging, Hormonrezeptor-Status) zu erfassen.

2.4.1 Besonderheiten der Datenerhebung

Im Falle postoperativ aufgetretener schwerwiegender Komplikationen (siehe Unterpunkt 2.2.4), welche in der Adhäsivgruppe eine Drainageanlage im Rahmen des Follow-Ups erforderten (siehe Unterpunkt 3.5.1.6), erfolgte im weiteren Studienverlauf die Dokumentation und Analyse des nun auch in dieser Studiengruppe zu berücksichtigenden Drainagevolumens. Dementsprechend finden sich im Ergebnisteil dieser Arbeit, trotz initial nicht für die Adhäsivgruppe vorgesehener Anlage einer Drainage, in zwei Patientenfällen dieser Studiengruppe Angaben von Drainagevolumina (siehe Unterpunkt 3.5.2.2). In der weiterführenden Darstellung der Kumulativvolumina (Summe aus Drainage- und Punktionsvolumen) wurde auf eine differenzierte Betrachtung dieser zwei Fälle aufgrund des nur geringen Drainagevolumenanteils verzichtet (siehe Unterpunkt 3.5.2.3). Zudem war eine Dokumentation der Drainageliegedauer aller im Rahmen des Follow-Ups angelegten Drainagen (dies gilt gleichermaßen für beide Studiengruppen) im Rahmen dieser Studie laut Protokollvorgaben nicht vorgesehen, weshalb trotz notwendiger Drainageanlage in der Adhäsivgruppe keine Analyse der Liegedauer erfolgte (siehe Unterpunkt 3.5.3).

In der Dokumentation der gerinnungshemmenden Medikation ist auf eine konkrete Differenzierung zwischen Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung verzichtet worden. Die im Ergebnisteil dargestellten Resultate inkludieren dementsprechend sämtliche die primäre und sekundäre Hämostase beeinträchtigenden Pharmazeutika und sind aus diesem Grund unter dem Oberbegriff der Gerinnungshemmung zusammengefasst (siehe Unterpunkt 3.6.6).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der in tabellarischer Form digitalisierten und codierten Daten erfolgte mittels der Statistik- und Analysesoftware SPSS (IBM, Version 22). Während sich ein Teil der Berechnungen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ Studienteilnehmer bezog, basierten alle anderen Analysen auf Datensätzen aller in die Studie eingeschlossenen Mammae ($n = 76$) (siehe Unterpunkt 3). Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Mittelwerte normalverteilter unabhängiger Stichproben konnten mittels t-Test für

beide Studienpopulationen vergleichend dargestellt werden, während für den Vergleich nicht normal verteilter, unabhängiger Variablen der einseitige Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung kam. Die Auswertung diskreter (kategorieller) Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Eine Regressionsanalyse konnte unter Zuhilfenahme des generalisierten gemischten linearen Modells durchgeführt und Abhängigkeiten dichotomer und stetiger Zielgrößen mittels Random-Intercept-Modell berechnet werden. Abhängigkeiten der Daten kamen durch Berücksichtigung von Fällen, bei welchen mehr als eine Brust Einzug in die statistische Analyse hielt, zustande. Aufgrund schiefer Verteilungsmuster in der Analyse schwerwiegender Komplikationen und der postoperativen Schmerzintensität (Tag sieben bis 14) wurden diese Zielgrößen dichotomisiert und unter Verwendung der logistischen Regression ausgewertet. Mit dieser konnten zudem Einflüsse verschiedener Zielgrößen (bspw. Alter, BMI, Komorbiditäten) auf die Seromentstehung überprüft werden.

Für alle erhobenen Daten wurden Signifikanzprüfungen mittels geeigneter Testverfahren (Chi-Quadrat- oder t-Test) vorgenommen. Statistische Signifikanz wurde hierbei für p -Werte ≤ 0.05 angenommen. Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse der primären Studienendpunkte (Häufigkeit postoperativer Interventionen im Gruppenvergleich) erfolgte mittels Hodges-Lehmann-Schätzer und basierte auf Datensätzen jeweils einer Brust. Nicht-Unterlegenheit galt hierbei als erwiesen, wenn die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von „1“ in einem einseitigem 97,5 % Konfidenzintervall nicht überschritten wurde. Die grafische Darstellung der Daten wurde mit Hilfe von Balkendiagrammen umgesetzt.

Eine gemäß Studienprotokoll geplante Zwischenanalyse erfasster Daten erfolgte nach Erreichen des 30-Tage-Nachkontrollintervalls von insgesamt 42 Patienten (50 % der ursprünglich einzuschließenden Studienpopulation). In der Zwischenauswertung zeigten sich erste Anhalte für eine Nicht-Unterlegenheit des Gewebeklebers. Im Verlauf wurde dieser Sachverhalt durch weitere statistische Analysen mittels einseitigem Mann-Whitney-U-Test und Hodges-Lehmann-Schätzer bestätigt, sodass die Studie, noch vor Einschluss der initial kalkulierten Anzahl von insgesamt 84 Patienten, beendet werden konnte. Die finale Datenauswertung erfolgte nach abgeschlossenem Follow-Up.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der im Zeitraum von Juli 2014 bis Mai 2017 durchgeführten Untersuchung erfolgte der primäre Studieneinschluss von 80 Patienten. Aufgrund von Nichteinhaltung ambulanter Nachkontrolltermine, intraoperativen Komplikationen oder auf Patientenwunsch wurden Studienteilnehmer im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen. Resultierend ergab sich eine Gesamtstudienpopulation von insgesamt 70 Patienten. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs, w = weibliche Studienteilnehmer; m = männliche Studienteilnehmer.

	Drainage n = Patienten	TissuGlu® n = Patienten	Gesamt n = Patienten
Primärer Studieneinschluss	39 (w); 2 (m)	39 (w)	80 (78 w; 2 m)
Ursache des Studienausschlusses			
< 2 Follow-Ups	4 (3 w; 1 m)	1 (w)	5 (4 w; 1 m)
Intraoperative Komplikationen		2 (w)	2 (w)
Patientenwunsch	2 (w)	1 (w)	3 (w)
Studienausschluss gesamt	6 (5 w; 1 m)	4 (w)	10 (9 w; 1 m)
Studienteilnehmer gesamt	35 (34 w, 1 m)	35 (35 w)	70 (69 w; 1 m)

3.1.1 Alter

Hinsichtlich der in Tabelle 2 dargestellten Altersverteilung der Adhäsiv- und Drainagegruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied ermitteln (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.233$).

Tabelle 2: Mittelwert sowie Standardabweichung (σ) der Altersverteilung in Jahren (y) beider Studiengruppen mit jeweils n = 35 Patienten.

Alter (y)	n	Mittelwert	σ
Drainage	35	67,71	$\pm 11,72$
TissuGlu®	35	70,83	$\pm 9,83$
$p = 0.233$			

3.1.2 BMI

Die Mittelwerte und Standardabweichungen des berechneten BMI beider Studiengruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Vergleichend konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.127$).

Tabelle 3: Mittelwert sowie Standardabweichung (σ) des BMI beider Studiengruppen mit jeweils $n = 35$ Patienten.

BMI	n	Mittelwert	σ
Drainage	35	29,67	$\pm 0,98$
TissuGlu®	35	27,71	$\pm 0,81$
$p = 0.127$			

3.1.3 Patientenspezifische Risikofaktoren

3.1.3.1 Hypertonus

Bezogen auf das Gesamtkollektiv waren 47 (67,1 %) der 70 Studienteilnehmer an einem arteriellen Hypertonus erkrankt. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 4 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.611$).

Tabelle 4: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Kein Hypertonus	10 28,6 %	13 37,1 %	23 32,9 %
Hypertonus	25 71,4 %	22 62,9 %	47 67,1 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %
$p = 0.611$			

3.1.3.2 Diabetes mellitus

Insgesamt litten 17 (24,3 %) der 70 Patienten zu Studienbeginn an einem Diabetes mellitus. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 5 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.265$).

Tabelle 5: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Kein Diabetes mellitus	24 68,6 %	29 82,9 %	53 75,7 %
Diabetes mellitus	11 31,4 %	6 17,1 %	17 24,3 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %
$p = 0.265$			

3.1.3.3 Gerinnungshemmung

Von insgesamt 70 teilnehmenden Patienten bestand bei 16 (22,9 %) vor Studieneinschluss eine gerinnungshemmende Medikation (Thrombozytenaggregationshemmung und / oder Antikoagulation). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 6 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.394$).

Tabelle 6: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne gerinnungshemmende Medikation bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Keine Gerinnungshemmung	25 71,4 %	29 82,9 %	54 77,1 %
Gerinnungshemmung	10 28,6 %	6 17,1 %	16 22,9 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %
$p = 0.394$			

3.1.3.4 Nikotinabusus

Von insgesamt 70 teilnehmenden Patienten bestand bei 7 (10 %) ein Nikotinabusus. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 7 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.428$).

Tabelle 7: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne Nikotinabusus bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Kein Nikotinabusus	30 85,7 %	33 94,3 %	63 90,0 %
Nikotinabusus	5 14,3 %	2 5,7 %	7 10,0 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %
$p = 0.428$			

3.1.3.5 ASA-Score

Sechs (8,5 %) der 70 Patienten konnten mit einem ASA-Score von „1“ als „gesund“ eingestuft werden. Patienten mit „leichten“ Allgemeinerkrankungen, insgesamt 39 (55,8 %), erhielten einen Score von „2“. Dreiundzwanzig (35,7 %) Frauen des gesamten Studienkollektivs wurden aufgrund „schwerer Allgemeinerkrankungen“ mit einem Score von „3“ bewertet. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 8 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.440$).

Tabelle 8: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) des ASA-Scores 1-3 bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

ASA-Score	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
1	3 8,5 %	3 8,5 %	6 8,5 %
2	17 48,6 %	22 62,9 %	39 55,8 %
3	15 42,9 %	10 28,6 %	23 35,7 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %
$p = 0.440$			

3.1.4 Vorbehandlung

Innerhalb des Studienkollektivs wiesen einige Patienten unterschiedliche operative (21 / 70 (30 %)), strahlentherapeutische (14 / 70 (20 %)), chemotherapeutische (19 / 70 (27,1 %)), antihormonelle (12 / 70 (17,1 %)) oder antikörperbasierte (4 / 70

(5,7 %) Vorbehandlungen auf. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in den Tabellen 9 - 13 dargestellt.

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter operativer Eingriffe bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.

Operativer Eingriff	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
DE	3 8,5 %	0 0,0 %	3 4,3 %
SLNE	2 5,7 %	2 5,7 %	4 5,7 %
BET	1 2,9 %	1 2,9 %	2 2,9 %
SLNB, BET	0 0,0 %	2 5,7 %	2 2,9 %
ALND, BET	2 5,7 %	1 2,9 %	3 4,3 %
DE, BET, ME	0 0,0 %	1 2,9 %	1 1,4 %
DE, SLNE, BET	0 0,0 %	2 5,7 %	2 2,9 %
SLNE, ALND, BET	1 2,9 %	0 0,0 %	1 1,4 %
DE, SLNE, BET, ME	0 0,0 %	1 2,9 %	1 1,4 %
SLNE, ALND, BET, Reduktion	0 0,0 %	1 2,9 %	1 1,4 %
ALND BET, ME, Augmentation	0 0,0 %	1 2,9 %	1 1,4 %
Keine	26 74,3 %	23 65,5 %	49 70,0 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %

Tabelle 10: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter Radiotherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.

Radiotherapie	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Ipsilateral	5 14,3 %	5 14,3 %	10 14,3 %
Kontralateral	2 5,7 %	2 5,7 %	4 5,7 %
Keine	28 80,0 %	28 80,0 %	56 80,0 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %

Tabelle 11: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter Chemotherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.

Chemotherapie	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Neoadjuvant	6 17,1 %	5 14,3 %	11 15,7 %
Adjuvant	1 2,9 %	5 14,3 %	6 8,6 %
Andere Krebserkrankung	2 5,7 %	0 0,0 %	2 2,9 %
Keine	26 74,3 %	25 71,4 %	51 72,8 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %

Tabelle 12: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss abgeschlossener oder noch laufender antihormoneller Therapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.

Antihormonelle Therapie	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Abgeschlossen	2 5,7 %	3 8,6 %	5 7,1 %
Fortlaufend	5 14,3 %	2 5,7 %	7 10,0 %
Keine	28 80,0 %	30 85,7 %	58 82,9 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %

Tabelle 13: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter sowie noch laufender Antikörpertherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von $n = 70$ sowie die jeweilige Studiengruppe von $n = 35$ Patienten.

Antikörpertherapie	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Abgeschlossen	1 2,9 %	1 2,9 %	2 2,9 %
Fortlaufend	1 2,9 %	1 2,9 %	2 2,9 %
Keine	33 94,2 %	33 94,2 %	66 94,2 %
Gesamt	35 100 %	35 100 %	70 100 %

3.2 Intraoperativ erfasste Daten

3.2.1 Operationsdauer

Für die Gesamtpopulation von $n = 76$ Brüsten wurde eine durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit von 49,75 Minuten (min) pro Brust ermittelt (Standardabweichung $\pm 21,88$ min). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 14 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.387$).

Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Schnitt-Naht-Zeit in Minuten (min) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Schnitt-Naht-Zeit (min)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	45,36	$\pm 12,97$
TissuGlu®	40	53,70	$\pm 27,13$
$p = 0.387$			

3.2.2 Operativer Eingriff

Alle 70 teilnehmenden Patienten unterzogen sich im Rahmen dieser Studie einer Mastektomie. Bei insgesamt sechs Frauen erfolgte eine beidseitige ME, sodass sich ein auf die Mammae bezogenes Gesamtkollektiv von 76 Brüsten ergab.

Von diesen sind 43 (56,6 %) Brüste im Rahmen einer einseitigen ME entfernt worden. Insgesamt 27 (35,5 %) Brüste wurden in Kombination mit einer SLNE reseziert. Sechs (7,9 %) weitere Brüste wurden bei positiver BRCA-Mutation und einseitig erkrankter Mamma im Zuge einer beidseitigen Mastektomie entfernt. Eine zusätzliche SLNE war bei keinem dieser Patienten notwendig. Eine Studienarm

spezifische Verteilung ist in Tabelle 15 dargestellt. In den Fällen in welchen eine Mastektomie ohne zusätzlichen axillären Eingriff durchgeführt wurde, konnte im Vergleich beider Studiengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (Random-Intercept-Modell, $p = 0.330$). Trotz durchschnittlich höherer Raten von Mastektomien in Kombination mit einer SLNE in der Drainagegruppe zeigte sich auch hier vergleichend kein signifikanter Unterschied (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.330$).

Tabelle 15: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der operativen Eingriffe (Mastektomie sowie Mastektomie mit Sentinel-Lymphonodektomie) sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Operativer Eingriff	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Mastektomie *	16 44,4 %	27 67,5 %	43 56,6 %
Mastektomie + SLNE **	15 41,7 %	12 30,0 %	27 35,5 %
Mastektomie beidseits	1 2,8 %	5 12,5 %	6 7,9 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
* $p = 0.330$			
** $p = 0.330$			

Von 76 durchgeführten Mastektomien erfolgten 41 (53,9 %) auf der rechten und 35 (46,1 %) auf der linken Seite. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Kreuztabelle zur Seitenverteilung des operativen Eingriffs sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Operationsseite	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Rechts	23 63,9 %	18 45,0 %	41 53,9 %
Links	13 36,1 %	22 55,0 %	35 46,1 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %

3.2.3 Wundfläche

Das gesamte Studienkollektiv betrachtend ergab sich eine Wundfläche von $283,26 \text{ cm}^2$ (Standardabweichung $\pm 135,64 \text{ cm}^2$). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 17 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.105$).

Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Wundflächen in Quadratzentimetern (cm^2) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Wundoberfläche (cm^2)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	308,83	$\pm 149,16$
TissuGlu®	40	260,25	$\pm 119,44$
$p = 0.105$			

3.2.4 Resektatgewicht

Für das durchschnittliche Resektatgewicht des gesamten Kollektivs von 76 Brüsten ließ sich ein Wert von $702,92 \pm 409,73 \text{ g}$ ermitteln. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 18 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.060$).

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung (σ) des Resektatgewichtes in Gramm (g) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Resektatgewicht (g)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	805,56	$\pm 446,03$
TissuGlu®	40	610,55	$\pm 354,72$
$p = 0.060$			

3.3 Primäre Studienendpunkte

3.3.1 Interventionen

Als laut Studienprotokoll festgelegter primärer Endpunkt ging die Häufigkeit postoperativer Interventionen in die nachfolgende statistische Analyse ein. Neben der Berechnung der durchschnittlichen Anzahl notwendiger Interventionen für das Gesamtkollektiv sowie die einzelnen Studienpopulationen (Tabelle 19) erfolgte dabei auch die isolierte Analyse der Interventionshäufigkeiten des Gesamtkollektivs (Tabelle 20). Neben der indikationsgerechten Punktion von Seromen und einem nach den Maßstäben des Studienprotokolls durchgeführten Drainagemanagement, waren sowohl Wundrevisionen als auch die Anlage von VAC-Verbänden Gegenstand der Interventionsanalyse. Auf eine isolierte Darstellung dieser beiden Parameter wurde wegen einer nur geringen Anzahl von Wundrevisionen und VAC-Anlagen jedoch verzichtet.

In der Betrachtung aller in die Studie eingeschlossenen Brüste ($n = 76$) waren durchschnittlich 2,86 Interventionen (Standardabweichung $\pm 2,43$) notwendig. In der vergleichenden Darstellung beider Studiengruppen traten pro Brust weniger Interventionen ($2,67 \pm 1,23$ vs. $3,03 \pm 3,14$) in der Drainagegruppe auf (Tabelle 19). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.408$).

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Interventionen beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Interventionen	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	2,67	$\pm 1,23$
TissuGlu®	40	3,03	$\pm 3,14$
$p = 0.408$			

Tabelle 20 zeigt eine detaillierte Darstellung der Interventionshäufigkeiten und deren Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs.

Tabelle 20: Anzahl (n), Häufigkeit und prozentualer Anteil (%) der Interventionen bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.

n Interventionen	Häufigkeit	%
0	12	15,8
1,0	8	10,5
2,0	18	23,7
3,0	15	19,7
4,0	9	11,8
5,0	8	10,5
6,0	1	1,3
7,0	2	2,6
8,0	1	1,3
9,0	1	1,3
15,0	1	1,3
Gesamt	76	100

3.3.1.1 Serompunktionen

Das gesamte Studienkollektiv (n = 76 Brüste) betrachtend, bestand eine Punktionsindikation zunächst bei 59 (77,6 %) Brüsten. Während aufgrund eines postoperativ aufgetretenen klinisch relevanten Seroms bei 83,3 % der behandelten Brüste der Drainagegruppe eine primäre Punktionsindikation bestand, wurde in der Adhäsivgruppe bei ausschließlich 72,5 % aller Brüste die Indikation für eine primäre Punktion gestellt. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 21 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.372$).

Tabelle 21: Kreuztabelle zur primären Punktionsindikation sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Keine Punktion	6 16,7 %	11 27,5 %	17 22,4 %
Punktion	30 83,3 %	29 72,5 %	59 77,6 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.372$			

Die mittlere Punktionshäufigkeit betrachtend, zeigte sich, dass jede Brust des gesamten Studienkollektivs im Durchschnitt $2,24 \pm 2,14$ mal punktiert wurde. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 22 dargestellt. Der für beide Studiengruppen ermittelte Unterschied war statistisch signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.013$).

Tabelle 22: Mittelwert und Standardabweichung (σ) für alle Serompunktionen beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Serompunktion	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	1,64	$\pm 1,19$
TissuGlu®	40	2,78	$\pm 2,62$
$p = 0.013$			

Tabelle 23 zeigt eine detaillierte Darstellung der Punktionshäufigkeiten und deren Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs.

Tabelle 23: Anzahl (n), Häufigkeit und prozentualer Anteil (%) der Serompunktionen bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten.

n Serompunktionen	Häufigkeit	%
0	17	22,4
1,0	15	19,7
2,0	18	23,7
3,0	8	10,5
4,0	9	11,8
5,0	4	5,3
6,0	1	1,3
7,0	2	2,6
8,0	1	1,3
11,0	1	1,3
Gesamt	76	100

3.3.1.2 Drainagemanagement

Im Rahmen des Drainagemanagements galt der Kreislauf von Beginn der Drainageanlage bis zum Entfernen dieser als eine Intervention. Zusätzliche mit dem Drainagemanagement in Zusammenhang gebrachte Interventionen ergaben sich aus Drainagerepositionen oder einer erneuten bzw. erstmaligen (Adhäsivgruppe) Drainageanlage im Falle postoperativer Komplikationen. In der Drainagegruppe erhielten intraoperativ alle Patienten ($n = 35$) eine Drainage, während eine

Drainageanlage für Teilnehmer der Adhäsivgruppe primär nicht vorgesehen war. Wegen postoperativ aufgetretener schwerwiegender Komplikationen (siehe Unterpunkt 3.5.1.4), welche einen erneuten stationären Aufenthalt im Rahmen des Follow-Ups erforderten, erhielten während des Follow-Ups dennoch zwei (5,71 %) Patienten der Adhäsivgruppe eine Drainage (siehe Unterpunkt 2.4.1).

3.4 Nicht-Unterlegenheitsanalyse

Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse basiert auf Datensätzen jeweils einer Brust. In Fällen einer beidseitigen Mastektomie wurde dementsprechend eine Brust nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Die andere Brust ist im Rahmen der Äquivalenztestung vernachlässigt worden. Nach Ausschluss einer Brust der beidseits mastektomierten Patienten 1131, 1251, 1271, 1281, 1291, 1721, 1762 ergab sich für die Nicht-Unterlegenheitsanalyse folglich ein Gesamtkollektiv von $n = 70$ Brüsten.

In der Drainagegruppe ($n = 35$) waren insgesamt 93 Interventionen indiziert. Zur Komplikationsbehebung waren in dieser Studienpopulation durchschnittlich $2,66 \pm 1,28$ Interventionen pro Brust notwendig (Tabelle 24). Mit insgesamt 109 Interventionen lag die Interventionshäufigkeit in der Adhäsivgruppe deutlich höher. Durchschnittlich waren hier $3,11 \pm 3,15$ Interventionen bis zur vollständigen Restitutio eines Seroms erforderlich (Tabelle 24). Sowohl im t-Test ($p = 1.000$) für unabhängige Stichproben als auch mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes ($p = 0.900$) wurden, die Häufigkeit an Interventionen beider Studienpopulationen vergleichend, keine signifikanten Unterschiede ermittelt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Statistische Auswertung der Interventionen im Kollektivvergleich.

Interventionen	Drainage (n = 35)	TissuGlu® (n = 35)
Mittelwert	2,66	3,11
Standardabweichung	1,28	3,15
Median	3,00	2,00
Range	5,00	15,00
Minimum	0,00	0,00
Maximum	5,00	15,00
Summe	93,00	109,00
$p = 1.000$ (t-Test)		
$p = 0.900$ (Mann-Whitney-U-Test)		

Tabelle 25 zeigt eine detaillierte Darstellung der Interventionshäufigkeiten und deren Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs.

Tabelle 25: Anzahl der Interventionen (n) pro Brust im Kollektivvergleich.

n Interventionen	Drainage (n = 35)	TissuGlu® (n = 35)
0	1 2,86 %	8 22,85 %
1	5 14,29 %	3 8,57 %
2	11 31,42 %	7 20,0 %
3	10 28,57 %	4 11,43 %
4	4 11,43 %	5 14,28 %
5	4 11,43 %	3 8,57 %
6	0 0,0 %	1 2,86 %
7	0 0,0 %	1 2,86 %
8	0 0,0 %	1 2,86 %
9	0 0,0 %	1 2,86 %
15	0 0,0 %	1 2,86 %
Gesamt	100 %	100 %

In der mittels Hodges-Lehmann-Schätzer durchgeführten Äquivalenztestung konnte Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von „1“ für die Anwendung des chirurgischen Adhäsivs gezeigt werden (Tabelle 26).

Tabelle 26: Äquivalenztestung mittels Hodges-Lehmann-Schätzer.

Typ des Konfidenzintervalls	Parameter	Schätzung	Unteres 95.0 % Konfidenzintervall	Oberes 95.0 % Konfidenzintervall
Unabhängige Stichproben Hodges-Lehmann Median	Unterschied zwischen den Medianen der „Interventionen“ gesamt	.000	-1.000	1.000

3.5 Sekundäre Studienendpunkte

3.5.1 Postoperative Komplikationen

Für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten konnte eine durchschnittliche Komplikationsrate geringfügiger Komplikationen von $1,03 \pm 0,59$ Komplikationen pro Brust ermittelt werden. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 27 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.091$).

Tabelle 27: Mittelwert und Standardabweichung (σ) für alle geringfügigen postoperativ aufgetretenen Komplikationen beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Komplikationen	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	0,94	$\pm 0,48$
TissuGlu®	40	1,10	$\pm 0,67$
$p = 0.091$			

Während bei insgesamt 11 (14,5 %) Brüsten des Gesamtkollektivs keine postoperativen Komplikationen auftraten, konnten diese für die 65 (85,5 %) ausstehenden Brüste dokumentiert werden. Tabelle 28 zeigt eine detaillierte Darstellung aller postoperativen Komplikationen und deren Verteilung innerhalb des Studienkollektivs. Für die Gesamtheit postoperativer Komplikationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.343$) zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 28: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller postoperativen Komplikationen sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

n Komplikationen	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
0	5 13,9 %	6 15,0 %	11 14,5 %
1	28 77,8 %	35 62,5 %	53 69,7 %
2	3 8,3 %	8 20,0 %	11 14,5 %
3	0 0,0 %	1 2,5 %	1 1,3 %
Gesamt	35 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.343$			

3.5.1.1 Hämatome

Postoperative Hämatome entwickelten sich bei insgesamt zehn (13,2 %) Brüsten. Die entsprechende Verteilung auf beide Studienarme ist in Tabelle 29 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.267$).

Tabelle 29: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Hämatome sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Kein Hämatom	33 91,7 %	33 82,5 %	66 86,8 %
Hämatom	3 8,3 %	7 17,5 %	10 13,2 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.267$			

3.5.1.2 Serombildung

Bezogen auf das gesamte Studienkollektiv ($n = 76$ Brüste) konnte bei insgesamt 63 (82,9 %) Brüsten ein Serom diagnostiziert werden. Dreizehn (17,1 %) Brüste blieben somit im gesamten Studienverlauf seromfrei. Eine Studienarm spezifische Verteilung

ist in Tabelle 30 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.688$).

Tabelle 30: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Serome sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Kein Serom	5 13,9 %	8 20,0 %	13 17,1 %
Serom	31 86,1 %	32 80,0 %	63 82,9 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.688$			

3.5.1.3 Wundinfektionen

Wundinfektionen traten im Rahmen dieser Studie sowohl in der Drainage- als auch in der Adhäsivgruppe auf. Hier entwickelte sich bei jeweils einer Brust ein infiziertes, im Verlauf revisionswürdiges Serom.

3.5.1.4 Gewebenekrosen

Bezugnehmend auf die Rate postoperativer Nekrosen, ließ sich unter allen 76 Brüsten im Verlauf ausschließlich bei einer (1,3 %) eine Hautnekrose in der Adhäsivgruppe beobachten. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 31 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.494$).

Tabelle 31: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Wundnekrosen sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Keine Nekrose	36 100 %	39 97,5 %	75 98,7 %
Nekrose	0 0,0 %	1 2,5 %	1 1,3 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.494$			

3.5.1.5 Wunddehiszenz

Im gesamten Follow-Up-Zeitraum konnte bei insgesamt fünf (6,6 %) Brüsten eine Wunddehiszenz diagnostiziert werden. Einundsiebzig (93,4 %) Brüste zeigten im Studienverlauf keine Anzeichen dehinzenter Wundränder. Wunddehiszenzen wurden ausschließlich in der mittels TissuGlu® behandelten Testgruppe beobachtet. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 32 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied nachweisen (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.002$).

Tabelle 32: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Wunddehiszenzen sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
Keine Dehiszenz	36 100 %	35 87,5 %	71 93,4 %
Dehiszenz	0 0,0 %	5 12,5 %	5 6,6 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.002$			

3.5.1.6 Schwerwiegende Komplikationen (SAE)

Für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten konnte eine durchschnittliche Komplikationsrate schwerwiegender Komplikationen von $0,07 \pm 0,34$ Komplikationen pro Brust ermittelt werden (siehe Unterpunkt 2.2.4). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 33 dargestellt. Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.304$).

Tabelle 33: Mittelwert und Standardabweichung (σ) aller schwerwiegenden Komplikationen beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Komplikationen	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	0,03	$\pm 0,17$
TissuGlu®	40	0,10	$\pm 0,44$
$p = 0.304$			

Während bei insgesamt 73 (96,1 %) Brüsten des Gesamtkollektivs keine schwerwiegenden Komplikationen auftraten, konnten für eine (1,3 %) Brust eine und

für zwei (2,6 %) Brüste des Gesamtkollektivs zwei schwerwiegende Komplikationen diagnostiziert werden.

Im Kollektivvergleich bestand demnach aufgrund eines infizierten Seroms bei einer (2,8 %) Brust der Drainagegruppe die Indikation zur operativen Sanierung.

In der mittels TissuGlu® behandelten Gruppe dagegen wurden im Studienverlauf bei zwei (5,0 %) Brüsten jeweils zwei schwerwiegende Komplikationen beobachtet. Eine der beiden Mammae ist dabei aufgrund einer Wunddehiszenz mit nachfolgender VAC- und Drainageanlage revidiert worden. Eine erneute Revision der gleichen Brust erfolgte abermals mit Drainageanlage bei sekundärer Wundinfektion. Die zweite Brust der Adhäsivgruppe musste initial aufgrund eines organisierten Hämatoms, im weiteren Verlauf zudem wegen eines infizierten Seroms revidiert werden. In beiden Fällen erfolgte auch hier die Anlage einer Drainage (siehe Unterpunkt 2.4.1). Tabelle 34 zeigt eine detaillierte Darstellung aller schwerwiegenden Komplikationen und deren Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.721$).

Tabelle 34: Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller schwerwiegenden Komplikationen sowohl für das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

n Schwerwiegende Komplikationen	Drainage	TissuGlu®	Gesamt
0	35 97,2 %	38 95,0 %	73 96,1 %
1	1 2,8 %	0 0,0 %	1 1,3 %
2	0 0,0 %	2 5,0 %	2 2,6 %
Gesamt	36 100 %	40 100 %	76 100 %
$p = 0.721$			

3.5.1.7 Unerwünschte Geräteeffekte (ADE)

Unerwartete Geräteeffekte, d.h. allergische Reaktionen oder Abstoßungsreaktionen, konnten im Rahmen dieser Studie weder auf das Testmaterial (TissuGlu®) noch nach Drainageanwendung beobachtet werden.

3.5.2 Wundsekretvolumen

3.5.2.1 Aspiriertes Volumen

Für das gesamte Studienkollektiv ($n = 76$ Brüste) konnte ein durchschnittliches Punktionsvolumen von $301,49 \pm 377,19$ ml ermittelt werden. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 35 dargestellt. Im Gruppenvergleich ließ sich ein statistisch signifikant geringeres Punktionsvolumen in der Drainagegruppe nachweisen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.021$).

Tabelle 35: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Punktionsvolumina in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Punktionsvolumen (ml)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	198,61	$\pm 290,59$
TissuGlu®	40	394,08	$\pm 423,39$
$p = 0.021$			

3.5.2.2 Drainagevolumen

Das mittlere Drainagevolumen der Gesamtstudienpopulation von $n = 76$ Brüsten lag bei $172,83 \pm 231,47$ ml. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 36 dargestellt. Die Volumina der Testgruppe ergeben sich dabei aus zwei in dieser Population aufgetretenen Fällen mit im Rahmen des Follow-Ups hervorgehender Notwendigkeit der Drainageanlage (siehe Unterpunkt 2.4.1; 3.5.1.6). Im Gruppenvergleich ließ sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied für die Drainagevolumina zeigen (t-Test für unabhängige Stichproben, $p < 0.001$).

Tabelle 36: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Drainagevolumina in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Drainagevolumen (ml)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	345,56	$\pm 222,16$
TissuGlu®	40	17,38	$\pm 80,14$
$p < 0.001$			

3.5.2.3 Kumulativvolumen

Für die Gesamtheit aller Brüste konnte ein mittleres Kumulativvolumen von $474,32 \pm 423,70$ ml errechnet werden (siehe Unterpunkt 2.1.2). In der TissuGlu®-Gruppe sind hierbei auch die erfassten Drainagevolumina der zwei in dieser

Population aufgetretenen Fälle mit im Rahmen des Follow-Ups hervorgehender Notwendigkeit der Drainageanlage berücksichtigt worden (siehe Unterpunkt 2.4.1; 3.5.1.6). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 37 dargestellt. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test für unabhängige Stichproben, $p = 0.204$).

Tabelle 37: Mittelwert und Standardabweichung (σ) des Kumulativvolumen in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Kumulativvolumen (ml)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	544,17	$\pm 381,40$
TissuGlu®	40	411,45	$\pm 450,02$
$p = 0.204$			

3.5.3 Drainageliegezeit

Für das gesamte Studienkollektiv ($n = 76$ Brüste) ergab sich eine durchschnittliche Drainageliegezeit von $2,54 \pm 3,03$ Tagen. Die Liegedauer der in der Adhäsivgruppe im Rahmen des Follow-Ups angelegten Drainagen ist hierbei nicht berücksichtigt worden (siehe Unterpunkt 2.4.1). Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 38 dargestellt. Da in der Testgruppe initial keine Drainageanlage erfolgte, ergibt sich für die vergleichende Betrachtung beider Studienpopulationen ein hoch signifikanter Unterschied (t-Test für unabhängige Stichproben, $p < 0.001$).

Tabelle 38: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Drainageliegedauer in Tagen (d) beider Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

Drainageliegedauer (d)	n	Mittelwert	σ
Drainage	36	5,36	$\pm 2,02$
TissuGlu®	40	0,00	$\pm 0,00$
$p < 0.001$			

Tabelle 39 zeigt eine detaillierte Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Drainageliegedauer sowie deren Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs.

Tabelle 39: Drainageliegedauer in Tagen (d), deren absolute Häufigkeit sowie prozentualer Anteil (%) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.

Drainageliegedauer (d)	Häufigkeit	%
0	40	52,6
2	1	1,3
3	5	6,6
4	10	13,2
5	5	5,3
6	4	6,6
7	7	9,2
8	1	1,3
9	1	1,3
10	2	2,6
Gesamt	76	100

3.5.4 Hospitalisierungsdauer

Durchschnittlich befanden sich die Studienteilnehmer postoperativ $4,28 \pm 2,36$ Tage in stationärer Behandlung. Eine Studienarm spezifische Verteilung ist in Tabelle 40 dargestellt. Zwischen den Gruppen zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied (t-Test für unabhängige Stichproben, $p < 0.001$).

Tabelle 40: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Hospitalisierungsdauer in Tagen (d) beider Studiengruppen mit jeweils $n = 35$ Studienteilnehmern im Kollektivvergleich.

Hospitalisierungsdauer (d)	n	Mittelwert	σ
Drainage	35	5,75	$\pm 2,38$
TissuGlu®	35	2,95	$\pm 1,36$
$p < 0.001$			

Tabelle 41 zeigt eine detaillierte Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Hospitalisierungsdauer sowie der Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs.

Tabelle 41: Hospitalisierungsdauer in Tagen (d), deren absolute Häufigkeit sowie prozentualer Anteil (%) bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 70$ Patienten.

Hospitalisierungsdauer (d)	Häufigkeit	%
1	4	5,7
2	11	15,7
3	17	24,3
4	14	20,0
5	5	7,1
6	4	5,7
7	10	14,3
8	2	2,9
10	2	2,9
14	1	1,4
Gesamt	70	100

3.5.5 Postoperativer Schmerz

In der Analyse mittels VAS erfasster postoperativer Schmerzen zeigte sich ab dem dritten postoperativen Tag eine deutliche Schmerzreduktion nach Anwendung des Gewebeadhäsivs. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes hierbei am vierten ($p < 0.001$), fünften ($p = 0.022$), sechsten ($p = 0.005$), siebten ($p = 0.002$), achten ($p = 0.001$), neunten ($p = 0.047$) und zehnten ($p = 0.047$) postoperativen Tag herausarbeiten (Tabelle 42).

Tabelle 42: Mittelwert, Standardabweichung (σ) sowie Signifikanzniveau (p) der Schmerzintensität nach visueller Analogskala (VAS) an den postoperativen Tagen 1 bis 14 bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten sowie für beide Studiengruppen mit $n = 36$ Brüsten (Drainage) und $n = 40$ Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.

	Gesamtkollektiv	Drainage	TissuGlu®	Drainage vs. TissuGlu®
Postoperativer Tag (d)	Mittelwert + σ Schmerzstärke (VAS 1-10)	Mittelwert + σ Schmerzstärke (VAS 1-10)	Mittelwert + σ Schmerzstärke (VAS 1-10)	p
1	2,32 ± 1,57	2,08 ± 1,20	2,53 ± 1,83	= 0.220
2	2,04 ± 1,62	1,89 ± 1,14	2,18 ± 1,96	= 0.744
3	1,53 ± 1,38	1,75 ± 1,08	1,33 ± 1,59	= 0.053
4	0,93 ± 1,18	1,44 ± 1,08	0,48 ± 1,09	< 0.001
5	0,63 ± 1,22	1,03 ± 1,18	0,28 ± 1,15	= 0.022
6	0,41 ± 0,82	0,72 ± 0,88	0,13 ± 0,65	= 0.005
7	0,34 ± 0,87	0,50 ± 0,70	0,22 ± 0,99	= 0.002
8	0,08 ± 0,32	0,17 ± 0,45	0,02 ± 0,16	= 0.001
9	0,04 ± 0,20	0,08 ± 0,28	0,02 ± 0,16	= 0.047
10	0,04 ± 0,20	0,08 ± 0,28	0,02 ± 0,16	= 0.047
11	0,01 ± 0,16	0,03 ± 0,17	0,00 ± 0,00	= 0.479
12	0,01 ± 0,16	0,03 ± 0,17	0,00 ± 0,00	= 0.479
13	0,01 ± 0,16	0,03 ± 0,17	0,00 ± 0,00	= 0.479
14	0,01 ± 0,12	0,03 ± 0,17	0,00 ± 0,00	= 0.479
Gesamt	76	36	40	

3.6 Patienten- und therapiespezifische Risikofaktoren in Korrelation zur Inzidenz postoperativer Serome

3.6.1 Serominzidenz in Abhängigkeit vom Alter

Elf der insgesamt 70 Patienten entwickelten im Studienverlauf kein Serom. Während für das Alter dieser elf Studienteilnehmer ein Durchschnittswert von $63,31 \pm 7,15$ Jahren ermittelt werden konnte, waren die 59 Patienten mit postoperativem Seromleiden durchschnittlich $69,18 \pm 11,73$ Jahre alt (Tabelle 43). Vergleichend zeigte sich ein Anstieg der Serominzidenz mit zunehmendem Alter. Statistische Signifikanz lag für diesen Sachverhalt nicht vor (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.072$).

Tabelle 43: Abhängigkeit der Serominzidenz vom Durchschnittsalter in Jahren (y) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.

	n	Mittelwert Alter (y)	σ
Kein Serom	11	63,31	$\pm 7,15$
Serom	59	69,18	$\pm 11,73$
Gesamt	70	68,08	$\pm 2,82$
$p = 0.072$			

3.6.2 Serominzidenz in Abhängigkeit vom BMI

Den Einfluss des Body-Mass Index auf die postoperative Seromrate untersuchend, zeigte sich im Durchschnitt ein signifikant (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.016$) höherer BMI in der Gruppe der 59 Patienten mit Seromleiden ($29,55 \pm 5,19$ vs. $23,77 \pm 5,25$) (Tabelle 44).

Tabelle 44: Serominzidenz in Abhängigkeit des BMI bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.

	n	Mittelwert BMI	σ
Kein Serom	11	23,77	$\pm 5,25$
Serom	59	29,55	$\pm 5,19$
Gesamt	70	28,69	$\pm 2,12$
$p = 0.016$			

3.6.3 Serominzidenz in Abhängigkeit vom Nikotinabusus

Während 84,1 % der Nicht-Raucher postoperativ an einem Serom litten, entwickelten 85,7 % aller rauchenden Studienteilnehmer ein Serom (Tabelle 45). Ein statistisch signifikanter Einfluss des Nikotinkonsums auf die Seromrate ließ sich nicht ermitteln (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.529$).

Tabelle 45: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 70$ Patienten.

	Kein Nikotinabusus	Nikotinabusus	Gesamt
Kein Serom	10 15,9 %	1 14,3 %	11 15,7 %
Serom	53 84,1 %	6 85,7 %	59 84,3 %
Gesamt	63 100 %	7 100 %	70 100 %
$p = 0.529$			

Auch in der Studiengruppen bezogenen Analyse eines möglichen Einflusses des Rauchverhaltens auf die Serombildung konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge ermittelt werden. So konnte in der Drainagegruppe bei 86,7 % der Nicht-Raucher ein Serom diagnostiziert werden, während unter den Rauchern nur 80,0 % der Patienten betroffen waren (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.561$) (Tabelle 46).

Tabelle 46: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf die Drainagegruppe mit $n = 35$ Patienten.

	Kein Nikotinabusus	Nikotinabusus	Gesamt
Kein Serom	4 13,3 %	1 20,0 %	5 14,3 %
Serom	26 86,7 %	4 80,0 %	30 85,7 %
Gesamt	30 100 %	5 100 %	35 100 %
$p = 0.561$			

In der mittels TissuGlu® behandelten Gruppe dagegen entwickelten alle betroffenen Raucher im Verlauf ein Serom, während unter den Nicht-Rauchern nur 81,8 % der Patienten betroffen waren (exakter Test nach Fisher, $p = 1.000$) (Tabelle 47).

Tabelle 47: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf die TissuGlu®-Gruppe mit n = 35 Patienten.

	Kein Nikotinabusus	Nikotinabusus	Gesamt
Kein Serom	6 18,2 %	0 0,0 %	6 17,1 %
Serom	27 81,8 %	2 100 %	29 82,9 %
Gesamt	33 100 %	2 100 %	35 100 %
$p = 1.000$			

3.6.4 Serominzidenz in Abhängigkeit von einem Diabetes mellitus

Patienten mit einem Diabetes mellitus entwickelten im Rahmen dieser Studie zu 100 % ein Serom, während Studienteilnehmer ohne diagnostizierte Blutzuckerkrankheit in nur 79,2 % der Fälle an einem Serom erkrankten (Tabelle 48). Für den Sachverhalt der steigenden Rate postoperativer Serome bei anamnestisch vorbekannter Blutzuckerkrankheit konnte ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p < 0.001$).

Tabelle 48: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.

	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Gesamt
Kein Serom	11 20,8 %	0 0,0 %	11 15,7 %
Serom	42 79,2 %	17 100 %	59 84,3 %
Gesamt	53 100 %	17 100 %	70 100 %
$p < 0.001$			

Sowohl in der mittels Drainage (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.157$) als auch der mit TissuGlu® (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.561$) behandelten Studiengruppe konnte bei 100 % aller an einem Diabetes mellitus erkrankten Patienten ein Serom diagnostiziert werden (ohne statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen). Eine Studiengruppen spezifische Übersicht findet sich in den Tabellen 49 - 50.

Tabelle 49: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.

	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Gesamt
Kein Serom	5 20,8 %	0 0,0 %	5 14,3 %
Serom	19 79,2 %	11 100 %	30 85,7 %
Gesamt	24 100 %	11 100 %	35 100 %
$p = 0.157$			

Tabelle 50: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.

	Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Gesamt
Kein Serom	6 20,7 %	0 0,0 %	6 17,1 %
Serom	23 79,3 %	6 100 %	29 82,9 %
Gesamt	29 100 %	6 100 %	35 100 %
$p = 0.561$			

3.6.5 Serominzidenz in Abhängigkeit von einem arteriellen Hypertonus

87,2 % der Patienten mit diagnostiziertem arteriellen Hypertonus erkrankten im Verlauf an einem Serom. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus und einer erhöhten Inzidenz postoperativer Serome ließ sich nicht nachweisen (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.099$). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 51.

Tabelle 51: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 70$ Patienten.

	Kein arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus	Gesamt
Kein Serom	5 21,7 %	6 12,8 %	11 15,7 %
Serom	18 78,3 %	41 87,2 %	59 84,3 %
Gesamt	23 100 %	47 100 %	70 100 %
$p = 0.099$			

In der Drainagegruppe ließ sich eine höhere Seromrate in der Fraktion der nicht hypertensiv erkrankten Patienten als für die Hypertoniker ermitteln (90,0 % vs. 84,0 %). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 1.000$) (Tabelle 52).

Tabelle 52: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf die Drainagegruppe mit $n = 35$ Patienten.

	Kein arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus	Gesamt
Kein Serom	1 10,0 %	4 16,0 %	5 14,3 %
Serom	9 90,0 %	21 84,0 %	30 85,7 %
Gesamt	10 100 %	25 100 %	35 100 %
$p = 1.000$			

Auch für die Adhäsivgruppe konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Serominzidenz und arteriellem Hypertonus ermittelt werden (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.166$). Hier erkrankten 69,2 % der „gesunden“ Patienten sowie 90,9 % der Hypertoniker postoperativ an einem Serom (Tabelle 53).

Tabelle 53: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf die TissuGlu®-Gruppe mit n = 35 Patienten.

	Kein arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus	Gesamt
Kein Serom	4 30,8 %	2 9,1 %	6 17,1 %
Serom	9 69,2 %	20 90,9 %	29 82,9 %
Gesamt	13 100 %	22 100 %	35 100 %
$p = 0.166$			

3.6.6 Serominzidenz in Abhängigkeit von einer Gerinnungshemmung

Von allen 70 Patienten war bei 16 bereits vor Studieneintritt aufgrund von Vorerkrankungen eine medikamentöse gerinnungshemmende Therapie indiziert (eine Unterscheidung zwischen antikoagulativer Therapie und Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte nicht; siehe Unterpunkt 2.4.1). Während 15 (93,8 %) dieser 16 Patienten im Verlauf ein Serom entwickelten, erkrankten 81,5 % der Studienteilnehmer ohne vorherige Gerinnungshemmung an einem Serom (Tabelle 54). Ein statistisch signifikanter Einfluss einer präoperativ indizierten gerinnungshemmenden Medikation auf die Inzidenz postoperativer Serome ließ sich nicht ermitteln (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.233$).

Tabelle 54: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.

	Keine Gerinnungshemmung	Gerinnungshemmung	Gesamt
Kein Serom	10 18,5 %	1 6,3 %	11 15,7 %
Serom	44 81,5 %	15 93,8 %	59 84,3 %
Gesamt	54 100 %	16 100 %	70 100 %
$p = 0.233$			

In der Drainagegruppe erkrankten alle Patienten mit einer zuvor indizierten gerinnungshemmenden Medikation sowie 80 % der Teilnehmer ohne Gerinnungshemmung an einem Serom. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.292$) (Tabelle 55).

Tabelle 55: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.

	Keine Gerinnungshemmung	Gerinnungshemmung	Gesamt
Kein Serom	5 20,0 %	0 0,0 %	5 14,3 %
Serom	20 80,0 %	10 100 %	30 85,7 %
Gesamt	25 100 %	10 100 %	35 100 %
$p = 0.292$			

Von sechs auf eine gerinnungshemmende Medikation angewiesenen Patienten der Adhäsivgruppe entwickelten fünf (83,3 %) im Verlauf ein Serom. Zudem waren 24 (82,8 %) der 29 Patienten ohne Gerinnungshemmung von einem Serom betroffen. Auch für diesen Sachverhalt ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermitteln (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 1.000$) (Tabelle 56).

Tabelle 56: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf die TissuGlu®-Gruppe mit n = 35 Patienten.

	Keine Gerinnungshemmung	Gerinnungshemmung	Gesamt
Kein Serom	5 17,2 %	1 16,7 %	6 17,1 %
Serom	24 82,8 %	5 83,3 %	29 82,9 %
Gesamt	29 100 %	6 100 %	35 100 %
$p = 1.000$			

3.6.7 Serominzidenz in Abhängigkeit vom ASA-Score

In der Betrachtung der Serominzidenz in Abhängigkeit vom mittels ASA-Score ermittelten Allgemeinzustand zeigte sich ein erhöhtes Aufkommen postoperativer Serome mit steigendem ASA-Score, d.h. abnehmendem Gesundheitszustand.

Eine differenzierte Betrachtung der Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores ist in Tabelle 57 dargestellt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Serominzidenz und dem Allgemeinzustand betroffener Patienten ließ

sich für einen ASA-Score von „3“ im Vergleich zu einem ASA-Score von „1“ nachweisen (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.046$).

Tabelle 57: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 70$ Patienten.

	ASA 1	ASA 2	ASA 3	Gesamt
Kein Serom	2 33,3 %	7 17,9 %	2 8,0 %	11 15,7 %
Serom	4 66,7 %	32 82,1 %	23 92,0 %	59 84,3 %
Gesamt	6 100 %	39 100 %	25 100 %	70 100 %
$p = 0.046^*$				

* p bezieht sich hier auf den signifikanten Zusammenhang zwischen ASA 3 und der postoperativen Serombildung vergleichend zu ASA 1.

Die Tendenz einer steigenden Seromrate mit zunehmender Reduktion des Gesundheitszustandes zeigte sich auch innerhalb beider Studiengruppen, wobei sowohl in der Drainagegruppe (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.415$) (Tabelle 58) als auch in der mittels TissuGlu® behandelten Adhäsivgruppe (Pearsons Chi-Quadrat-Test, $p = 0.628$) (Tabelle 59) keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 58: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf die Drainagegruppe mit $n = 35$ Patienten.

	ASA 1	ASA 2	ASA 3	Gesamt
Kein Serom	1 33,3 %	3 17,6 %	1 6,7 %	5 14,3 %
Serom	2 66,7 %	14 82,4 %	14 93,3 %	30 85,7 %
Gesamt	3 100 %	17 100 %	15 100 %	35 100 %
$p = 0.415$				

Tabelle 59: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf die TissuGlu®-Gruppe mit n = 35 Patienten.

	ASA 1	ASA 2	ASA 3	Gesamt
Kein Serom	1 33,3 %	4 18,2 %	1 10,0 %	6 17,1 %
Serom	2 66,7 %	18 81,8 %	9 90,0 %	29 82,9 %
Gesamt	3 100 %	22 100 %	10 100 %	35 100 %
$p = 0.628$				

3.6.8 Serominzidenz in Abhängigkeit von der Operationsdauer

Die Serominzidenz betrachtend, zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg dieser unter Reduktion der Schnitt-Naht-Zeit (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.044$). Während der operative Eingriff seromfreier Patienten durchschnittlich $65 \pm 38,25$ min beanspruchte, wiesen Patienten, welche im postoperativen Verlauf ein Serom entwickelten, mit einer durchschnittlichen Schnitt-Naht-Zeit von $46,31 \pm 14,54$ min eine kürzere OP-Dauer auf (Tabelle 60).

Tabelle 60: Serominzidenz in Abhängigkeit von der Schnitt-Naht-Zeit in Minuten (min) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.

	n	Schnitt-Naht-Zeit in min	σ
Kein Serom	13	65,00	$\pm 38,25$
Serom	63	46,31	$\pm 14,54$
Gesamt	76	49,75	$\pm 21,88$
$p = 0.044$			

3.6.9 Serominzidenz in Abhängigkeit vom operativen Eingriff

Von 49 mittels isolierter Mastektomie therapierten Brüsten, traten im postoperativen Verlauf bei 79,6 % ein Serom auf. Insofern zusätzlich eine SLNE notwendig war, wurde bei 88,9 % behandelter Brüste ein Serom diagnostiziert (Tabelle 61). Ein statistisch signifikanter Einfluss des operativen Procederes ließ sich jedoch nicht ermitteln (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.417$).

Tabelle 61: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit von einer Mastektomie mit oder ohne SLNE bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten.

	Mastektomie	Mastektomie mit SLNE	Gesamt
Kein Serom	10 20,4 %	3 11,1 %	13 17,1 %
Serom	39 79,6 %	24 88,9 %	63 82,9 %
Gesamt	49 100 %	27 100 %	76 100 %
$p = 0.417$			

3.6.10 Serominzidenz in Abhängigkeit vom Resektatgewicht

Für das Gewicht resezierter Brüsten von Patienten, welche postoperativ an einem Serom erkrankten, ließ sich ein Durchschnittswert von $766,56 \pm 394,01$ g ermitteln. Damit lag dieses deutlich über dem Resektatgewicht ($421,01 \pm 367,70$ g) der entfernten Präparate von Patienten, welche nicht von einem Serom betroffen waren (Tabelle 62). Ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektatgewichtes auf die Serominzidenz konnte nicht gezeigt werden (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.129$).

Tabelle 62: Serominzidenz in Abhängigkeit vom Resektatgewicht in Gramm (g) bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten.

	n	Mittelwert Resektatgewicht in g	σ
Kein Serom	13	421,07	$\pm 367,70$
Serom	63	766,56	$\pm 394,01$
Gesamt	76	702,92	$\pm 409,73$
$p = 0.129$			

3.6.11 Serominzidenz in Abhängigkeit von der Wundfläche

Den Einfluss der Wundfläche auf die postoperative Seromrate untersuchend, zeigte sich im Durchschnitt eine größere Wundfläche in der Gruppe der 63 Brüste mit Seromleiden ($295,49 \pm 138,90 \text{ cm}^2$ vs. $229,11 \pm 108,33 \text{ cm}^2$) (Tabelle 63). Demnach zeigte sich ein Anstieg der Serominzidenz mit zunehmender Wundfläche. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht belegt werden (Persons-Chi-Quadrat-Test, $p = 0.278$).

Tabelle 63: Serominzidenz in Abhängigkeit der Wundfläche in Quadratzentimeter (cm^2) bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten.

	n	Mittelwert Wundfläche in cm^2	σ
Kein Serom	13	229,11	$\pm 108,33$
Serom	63	295,49	$\pm 138,90$
Gesamt	76	283,26	$\pm 135,64$
$p = 0.278$			

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassende Ergebnisdarstellung

Im Rahmen dieser prospektiven, randomisiert-kontrollierten, monozentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie (Randomized Controlled Trial, RCT), wurde die Anwendung eines auf Polyurethan basierenden Gewebeklebers (TissuGlu[®], Cohera Medical Inc., Pittsburgh, PA) in Hinblick auf die Inzidenz postoperativer Komplikationen und Interventionen analysiert und mit der Anlage einer Drainage verglichen. Darüber hinaus sind die Seromgenese beeinflussende Risikofaktoren untersucht worden. Zu diesem Zweck unterzogen sich im Brustzentrum der Universitätsmedizin Greifswald 70 Studienteilnehmer (69 Frauen, ein Mann) in einem Alter von 40 - 90 Jahren einer Mastektomie, indikationsgerecht ergänzt um eine Sentinel-Lymphonodektomie.

Bezugnehmend auf die Altersverteilung, patientenspezifische Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen lag eine homogene Verteilung in beiden Studiengruppen (TissuGlu[®] vs. Drainage) vor. Zudem ließen sich keine relevanten Gruppenunterschiede für die durchschnittliche Dauer und Art des operativen Eingriffs, die Resektionsfläche oder das Resektatgewicht ermitteln.

Weder in der Gesamtstatistik des primären Studienendpunktes (postoperative Interventionen) noch in der Betrachtung postoperativer Komplikationen (Teilkomplex der sekundären Endpunkte) konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Im Gegensatz hierzu ergaben sich im Rahmen der isolierten Betrachtung definierter untergeordneter sekundärer Studienpunkte signifikante Differenzen. Während sich in Hinblick auf die durchschnittliche Punktionshäufigkeit ($p = 0.013$), das Punktionsvolumen ($p = 0.021$) und auch die Inzidenz postoperativer Wunddehiszenzen ($p = 0.002$) eine signifikante Zunahme nach Anwendung des Gewebeadhäsivs zeigte, ließ sich neben der Hospitalisierungsdauer ($p < 0.001$) auch die mittels visueller Analogskala erfasste Schmerzstärke ab dem vierten postoperativen Tag ($p < 0.001$) nach Adhäsivanwendung mit statistischer Signifikanz reduzieren.

Resultierend konnte in der für die Anwendung des Gewebeadhäsivs mittels Hodges-Lehmann-Schätzer durchgeführten Analyse Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von „1“ nachgewiesen werden, sodass der TissuGlu[®]-Gewebekleber in der Schlussfolgerung sowohl in seiner Anwendungssicherheit als auch -effektivität,

gemessen an der postoperativen Interventionshäufigkeit, einer Drainageanlage nicht unterlegen und folglich als gleichwertig zu betrachten ist.

Entsprechend kann die zu Beginn dieser Studie aufgestellte Nullhypothese grundlegend verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden (siehe Unterpunkt 1.5.1.).

Hinsichtlich der Analyse potentieller die Seromgenese affektierender Risikofaktoren nimmt neben einem hohen BMI ($p = 0.016$), einem Diabetes mellitus ($p < 0.001$) und dem anhand des ASA-Scores gemessenen Allgemeinzustandes ($p = 0.046$) erkrankter Patienten auch die Länge des operativen Eingriffs ($p = 0.044$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Serome.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Diskussion primärer Studienendpunkte

Die Erfassung, Analyse sowie die vergleichende Betrachtung postoperativer Interventionen sowohl der TissuGlu®- als auch der Drainagegruppe waren primärer Endpunkt dieser Studie und gleichzeitig Grundlage der erfolgten Äquivalenztestung, im Rahmen welcher Nicht-Unterlegenheit für die Gewebekleberanwendung nach Mastektomie mit oder ohne SLNE im Vergleich zu einer Drainage gezeigt werden konnte.

Hierfür im Vorfeld zunächst die Interventionshäufigkeit des Gesamtkollektivs von $n = 76$ Mammae betrachtend, zeigte sich eine durchschnittliche Interventionshäufigkeit von $2,86 \pm 2,43$ Interventionen pro Brust. Studiengruppenbezogen ließen sich in der vergleichenden Betrachtung zwar mehr Interventionen in der TissuGlu®- als in der Drainagegruppe ($3,03 \pm 3,14$ vs. $2,67 \pm 1,23$ Interventionen pro Brust, $p = 0.408$) ermitteln, statistische Signifikanz bestand jedoch nicht. Da in der TissuGlu®-Gruppe initial keine Drainageanlage erfolgt ist und die Anzahl durchgeführter Wundrevisionen und VAC-Anlagen vernachlässigbar gering war, resultieren diese Unterschiede maßgeblich aus der Häufigkeit notwendiger Serompunktionen. Im Detail zeigte sich, dass initial zwar bei weniger Brüsten eine Punktion in der mittels TissuGlu® behandelten Gewebeklebergruppe indiziert war ($72,5\%$ vs. $83,3\%$ der Brüste; $p = 0.372$), die durchschnittliche Punktionshäufigkeit der Adhäsivpopulation aber signifikant über der Punktionshäufigkeit der Drainagegruppe lag ($2,78$ vs. $1,64$ Punktionen pro Brust; $p = 0.013$). Eine mögliche Ursache dieser signifikant höheren Punktionsrate stellt die

insuffiziente Totraumreduktion nach Gewebekleberapplikation dar. Gleichzeitig müssen aber auch patientenspezifische interindividuelle Risikofaktoren, welche eine reduzierte Wirksamkeit des chirurgischen Adhäsivs bedingen können, als ursächlich für eine erhöhte Serompunktionsrate in Betracht gezogen werden. Valide Daten hierzu existieren in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht, sodass die Auswirkung patientenspezifischer Risikofaktoren auf die Adhäsivwirkung Gegenstand weiterer Studien sein sollte.

Maßgeblich für eine suffiziente Haftvermittlung der Gewebeschichten nach TissuGlu®-Applikation und essentiell für die optimale Wirkung des Gewebeklebers ist eine externe Kompression sowie temporäre Immobilisation der betroffenen oberen Extremität. Dementsprechend kann sich die hohe Inzidenzrate rezidivierender Serome mit konsekutiver Punktionsindikation auch aus einer verstärkten Scherkräfteinwirkung, vor allem unmittelbar postoperativ, erklären.

Die hinsichtlich der Punktionshäufigkeit in unserer Studie ermittelten Ergebnisse werden durch Daten einer 84 Studienteilnehmer umfassenden, retrospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Ohlinger et al. gestützt [1]. Gegenstand dieser Untersuchung war die isolierte Kleberanwendung vergleichend zu einer Drainageanlage. In der Betrachtung des Gesamtinterventionsbedarfs zeigte sich hier zwar, gegenteilig zu den in unserer Studie ermittelten Ergebnissen, ein geringerer, wenn auch nicht statistisch signifikanter Interventionsbedarf ($1,4 \pm 1,9$ vs. $1,8 \pm 1,1$; $p = 0.298$) in der mittels Gewebeadhäsiv behandelten Studiengruppe. Bezugnehmend auf die indikationsgerechte Punktion primärer und rezidivierender Serome arbeitete die Arbeitsgruppe aber signifikante Unterschiede nach Drainage- und Gewebekleberanwendung heraus. So ging die Applikation des Adhäsivs nicht nur mit einer höheren Punktionsrate (52,4 % vs. 26,2 % der Patienten; $p = 0.025$) einher, Patienten der mittels Gewebekleber behandelten Studiengruppe wurden durchschnittlich auch weitaus häufiger rezidivierend punktiert (1,3 vs. 0,5 Punktionen / Brust; $p = 0.024$). Der von Ohlinger et al. beschriebene erhöhte Gesamtinterventionsbedarf in der Drainagegruppe scheint demnach vor allem auf der Wertung der verfahrensbedingt notwendigen Drainageanlage, bzw. des Drainagezuges als Intervention zu beruhen, wohingegen die Kleberapplikation nicht als zählende Intervention definiert war [1].

Dass ebendiese Anwendung einer Drainage nicht zwangsläufig mit einer höheren Revisionsrate assoziiert ist, zeigten Ebner et al. in einer zuvor veröffentlichten

retrospektiven Studie [76]. Hier erfolgte nach BET und ME in der einen Studiengruppe die intraoperative Drainageanlage, während für die andere Studienpopulation ein drainagefreies Vorgehen praktiziert wurde. Dokumentiert und analysiert wurde die komplikationsassoziierte Revisionsrate. Als Komplikationen galten hierbei postoperative Hämatome, Serome, Serompunktionen und Infektionen. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass die Anwendung einer Drainage (vergleichend zum Wundverschluss ohne zusätzliche Drainageanwendung) nach BET (Drainage vs. keine Drainage: 2,9 % vs. 3,6 %; $p = 0.68$) oder nach ME (Drainage vs. keine Drainage: 6,1 % vs. 9,1 %; $p = 0.54$) keinen signifikanten Einfluss auf die Revisionsrate nimmt. Eine isolierte Betrachtung beispielsweise der Punktionshäufigkeit oder drainageassoziiierter Interventionen erfolgte im Rahmen der Studie nicht, sodass nur eine bedingte Vergleichbarkeit zu unseren Ergebnissen gegeben ist.

Andere Studien zeigen ein mögliches Potential zur Reduktion der Interventionsrate auch nach TissuGlu[®]-Anwendung. 2015 publizierten Eichler et al. die erste retrospektive Studie zur Gewebekleberapplikation im Rahmen von Mastektomien [83]. Von insgesamt 205 Patienten wurden hier 173 ausschließlich mit einer Drainage behandelt, 32 weitere Patienten erhielten intraoperativ zusätzlich zur Drainageanlage den Gewebekleber. Dieser wurde dementsprechend nicht isoliert angewandt, sondern in Kombination mit einer Drainage, sodass hier ein wesentlicher Unterschied des methodischen und klinischen Vorgehens zu unserer Studie vorliegt. Primärer Endpunkt der Studie bestand in der postoperativen Serom- und Revisionsrate. Diese aufgreifend, konnte die Arbeitsgruppe eine Reduktion der Revisionsrate von 6,9 % nach isolierter Drainageanwendung auf 0 % nach zusätzlicher Gewebekleberapplikation ermitteln. Die erzielten Ergebnisse basieren auf einer hohen revisionsbedürftigen Infektionsrate der ausschließlich mittels Drainage behandelten Studiengruppe. Dass Drainagen einen isolierten Risikofaktor für postoperative Infektionen darstellen, konnten auch andere Studien bereits eindrucksvoll zeigen [88, 89]. Dementsprechend muss an dieser Stelle kritisch hinterfragt werden, aus welchen Gründen in der mittels Gewebekleber behandelten Studiengruppe, trotz zusätzlicher Drainageanlage, im Verlauf keine Infektionen dokumentiert werden konnten. Zum einen lässt sich aus den Daten der Studie entnehmen, dass durch die kombinierte Anwendung von Drainage und Adhäsiv eine signifikante Reduktion der Drainageliegedauer ($3,5 \pm 1,5$ d vs. $4,2 \pm 1,8$ d; $p = 0.008$)

und somit auch einer möglichen Infektionseintrittspforte verglichen zur Studiengruppen mit isolierter Drainageanwendung erzielt werden konnte. Zum anderen kann die geringe Infektionsrate auch als Ausdruck einer gegenüber der alleinigen Drainageanlage verbesserten Totraumreduktion mit konsekutiv reduziertem Bakterieneinstrom in den Situs interpretiert werden. Ein zweiter Erklärungsansatz ergibt sich aus einer zusätzlich in der Studie um Eichler et al. nachgewiesenen, jedoch statistisch nicht signifikanten Reduktion des Drainagevolumens der Gruppe mit zusätzlicher Anwendung des Gewebeadhäsivs (152 ± 116 ml vs. 191 ± 160 ml; $p = 0.08$) [83]. Dennoch ist die aus der postoperativen Infektionsrate resultierende Revisionsrate dieser Studie nicht geeignet um Aussagen über die totraumreduzierenden Eigenschaften des Gewebeklebers zu treffen. Vielmehr hätte auch hier auf die postoperative Interventionsrate, Drainagezug und Serompunktionen eingeschlossen, eingegangen werden müssen. Zwar gelang in der Studie die Herausarbeitung einer nicht signifikant höheren Seromrate in der mittels Gewebeadhäsiv behandelten TissuGlu®-Gruppe (16 % vs. 28 %; $p = 0.06$), auf die Notwendigkeit eventuell resultierender (rezidivierender) Punktionen ist die Arbeitsgruppe um Eichler et al. jedoch nicht eingegangen. Auch wenn rezidivierende Punktionen nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Wundinfektionsrisiko einhergehen [90-92], resultiert aus der deutlich erhöhten Interventionsnotwendigkeit nach Adhäsivanwendung ein erheblicher zeitlicher Mehraufwand sowohl aus ärztlicher Perspektive als auch aus Sicht der Patienten, welche darüber hinaus nicht selten über Angst und Unwohlsein berichten. Zusätzliche Klinikbesuche stellen zudem, nicht nur vor dem Hintergrund der kräftezehrenden Krebserkrankung, sondern zumeist auch aufgrund des fortgeschrittenen Alters teilnehmender Studienpatienten, eine deutliche physische und psychische Belastung dar.

In einer 2016 publizierten, retrospektiven Studie konnten auch Stollwerck et al. eine Reduktion der postoperativen Revisionsrate um 36 % nach zusätzlicher TissuGlu®-Anwendung im Vergleich zur isolierten Anlage einer Drainage belegen (Signifikanzniveau (p) durch Autoren nicht angegeben) [93]. Die Patienten verblieben hier unter zusätzlicher Anlage eines elastischen Wundverbandes in der Region der betroffenen Extremität sowie der Hüfte und der Leiste drei Tage postoperativ weitestgehend immobil, was zusätzlich die Bedeutung einer Ruhigstellung der betroffenen Extremität nach Adhäsivanwendung betont. Da die Applikation des

Gewebeklebers hier nach inguinaler Lymphknotendisektion im Rahmen der Behandlung maligner Hauttumoren erfolgte, ist eine Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Ergebnissen jedoch nur bedingt möglich.

Die Erfassung der postoperativen Interventionsrate in der hier vorliegenden Studie diente als Analysegrundlage der erfolgten Äquivalenztestung. Trotz des höheren Gesamtinterventionsbedarfes in der Gewebeklebergruppe konnte anhand dieser Untersuchung Nicht-Unterlegenheit für die Anwendung des Adhäsivs nachgewiesen werden, sodass der Einsatz des TissuGlu®-Gewebeklebers studienresultatbasiert als sichere und effektive Alternative äquivalent zu einer Drainage erfolgen kann. Den gleichen Schluss zogen auch Hunstad et al. [80]. Nach einer Äquivalenzanalyse im Rahmen einer prospektiv multizentrischen Studie zur isolierten Anwendung des Gewebeklebers nach Abdominoplastik, zeigte sich nicht nur Nicht-Unterlegenheit für die Anwendung des Adhäsivs vergleichend zu einer Drainage, sondern dass der Gewebekleber dieser, hinsichtlich der Rate postoperativer Interventionen, sogar überlegen ist. So ermittelte die Arbeitsgruppe für die insgesamt 130 Teilnehmer (Drainage: n = 64, TissuGlu®: n = 66) einen signifikant geringeren Interventionsbedarf in der mittels Gewebekleber behandelten Studiengruppe ($1,8 \pm 3,6$ vs. $2,4 \pm 1,2$; $p < 0.0001$). Intervention waren hierbei definiert als Drainageentfernung (den Prozess der Drainageanlage eingeschlossen) und Serompunktionen und glichen damit unseren primären Endpunkten. Weiterhin bestätigt die Studie die auch durch uns ermittelte höhere Punktionsrate nach Gewebekleberapplikation. So waren in der mittels Drainage behandelten Studiengruppe durchschnittlich $0,4 \pm 1,2$ Punktionsstellen zur Restitutio eines Seroms notwendig, während Serome der Gewebeklebergruppe durchschnittlich $1,7 \pm 3,7$ mal punktiert werden mussten (Signifikanzniveau (p) durch Autoren nicht angegeben). Dennoch zeigen die Autoren, dass sich die Behandlung einer Gewebsflüssigkeitsakkumulation nach Adhäsivanwendung auf 27,3 % der teilnehmenden Patienten der Adhäsivgruppe (von 100 % nach Drainageanlage) reduzieren lässt. Somit ergibt sich für den Leser zunächst eine Diskrepanz zwischen einem auf der einen Seite höheren Punktionsbedarf in der Gewebeklebergruppe, bei zum anderen bestehender Reduktion der Behandlungsfrequenz akkumulierter Gewebsflüssigkeit. Diese Diskrepanz resultiert aus der Tatsache, dass alle Teilnehmer der Drainagegruppe eine Drainage erhielten, deren Anlage und -zug im Rahmen der Studie als Intervention gewertet wurde, während dies in der

Adhäsivgruppe nicht der Fall war. Um aber die Behandlungsindikation postoperativer Gewebsflüssigkeitsakkumulation zu bewerten, sollte an dieser Stelle strikt zwischen einer Wundsekretförderung bei einliegender Drainage und einer punktionswürdigen Gewebsflüssigkeitsakkumulation nach Drainagezug unterschieden werden.

4.2.2 Diskussion sekundärer Studienendpunkte

Neben der Analyse primärer Endpunkte, d.h. postoperativer Interventionen, im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsanalyse, stellten die Inzidenz definierter Komplikationen (Serome, Hämatome, Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Gewebenekrosen), die Höhe des drainierten und aspirierten Gesamtvolumens sowie des Kumulativvolumens und die Drainageliegedauer zu untersuchende sekundäre Endpunkte dieser Studie dar. Weiterhin sollte analysiert werden, inwiefern sich die Applikation des chirurgischen Adhäsivs auf die Hospitalisierungsdauer und die mittels visueller Analogskala erfasste postoperative Schmerzintensität auswirkt. Hinsichtlich der Gesamtrate o.g. postoperativer Komplikationen entfielen, bezogen auf das Gesamtkollektiv von $n = 76$ Brüsten, durchschnittlich $1,03 \pm 0,59$ Komplikationen auf jede behandelte Brust.

Bezugnehmend auf die beiden Studiengruppen ließen sich weniger Komplikationen ($0,94 \pm 0,48$ / Brust vs. $1,10 \pm 0,67$ / Brust; $p = 0.091$) für die mittels Drainage behandelte Population nachweisen. Hier traten im postoperativen Verlauf vergleichend zur Adhäsivgruppe weniger Hämatome (8,3 % vs. 17,5 %; $p = 0.267$), weniger Gewebenekrosen (0,0 % vs. 2,5 %; $p = 0.494$) und auch signifikant weniger Wunddehiszenzen (0,0 % vs. 12,5 %; $p = 0.002$) auf. Hinsichtlich der postoperativen Wundinfektionsrate unterschieden sich beide Gruppen nur marginal, mit leicht erhöhter Infektionstendenz in der Adhäsivgruppe (5 % vs. 2,5 %; $p = 0.494$). Bei insgesamt 63 (92,8 %) der 76 Brüste des Gesamtkollektivs wurde im Verlauf ein Serom diagnostiziert. Mit 86,1 % Seromaufkommen in der Drainagegruppe, lag deren Inzidenz geringfügig über der mittels Gewebekleber behandelten Population (80,0 %; $p = 0.688$). Das Gesamtstudienkollektiv von $n = 76$ Brüsten betrachtend, ließen sich durchschnittlich $0,07 \pm 0,34$ schwerwiegende, revisionsbedürftige Komplikationen mit der Notwendigkeit einer Rehospitalisierung ermitteln. Geringfügig höher lag die Rate dieser Komplikationen in der mittels Gewebeadhäsiv behandelten Studienpopulation ($0,10 \pm 0,44$ vs. $0,03 \pm 0,17$; $p = 0.304$).

Im Rahmen des Wundsekretmanagements zeigte sich ein hoch signifikanter ($p < 0.001$) Unterschied bezugnehmend auf das ermittelte

Drainagevolumen mit höheren Volumina in der mittels Drainage behandelten Studiengruppe ($345,56 \pm 222,16$ ml vs. $17,38 \pm 80,14$ ml; $p < 0.001$) (siehe Unterpunkt 2.4.1; 3.5.2.1). Gleichzeitig zeigten sich für diese Studienpopulation im Vergleich zur Anwendung des Gewebeklebers erhöhte Kumulativvolumina ($544,17 \pm 381,40$ ml vs. $411,45 \pm 450,02$ ml; $p = 0.204$), jedoch ohne statistische Signifikanz. Beide Ergebnisse resultieren am wahrscheinlichsten aus dem Verzicht der Drainageanlage in der Adhäsivgruppe und der damit nicht erfassbaren Flüssigkeitsakkumulation ex corpore. Dennoch konnte nach Drainageanlage eine signifikante Reduktion des Aspirationsvolumens ($198,61 \pm 290,59$ ml vs. $394,08 \pm 423,39$ ml; $p = 0.021$) klinisch relevanter Serome erzielt werden. Die Drainageentfernung in der Drainagegruppe erfolgte nach durchschnittlich $5,36 \pm 2,02$ Tagen. Für die Dauer der Hospitalisierung und die mittels VAS ermittelte postoperative Schmerzstärke, ließ sich nach Adhäsivanwendung sowohl eine signifikante Reduktion des stationären Aufenthaltes von durchschnittlich $5,75 \pm 2,38$ auf $2,95 \pm 1,36$ Tage ($p < 0.001$) als auch eine Reduktion der Schmerzintensität ab dem dritten postoperativen Tag, mit statistischer Signifikanz ($p < 0.001$) ab Tag vier, erzielen.

Die von uns ermittelten Resultate der Gesamtkomplikationsrate korrelieren mit den von Ohlinger et al. im Rahmen einer retrospektive Studie publizierten Daten [1]. Hier traten statistisch signifikant weniger geringfügige Komplikationen ($1,2 \pm 2,4$ vs. $3,0 \pm 3,8$; $p = 0.012$) nach Drainageanlage auf. Bei eingehender Betrachtung der einzelnen Komplikationen, konnte die Arbeitsgruppe jedoch eine geringere Inzidenz postoperativer Hämatome (7,1 % vs. 9,5 %; $p = 0.693$) und eine gleichzeitig höhere Rate primärer Serome (54,8 % vs. 28,6 %; $p = 0.026$) nach Gewebekleberanwendung herausarbeiten. Damit erzielten sie ähnliche Ergebnisse wie die Arbeitsgruppe um Eichler et al., welche im Rahmen einer retrospektiven Studie eine Reduktion postoperativer Hämatomformation um 14 % (17 % vs. 3 %; $p < 0.05$) sowie erhöhte Seromraten (128 % vs. 6 %; $p = 0.06$) für die Adhäsivgruppe ermitteln konnte und sich damit maßgeblich von den durch uns erzielten Ergebnissen abhebt [83]. Ein möglicher Erklärungsansatz der bestehenden Differenzen zu unseren Ergebnissen ergibt sich zunächst aus dem Studiendesign. In beiden retrospektiven Arbeiten wurden die Patienten zum einen ohne Randomisierungsprozess in die Studie eingeschlossen. Zum anderen erfolgte die Erfassung postoperativer Komplikationen nicht standardisiert mittels eines

Dokumentationsbogens. Dementsprechend sind durch willkürliche Auswahl der Patienten und mögliche Dokumentationsdefizite resultierende Bias (Selection Bias, Information Bias) nicht auszuschließen. Weiterhin stellte die Anwendung des Gewebeklebers zum Zeitpunkt der retrospektiven Studien ein Novum in der Mammachirurgie dar, sodass die vergleichsweise höhere Seromrate dieser Studien auch durch Anwenderfehler (Lernkurve) im Rahmen der Adhäsivapplikation und nachfolgend unzureichender externer Kompression, vor allem noch während des Aushärtungsprozesses des Adhäsivs, mitbedingt sein kann. Sowohl das retrospektive Studiendesign als auch das Fehlen eines Studienprotokolls, inkl. eines zeitlich gestaffelten Follow-Ups, in beiden Studien, erhöht das Risiko für Bias zusätzlich. Während in der Arbeit von Ohlinger et al. [1] Revisiten bei klinischer Beschwerdesymptomatik, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Fluktuationen indiziert waren, wurden Patienten der mittels Adhäsiv behandelten Studienpopulation der Studie von Eichler et al. [83] im 14-tägigen Rhythmus revisitiert. Patienten der Drainagegruppe dagegen sind auch hier nur bei bestehender klinischer Symptomatik nach ärztlichem Ermessen zu einer Kontrolle einbestellt worden. Daher müssen vor allem für Teilnehmer der Drainagegruppe der Studie von Eichler et al. die hinsichtlich der höheren Seromrate der Adhäsivgruppe erzielten Ergebnisse differenziert betrachtet werden. Mit 173 Patienten ist die Drainagepopulation (vs. 32 Patientinnen der Adhäsivgruppe) der Studiengruppe um Eichler et al. zudem deutlich überrepräsentiert. Vor dem Hintergrund nicht regulär stattfindender Kontrolluntersuchungen dieser Studiengruppe, kann zudem nicht von einer Erfassung aller aufgetretenen Serome ausgegangen werden, sodass eine deutliche Verzerrung (Selection Bias, Information-Bias) in Hinblick auf die Erfassung der postoperativen Seromrate vorliegt.

Dennoch bestätigen auch prospektive Studien den Sachverhalt einer mit der Anwendung des Gewebeklebers assoziierten steigenden Seromrate bei nicht signifikanten Unterschieden der Gesamtkomplikationsrate [79, 80]. So konnten Hunstad et al. in einer prospektiven, multizentrischen Studie zeigen, dass die isolierte Anwendung des Adhäsiv im Rahmen von Abdominoplastiken zu einer signifikant höheren Seromrate (27,3 % vs. 12,5 %; $p = 0.048$), verglichen zur Drainageanlage, führt [80]. Dieser Sachverhalt lässt sich möglicherweise durch das mit Abdominoplastiken assoziierte Operationsausmaß erklären. Zudem ist dieses Körperareal durch anatomische und funktionelle Gegebenheiten permanenten Zug-

und Scherkräften ausgesetzt und kann somit zu einer negativen Beeinflussung der Aushärtung und wirksamen Totraumreduktion des Gewebeklebers führen.

Dennoch können auch unsere, hinsichtlich der höheren Seromrate in der mittels Drainage behandelten Studienpopulation erzielten Ergebnisse, durch den Einfluss einliegender Drainagen auf die postoperative Wundsekretion und Serombildung untersuchende Studien bestätigt werden. So wies Stehbens darauf hin, dass die Anwendung von Saugdrainagen, in Abhängigkeit des Ausmaßes des Unterdruckes, mit einer gesteigerten Wundexsudation und konsekutiv resultierender Serombildung sowie verzögerter Wundheilung einhergeht und bei unsachgemäßer Anwendung durch Ansaugen von Umgebungsluft zudem mit einer verminderten Totraumreduktion assoziiert sein kann [94]. Im Vergleich zur Arbeitsgruppe von Eichler et al. [83], welche im Rahmen ihrer retrospektiven Studie auf ein passives Drainagesystem (ohne Sog) zurückgriff, nutzten wir ein Hochvakuumsystem (Privac[®] Redonflasche 200 ml, Initialvakuum 900 mbar; Primed[®] Halberstadt Medizintechnik GmbH) zur Wundsekretiondrainage, sodass sich hieraus ein weiterer Erklärungsansatz für die im Rahmen unserer Studie ermittelte höhere Seromrate der Drainagegruppe ergibt. Bestätigt wird dieser Sachverhalt durch eine vergleichende Betrachtung von Saugdrainagen und passiven Drainagesystemen, in Folge derer Morris bereits in den 80er Jahren eine ungünstige Beeinflussung postoperativer Serombildung durch die Anwendung von Saugdrainagen nachweisen konnte [67]. Auch Baker et al. bestätigten diese Ergebnisse und schlussfolgerten im Rahmen einer 2016 publizierten Studie zur Anwendungssicherheit von Drainagen einen sich auf die postoperative Serombildung negativ auswirkenden Einfluss nach Saugdrainageanwendung verglichen zu passiven Drainagesystemen, welche in der Regel der Schwerkraft folgen oder mittels Kapillarprinzip arbeiten [95].

Durch Whitfield et al. [66] und Purushotham et al. [96] durchgeführte Untersuchungen belegten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Serombildung nach Einsatz verschiedener Drainagesysteme und verhalten sich damit konträr zu den von Morris erzielten Ergebnissen. Im Rahmen eines Reviews zur postoperativen Seromformation und -prävention befürworteten Agrawal et al. die Anwendung von Saugdrainagen niedrigen Druckes, da diese im Vergleich zu passiven Drainagesystemen nicht nur mit einer Reduktion der Serominzidenz sondern auch mit einer Verkürzung der Drainageliegedauer und somit der Hospitalisierung einhergehen würden [54].

Hieraus zeigt sich, dass neben der Wahl eines geeigneten Drainagesystems, bezugnehmend auf den Einfluss postoperativer Serombildung, auch Unklarheiten über die geeignete Höhe des anzulegenden Unterdruckes existieren [63, 97]. Das Ausmaß des angelegten Druckes scheint jedoch signifikant mit der Höhe des drainierten Volumens zu korrelieren [54]. Gegenüberzustellen ist eine 1997 von Bonnema et al. publizierte, die Frage nach dem optimal anzulegenden Unterdruck untersuchende Studie. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass im Vergleich von Hoch- (720 mmHg) und Niedrig-Vakuumsystemen (115 mmHg) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Serombildung, Wundkomplikationen oder Infektionen existieren [98]. Denselben Schluss zogen Cintamani et al. nach der Anwendung von Halb- (350 mmHg) und Vollvakuumdrainagesystemen (700 mmHg) [99]. Van Heurn und Brink dagegen konnten im Rahmen einer Studie mit ähnlichem Studiendesign und Auswahlkriterien der Patienten der Studie von Bonnema et al. zeigen, dass sich das Drainagevolumen nach Anwendung von Niederdruck-Systemen (150 mmHg, Medinorm VLS, Van Straten Niederlande) vergleichend zu Hochvakuum-Systemen (700 mmHg, Medinorm S-600, Van Straten, Niederlande) signifikant reduzieren lässt und konsekutiv in einer Reduktion sowohl der Drainageliege- als auch der Hospitalisierungsdauer mündet [100]. Damit bestätigt die Arbeitsgruppe die von Agrawal erhobenen Ergebnisse [54].

Eine weitere noch zu eruiende Fragestellung ist die Wahl der geeigneten Drainageanzahl. Häufig kommt nach Mastektomie mit ALND die Anlage zweier Drainagen (in der Axilla und im Bereich der resezierten Brustdrüse) zur Anwendung, Untersuchungen zeigten jedoch, dass auch die Anlage nur einer Drainage möglich ist. Terrell und Singer verglichen die Anlage zweier Drainagen (axillär sowie subpectoral) nach modifiziert radikaler ME mit der Anlage nur einer in die Achselhöhle (Testgruppe) eingebrachten Drainage. Neben einer statistisch nicht signifikanten Reduktion des Drainagevolumens (870,4 ml vs. 997,4 ml; Signifikanzniveau (p) durch Autoren nicht angegeben) zeigte sich in der Testgruppe ein geringeres Risiko für Nekrosen [72]. Zusammenfassend schlossen die Untersucher, dass durch die Anwendung nur einer Drainage keine negative Beeinflussung der Inzidenz postoperativer Komplikationen zu erwarten ist [72]. Das selbe Fazit zogen auch Petrek et al. in einer wissenschaftlichen Veröffentlichung 1992 [101].

Studien zeigten weiterhin, dass eine zur Drainageanlage additive Applikation von TissuGlu® zu einer deutlichen Reduktion des postoperativen Wundsekretvolumens führt. So konnten Stollwerck et al. im Rahmen inguinaler Eingriffe bei metastasierten Hauttumoren ein vermindertes Drainagevolumen nach TissuGlu®-Applikation und gleichzeitiger Drainageanlage vergleichend zur isolierten Drainageanlage (444 ± 47 ml vs. 524 ± 61 ml; $p < 0.001$) ermitteln [93]. Bestätigt werden diese Ergebnisse auch nach kombinierter Anwendung des Gewebeklebers im Rahmen von Mastektomien [83] und Abdominoplastiken [79].

Der gleiche Effekt einer Reduktion postoperativer Wundflüssigkeitsproduktion und -akkumulation ließ sich auch in der kombinierten Anwendung von Drainage und alternativen tottraumminimierenden Verfahren, wie dem sogenannten Quilting [102, 103] nachweisen. Hierzu zeigten Abdelkader et al. in einer 2017 publizierten prospektiven Studie mit 40 Studienteilnehmern (20 Patienten erhielten eine Drainage, 20 weitere erfuhren eine zusätzliche Totraumreduktion mittels Quilting) im Rahmen von Mastektomien eine signifikante Reduktion des Drainagevolumens nach additiver Minimierung des Totraumes durch Quilting ($723,45 \pm 363,64$ ml vs. $2284,9 \pm 1062,7$ ml; $p < 0.001$) [102].

Weiterhin konnte durch die zusätzliche Totraumminimierung eine Reduktion der Seromrate (35 % vs. 75 %; $p = 0.011$), der Anzahl postoperativer Seromaspirationen ($1,43 \pm 0,79$ vs. $3,13 \pm 2,26$; $p = 0.046$) sowie deren Punktionsvolumen ($74,29 \pm 63,73$ ml vs. $139,33 \pm 71,56$ ml; $p = 0.029$) erzielt werden. Vergleichend zu einer isolierten Drainageanlage und Quilting ohne zusätzliche Drainage ermittelten Wolde et al. ähnliche Resultate [104]. Neben einer Reduktion klinisch relevanter Serome (22,5 % vs. 80,5 %; $p = 0.000$) konnte durch Verkleinerung der Wundhöhle mittels Quilting zudem eine Reduktion der Aspirationshäufigkeit ($2,40 \pm 1,98$ vs. $4,86 \pm 4,28$; $p = 0.015$), des Aspirationsvolumens ($611,25 \pm 754,432$ ml vs. $1660,90 \pm 2322,97$ ml; $p = 0.050$) und der postoperativen Infektionsrate (11,2 % vs. 31,0 %; $p = 0.001$) dokumentiert werden. Trotz Quilting-assoziiertes Reduktion postoperativer Komplikationen sowie Wundflüssigkeitsproduktion und -akkumulation, wiesen Wolde et al. gleichzeitig auf einen höheren intraoperativen zeitlichen Aufwand dieses tottraumminimierenden Verfahrens hin. Zudem bestünde neben der postoperativen Mobilitätseinschränkung der betroffenen Extremität durch zu feste Nähte die Möglichkeit der Minderung des ästhetischen Outcomes. Die Verlängerung der OP-Zeit konnte auch durch

Abdelkader et al. bestätigt werden [102]. Diesbezüglich ermittelte die Arbeitsgruppe eine Steigerung des zeitlichen Aufwandes um durchschnittlich 20 Minuten. Im Rahmen der postoperativen Nachsorge konnte die Arbeitsgruppe jedoch weder einen Anhalt für funktionelle noch ästhetische Defizite erheben und widerlegt damit die durch die Arbeitsgruppe von Wolde et al. geäußerten Vermutungen zumindest partiell.

Weiterhin konnten Studien, die isolierte Anwendung des TissuGlu®-Gewebelebers mit der Anlage einer Drainage vergleichend, den gleichen Effekt bezüglich einer verminderten Wundflüssigkeitssekretion identifizieren. So belegten Hunstad et al. in einer prospektiven multizentrischen Studie zur Anwendung des Adhäsivs nach Abdominoplastik eine Reduktion des Kumulativvolumens ($96,8 \pm 270,1$ ml vs. $411,4 \pm 366,6$ ml; $p = 0.0001$) nach Gewebeleberapplikation vergleichend zur Drainageanlage [80]. Auch Ohlinger et al. dokumentierten im Rahmen von Mastektomien ein reduziertes Kumulativvolumen (180 ± 331 ml vs. 600 ± 465 ml; $p < 0.001$) nach Adhäsivapplikation [1]. Damit bestätigt die Arbeitsgruppe nicht nur die Ergebnisse von Hunstad et al., gleichzeitig korrelieren die Resultate auch mit den von uns ermittelten Ergebnissen.

Dass die zur Drainageanlage hier genannten und untersuchten Alternativen der Totraumreduktion tatsächlich mit einer im Vergleich zur (isolierten) Drainageanwendung stärkeren Reduktion des Drainage- und Kumulativvolumens einhergehen, lässt Rückschlüsse auf eine bereits von einigen Autoren dokumentierte insuffiziente Totraumverkleinerung mit nachfolgender Reizung des Wundareals und konsekutiv vermehrter postoperativer Wundflüssigkeitsbildung nach Drainageanlage zu. So beschrieben Giuliano et al. den zwar durch die Drainage herbeigeführten Nutzen der Wundsekretförderer, wiesen aber gleichzeitig auf die durch die in situ befindliche Drainage nur insuffiziente Reduktion des Totraumes hin [105]. Auch Stehens et al. dokumentierten in einer 2003 publizierten Studie eine nur ungenügende Totraumreduktion mit zudem konsekutiver Serombildung und protrahierter Wundheilung nach Drainageanlage [94].

Weiterhin erhöht der nach Drainageanlage anhaltende Zugang zum Situs das Risiko für postoperative Wundinfektionen [41, 84] und daraus resultierende Wundheilungsstörungen mit nachfolgender Prolongation der Hospitalisierungs- und Behandlungsdauer [30, 42].

Wird in einigen Ländern, wie den USA und Großbritannien, bereits die Entlassung mit Drainage in situ praktiziert, nimmt die Liegedauer der Drainage deutschlandweit weiterhin Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer. Studien zum geeigneten Zeitpunkt der Drainageentfernung orientieren sich zum einen am geförderten Drainagevolumen und an der Komplikationsrate nach Drainagezug, zum anderen scheint aber auch hier die Höhe des initial angelegten Unterdruckes einen Einfluss auf die Drainageliegedauer zu nehmen. Ein zu hoher Druck führt nach O'Hea et al. zu einer Beeinträchtigung des Verschlusses defekter Lymphbahnen und Blutgefäße und kann konsekutiv in einer Prolongation der Drainageliegedauer münden [43]. Gleichzeitig zeigten Cintamani et al., dass sowohl die Drainageliegedauer als auch die Länge der Hospitalisierung durch die Anwendung des Halbvakuumsystems reduziert werden können [99]. Diese Ergebnisse werden durch eine 2006 von Agrawal et al. publizierte Studie gestützt [54]. Die erzielte Reduktion der Drainageliegedauer durch Anwendung von Niedrigvakuumsystemen ist vor allem vor dem Hintergrund eines mit der Länge der Liegedauer assoziierten steigenden Infektionsrisikos relevant [68]. Dennoch muss der Zeitpunkt der Drainageentfernung sorgfältig abgewogen werden, birgt nicht zuletzt auch der zu frühe Drainagezug ein erhöhtes Risiko für postoperative Serome mit rezidivierenden Punktionen und einem konsekutiv erhöhten Risiko für Wundinfektionen [69-71].

Demnach zeigten Barewell et al., dass 74 % des drainierten Volumens in den ersten 48 Stunden produziert werden [44]. Untersuchungen welche auf die Arbeitsgruppe um Kopelmann et al. zurückgehen, empfehlen, aufgrund des fehlenden Einflusses einer darüber hinaus prolongierten Drainageeinlage auf die postoperative Serombildung, die Drainageentfernung binnen 72 Stunden postoperativ, insofern die geförderte Menge drainierter Wundflüssigkeit ein Volumen von 250 ml nicht überschreitet [33]. Der überwiegende Anteil aktueller Studien scheint demnach, nach Ausschluss eines erhöhten Risikos sowohl für postoperative Serome als auch Wundkomplikationen, eine frühzeitige Drainageentfernung zu befürworten [54]. In der hier vorliegenden Studie konnten Drainagen nach durchschnittlich 5,4 Tagen (Drainagevolumen ≤ 30 ml / d) entfernt werden. Xue et al. zeigten, dass das drainageassoziierte Infektionsrisiko mit einer Prolongation der Drainageliegedauer korreliert [84]. Die in der hier vorliegenden Studie ermittelte Rate postoperativer Komplikationen steht den Behauptungen einer erhöhten Wundinfektionsrate nach Drainageanlage jedoch entgegen. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen

zeigte sich eine erhöhte Komplikationsrate nach Anwendung des Gewebeklebers, wenn auch ohne Nachweis statistischer Signifikanz ($1,1 \pm 0,7$ vs. $0,9 \pm 0,5$; $p = 0.945$). So wurden in der mittels Gewebekleber behandelten TissuGlu®-Gruppe neben einer hohen Rate rezidivierender Serome, vermehrt Hämatome, Dehiszenzen und Nekrosen dokumentiert. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Hämatomrate kann sich durch Restfeuchtigkeit im Wundsituz, etwa durch kleine Läsionen, welche die Wirksamkeit des Gewebeklebers nach Applikation einschränken und so konsekutiv in einer ungenügenden Totraumreduktion münden, ergeben. Auch Wunddehiszenzen und Wundnekrosen können Resultat einer, durch insuffiziente Totraumreduktion anhaltenden Serombildung, welche je nach Ausmaß einen dauerhaft wachsenden und stetigen Druck auf das chirurgisch versorgte Integument ausübt, sein. Dass der bewusste Verzicht auf eine Drainageanlage nach Mastektomie jedoch nicht zwangsläufig Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate nimmt, konnten Ebner et al. in einer 2013 veröffentlichten Studie zeigen [76]. Im Rahmen dieser Untersuchung erhielten von 148 Patienten 33 Studienteilnehmer nach durchgeführter Mastektomie keine Drainage. Die Arbeitsgruppe konnte für die auf der Inzidenz postoperativer Komplikationen basierenden Revisionsrate, trotz häufiger auftretender Komplikationen in der ohne Drainage behandelten Studienpopulation (9,1 % vs. 6,1 %), keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0.54$) ermitteln.

Häufig ist die in situ befindliche Drainage für viele Patienten mit Schmerzen assoziiert [30, 106]. Dies zeigt auch die in dieser Studie signifikant höhere Rate postoperativer Schmerzen in der Drainagegruppe. Nach Anwendung des chirurgischen Gewebeklebers dagegen gelang eine deutliche Schmerzreduktion ab dem dritten postoperativen Tag mit sogar statistischer Signifikanz ab Tag vier vergleichend zur Patientenpopulation in der Drainagegruppe. Differenziert betrachtet werden sollte dieses Ergebnis jedoch vor dem Hintergrund, dass die durchschnittliche stationäre Liegedauer der Patienten in der TissuGlu®-Population im Rahmen dieser Studie auf drei Tage reduziert werden konnte und eine Erfassung des postoperativen Schmerzes über diesen Zeitraum hinaus bei ca. 2/3 der Patienten dieser Studiengruppe dementsprechend nicht mehr erfolgte. Da sich im Rahmen der Studie hinsichtlich der Intensität des postoperativen Schmerzes jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen bis zum achten postoperativen Tag nachweisen ließ, muss als Ursache für eine erhöhte

Schmerzstärke in der Drainagegruppe auch die Wertung des Drainagezuges als schmerzhaftes Ereignis und eine eventuelle Einflussnahme eines aktivierten Schmerzgedächtnisses in Betracht gezogen werden. Nicht nur eine längere Rekonvaleszenz, sondern auch die Zeit bis zur Entfernung der Drainage führte im Rahmen der durchgeführten Studie dazu, dass sich Patienten der Drainagegruppe durchschnittlich drei Tage länger in stationärer Behandlung befanden. Auch die von Ohlinger et al. durchgeführte Studie belegte diesen Sachverhalt [1]. So ermittelte die Arbeitsgruppe eine statistisch signifikante Reduktion der Hospitalisierungsdauer auf 3,5 Tage nach Gewebeadhäsivanwendung vergleichend zu 5,5 Tagen nach Drainageeinlage ($3,5 \pm 1,3$ vs. $5,5 \pm 2,1$; $p < 0.001$). Auch Eichler et al. konnten in ihrer retrospektiv angelegten Studie eine signifikante Reduktion der Drainageliegedauer nach zusätzlicher Gewebekleberanwendung von $4,2 \pm 1,8$ Tagen auf $3,5 \pm 1,5$ Tage nachweisen ($p = 0.008$) [83]. Dass sich die Hospitalisierungszeit durch ein drainagefreies operatives Regime reduzieren lässt, belegten auch weitere Studien [30, 42, 85]. Demgegenüber steht jedoch die bereits erfolgreich in einigen Ländern, wie den Vereinigten Staaten oder Großbritannien, praktizierte Entlassung der Patienten mit einer in situ einliegenden Drainage. Auch hier kann eine Reduktion der Hospitalisierungsdauer erreicht und somit ein gesundheitsökonomischer Benefit erzielt werden [107]. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass die Entlassung mit einer in situ einliegenden Drainage nicht nur mit Unsicherheit und Angst der Patienten verbunden ist [108] und eine engmaschige häusliche Versorgung durch speziell ausgebildete Fachkräfte erfordert [107], sondern zudem auch mit einem erhöhten Risiko postoperativer Wundinfektionen einhergehen kann [109]. Eine steigende Inzidenz schwerwiegender, mit einer Rehospitalisierung einhergehender, revisionsbedürftiger Komplikationen ermittelte die Arbeitsgruppe um Eichler et al. für die Drainagegruppe (6,9 % vs. 0 %; $p = 0.22$) [83]. Statistische Signifikanz konnte für diesen Sachverhalt jedoch nicht ermittelt werden. Auch wenn im Rahmen der hier vorliegenden Studie diesbezüglich andere Resultate erzielt wurden, können unsere Ergebnisse einer höheren Infektionsrate nach Drainageanwendung durch Eichler et al. bestätigt werden. Studien zeigten in der Vergangenheit unlängst, dass die Anlage einer Drainage vor dem Hintergrund einer retrograden bakteriellen Besiedlung mit einer steigenden Infektionsrate assoziiert ist [74, 85]. Dass die kombinierte Anwendung aus TissuGlu® Gewebekleber und einer Drainage nicht nur eine Reduktion der Infektions- (27 % vs. 22 %) sondern auch der

Gesamtkomplikationsrate (44,6 % vs. 36,7 %), verglichen zu einer isolierten Drainageanlage, herbeiführen kann, zeigten Stollwerck et al. im Rahmen einer retrospektiven Studie zur Adhäsivanwendung im Inguinalbereich [93].

Letztlich lässt die große Heterogenität der hinsichtlich der postoperativen Komplikationsrate erzielten Resultate im Rahmen der TissuGlu®-Anwendung schlussfolgern, dass auch andere Einflussfaktoren eine Rolle in der Genese postoperativer Komplikationen zu spielen scheinen. So zeigten de Glas et al. in einer 2013 publizierten Studie, dass neben einer insuffizienten Totraumreduktion auch eine adjuvant durchgeführte Chemo- oder Hormontherapie das Risiko für postoperative Komplikationen erhöht [13]. Ebenso scheint das Alter der Patienten einen erheblichen Einfluss auf die Komplikationsrate zu nehmen. Dementsprechend sind in der von de Glas et al. untersuchten Studienpopulation Patienten mit einem Alter von über 85 Jahren signifikant häufiger von postoperativen Komplikationen betroffen als jüngere Patienten [13]. Ten Wolde et al. [110] widerlegten in einer aktuelleren Studie den Zusammenhang zwischen Patientenalter und Rate postoperativer Komplikationen, zeigten aber wie de Glas et al. [13] und auch de Blacam et al. [111] einen Zusammenhang zwischen einem hohem BMI und einem durch diesen verursachten deutlich erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen. Weiterhin konnten in Studien, mit einem vorbekannten Diabetes mellitus [13, 111], Polypharmazie [13], Nikotinabusus [13, 111] oder einer frühzeitigen Mobilisation der betroffenen Extremität [110, 112], Risikofaktoren identifiziert werden, welche auf die postoperative Komplikationsrate Einfluss nehmen.

4.2.3 Diskussion seromassoziierter Risikofaktoren

Hinsichtlich der Pathogenese postoperativer Serome besteht Uneinigkeit in der aktuellen Literatur. Angenommen wird, dass es sich bei der Genese von Seromen um einen multifaktoriellen Prozess handelt, welcher u.a. auf einer akuten Entzündungsreaktion in Folge eines chirurgischen Traumas beruht [28, 41] und aufgrund einer intraoperativen Verletzung lymphatischer Strukturen sowie der biochemischen Zusammensetzung am ehesten Lymphe zugeordnet werden kann [25, 31]. Anderen Studien zufolge handelt es sich bei der akkumulierten Flüssigkeit bei nachweisbaren Blutbestandteilen, wie Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Antikörpern oder Signalproteinen, welche im Rahmen eines akuten inflammatorischen Geschehens eine Mediatorrolle einnehmen, um ein Ultrafiltrat des

Blutes und daher primär um ein Exsudat [28-30]. Klinisch treten Serome häufig als palpable, nicht vollständig oder nur sehr langsam resorbierbare Flüssigkeitsansammlung zwischen zwei Gewebeschichten mit konsekutiver Provokation eines kutanen Dehnungszustandes in Erscheinung [25, 113]. Bei Persistenz oder ausgedehntem Befund können sie Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Kapselbildungen, Infektionen oder auch Wunddehiszenzen und infolgedessen eine Prolongation der Hospitalisierungsdauer begünstigen [25]. Dementsprechend ist eine Aufarbeitung möglicher die Seromformation beeinflussender Risikofaktoren zur potentiellen Reduktion der Seromrate und resultierender postoperativer Komplikationen, wie sie im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte, von hoher klinischer Bedeutung. Es zeigte sich, dass neben dem BMI ($p = 0.016$) auch ein vorbestehender Diabetes mellitus ($p < 0.001$), die Operationsdauer ($p = 0.044$) und der Gesundheitszustand, evaluiert anhand des ASA-Scores ($p = 0.046$), einen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Seromrate nehmen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sowohl das Alter als auch ein vorbekannter arterieller Hypertonus, medikamentöse Gerinnungshemmung, das Ausmaß des operativen Eingriffes, des Resektatgewichtes und auch der entstandenen Wundfläche die Inzidenz postoperativer Serome ungünstig beeinflussen. Einen nur marginalen Einfluss scheint ein vorbestehender Nikotinabusus auf die Seromrate auszuüben.

Den BMI als möglichen Risikofaktor eingehender betrachtend, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz postoperativer Serome und Patienten mit Präadipositas (ermittelter BMI $29,55 \pm 5,19$) identifiziert werden, während das Risiko vermehrter Seromproduktion in einer normalgewichtigen Studienpopulation (ermittelter BMI $23,77 \pm 5,25$) geringer zu sein scheint. Ein ähnliches Resultat erzielten neben Segura-Castillo JL et al. [114] in einer 2005 publizierten Studie auch Zielinski et al. [115] im Rahmen einer prospektiven Studie. Den Cut-Off identifizierte die Arbeitsgruppe hier bei einem BMI von 30. Auch Ohlinger et al. konnten im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse einen Einfluss eines erhöhten BMI auf die postoperative Seromrate nachweisen. Statistische Signifikanz konnte für diesen Sachverhalt ($p = 0.056$) jedoch nicht ermittelt werden [1]. Weiterführend arbeitete die Arbeitsgruppe um Ohlinger et al. jedoch einen negativen Einfluss erhöhten Körpergewichtes auf die Rate postoperativer Serome heraus ($p = 0.03$) [1]. Untermuert werden diese Resultate auch durch

Studien von Kumar et al. [116] und Kuroi et al. [26]. Gegenteilige Ergebnisse wurden jedoch auch hier von verschiedenen Autoren publiziert. So konnten weder Petrek et al. [71] noch Gonzalez et al. [32] einen Einfluss des Körpergewichtes auf die Serominzidenz nachweisen. Ebenso wenig gelang es einer der drei zuletzt genannten Arbeitsgruppen einen Zusammenhang zwischen dem Alter und einer steigenden Rate postoperativer Serome herauszuarbeiten. Damit bestätigen sie nicht nur die im Rahmen dieser Studie erzielten Resultate, sondern auch die durch andere Autoren veröffentlichten Forschungsergebnisse [1, 20, 37, 116, 117]. Dennoch ist ein Zusammenhang zwischen dem Alter und einer steigenden Serominzidenz, vor allem vor dem Hintergrund der von Watt-Boolsen et al. erarbeiteten Theorie der Seromgenese basierend auf einer inflammatorischen Reaktion infolge eines chirurgischen Traumas im Rahmen der postoperativen Wundheilung, denkbar [28]. Studien belegen, dass das Alter einen erheblichen Einfluss auf den mehrstufigen Wundheilungsprozess nimmt [118, 119]. So führt ein hohes Alter nicht nur zu einer Prolongation und Veränderung der zweiten sogenannten inflammatorischen Phase der Wundheilung [120], sondern wirkt sich zudem nachteilig auf die Reepithelialisierung, Kollagensynthese und Angiogenese aus [121]. Auch im Rahmen der hier vorliegenden Studie ist, bei deutlich höherer Seromrate in der älteren Studienpopulation, ein Einfluss des Alters, wenn auch ohne statistische Signifikanz ($p = 0.072$), nachvollziehbar. Die von einem Serom betroffenen Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 69,18 Jahren auf, während Patienten ohne Serom mit 63,19 Jahren durchschnittlich sechs Jahre jünger waren. Die Herausarbeitung eines hoch signifikanten Einflusses ($p = 0.001$) gelang Zielinski et al. im Rahmen einer prospektiven Mastektomie-Studie zur Identifizierung möglicher sich auf die Genese von Seromen auswirkender Risikofaktoren [115]. Mit einer Studienpopulation von insgesamt 150 Patienten konnte die Arbeitsgruppe einen Einfluss höheren Alters mit einem Cut-Off von 60 Jahren ermitteln.

Laut Guo und DiPietro nehmen auch Komorbiditäten, wie ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Nikotinabusus Einfluss auf die Wundheilung und führen konsekutiv zu einer Prolongation dieser [118]. So ist im Umkehrschluss eine Assoziation dieser patientenspezifischen Risikofaktoren mit einer erhöhten Inzidenz postoperativer Seromformation denkbar. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Resultate bestätigen diese Vermutung in Hinblick auf das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und zeigen einen hoch signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) auf die

Seromrate. Studien anderer Autoren lassen an einem sich auf die Seromgenese auswirkenden Einfluss eines Diabetes mellitus weiterhin Zweifel und können keinen kausalen Zusammenhang belegen [1, 122, 123]. Bei kritischer Betrachtung der Studie von Pan et al. fällt jedoch auf, dass die Fallzahl an Patienten mit Diabetes mellitus in dieser retrospektiven Arbeit für eine valide Aussage nicht ausreicht [123]. Von den insgesamt 102 analysierten Patienten waren ausschließlich vier (3,92 %) zusätzlich an Diabetes mellitus erkrankt. Im Rahmen der gesamten Studie entwickelten 23 Patienten ein Serom, davon allerdings nur einer aus dem Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus. Auch die von Ebener et al. erzielten Resultate sollten an dieser Stelle differenziert betrachtet werden [124]. Insgesamt untersuchte die Arbeitsgruppe Daten von 581 Patienten. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, welche sich einer primären mammachirurgischen Operation (sowohl ME als auch BET, mit und ohne Lymphknotenexstirpation) unterzogen. Von allen Patienten waren 47 (8,1 %) an Diabetes mellitus erkrankt. 281 Patienten erhielten postoperativ eine Drainage, 263 Patienten (45,3 %) zwei und 37 Patienten (6,4 %) drei Drainagen. Eine echte „Klassifikation des Seroms“ mit entsprechend statistischer Aufarbeitung einer Inzidenz liegt nicht vor. Vielmehr erfolgte die Validierung der Seromproduktion, ungeachtet der grundlegend weit verbreiteten Definition einer palpablen Flüssigkeitsansammlung mit klinischer Symptomatik [25, 26], anhand des drainierten Wundsekretes. Für eine aussagekräftige Aufarbeitung von Risikofaktoren wäre hier eine isolierte Betrachtung der Serominzidenz hilfreich gewesen. Eine in situ einliegende Drainage kann bereits isoliert eine gesteigerte Wunddrainage durch Reizung des Wundbettes und erhöhte Scherkräfte provozieren [94]. Dementsprechend ist die getroffene Aussage des nicht existenten Einflusses eines Diabetes auf die postoperative Serominzidenz für die von Ebner et al. publizierte Studie so nicht objektiv nachvollziehbar.

Ein signifikanter Einfluss eines arteriellen Hypertonus ($p = 0.099$), medikamentöser Gerinnungshemmung ($p = 0.233$) oder eines Nikotinabusus ($p = 0.529$) auf die postoperative Serominzidenz ließ sich im Rahmen der hier durchgeführten prospektiven Validierung nicht herausarbeiten. Bezugnehmend auf den Hypertonus und den Nikotinabusus zogen Ohlinger et al. den gleichen Schluss [1]. Dass sich ein florider Nikotinabusus scheinbar nicht auf die Serominzidenz auswirkt, bestätigten auch Say et al. [122]. Gegenteilig dazu konnten Sforza et al. einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Nikotinabusus und der Inzidenz

postoperativer Serome ermitteln [38]. Während im Rahmen dieser Studie 14,7 % der Raucher ein Serom entwickelten, wurde bei nur 0,8 % der Nicht-Raucher ein Serom diagnostiziert ($p < 0.05$) [38]. Die Arbeitsgruppe führt dies am ehesten auf einen mit dem Tabakkonsum negativ assoziierten Einfluss auf die Wundheilung und Angiogenese zurück.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz einer erhöhten Seromrate in Abhängigkeit eines floriden Nikotinabusus ergibt sich aus einer frühen (Schulter-Arm-) Mobilisation bei bestehendem Suchtdruck betroffener Patienten. Shamley et al. [47] zeigten den Einfluss früher Mobilisation auf die postoperative Seromrate anhand 5 verschiedener Studien [46, 112, 125-127] in einem Review. In ausnahmslos jeder dieser Studien, konnte in der Gruppe mit früher Mobilisation postoperativ eine höhere Seromrate nachgewiesen werden. Shamley et al. ermittelten hierzu konkrete Werte. Alle Studienteilnehmer der fünf Studien inbegriffen ergab die Gesamtpopulation ein Kollektiv von 444 Patienten. Von insgesamt 207 Patienten, welche mit der späten Mobilisation (5 - 12 Tage postoperativ) begannen, waren im Verlauf 56 Patienten (27 %) von einem Serom betroffenen, während von den 237 Patienten mit sofortiger postoperativer Mobilisation der Extremität der betroffenen Region 110 Patienten (46 %) ein Serom im postoperativen Verlauf entwickelten. Anhand dieser Werte, belegten Shamley et al. einen statistisch hoch signifikanten Einfluss der frühen Schulter-Arm-Mobilisation auf die postoperative Seromrate ($p = 0.0001$) [47].

Ähnlich divergent verhält sich die Studienlage zum gehäuften Auftreten von Seromen in Abhängigkeit eines arteriellen Hypertonus. Während Pan et al. [123] und auch Ohlinger et al. [1] keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Hypertonus und der postoperativen Serominzidenz herausarbeiten konnten, ermittelten Kumar et al. [116] einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0.001$) und vermuteten kausal eine verlängerte Wundsekretion aus dem Wundstisus bei gleichzeitig prolongierter Wundheilung. Gestützt wird diese Schlussfolgerung durch eine Studie von Guo et al. in welcher ein Zusammenhang zwischen prolongierter Wundheilung und existentem Hypertonus belegt wird [118]. Laut den Autoren nehmen jedoch auch weitere Risikofaktoren, wie ein florider Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Übergewicht oder die Einnahme von Medikamenten, insbesondere NSARs, Einfluss auf die Dauer der Wundheilung [118] und folglich auch auf die Seromgenese.

Die Beurteilung des körperlichen Zustandes der Patienten erfolgte im Rahmen der hier vorliegenden Studie unter Zuhilfenahme des ASA-Scores, einem unspezifischen

Klassifikationssystem welches auch die Prävalenz verschiedener Komorbiditäten berücksichtigt. Gezeigt werden konnte, dass mit einer Reduktion des physischen Allgemeinbefindens und einem damit einhergehenden Anstieg des ASA-Scores, gleichzeitig auch eine signifikante Zunahme der postoperativen Seromrate assoziiert ist (ASA Score III vs. ASA Score I, $p = 0.046$). Auch andere Studien belegen diesen Zusammenhang. Ebner et al. zeigten im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse eine deutlich gesteigerte Wundsekretion in Abhängigkeit des ASA-Scores bei Patienten mit primärer Mastektomie und Drainageanlage [124]. Tatsächlich manifestierte Serome, im Sinne einer Flüssigkeitsansammlung zwischen Gewebeschichten mit klinischer Relevanz, und deren Beeinflussung durch den physischen Zustand des Patienten untersuchte die Arbeitsgruppe jedoch nicht. Dennoch lassen sich auch fachübergreifend Zusammenhänge zwischen einer gesteigerten Serominzidenz und einem reduzierten Allgemeinbefinden nachweisen. Köckerling et al. untersuchten im Rahmen einer großen prospektiven, multizentrischen Studie Risikofaktoren, welche mit einer erhöhten postoperativen Serominzidenz assoziiert sind [128]. Hierfür erfolgte der Einschluss von insgesamt 20.004 Patienten, bei welchen aufgrund einer bestehenden Inguinalhernie eine operative Versorgung mittels TAPP (Transabdominelle präperitoneale Plastik) indiziert war. Die Arbeitsgruppe ermittelte, dass ein hoher ASA Score (III / IV) im Vergleich zu einem Score von I mit einem signifikanten Anstieg der Seromrate einhergeht ($p = 0.013$).

Die hier ermittelten Resultate zeigen, dass nicht nur patientenspezifische Risikofaktoren einen Einfluss auf die Serominzidenz ausüben, sondern auch das operative Setting, der Eingriff als solcher und das Gewicht des resezierten Präparates eine Rolle in der Seromgenese spielen. So konnte in der Datenanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Serombildung und der Dauer des operativen Eingriffs ($p = 0.044$) ermittelt werden. Den gewonnenen Daten zufolge steigt die Inzidenz postoperativer Serome mit Verkürzung der Schnitt-Naht-Zeit. Die Eingriffe der Patienten, welche postoperativ ein Serom aufwiesen, umfassten dementsprechend eine Zeitspanne von durchschnittlich 46,31 Minuten ($\pm 14,54$ Minuten), während bei Patienten ohne postoperative Seromentwicklung eine durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit von 65,00 Minuten ($\pm 38,25$ Minuten) beobachtet werden konnte. Gegenteilig dazu berichteten Pan et al. von einem 30 %ig höheren Seromrisiko mit einer Verlängerung der Schnitt-Naht-Zeit um 10 Minuten und wiesen

für diesen Zusammenhang statistische Signifikanz ($p = 0.006$) nach [123]. Ähnliche Resultate ermittelten auch Say et al. [122]. Ebner et al. konnten anhand ihrer Datenanalyse eine signifikante ($p < 0.001$) und klinisch relevante Korrelation zwischen der Inzidenz postoperativer Serome und einer Prolongation des operativen Eingriffs nachweisen und schlussfolgerten, dass eine erhöhte postoperative Seromrate maßgeblich durch den behandelnden Chirurgen zu verantworten sei [124]. Auch Srivastava et al. [129] und Purushotham et al. [96] exemplifizierten, angelehnt an ihre Untersuchungen, dass eine niedrige postoperative Seromrate Resultat optimaler chirurgischer Versorgung ist. Dementsprechend sollte an dieser Stelle diskutiert werden, wie im Rahmen der hier vorliegenden prospektiven Validierung eine derartige Diskrepanz resultierter Ergebnisse zur aktuellen Studienlage erzielt werden konnte. Dass eine Verkürzung der OP-Zeit bei gleichzeitig steigender Seromrate vor allem auf Patienten der TissuGlu®-Kohorte zurückzuführen ist, kann ausgeschlossen werden. Bei genauerer Betrachtung der studiengruppenbezogenen Analyse der Schnitt-Naht-Zeit zeigte sich, dass Operationen von Patienten der Adhäsivgruppe mit 53,7 Minuten durchschnittlich acht Minuten länger andauerten als in der Drainagegruppe (45,36 Minuten). Hierzu erneut die Inzidenz postoperativ aufgetretener Serome betrachtend fällt auf, dass 86,1 % der Patienten der Drainagegruppe initial ein Serom entwickelten, während die primäre Seromrate der Patienten, welche den Gewebekleber erhielten bei 80,0 % lag. Trotz eines nicht statistisch signifikanten Unterschiedes ($p = 0.688$), ist denkbar, dass wie bereits durch Stehbens et al. [94] publiziert, die in-situ einliegende Drainage durch erhöhte Scher- und Reibkräfte mit nachfolgend vermehrter Wundsekretion selbst die erhöhte Seromrate in dieser Studie getriggert hat, und nicht die Dauer des operativen Eingriffs als solche. Alternativ besteht zudem die Möglichkeit, dass die verhältnismäßig hohe Seromrate trotz einer vergleichsweise kurzen Schnitt-Naht-Zeit, auch unter Berücksichtigung pathophysiologischer Aspekte, am ehesten auf die im Rahmen des chirurgischen Vorgehens notwendige Präparation des Wundsitus mit Verletzung zahlreicher lymphatischer Strukturen zurückzuführen ist [26, 41, 54]. Die Wertung einer Verkürzung der OP-Dauer als isolierten Risikofaktor für die Inzidenz postoperativer Serome sollte demnach trotz in dieser Studie nachgewiesener statistischer Signifikanz kritisch hinterfragt werden. Weiterführend ergaben zahlreiche Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Serominzidenz und der Art des chirurgischen Eingriffs. So verweisen Autoren auf ein erhöhtes Risiko postoperativer

Serome nach Mastektomie vergleichend zur brusterhaltenden Therapie [24, 32, 130]. Zudem zeigt sich ein erheblicher Einfluss bei zusätzlicher Entfernung axillärer Lymphknoten mit steigender Inzidenz der Seromrate abhängig vom Ausmaß der nodulären Resektion [44, 124]. Auch im Rahmen der hier vorliegenden Studie ließ sich nach Datenanalyse, wenn auch ohne statistisch signifikanten Zusammenhang, ein tendenziell erhöhtes Seromrisiko nach zusätzlicher SLNE (Seromrate 88,9 %), vergleichend zu einer isolierten ME (Seromrate 79,6 %), nachweisen. Laut Budd et al. beruht der Zusammenhang zwischen Ausmaß des operativen Eingriffes und einer Erhöhung der Serominzidenz am ehesten auf einer Vergrößerung der Wundfläche mit gleichzeitiger Extension der Verletzung lymphatischer Strukturen und Blutgefäße aus welcher konsekutiv eine Erhöhung der Wundsekretion resultiert [131]. Dies spiegelt sich auch anhand der hier erzielten Ergebnisse wieder. Zwar konnte für den nachfolgenden Sachverhalt keine Signifikanz ($p = 0.278$) ermittelt werden, dennoch zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen Wundfläche und Serominzidenz ab. So wiesen Patienten mit postoperativen Seromen eine durchschnittliche intraoperative Wundfläche von $295,49 \text{ cm}^2 \pm 138,50 \text{ cm}^2$ auf, während sich das Ausmaß der Wunde bei Patienten ohne Serom auf eine Fläche von $229,11 \text{ cm}^2 \pm 108,33 \text{ cm}^2$ beschränkte. Ähnlich präsentierte sich der Einfluss des Resektatgewichtes. Auch hier konnte in der Serompopulation ein deutlich höheres Gewicht des entfernten Resektates nachgewiesen werden ($766,56 \text{ g} \pm 394,01 \text{ g}$ vs. $421,07 \text{ g} \pm 367,70 \text{ g}$), sodass ein Zusammenhang vermutet werden kann, aber am ehesten aufgrund der geringen Patientenzahl in der hier vorliegenden Studie ohne statistische Signifikanz bleibt ($p = 0.129$). Ungeachtet dessen deckt sich die aktuelle Literatur mit den hier erzielten Resultaten [19, 132]. Warum ist ein Einfluss sowohl der Wundfläche als auch des Resektatgewichtes dennoch denkbar? Glatte Wundflächen, kleine oder gar keine Toträume sowie ein ebenes und trockenes Wundbett begünstigen eine regelrechte und komplikationslose Wundheilung mit geringer Seromrate [26]. Komorbiditäten, das Ausmaß der Verletzung und auch das Alter dagegen beeinflussen den Wundheilungsprozess [118]. Zudem begünstigen eine große und im Rahmen von Mastektomien, aufgrund anatomischer Gegebenheiten, unebene Wundfläche mit Kapazität für die Ausbildung großflächigen Granulationsgewebes sowie eines durch die Gewebsresektion entstandenen großvolumigen Totraumes eine protrahierte Wundkonsolidierung mit zudem Raum für die Ansammlung von Exsudat und Lymphe mit konsekutiver Ausbildung von Seromen. Durch den

physiologischen Prozess der Atmung und daraus resultierender Mobilisation der Brustwand wirken zudem Scherkräfte auf den Wundstus ein, welche die Haftkraft der Hautlappen reduzieren und den ohnehin bereits protrahierten Wundheilungsverlauf weiter extendieren [68]. Diese pathophysiologischen Abläufe können jedoch reduziert oder gar unterbunden werden. In diesem Zusammenhang existieren weitere Alternativen einer effektiven Totraumreduktion. Woodworth et al. konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass die bei entsprechender Indikation durchgeführte Anlage eines Expanders nach modifiziert radikaler Mastektomie zu einer signifikanten Reduktion ($p = 0.009$) postoperativer Flüssigkeitsakkumulation führt [36]. Jain et al. führten eine prospektive Studie zur Anwendung von Fibrinkleber nach brustchirurgischen Eingriffen sowie ALND mit insgesamt 116 Patienten durch [30]. Achtundfünfzig Frauen erhielten im Rahmen des operativen Eingriffs eine Drainage, 29 Frauen wurden ausschließlich mittels Fibrinkleber behandelt. Neunundzwanzig weitere Frauen erhielten weder eine Drainage noch den Gewebekleber. Eine signifikant ($p = 0.029$) höhere Punktionsrate ermittelte die Arbeitsgruppe in der Studienpopulation, welche weder Kleber noch Drainage erhalten hatte, während sich die Punktionsrate in den anderen beiden Studiengruppen nicht signifikant ($p = 0.075$) unterschied. Gegenteilige Ergebnisse ermittelten Cipolla et al. [133]. Eine Studie von Taylor et al. belegte, dass der Verzicht einer Drainage im Rahmen von Mastektomien mit und ohne SLNE / ALND nicht zwangsläufig mit einer signifikant höheren Interventionsrate einhergeht. Die Studiengruppe schlussfolgerte den bedenkenlosen Verzicht einer Drainageanlage nach brustchirurgischen Eingriffen [74].

Eine weitere und seit geraumer Zeit angewandte sowie hinsichtlich der postoperativen Seromrate und konsekutiv notwendiger Interventionen untersuchte Methode, stellt das sogenannte „Quilting“ dar, mit dessen Hilfe die Hautlappen durch zusätzliche Nähte am Brustmuskel fixiert werden [134]. In zahlreichen Studien gelang die Herausarbeitung eines positiven Einflusses des Quiltings auf die postoperative Interventionsrate [104, 135]. Diesen nach Mastektomie untersuchend, arbeiteten van Bastelaar et al. eine signifikante ($p = 0.015$) Reduktion der Interventionsrate von durchschnittlich 4,8 Interventionen in der Drainagegruppe auf 2,4 Interventionen in der Quiltinggruppe heraus [136]. Entsprechende Daten konnten auch im Rahmen einer durch die Arbeitsgruppe um Mazouni et al. durchgeführten prospektiven Studie bestätigt werden [103]. Während in der mittels Drainage

behandelten Studienpopulation 58,5 % der behandelten Patienten im Verlauf punktiert wurden, bestand in der mittels Quilting behandelten Studienpopulation nur bei 34,1 % der Patienten die Indikation für eine Punktion ($p = 0.03$). Die hinsichtlich der Interventionsrate ermittelten Ergebnisse der Quiltinggruppe müssen jedoch gegen eine höhere Hämatomrate in dieser Studienpopulation abgewogen werden. Andere Studien weisen darauf hin, dass Quilting nicht nur mit einer höheren Inzidenz postoperativer Hämatome [137] sondern auch mit einer Prolongation der Dauer des operativen Eingriffs [27, 58] assoziiert ist und zudem das chirurgisch-ästhetische Outcome negativ beeinflussen kann [27]. Vor dem Hintergrund einer Reduktion der Interventionsrate stellt diese Alternative dennoch eine sichere und effektive Option der Totraumreduktion dar, dessen Gebrauch bei multimorbiden Patienten mit verminderter Compliance, vor allem in Bezug auf postoperative Wundkontrollen, in Betracht zu ziehen ist.

Den Einfluss intravenöser Steroidinjektionen auf die Rate interventionsbedürftiger Serome nach Mastektomie mit ALND untersuchend, konnten Khan et al. in einer prospektiv randomisierten Studie mit 65 Patienten eine Reduktion der Interventionsrate nach Steroidinjektion zeigen [51]. Während in der mittels Steroiden behandelten Studienpopulation nur 3,03 % betroffener Patienten eine Behandlung (medikamentös oder mittels Nadelaspiration) in Folge eines Seroms erhielten, bestand bei 9,37 % der nicht mittels Steroid behandelten Patienten eine Behandlungsindikation. Bei 3,12 % dieser Patienten war zudem ein operativer Eingriff indiziert, während keiner der mittels Steroid behandelten Patienten chirurgisch revidiert werden musste. Da die Studienlage zur dieser Thematik bisher wenig umfangreich ist, sollten künftig weitere Untersuchungen folgen, bevor eine definitive Aussage zur Anwendbarkeit, Effektivität und Langzeitnutzen intravenöser Steroidinjektionen zur Reduktion postoperativer Serome und konsekutiv notwendiger Interventionen zu treffen ist.

4.3 Limitationen der Studie

4.3.1 Studiendesign

Basierend auf den Entwürfen der Entwicklerfirma des Adhäsivs (Cohera Medical Inc.) erfolgte die Durchführung der Studie als monozentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie. Ziel der Studie war demnach die Nicht-Unterlegenheitsprüfung für das Gewebeadhäsiv „TissuGlu®“ hinsichtlich

postoperativer Interventionen, Anwendungssicherheit und -effektivität, verglichen zur Anwendung einer Drainage. Studienprotokoll sowie Case Report Form sind initial von Cohera Medical Inc. entworfen worden. Diese Dokumente haben vor Studienbeginn, teilweise auch in deren Verlauf, geringfügige Modifikationen durch klinische Mitgestaltung und Kontrolle sowie Freigabe entsprechend aktueller klinischer Leitlinien erfahren. Die Umsetzung aller Modifikationen erfolgte zudem in direkter Absprache und nach schriftlicher Einwilligung durch die zuständige Ethikkommission. Bezüglich des Allgemeinzustandes der Patienten war so gemäß Studienprotokoll initial nur ein Einschluss von Frauen mit einem ASA Score von ≤ 2 , d.h. mit leichten Allgemeinerkrankungen, möglich. Da die meisten Mammakarzinompatienten ein fortgeschrittenes Alter und demzufolge auch, unabhängig von der bereits schon schweren Karzinomerkrankung, gehäuft Komorbiditäten aufwiesen, fiel eine Patientenrekrutierung unter diesem Aspekt schwer, sodass eine Anpassung dieses Einschlusskriteriums mit Eskalation des ASA-Scores auf „3“ schon kurzzeitig nach Studienbeginn und Zustimmung der lokalen Ethikkommission erfolgte. Aufgrund des Nichteinschlusses von Patienten mit einem ASA-Score > 3 sind Bias (Selection Bias) durch nicht Erfassung des Einflusses höhergradig reduzierten Allgemeinzustandes, insbesondere in Hinblick auf die postoperative Seromrate, nicht auszuschließen. Weiterhin ließen sich aus dem Studienprotokoll Defizite bezüglich der sonographisch gestützten Indikationsstellung zur Serompunktion erkennen. Demzufolge wäre bei jedem klinisch relevanten und sonographisch nachweisbaren Serom eine Punktion indiziert gewesen. Um die Indikation zu spezifizieren, überflüssige Punktionen zu vermeiden aber auch eine konkretere und einheitliche Grenze für jeden an der Studie beteiligten Arzt zu definieren und Informationsbias zu reduzieren, erfolgte bereits zu Studienbeginn eine Modifikation, laut welcher eine Punktion trotz bestehender Beschwerdesymptomatik und palpabler Flüssigkeitsakkumulation nur dann indiziert war, wenn sich sonographisch ein Abstand zwischen Musculus pectoralis major und Kutis von ≥ 1 cm nachweisen ließ. Primärer Studienendpunkt war die Anzahl postoperativer Interventionen, deren Dokumentation sich aufgrund nur ungenügend ausformulierter konkreter Interventionsmaßnahmen schwierig gestaltete. So stellte laut Studienprotokoll einerseits der Vorgang der intraoperativen Drainageanlage mit nachfolgend indikationsgerechter Entfernung der Drainage genau „eine“ Intervention dar, während beispielsweise die erneute Drainageanlage (bei ungewolltem Verlust) und die im weiteren Verlauf konsekutiv notwendige Entfernung (bei

Wundsekretvolumen von ≤ 30 ml /24 h) genau „zwei“ Interventionen umfasste. Die Ausformulierungen hierzu sind im Studienprotokoll zum Teil sehr missverständlich, sodass hier zum einen zwingend eine Konkretisierung zum anderen aber auch eine Vereinheitlichung der zählenden Interventionen bezogen auf das Drainagemanagement notwendig gewesen wäre. Eine derartige Überarbeitung ist im Rahmen dieser Studie nicht erfolgt, sollte aber in Folgestudien berücksichtigt werden, um die Studienqualität aufrecht zu erhalten und Informationsbias durch einen bestehenden Interpretationsspielraum des jeweilig agierenden Arztes zu minimieren.

Im Rahmen des Randomisierungsprozesses erfuhren der Operateur und das beteiligte Studienpersonal das Resultat der Randomisierung in der Regel bis zu 24 h vor dem Eingriff. Dementsprechend besteht hier aufgrund des frühzeitigen Informationsflusses ein Potenzial für unerwünschte Selection Bias. Für Folgestudien, insbesondere multizentrische Studien, empfiehlt sich aus diesem Grund ein Randomisierungsverfahren, welches gewährleistet, dass der Operateur die Gruppenzuordnung erst unmittelbar nach Präparation des Wundsitus erfährt.

Zudem kann die Studienqualität durch die Überwachung eines externen Monitors, welcher im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen war, durch Reduktion möglicher Attrition Bias erheblich gesteigert werden.

4.3.2 Studiendurchführung

Essenzieller Bestandteil der Datenerhebung postoperativer Komplikationen mit ggf. indizierten Interventionen stellten die Follow-Up-Visiten nach Entlassung der Patienten in die Häuslichkeit dar. Gemäß Studienprotokoll waren für eine valide Studiauswertung hierfür initial mindestens vier Nachkontrollen im standortgebundenen klinischen Setting notwendig. Entsprechend hoch musste zum einen die Compliance teilnehmender Patienten zu einer regelmäßigen klinischen Vorstellung sein, zum anderen resultierte aus der abweichenden klinischen Routine aber auch ein erheblicher Mehraufwand für das medizinische Personal.

Um das Risiko für Bias so gering wie möglich zu halten, war es aus klinischer Sicht notwendig, den Anteil des aktiv an der Patientenbetreuung beteiligten ärztlichen Personals so gering wie möglich zu halten. Systematische Fehler und hieraus resultierende Verzerrungen der Studienergebnisse könnten sich bei einer Vielzahl beteiligter Ärzte zum einen postoperativ durch differierende subjektive

Einschätzungen des Patientenzustandes, sonographische Messungen oder unterschiedlich praktizierte Punctionen zum anderen aber auch intraoperativ ergeben haben. Operativ waren fünf Ärzte, davon drei Fachärzte sowie zwei Weiterbildungsassistenten - allesamt Senioroperateure, in die Studie eingebunden. Trotz grundlegend umfangreicher Expertise auf dem Gebiet der Mammachirurgie, ist bei obig genannter Konstellation ein Bias bedingter Einfluss auf das Studienoutcome durch differierende chirurgische Fähigkeiten nicht sicher auszuschließen.

Im Rahmen der postoperativen, stationären Visiten sowie des Follow-Ups unterstützten fünf weitere Ärzte das Studienteam. Häufig ergaben sich aus diesem großen, an der Studie beteiligten ärztlichen Team nicht nur qualitativ-operative Unterschiede, sondern auch intra- und postoperative Dokumentationsdefizite. Daten mussten dementsprechend in einem nachträglichen, teils mehrere Tage später stattfindendem Interview der Patienten erfasst werden, sodass seitens der Patienten hier keine valide Bewertung, beispielsweise des Schmerzzustandes von vor drei Tagen erwartet werden konnte. Aus dieser Gesamtkonstellation ergab sich ein hohes Risiko für Attrition Bias. Fehlende intraoperative Messungen des Präparategewichtes und des Wundsitus erforderten zudem eine Konsultation des nachträglich erstellten pathologischen Berichtes. Die hier gemessenen und dokumentierten Ergebnisse wichen jedoch häufig, vermutlich aufgrund von Flüssigkeitsverlust bedingten Schrumpfungsprozessen des resezierten Präparates, in Flächenmaß und Gewicht von den intraoperativ erzielten Werten ab.

Neben diesen relevanten, auf das Outcome der Studie Einfluss nehmenden klinischen Aspekten war für valide Resultate auch eine bereits obig angesprochene Compliance der teilnehmenden Patienten notwendig. Aufgrund geographischer und epidemiologischer Faktoren zeigte sich eine Umsetzung der laut Studienprotokoll notwendigen vier Nachkontrolltermine mitunter problematisch.

Viele Patienten wohnten in den umliegenden Ortschaften, wiesen ein bereits fortgeschrittenes Alter auf und hatten häufig nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten die, für die Vorstellung zur regulären Nachkontrolle, subjektiv als lang und umständlich empfundene Anreise wahrzunehmen. So zeigte sich bereits im frühen Stadium der Studie eine hohe Ausfallquote aufgrund von Nichteinhaltung der erforderlichen Nachbehandlungen oder -intervalle (Attrition Bias). Dementsprechend erfolgte im weiteren Studienverlauf eine Anpassung der notwendigen Nachbehandlungstermine im Sinne einer Reduktion von vier auf mindestens zwei

wahrzunehmende ambulante Nachkontrollen. Zudem wurde das nachbehandelnde ärztliche Personal auf drei weitere in den umgebenden Facharztpraxen tätige und in die Studie eingebundene Ärzte erweitert, um auch für weniger mobile Patienten die Möglichkeit der Nachbehandlung zu gewährleisten.

Schlussendlich sollte zur Vermeidung von Bias in kommenden Studien vor allem eine Reduktion des an der Studie beteiligten ärztlichen Personals in Betracht gezogen werden. Bezüglich einer lückenlosen und einheitlichen Dokumentation empfiehlt sich auch hier die Überprüfung durch einen externen Monitor. Hinsichtlich der im Rahmen dieser Studie beobachteten defizitären Compliance der Patienten, werden voraussichtlich auch in Folgestudien keine großen Änderungen zu erwarten sein. Möglich ist die Ausweitung des nachzubehandelnden ärztlichen Kollegiums auf umliegende Facharztpraxen. Konträr verhält sich dieser Lösungsansatz jedoch zur Reduktion beteiligter Ärzte auf ein Minimum zur Vermeidung von Bias. Eine andere Option ist die Sicherstellung von notwendigen Patiententransporten. Perspektivisch könnten sich zudem auch Potenziale im Bereich der aufstrebenden Telemedizin ergeben.

4.4 Schlussfolgerung / Ausblick

In einem abschließenden Résumé, die initial aufgestellten Hypothesen erneut aufgreifend, lässt sich die Nullhypothese bei Annahme der Alternativhypothese (siehe Unterpunkt 1.5.1.) verwerfen. Dementsprechend ist die Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers der Anwendung einer Drainage nach Mastektomie mit oder ohne Sentinel-Lymphonodektomie und anschließendem Standardwundverschluss, gemessen an der Rate postoperativer Interventionen (Nadelaspiration, Drainageentfernung, erneute Drainageanlage, Wundrevision, VAC-Verband-Anlage) und Komplikationen (Hämatom-, Serom- oder Nekrosebildung, postoperative Infektion oder Wunddehiszenz), nicht unterlegen. Teilresultate, wie eine signifikant höhere Rate postoperativer Wunddehiszenzen, eine signifikant höhere Rate der durchschnittlichen Punktionshäufigkeit sowie ein signifikant höheres Punktionsvolumen in der mittels Adhäsiv behandelten Studienpopulation, sind dieser Schlussfolgerung jedoch kritisch gegenüberzustellen. Zudem sollten mögliche, sowohl auf die weiterführende Diagnostik als auch die Genese der Patienten einflussnehmende Spätfolgen des Adhäsiv im Rahmen von weiterführenden Studien untersucht werden. Ein Fokus sollte hierbei auf der bereits im Rahmen dieser Studie

bei einigen Patienten beobachteten Granulombildung nach TissuGlu®-Applikation liegen. Das Wissen um ein Auftreten von Granulomen nach Adhäsivanwendung kann nicht nur der sonographischen Fehlinterpretation eines möglichen Tumorrezidivs vorbeugen, sondern schafft gleichzeitig eine wissenschaftliche Diskussionsgrundlage für den durch den Hersteller als rückstandslos beschriebenen Abbauprozess des chirurgischen Adhäsivs. Dementsprechend gilt es die Granulominzidenz zeitlich einzuordnen und Kriterien für deren Diagnostik herauszuarbeiten. Einen ersten Ansatz hierzu lieferte die Arbeitsgruppe um Ohlinger et al. [138]. Im Rahmen einer zu der hier vorliegenden Studie weiterführenden Beobachtungsanalyse wiesen die Autoren bei mehr als der Hälfte betroffener Patienten, auch über den vom Hersteller angegebenen zwölfmonatigen Lyseprozess hinaus, sonographische und histologisch gutartige Veränderungen in Form von Granulom- und Fremdkörperreaktionen nach [138]. Weiterhin sollte verifiziert werden, inwiefern erneut invasive Maßnahmen für Diagnostik und eine eventuell erforderliche Therapie notwendig sind. Je nach Resultat muss kritisch hinterfragt werden, ob diese mit der Granulomgenese vermeintlich assoziierten und fragwürdigen Langzeitriskien die positiven gesundheitsökonomischen Faktoren einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsdauer nach Adhäsivanwendung überwiegen. Weiterhin gilt vor allem für Frauen mit Wunsch nach Mammarekonstruktion zu untersuchen, inwiefern die Anwendung des Gewebeklebers, beispielsweise durch subkutane Narbenzüge oder Adhäsionen, Einfluss auf eine sekundäre Mammoplastik nimmt.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Studienarbeit resultierte aus der Fragestellung nach klinisch messbaren Zusammenhängen zwischen der Inzidenz postoperativer Serome und patientenspezifischen bzw. therapieabhängigen Risikofaktoren. Grundlegend verweisen, neben der aktuellen Literatur, nicht nur die Ergebnisse dieser Studie auf einen Zusammenhang zwischen patienten- und therapieabhängigen Risikofaktoren und der Inzidenz postoperativer Serome. Dennoch divergiert die Art und deren Bezug zur Serominzidenz stark. Für den BMI, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, den Allgemeinzustand gemessen am ASA-Score sowie die OP-Dauer ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zum Ausmaß der postoperativen Serombildung ermitteln, sodass die Alternativhypothese (siehe Unterpunkt 1.5.1) für diesen Sachverhalt angenommen werden muss. Bezugnehmend auf alle anderen untersuchten Faktoren, konnte jedoch, trotz tendenziell erkennbarer Beeinflussung, beispielsweise durch das Alter, kein

statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Hier ist die Alternativhypothese, zugunsten der Nullhypothese, dementsprechend zu verwerfen (siehe Unterpunkt 1.5.1).

Zusammenfassung

Einleitung

Die postoperative Serombildung ist eine der häufigsten Komplikationen (3 - 85 %) nach mammachirurgischen Eingriffen und kann durch sekundär auftretende Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, Schmerzen, oder die Notwendigkeit rezidivierender Punktionen zu einer Prolongation der Hospitalisierungsdauer und Wundkonsolidierung führen. Neben dem Standardverfahren der Totraumreduktion mittels Drainageanlage existieren zahlreiche Alternativen, wie die Anwendung von Fibrinkleber oder der Wundverschluss mittels sogenannter „Quilting sutures“. Eine weitere Möglichkeit der Totraumreduktion stellt ein auf Polyurethanbasis produzierter Gewebekleber (TissuGlu®), dessen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate sowie konsekutiv notwendige Interventionen im Rahmen dieser prospektiven, randomisiert-kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie vergleichend zur Drainageanlage untersucht wurde, dar.

Material und Methoden

In einem Gesamtstudienzeitraum von drei Jahren umfasste die finale Studienpopulation insgesamt 70 Patienten, von welchen 35 in die Gewebekleber- und 35 in die Drainagegruppe randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten eine Mastektomie (ME), indikationsgerecht erweitert um eine Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE). Im Rahmen eines sich postoperativ anschließenden 90-tägigen Follow-Ups erfolgte die Datenerhebung, welche der vergleichenden Betrachtung postoperativer Komplikationen und daraus konsekutiv resultierender Interventionen diente. Eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse aller Interventionen sollte hierbei zeigen, ob die Anwendung des Gewebeklebers eine sichere und effiziente Alternative zur Drainageanlage in der Mammachirurgie darstellt.

Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie konnte hinsichtlich postoperativer Interventionen Nicht-Unterlegenheit für die Anwendung des Gewebeklebers nachgewiesen werden. Dennoch ließen sich für die Drainagegruppe weniger postoperative Komplikationen ($0,9 \pm 0,6$ vs. $1,1 \pm 0,7$ Komplikationen; $p = 0.091$) sowie konsekutiv indizierte Interventionen ($2,7 \pm 1,2$ vs. $3,0 \pm 3,1$ Interventionen; $p = 0.408$) ermitteln. Bezogen auf die isolierte Betrachtung der postoperativen Serombildung und deren Behandlung zeigte sich, dass trotz einer geringfügig geringeren Rate primärer

Serome in der Gewebeklebergruppe (80,0 % vs. 86,1 %; $p = 0.688$), sowohl die durchschnittliche Punktionshäufigkeit pro behandelter Brust ($2,8 \pm 2,6$ vs. $1,6 \pm 1,2$; $p = 0.013$) als auch das punktierte Volumen ($394,1\text{ml} \pm 423\text{ml}$ vs. $198,6\text{ ml} \pm 291\text{ ml}$; $p = 0.021$) nach Kleberanwendung signifikant höher lag als in der Drainagegruppe. In der Gewebeklebergruppe konnte dagegen, vergleichend zur Drainagegruppe, eine postoperative Schmerzreduktion mit statistischer Signifikanz ab Tag vier ($p < 0.001$) sowie die Verkürzung der Hospitalisierungsdauer ($3,0 \pm 1,4$ vs. $5,8 \pm 2,4$ Tage; $p < 0.001$) gezeigt werden. Im Hinblick auf seromassoziierte Risikofaktoren beeinflussen der BMI, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, der Gesundheitszustand des Patienten, validiert anhand des ASA-Scores, und die Operationsdauer die Inzidenz postoperativer Serome mit statistischer Signifikanz. Ein Einfluss des Patientenalters konnte nicht signifikant belegt werden, ist unter Berücksichtigung der Pathogenese von Seromentstehung und Wundheilung jedoch nicht sicher auszuschließen.

Schlussfolgerung

Die Anwendung des polyurethanbasierten Gewebeklebers TissuGlu® nach Mastektomie mit oder ohne SLNE ist primär durch eine gegenüber der Drainageeinlage geringere Invasivität gekennzeichnet und zeigt, bei grundlegend nachgewiesener Nichtunterlegenheit, signifikante Vorteile hinsichtlich des postoperativen Schmerzzustandes und der Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes. Dennoch nehmen die nach Gewebekleberanwendung durch rezidivierende Serome hervorgerufenen hohen Interventionsraten und erhöhte Punktionsvolumina negativen Einfluss auf die patientenspezifische Rekonvaleszenz und können somit das postoperative Infektionsrisiko erhöhen. Bezüglich der Inzidenz postoperativer Serome zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI, eines vorbestehenden Diabetes mellitus, des Gesundheitszustandes gemessen anhand des ASA-Scores sowie der OP-Dauer. In Hinblick auf postoperative Komplikationen und Interventionen kann sowohl die Anwendung des Gewebeklebers als auch der Drainage jeweils vergleichend mit dem chirurgischen Wundverschluss ohne zusätzliche totaumentreuzierende Maßnahmen einen interessanten Untersuchungsschwerpunkt weiterführender Studien darstellen. Zudem sollte eine Validierung der hier gewonnen Daten, insbesondere hinsichtlich Langzeitkomplikationen nach Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers, im Rahmen weiterer prospektiver mono- und multizentrischer Studien erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. Ohlinger, R., L. Gieron, R. Rutkowski, T. Kohlmann, M. Zygmunt, and J. Unger, *The Use of TissuGl® Surgical Adhesive for Mastectomy With or Without Lymphonodectomy*. In Vivo, 2018. **32**(3): p. 625-631.
2. Unger, J., R. Rutkowski, T. Kohlmann, S. Paepke, M. Zygmunt, and R. Ohlinger, *Potential Risk Factors Influencing the Formation of Postoperative Seroma After Breast Surgery - A Prospective Study*. Anticancer Res, 2021. **41**(2): p. 859-867.
3. Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, and A. Jemal, *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
4. e.V., R.K.-I.u.d.G.d.e.K.i.D., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019: Berlin.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 18.05.202)*. 2020.
6. Keynes, G., *Conservative Treatment of Cancer of the Breast*. Br Med J, 1937. **2**(4004): p. 643-666 3.
7. Mustakallio, S., *Treatment of breast cancer by tumour extirpation and roentgen therapy instead of radical operation*. J Fac Radiol, 1954. **6**(1): p. 23-6.
8. Porritt, A., *Early Carcinoma of the Breast*. Br J Surg, 1964. **51**: p. 214-6.
9. e.V., A.G.O. *Operative Therapie des Mammakarzinoms unter Onkologischen Aspekten Guidelines Breast Version 2020.1D 2020 05.06.2020*]; Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%208_Operative%20Therapie%20des%20Mammakarzinoms%20unter%20onkologischen%20Aspekten.pdf.
10. Gerber, B., A. Krause, T. Reimer, H. Muller, I. Kuchenmeister, J. Makovitzky, G. Kundt, and K. Friese, *Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure*. Ann Surg, 2003. **238**(1): p. 120-7.
11. Gerber, B., M. Marx, M. Untch, and A. Faridi, *Breast Reconstruction Following Cancer Treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(35-36): p. 593-600.
12. Jamison, K., D.K. Wellisch, R.L. Katz, and R.O. Pasnau, *Phantom breast syndrome*. Arch Surg, 1979. **114**(1): p. 93-5.
13. de Glas, N.A., M. Kiderlen, E. Bastiaannet, A.J. de Craen, W. van de Water, C.J. van de Velde, and G.J. Liefers, *Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **138**(2): p. 561-9.
14. Aitken, D.R. and J.P. Minton, *Complications associated with mastectomy*. Surg Clin North Am, 1983. **63**(6): p. 1331-52.
15. Myers, M.B., *Wound Tension and Vascularity in the Etiology and Prevention of Skin Sloughs*. Surgery, 1964. **56**: p. 945-9.
16. Nikkanen, T.A., H. Vanharanta, and H. Helenius-Reunanen, *Swelling of the upper extremity, function and muscle strength of shoulder joint following mastectomy combined with radiotherapy*. Ann Clin Res, 1978. **10**(5): p. 273-9.

17. Nesvold, I.L., A.A. Dahl, E. Lokkevik, A. Marit Mengshoel, and S.D. Fossa, *Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy*. *Acta Oncol*, 2008. **47**(5): p. 835-42.
18. Cui, L., J. Zhang, X. Zhang, H. Chang, C. Qu, J. Zhang, and D. Zhong, *Angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in postmastectomy patients: report of 10 cases and review of literature*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015. **8**(9): p. 11108-15.
19. Chilson, T.R., F.D. Chan, R.R. Lonser, T.M. Wu, and D.R. Aitken, *Seroma prevention after modified radical mastectomy*. *Am Surg*, 1992. **58**(12): p. 750-4.
20. Loo, W.T. and L.W. Chow, *Factors predicting seroma formation after mastectomy for Chinese breast cancer patients*. *Indian J Cancer*, 2007. **44**(3): p. 99-103.
21. Coveney, E.C., P.J. O'Dwyer, J.G. Geraghty, and N.J. O'Higgins, *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.
22. Anand, R., R. Skinner, G. Dennison, and J.A. Pain, *A prospective randomised trial of two treatments for wound seroma after breast surgery*. *Eur J Surg Oncol*, 2002. **28**(6): p. 620-2.
23. Boostrom, S.Y., A.D. Throckmorton, J.C. Boughey, A.C. Holifield, S. Zakaria, T.L. Hoskin, and A.C. Degnim, *Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(1): p. 148-50.
24. Hashemi, E., A. Kaviani, M. Najafi, M. Ebrahimi, H. Hooshmand, and A. Montazeri, *Seroma formation after surgery for breast cancer*. *World J Surg Oncol*, 2004. **2**: p. 44.
25. Tadych, K. and W.L. Donegan, *Postmastectomy seromas and wound drainage*. *Surg Gynecol Obstet*, 1987. **165**(6): p. 483-7.
26. Kuroi, K., K. Shimozuma, T. Taguchi, H. Imai, H. Yamashiro, S. Ohsumi, and S. Saito, *Pathophysiology of seroma in breast cancer*. *Breast Cancer*, 2005. **12**(4): p. 288-93.
27. Paepke, S., J.U. Blohmer, R. Ohlinger, M. Warm, and M. Kiechle, *Komplikationen in der Mammachirurgie-Serome*. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 2014. **11**(01): p. 21-25.
28. Watt-Boolsen, S., V.B. Nielsen, J. Jensen, and S. Bak, *Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy*. *Dan Med Bull*, 1989. **36**(5): p. 487-9.
29. McCaul, J.A., A. Aslaam, R.J. Spooner, I. Loudon, T. Cavanagh, and A.D. Purushotham, *Aetiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer*. *Breast*, 2000. **9**(3): p. 144-8.
30. Jain, P.K., R. Sowdi, A.D. Anderson, and J. MacFie, *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.
31. Bonnema, J., D.A. Ligtenstein, T. Wiggers, and A.N. van Geel, *The composition of serous fluid after axillary dissection*. *Eur J Surg*, 1999. **165**(1): p. 9-13.
32. Gonzalez, E.A., E.C. Saltzstein, C.S. Riedner, and B.K. Nelson, *Seroma formation following breast cancer surgery*. *Breast J*, 2003. **9**(5): p. 385-8.
33. Kopelman, D., O. Klemm, H. Bahous, R. Klein, M. Krausz, and M. Hashmonai, *Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial*. *Eur J Surg*, 1999. **165**(2): p. 117-20; discussion 121-2.

34. Purushotham, A.D., S. Upponi, M.B. Klevesath, L. Bobrow, K. Millar, J.P. Myles, and S.W. Duffy, *Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4312-21.
35. Yilmaz, K.B., L. Dogan, H. Nalbant, M. Akinci, N. Karaman, C. Ozaslan, and H. Kulacoglu, *Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients*. J Breast Cancer, 2011. **14**(1): p. 58-63.
36. Woodworth, P.A., M.F. McBoyle, S.D. Helmer, and R.L. Beamer, *Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors*. Am Surg, 2000. **66**(5): p. 444-50; discussion 450-1.
37. Ebner, F., N. deGregorio, E. Vorwerk, W. Janni, A. Wockel, and D. Varga, *Should a drain be placed in early breast cancer surgery?* Breast Care (Basel), 2014. **9**(2): p. 116-22.
38. Sforza, M., R. Husein, C. Atkinson, and R. Zaccheddu, *Unraveling Factors Influencing Early Seroma Formation in Breast Augmentation Surgery*. Aesthet Surg J, 2017. **37**(3): p. 301-307.
39. Unalp, H.R. and M.A. Onal, *Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries*. Breast J, 2007. **13**(6): p. 588-92.
40. Lumachi, F., A.A. Brandes, P. Burelli, S.M. Basso, M. Iacobone, and M. Ermani, *Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(5): p. 526-30.
41. Srivastava, V., S. Basu, and V.K. Shukla, *Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades*. J Breast Cancer, 2012. **15**(4): p. 373-80.
42. Droeser, R.A., D.M. Frey, D. Oertli, D. Kopelman, M.J. Baas-Vrancken Peeters, A.E. Giuliano, K. Dalberg, R. Kallam, and A. Nordmann, *Volume-controlled vs no/short-term drainage after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: a meta-analysis*. Breast, 2009. **18**(2): p. 109-14.
43. O'Hea, B.J., M.N. Ho, and J.A. Petrek, *External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy*. Am J Surg, 1999. **177**(6): p. 450-3.
44. Barwell, J., L. Campbell, R.M. Watkins, and C. Teasdale, *How long should suction drains stay in after breast surgery with axillary dissection?* Ann R Coll Surg Engl, 1997. **79**(6): p. 435-7.
45. Moss, J.P., *Historical and current perspectives on surgical drainage*. Surg Gynecol Obstet, 1981. **152**(4): p. 517-27.
46. Dawson, I., L. Stam, J.M. Heslinga, and H.L. Kalsbeek, *Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial*. Br J Surg, 1989. **76**(3): p. 311-2.
47. Shamley, D.R., K. Barker, V. Simonite, and A. Beardshaw, *Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **90**(3): p. 263-71.
48. Gioffre Florio, M.A., F. Mezzasalma, T. Manganaro, H. Pakravanan, and A. Cogliandolo, *[The use of fibrin glue in the surgery of breast carcinoma]*. G Chir, 1993. **14**(4-5): p. 239-41.

49. O'Dwyer, P.J., N.J. O'Higgins, and A.G. James, *Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy*. Surg Gynecol Obstet, 1991. **172**(1): p. 55-6.
50. Bohm, D., A. Kubitzka, A. Lebrecht, M. Schmidt, A. Gerhold-Ay, M. Battista, K. Stewen, C. Solbach, and H. Kolbl, *Prospective randomized comparison of conventional instruments and the Harmonic Focus((R)) device in breast-conserving therapy for primary breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(2): p. 118-24.
51. Khan, M.A., *Effect Of Preoperative Intravenous Steroids On Seroma Formation After Modified Radical Mastectomy*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017. **29**(2): p. 207-210.
52. Vasileiadou, K., C. Kosmidis, G. Anthimidis, S. Miliaras, I. Kostopoulos, and E. Fahantidis, *Cyanoacrylate Adhesive Reduces Seroma Production After Modified Radical Mastectomy or Quadrantectomy With Lymph Node Dissection-A Prospective Randomized Clinical Trial*. Clin Breast Cancer, 2017. **17**(8): p. 595-600.
53. Carcoforo, P., G. Soliani, U. Maestroni, A. Donini, D. Inderbitzin, T.T. Hui, A. Lefor, I. Avital, and G. Navarra, *Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial*. J Am Coll Surg, 2003. **196**(3): p. 365-9.
54. 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.
55. van Bastelaar, J., L.L. Theunissen, M.G. Snoeijs, G.L. Beets, and Y.L. Vissers, *Flap Fixation Using Tissue Glue or Sutures Appears to Reduce Seroma Aspiration After Mastectomy for Breast Cancer*. Clin Breast Cancer, 2017.
56. Oertli, D., U. Laffer, F. Haberthuer, U. Kreuter, and F. Harder, *Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer*. Br J Surg, 1994. **81**(6): p. 856-9.
57. Leggat, P.A., D.R. Smith, and U. Kedjarune, *Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity*. ANZ J Surg, 2007. **77**(4): p. 209-13.
58. Trefoux-Bourdet, A., G. Body, A. Jacquet, T. Hebert, I. Kellal, H. Marret, and L. Ouldamer, *[Quilting suture after mastectomy in prevention of postoperative seroma: a prospective observational study]*. Gynecol Obstet Fertil, 2015. **43**(3): p. 205-12.
59. Nichter, L.S., R.F. Morgan, C.R. Dufresne, P. Lambruschi, and M.T. Edgerton, *Rapid management of persistent seromas by sclerotherapy*. Ann Plast Surg, 1983. **11**(3): p. 233-6.
60. Sitzmann, J.V., C. Dufresne, and G.D. Zuidema, *The use of sclerotherapy for treatment of postmastectomy wound seromas*. Surgery, 1983. **93**(2): p. 345-7.
61. Chen, C.Y., A.L. Hoe, and C.Y. Wong, *The effect of a pressure garment on post-surgical drainage and seroma formation in breast cancer patients*. Singapore Med J, 1998. **39**(9): p. 412-5.
62. Puttawibul, P., B. Sangthong, T. Maipang, S. Sampao, P. Uttamakul, and N. Apakupakul, *Mastectomy without drain at pectoral area: a randomized controlled trial*. J Med Assoc Thai, 2003. **86**(4): p. 325-31.
63. Britton, B.J., O.J. Gilmore, J.S. Lumley, and W.M. Castleden, *A comparison between disposable and non-disposable suction drainage units: a report of a controlled trial*. Br J Surg, 1979. **66**(4): p. 279-80.

64. 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.
65. Talbot, M.L. and C.J. Magarey, *Reduced use of drains following axillary lymphadenectomy for breast cancer*. ANZ J Surg, 2002. **72**(7): p. 488-90.
66. Whitfield, P.C. and R.M. Rainsbury, *Suction versus siphon drainage after axillary surgery for breast cancer: a prospective randomized trial*. Br J Surg, 1994. **81**(4): p. 547.
67. Morris, A.M., *A controlled trial of closed wound suction*. Br J Surg, 1973. **60**(5): p. 357-9.
68. Aitken, D.R., R. Hunsaker, and A.G. James, *Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection*. Surg Gynecol Obstet, 1984. **158**(4): p. 327-30.
69. Gupta, R., K. Pate, S. Varshney, J. Goddard, and G.T. Royle, *A comparison of 5-day and 8-day drainage following mastectomy and axillary clearance*. Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(1): p. 26-30.
70. Dalberg, K., H. Johansson, T. Signomklao, L.E. Rutqvist, L. Bergkvist, J. Frisell, G. Liljegren, T. Ambre, and K. Sandelin, *A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(6): p. 602-9.
71. Petrek, J.A., M.M. Peters, S. Nori, C. Knauer, D.W. Kinne, and A. Rogatko, *Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization*. Arch Surg, 1990. **125**(3): p. 378-82.
72. Terrell, G.S. and J.A. Singer, *Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy*. Surg Gynecol Obstet, 1992. **175**(5): p. 437-40.
73. Somers, R.G., L.K. Jablon, M.J. Kaplan, G.L. Sandler, and N.K. Rosenblatt, *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.
74. Taylor, J.C., S. Rai, F. Hoar, H. Brown, and L. Vishwanath, *Breast cancer surgery without suction drainage: the impact of adopting a 'no drains' policy on symptomatic seroma formation rates*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(4): p. 334-8.
75. Warren, H.W., C.D. Griffith, L. McLean, W.J. Angerson, B. Kaye, and M. McElroy, *Should breast biopsy cavities be drained?* Ann R Coll Surg Engl, 1994. **76**(1): p. 39-41.
76. Ebner, F.K., T.W. Friedl, N. Degregorio, A. Reich, W. Janni, and A. Rempfen, *Does Non-Placement of a Drain in Breast Surgery Increase the Rate of Complications and Revisions?* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. **73**(11): p. 1128-1134.
77. Gilbert, T.W., S.F. Badylak, E.J. Beckman, D.M. Clower, and J.P. Rubin, *Prevention of seroma formation with TissuGlu® surgical adhesive in a canine abdominoplasty model: long term clinical and histologic studies*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. **66**(3): p. 414-22.
78. Gilbert, T.W., S.F. Badylak, J. Gusenoff, E.J. Beckman, D.M. Clower, P. Daly, and J.P. Rubin, *Lysine-derived urethane surgical adhesive prevents seroma formation in a canine abdominoplasty model*. Plast Reconstr Surg, 2008. **122**(1): p. 95-102.
79. Walgenbach, K.J., H. Bannasch, S. Kalthoff, and J.P. Rubin, *Randomized, prospective study of TissuGlu® surgical adhesive in the management of*

- wound drainage following abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 2012. **36**(3): p. 491-6.
80. Hunstad, J.P., J. Michaels, A.J. Burns, S. Slezak, W.G. Stevens, D.M. Clower, and J.P. Rubin, *A Prospective, Randomized, Multicenter Trial Assessing a Novel Lysine-Derived Urethane Adhesive in a Large Flap Surgical Procedure without Drains*. *Aesthetic Plast Surg*, 2015. **39**(4): p. 616-24.
 81. Eichler, C., F. Dahdouh, P. Fischer, and M. Warm, *No-drain mastectomy - Preventing seroma using TissuGlu®: A small case series*. *Ann Med Surg (Lond)*, 2014. **3**(3): p. 82-4.
 82. Eichler, C., F. Dahdouh, A. Sauerwald, and M. Warm, *Seroma suppression using TissuGlu® in a high-risk patient post-mastectomy: a case report*. *J Med Case Rep*, 2013. **7**: p. 138.
 83. Eichler, C., P. Fischer, A. Sauerwald, F. Dahdouh, and M. Warm, *Flap adhesion and effect on postoperative complication rates using Tissuglu® in mastectomy patients*. *Breast Cancer*, 2016. **23**(3): p. 486-90.
 84. Xue, D.Q., C. Qian, L. Yang, and X.F. Wang, *Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Surg Oncol*, 2012. **38**(5): p. 375-81.
 85. He, X.D., Z.H. Guo, J.H. Tian, K.H. Yang, and X.D. Xie, *Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials*. *Med Oncol*, 2011. **28 Suppl 1**: p. S22-30.
 86. Hintze, J., *PASS Sample Size Software*. 2014.
 87. Auchincloss, H., *Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast*. *Ann Surg*, 1963. **158**: p. 37-46.
 88. Murray, J.D., E.T. Elwood, G.E. Jones, R. Barrick, and J. Feng, *Decreasing expander breast infection: A new drain care protocol*. *Can J Plast Surg*, 2009. **17**(1): p. 17-21.
 89. Rey, J.E., S.M. Gardner, and R.D. Cushing, *Determinants of surgical site infection after breast biopsy*. *Am J Infect Control*, 2005. **33**(2): p. 126-9.
 90. Vilar-Compte, D., B. Jacquemin, C. Robles-Vidal, and P. Volkow, *Surgical site infections in breast surgery: case-control study*. *World J Surg*, 2004. **28**(3): p. 242-6.
 91. Young, P.Y. and R.G. Khadaroo, *Surgical site infections*. *Surg Clin North Am*, 2014. **94**(6): p. 1245-64.
 92. Bertin, M.L., J. Crowe, and S.M. Gordon, *Determinants of surgical site infection after breast surgery*. *Am J Infect Control*, 1998. **26**(1): p. 61-5.
 93. Stollwerck, P.L., D. Schlarb, N. Munstermann, S. Stenske, C. Kruess, G. Brodner, B.D. Krapohl, and A.F. Krause-Bergmann, *Reducing morbidity with surgical adhesives following inguinal lymph node dissections for the treatment of malignant skin tumors*. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 2016. **5**: p. Doc05.
 94. Stehbens, W.E., *Postmastectomy serous drainage and seroma: probable pathogenesis and prevention*. *ANZ J Surg*, 2003. **73**(11): p. 877-80.
 95. Baker, E. and J. Piper, *Drainless mastectomy: Is it safe and effective?* *Surgeon*, 2017. **15**(5): p. 267-271.
 96. Purushotham, A.D., E. McLatchie, D. Young, W.D. George, S. Stallard, J. Doughty, D.C. Brown, C. Farish, A. Walker, K. Millar, and G. Murray, *Randomized clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer*. *Br J Surg*, 2002. **89**(3): p. 286-92.
 97. Pogson, C.J., A. Adwani, and S.R. Ebbs, *Seroma following breast cancer surgery*. *Eur J Surg Oncol*, 2003. **29**(9): p. 711-7.

98. Bonnema, J., A.N. van Geel, D.A. Ligtenstein, P.I. Schmitz, and T. Wiggers, *A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer*. *Am J Surg*, 1997. **173**(2): p. 76-9.
99. Chintamani, V. Singhal, J. Singh, A. Bansal, and S. Saxena, *Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomized clinical trial*[ISRCTN24484328]. *BMC Cancer*, 2005. **5**: p. 5-11.
100. van Heurn, L.W. and P.R. Brink, *Prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary lymphadenectomy*. *Br J Surg*, 1995. **82**(7): p. 931-2.
101. Petrek, J.A., M.M. Peters, C. Cirrincione, and H.T. Thaler, *A prospective randomized trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadenectomy*. *Surg Gynecol Obstet*, 1992. **175**(5): p. 405-9.
102. Abdelkader, A.A., *Closure of dead space after modified radical mastectomy: Does it reduce the incidence of seroma?* *Arch Clin Exp Surg.*, 2018. **7**: p. 116-124.
103. Mazouni, C., C. Mesnard, A.S. Cloutier, M.I. Amabile, E. Bentivegna, J.R. Garbay, B. Sarfati, N. Leymarie, F. Kolb, and F. Rimareix, *Quilting Sutures Reduces Seroma in Mastectomy*. *Clin Breast Cancer*, 2015. **15**(4): p. 289-93.
104. ten Wolde, B., F.J. van den Wildenberg, M.E. Keemers-Gels, F. Polat, and L.J. Strobbe, *Quilting prevents seroma formation following breast cancer surgery: closing the dead space by quilting prevents seroma following axillary lymph node dissection and mastectomy*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(3): p. 802-7.
105. Giuliano, A.E., K.K. Hunt, K.V. Ballman, P.D. Beitsch, P.W. Whitworth, P.W. Blumencranz, A.M. Leitch, S. Saha, L.M. McCall, and M. Morrow, *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2011. **305**(6): p. 569-75.
106. Zavotsky, J., R.C. Jones, M.B. Brennan, and A.E. Giuliano, *Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast-conserving therapy*. *Ann Surg Oncol*, 1998. **5**(3): p. 227-31.
107. Wells, M., A. Harrow, P. Donnan, P. Davey, S. Devereux, G. Little, E. McKenna, R. Wood, R. Chen, and A. Thompson, *Patient, carer and health service outcomes of nurse-led early discharge after breast cancer surgery: a randomised controlled trial*. *Br J Cancer*, 2004. **91**(4): p. 651-8.
108. Chadha, N.K., S. Cumming, R. O'Connor, and M. Burke, *Is discharge home with drains after breast surgery producing satisfactory outcomes?* *Ann R Coll Surg Engl*, 2004. **86**(5): p. 353-7.
109. Felipe, W.A., G.L. Werneck, and G. Santoro-Lopes, *Surgical site infection among women discharged with a drain in situ after breast cancer surgery*. *World J Surg*, 2007. **31**(12): p. 2293-9; discussion 2300-1.
110. ten Wolde, B., M. Kuiper, J.H.W. de Wilt, and L.J.A. Strobbe, *Postoperative Complications After Breast Cancer Surgery are Not Related to Age*. *Annals of Surgical Oncology*, 2017: p. 1-7.
111. de Blacam, C., A.A. Ogunleye, A.O. Momoh, S. Colakoglu, A.M. Tobias, R. Sharma, M.J. Houlihan, and B.T. Lee, *High body mass index and smoking predict morbidity in breast cancer surgery: a multivariate analysis of 26,988 patients from the national surgical quality improvement program database*. *Ann Surg*, 2012. **255**(3): p. 551-5.

112. Lotze, M.T., M.A. Duncan, L.H. Gerber, E.A. Woltering, and S.A. Rosenberg, *Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection: a randomized prospective study*. Ann Surg, 1981. **193**(3): p. 288-95.
113. Morales-Conde, S., *A new classification for seroma after laparoscopic ventral hernia repair*. Hernia, 2012. **16**(3): p. 261-7.
114. Segura-Castillo, J.L., O. Estrada-Rivera, J.M. Castro-Cervantes, A.O. Cortes-Flores, G.A. Velazquez-Ramirez, and A. Gonzalez-Ojeda, [*Reduction of lymphatic drainage posterior to modified radical mastectomy with the application of fibrin glue*]. Cir Cir, 2005. **73**(5): p. 345-50.
115. Zielinski, J., R. Jaworski, N. Irga, J.W. Kruszewski, and J. Jaskiewicz, *Analysis of selected factors influencing seroma formation in breast cancer patients undergoing mastectomy*. Arch Med Sci, 2013. **9**(1): p. 86-92.
116. Kumar, S., B. Lal, and M.C. Misra, *Post-mastectomy seroma: a new look into the aetiology of an old problem*. J R Coll Surg Edinb, 1995. **40**(5): p. 292-4.
117. Burak, W.E., Jr., P.S. Goodman, D.C. Young, and W.B. Farrar, *Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin*. J Surg Oncol, 1997. **64**(1): p. 27-31.
118. Guo, S. and L.A. DiPietro, *Factors affecting wound healing*. J Dent Res, 2010. **89**(3): p. 219-29.
119. Gosain, A. and L.A. DiPietro, *Aging and wound healing*. World J Surg, 2004. **28**(3): p. 321-6.
120. Swift, M.E., A.L. Burns, K.L. Gray, and L.A. DiPietro, *Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(5): p. 1027-35.
121. Swift, M.E., H.K. Kleinman, and L.A. DiPietro, *Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice*. Lab Invest, 1999. **79**(12): p. 1479-87.
122. Say, C.C. and W. Donegan, *A biostatistical evaluation of complications from mastectomy*. Surg Gynecol Obstet, 1974. **138**(3): p. 370-6.
123. Pan, X.F., J.L. Huan, and X.J. Qin, *Potential risk factors for the development of seroma following mastectomy with axillary dissection*. Mol Clin Oncol, 2015. **3**(1): p. 222-226.
124. Ebner, F., T.W.P. Friedl, A. de Gregorio, K. Lato, I. Bekes, W. Janni, and N. de Gregorio, *Seroma in breast surgery: all the surgeons fault?* Arch Gynecol Obstet, 2018. **298**(5): p. 951-959.
125. Knight, C.D., Jr., F.D. Griffen, and C.D. Knight, Sr., *Prevention of seromas in mastectomy wounds. The effect of shoulder immobilization*. Arch Surg, 1995. **130**(1): p. 99-101.
126. Abe, M., T. Iwase, T. Takeuchi, H. Murai, and S. Miura, *A randomized controlled trial on the prevention of seroma after partial or total mastectomy and axillary lymph node dissection*. Breast Cancer, 1998. **5**(1): p. 67-69.
127. Schultz, I., M. Barholm, and S. Gröndal, *Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: A prospective randomized study*. Annals of Surgical Oncology, 1997. **4**(4): p. 293-297.
128. Kockerling, F., R. Bittner, D. Adolf, R. Fortelny, H. Niebuhr, F. Mayer, and C. Schug-Pass, *Seroma following transabdominal preperitoneal patch plasty (TAPP): incidence, risk factors, and preventive measures*. Surg Endosc, 2018. **32**(5): p. 2222-2231.
129. Paswan, S.S., K. Kataria, R. Parshad, A. Srivastava, V. Seenu, and B. Mishra, *Feasibility of fast track discharge in breast cancer patients undergoing definitive surgery and impact on quality of life: a prospective study from tertiary care center in India*. J Surg Oncol, 2015. **111**(3): p. 265-9.

130. Troost, M.S., C.J. Kempees, and M.A. de Roos, *Breast cancer surgery without drains: no influence on seroma formation*. *Int J Surg*, 2015. **13**: p. 170-4.
131. Budd, D.C., R.C. Cochran, D.L. Sturtz, and W.J. Fouty, Jr., *Surgical morbidity after mastectomy operations*. *Am J Surg*, 1978. **135**(2): p. 218-20.
132. Antonio, M., T. Pietra, L. Domenico, D. Massimo, R. Ignazio, N. Antonio, and C. Luigi, *Does LigaSure reduce fluid drainage in axillary dissection? A randomized prospective clinical trial*. *Ecancermedicalsecience*, 2007. **1**: p. 61.
133. Cipolla, C., S. Fricano, S. Vieni, G. Graceffa, G. Licari, A. Torcivia, and M.A. Latteri, *Does the use of fibrin glue prevent seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer? A prospective randomized trial in 159 patients*. *J Surg Oncol*, 2010. **101**(7): p. 600-3.
134. Ouldamer, L., J. Bonastre, S. Brunet-Houdard, G. Body, B. Giraudeau, and A. Caille, *Dead space closure with quilting suture versus conventional closure with drainage for the prevention of seroma after mastectomy for breast cancer (QUISERMAS): protocol for a multicentre randomised controlled trial*. *BMJ Open*, 2016. **6**(4): p. e009903.
135. Kuroi, K., K. Shimozuma, T. Taguchi, H. Imai, H. Yamashiro, S. Ohsumi, and S. Saito, *Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery*. *Breast Cancer*, 2006. **13**(3): p. 260-5.
136. van Bastelaar, J., A. Beckers, M. Snoeijs, G. Beets, and Y. Vissers, *Flap fixation reduces seroma in patients undergoing mastectomy: a significant implication for clinical practice*. *World J Surg Oncol*, 2016. **14**: p. 66.
137. Khater, A., W. Elnahas, S. Roshdy, O. Farouk, A. Senbel, A. Fathi, E. Hamed, M. Abdelkhalek, and H. Ghazy, *Evaluation of the Quilting Technique for Reduction of Postmastectomy Seroma: A Randomized Controlled Study*. *Int J Breast Cancer*, 2015. **2015**: p. 287398.
138. Lenz, F., Z. Alwafai, C. Flieger, J. Unger, M. Zygmunt, and R. Ohlinger, *Sonographische Verlaufskontrolle nach intraoperativer Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers bei Mastektomie versus Drainage—eine Beobachtungsstudie*. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 2019. **40**(S 01): p. PS-DO-5-11.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a-h: (a) Applikator der Firma Cohera Medical Inc., Pittsburgh, PA. (b) Sicht auf den Musculus pectoralis major nach Entfernung von Brustdrüse und Faszie sowie nach Blutstillung. (c) Entlang der Inzisionslinie angelegte Traktionsnähte zur Positionierung der Hautlappen. (d) Gewebekleberanwendung unter Einsatz des Applikators. (e) Applikation von kranio-medial nach kaudo-lateral. (f) Manuelle Kompression von außen auf das Wundareal für eine optimale Adaption des Hautlappens an den darunter liegenden Muskel. (g) Subkutaner Wundverschluss unter permanenter externer Kompression. (h) Situs nach Gewebekleberapplikation und Wundverschluss. 16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammensetzung des Patientenkollektivs, w = weibliche Studienteilnehmer; m = männliche Studienteilnehmer.....	23
Tabelle 2:	Mittelwert sowie Standardabweichung (σ) der Altersverteilung in Jahren (y) beider Studiengruppen mit jeweils n = 35 Patienten.....	23
Tabelle 3:	Mittelwert sowie Standardabweichung (σ) des BMI beider Studiengruppen mit jeweils n = 35 Patienten.....	24
Tabelle 4:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne arteriellen Hypertonus bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	24
Tabelle 5:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	25
Tabelle 6:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne gerinnungshemmende Medikation bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	25
Tabelle 7:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) von Patienten mit und ohne Nikotinabusus bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	26
Tabelle 8:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) des ASA-Scores 1-3 bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	26
Tabelle 9:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter operativer Eingriffe bezogen auf die	

	Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	27
Tabelle 10:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter Radiotherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	28
Tabelle 11:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter Chemotherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	28
Tabelle 12:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss abgeschlossener oder noch laufender antihormoneller Therapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	28
Tabelle 13:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung (absolut sowie prozentual) vor Studieneinschluss durchgeführter sowie noch laufender Antikörpertherapie bezogen auf die Gesamtpopulation von n = 70 sowie die jeweilige Studiengruppe von n = 35 Patienten.....	29
Tabelle 14:	Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Schnitt-Naht-Zeit in Minuten (min) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	29
Tabelle 15:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung der operativen Eingriffe (Mastektomie sowie Mastektomie mit Sentinel-Lymphonodektomie) sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	30
Tabelle 16:	Kreuztabelle zur Seitenverteilung des operativen Eingriffs sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	30

Tabelle 17: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Wundflächen in Quadratzentimetern (cm ²) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	31
Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung (σ) des Resektatgewichtes in Gramm (g) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	31
Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Interventionen beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	32
Tabelle 20: Anzahl (n), Häufigkeit und prozentualer Anteil (%) der Interventionen bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.....	33
Tabelle 21: Kreuztabelle zur primären Punktionsindikation sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	33
Tabelle 22: Mittelwert und Standardabweichung (σ) für alle Serompunktionen beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	34
Tabelle 23: Anzahl (n), Häufigkeit und prozentualer Anteil (%) der Serompunktionen bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.....	34
Tabelle 24: Statistische Auswertung der Interventionen im Kollektivvergleich.	35
Tabelle 25: Anzahl der Interventionen (n) pro Brust im Kollektivvergleich.....	36
Tabelle 26: Äquivalenztestung mittels Hodges-Lehmann-Schätzer.....	36
Tabelle 27: Mittelwert und Standardabweichung (σ) für alle geringfügigen postoperativ aufgetretenen Komplikationen beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	37

Tabelle 28:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller postoperativen Komplikationen sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	38
Tabelle 29:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Hämatome sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	38
Tabelle 30:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Serome sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	39
Tabelle 31:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Wundnekrosen sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	39
Tabelle 32:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller Wunddehiszenzen sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	40
Tabelle 33:	Mittelwert und Standardabweichung (σ) aller schwerwiegenden Komplikationen beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	40
Tabelle 34:	Kreuztabelle zur Häufigkeitsverteilung aller schwerwiegenden Komplikationen sowohl für das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten als auch für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	41
Tabelle 35:	Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Punktionsvolumina in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	42

Tabelle 36: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Drainagevolumina in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	42
Tabelle 37: Mittelwert und Standardabweichung (σ) des Kumulativvolumen in Milliliter (ml) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	43
Tabelle 38: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Drainageliegedauer in Tagen (d) beider Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	43
Tabelle 39: Drainageliegedauer in Tagen (d), deren absolute Häufigkeit sowie prozentualer Anteil (%) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.	44
Tabelle 40: Mittelwert und Standardabweichung (σ) der Hospitalisierungsdauer in Tagen (d) beider Studiengruppen mit jeweils n = 35 Studienteilnehmern im Kollektivvergleich.	45
Tabelle 41: Hospitalisierungsdauer in Tagen (d), deren absolute Häufigkeit sowie prozentualer Anteil (%) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.....	45
Tabelle 42: Mittelwert, Standardabweichung (σ) sowie Signifikanzniveau (p) der Schmerzintensität nach visueller Analogskala (VAS) an den postoperativen Tagen 1 bis 14 bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten sowie für beide Studiengruppen mit n = 36 Brüsten (Drainage) und n = 40 Brüsten (TissuGlu®) im Kollektivvergleich.....	46
Tabelle 43: Abhängigkeit der Serominzidenz vom Durchschnittsalter in Jahren (y) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.	47
Tabelle 44: Serominzidenz in Abhängigkeit des BMI bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.....	47
Tabelle 45: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.	48

Tabelle 46:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.....	48
Tabelle 47:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines Nikotinabusus bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.....	49
Tabelle 48:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.....	49
Tabelle 49:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.....	50
Tabelle 50:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden Diabetes mellitus bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.....	50
Tabelle 51:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.....	51
Tabelle 52:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.....	51
Tabelle 53:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit eines vorbestehenden arteriellen Hypertonus bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.....	52
Tabelle 54:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.....	52
Tabelle 55:	Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.....	53

Tabelle 56: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit einer vorbestehenden gerinnungshemmenden Therapie bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.....	53
Tabelle 57: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 70 Patienten.	54
Tabelle 58: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf die Drainagegruppe mit n = 35 Patienten.....	54
Tabelle 59: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit des ASA-Scores bezogen auf die TissuGlu®Gruppe mit n = 35 Patienten.....	55
Tabelle 60: Serominzidenz in Abhängigkeit von der Schnitt-Naht-Zeit in Minuten (min) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten. .	55
Tabelle 61: Kreuztabelle zur Serominzidenz in Abhängigkeit von einer Mastektomie mit oder ohne SLNE bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.	56
Tabelle 62: Serominzidenz in Abhängigkeit vom Resektatgewicht in Gramm (g) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.....	56
Tabelle 63: Serominzidenz in Abhängigkeit der Wundfläche in Quadratzentimeter (cm ²) bezogen auf das Gesamtkollektiv von n = 76 Brüsten.	57

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Hamburg, den 24.11.2020

Julia Unger

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen

- **Unger, J.**, L. Gieron, R. Rutkowski, T. Kohlmann, M. Zygmunt, and R. Ohlinger. *Mastektomie mit Drainage vs. Mastektomie mit TissuGlu®-Gewebekleber - eine retrospektive Studie*. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 2017. **14**(02): p. A141.
- **Unger, J.**, R. Rutkowski, T. Kohlmann, M. Zygmunt, and R. Ohlinger. *Mastektomie mit Drainage vs. Mastektomie mit TissuGlu®-Gewebekleber -eine prospektiv-randomisiert-kontrollierte Studie*. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 2017. **14**(02): p. A142.
- Ohlinger, R., L. Gieron, R. Rutkowski, T. Kohlmann, M. Zygmunt, and **J. Unger**. *The Use of TissuGlu® Surgical Adhesive for Mastectomy With or Without Lymphonodectomy*. *In Vivo*, 2018. **32**(3): p. 625-631.
- Lenz, F., Z. Alwafai, C. Flieger, **J. Unger**, M. Zygmunt, and R. Ohlinger. *Sonographische Verlaufskontrolle nach intraoperativer Anwendung des TissuGlu®-Gewebeklebers bei Mastektomie versus Drainage - eine Beobachtungsstudie*. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 2019. **40**(S 01): p. PS-DO-5-11.
- Ohlinger, R., R. Rutkowski, T. Kohlmann, S. Paepke, Z. Alwafai, C. Flieger, S. Möller, F. Lenz, M. Zygmunt, and **J. Unger**. *Impact of the Lysine-urethane Adhesive TissuGlu® on Postoperative Complications and Interventions After Drain-free Mastectomy*. *Anticancer Res*, 2020. **40**(5): p. 2801-2812.
- **Unger, J.**, R. Rutkowski, T. Kohlmann, M. Zygmunt, and R. Ohlinger. *Potential Risk Factors Influencing the Formation of Postoperative Seroma After Breast Surgery - A Prospective Study*. *Anticancer Res*, 2021. **41**: p. 859-867.

Kongressbeteiligung

- **Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 29.06 - 01.07.2017:**
 - Posterpräsentation: **Julia Unger**, Leonie Gieron, Rico Rutkowski, Thomas Kohlmann, Marek Zygmunt, Ralf Ohlinger. *Mastektomie mit Drainage vs. Mastektomie mit TissuGlu®-Gewebekleber - eine retrospektive Studie.*
 - Posterpräsentation: **Julia Unger**, Leonie Gieron, Rico Rutkowski, Thomas Kohlmann, Marek Zygmunt, Ralf Ohlinger. *Mastektomie mit Drainage vs. Mastektomie mit TissuGlu®-Gewebekleber - eine prospektive Studie.*
 - Vortrag (Kooperation mit TU München): Paepke, S. **J. Unger**, V. Sauter, Ch. Eichler, M. Warm, R. Ohlinger, M. Kiechle. *Verwendung des resorbierbaren, Lysin-Urethan-basierten Gewebeklebers (TissuGlu®) bei Mastektomiepatientinnen.*

Danksagung

Für die Möglichkeit in einer medizinischen Fachrichtung zu promovieren, welche mein Interesse über die vergangenen Jahre mehr und mehr geweckt hat, danke ich Prof. Dr. med. M.T. Zygmunt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Greifswald. Weiterhin danke ich für die Bereitstellung der Thematik sowie die langjährige Betreuung Herrn Prof. Dr. med. R. Ohlinger, welcher mich trotz Höhen und Tiefen in der Fertigstellung dieser Arbeit begleitet hat.

Ein großer Dank gebührt zudem den Schwestern des Brustzentrums der Universitätsmedizin Greifswald. Eure organisatorische Hilfe war unerlässlich sowohl für die Rekrutierung von Patienten als auch deren Nachbetreuung. Ebenso wichtig und in jeder Hinsicht essentieller Bestandteil dieser Studie war die Arbeit mit und an den Patienten. Große Unterstützung erhielt ich in diesem Bereich durch das gesamte Ärzteteam des Brustzentrums. Hierfür möchte ich allen meinen ehrlichen Dank aussprechen. Große Hilfe und Unterstützung erfuhr ich von Susanne Bernstein. Vielen Dank für offene Ohren und ehrliche Worte wenn es einmal nötig war.

Diese Studie wäre nie zustande gekommen, wenn sich nicht so viele Frauen und auch einige wenige Männer für die Studienteilnahme bereit erklärt hätten. Deshalb danke ich allen Patienten, welche ihre kostbare Zeit mit mir geteilt und das Zustandekommen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Auch der Firma Cohera Medical Inc., insbesondere Mart Pearson und Arno Wagner, möchte ich an dieser Stelle zum einen für die, für diese Studie notwendige Bereitstellung des Wundklebers und zum anderen für eine über Jahre bestehende Unterstützung hinsichtlich Literaturrecherche, Kongressteilnahmen sowie Schulungen zur korrekten TissuGlu®-Anwendung danken.

Ein sehr großes Dankeschön möchte ich an Herr Prof. Dr. phil. Thomas Kohlmann richten. Mit seiner ruhigen und doch sehr gefassten Art hat er mir Verständnis und Sicherheit auf dem Gebiet der Statistik vermitteln können. Ohne Ihre fortwährende Unterstützung und akribische Datenauswertung hätte ich diese Arbeit niemals in dem von mir angestrebten Umfang fertigstellen können. Ich danke Ihnen sehr.

Für all die Jahre in denen ihr mich auf jede erdenkliche Art und Weise unterstützt habt, danke ich meinen Vätern Steven und Hans-Jürgen und auch seiner Frau Grit sehr. Ich bin aufrichtig dankbar eine Familie wie diese zu haben.

Gewidmet ist diese Arbeit nicht nur meiner kleinen eigenen Familie sondern auch meiner Mama Christine. Ich vermisse dich und ich bedauere sehr, dass ich so viele bedeutende Momente meines Lebens nicht mehr mit dir teilen kann. Du warst mein Fels in der Brandung und eine großartige Mutter.

Zuletzt danke ich meiner kleinen Tochter Mathilda und meinem Mann Rico. Dir kleine Mathilda danke ich dafür, dass du mir trotz deines aufgeweckten und rastlosen Gemüts die eine oder andere Schreibstunde zur Verfügung gestellt hast. Rico, dein unermüdlicher Ehrgeiz und dein Streben nach „Mehr“ haben auch in mir die Motivation hervorgehoben, die es für die Fertigstellung dieser Arbeit benötigte. Du bist eine große Inspiration für mich, du treibst mich an und bist meine starke Schulter in Zeiten der Resignation. Ihr seid mein „Kleines großes Glück“.