

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Humane azelluläre dermale Matrix Epiflex® in der Implantat-
basierten Brustrekonstruktion – Ergebnisse einer multizentrischen,
prospektiven Beobachtungsstudie

*Human acellular dermal matrix Epiflex® in implant-based breast reconstruction - results
of a multicenter, prospective, observational study*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Beier

aus Gifhorn

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1 Einleitung	9
2 Zielsetzung	14
3 Methoden.....	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Studienpopulation.....	15
3.3 Geplante Patientenzahl	15
3.4 Operation und Material	15
3.5 Datenerhebung und Monitoring	16
3.5.1 Vor der Operation.....	17
3.5.2 Operation.....	17
3.5.3 Nachbeobachtung	17
3.6 Statistische Analyse.....	18
4 Ergebnisse	20
4.1 Studienpopulation.....	20
4.2 Nachbeobachtung	20
4.3 Patientencharakteristika	20
4.4 Operation.....	22
4.5 Postoperative Komplikationen	23
4.5.1 Prädiktionsfaktoren für postoperative Komplikationen	25
4.6 Patientenzufriedenheit	27

4.6.1	Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit	28
4.7	Operateurzufriedenheit	29
4.8	Ästhetische Beurteilung	30
4.9	Lebensqualität	31
5	Diskussion	32
6	Schlussfolgerung	38
7	Literaturverzeichnis	40
	Eidesstattliche Versicherung	45
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	46
	Ausgewählte Publikationen	47
	Curriculum Vitae	76
	Komplette Publikationsliste	77
	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

ADM	Azelluläre dermale Matrix
BMI	Body Mass Index
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DZIG	Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz
EORTC	engl. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
KI	Konfidenzintervall
MAK	Mamillen-Areolen-Komplex
OR	engl. <i>Odds Ratio</i>
RR	engl. <i>Risk Ratio</i> , relatives Risiko
SD	engl. <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zeitpunkte der Studienvisiten.....	17
Tabelle 2 Charakteristika der teilnehmenden Patientinnen (modifiziert nach [21])	22
Tabelle 3 Details der Operation (modifiziert nach [21]).....	23
Tabelle 4 Postoperative Komplikationen pro operierte Brust (modifiziert nach [21])	25
Tabelle 5 Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse zur Untersuchung der Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen (modifiziert nach [21])	26
Tabelle 6 Stichprobengröße zur Beurteilung der Patientenzufriedenheit über den Studienverlauf	27
Tabelle 7 Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse zur Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit (modifiziert nach [22]).....	29
Tabelle 8 Stichprobengröße zur Beurteilung der Operateurzufriedenheit über den Studienverlauf	30
Tabelle 9 Verfügbarkeit von Photographien zur ästhetischen Beurteilung der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf	31
Tabelle 10 Durchschnittliche Beurteilung der Lebensqualitätsitems Körperbild und sexuelle Funktion im zeitlichen Verlauf (modifiziert nach [22]).....	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm der teilnehmenden Patientinnen	20
Abbildung 2 Durchschnittliche Zufriedenheit der Patientinnen mit der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert nach [22])	28
Abbildung 3 Durchschnittliche Zufriedenheit der Operateure mit der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert nach [22])	30
Abbildung 4 Durchschnittliche ästhetische Beurteilung des Ergebnisses der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert [22])	31

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: In den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl an azelluläre dermale Matrix (ADM)-unterstützten, Implantat-basierten Brustrekonstruktionen deutlich angestiegen. Trotz einer Vielzahl an Studien fehlt eine eindeutige Evidenz bezüglich des Risikos für postoperative Komplikationen nach ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen. Das liegt vor allem daran, dass der überwiegende Anteil der Daten auf retrospektiven, monozentrischen Studien beruht. Außerdem beziehen sich die meisten Studien auf eine in Deutschland nicht zugelassene ADM. Prospektive Daten zum Einsatz von ADMs sind bis dato nur selten erhoben worden und in den bisherigen Studien wurden patientenberichtete Endpunkte selten berücksichtigt. Die vorliegende Arbeit untersucht postoperative Komplikationsraten, die Zufriedenheit mit dem operativen Ergebnis aus Operateur- und Patientenperspektive, das ästhetische Resultat und die Lebensqualität von Patientinnen mit einer ADM-unterstützten Implantat-basierten Brustrekonstruktion der in Deutschland zugelassenen humanen ADM Epiflex®.

Methoden: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Patientinnen mit einer primären Brustrekonstruktion (Kohorte A) und Patientinnen mit einer Revisionsoperation nach einer Kapsel fibrose (Kohorte B), die mit der humanen ADM Epiflex® durchgeführt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen wurden bis zu 12 Monate nach der Operation nachbeobachtet.

Ergebnisse: In die Studie wurden 84 Patientinnen mit insgesamt 112 Brustrekonstruktionen (28 bilaterale Rekonstruktionen) eingeschlossen (Kohorte A: 73, Kohorte B: 39). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 9,7 Monate. In 33,0% der Brustrekonstruktionen trat mindestens eine der folgenden Komplikationen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Studienkohorten, auf: Implantatverlust 7,1%, Serom 15,2%, Infektion 5,4%, Ausschlag 8,0% und Kapsel fibrose Baker Grad III/IV 2,7%. Vorherige Strahlentherapie wurde als Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen identifiziert. Die Zufriedenheit der Patientinnen und Operateure mit dem Ergebnis der Brustrekonstruktion waren konstant hoch, mit höheren Zufriedenheitswerten bei Patientinnen mit einer Revisionsoperation nach Kapsel fibrose (Kohorte B) im Vergleich zur Primärrekonstruktion (Kohorte A). Die Lebensqualität, gemessen mit dem Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ BR23, stieg im ersten Jahr nach der Operation an.

Das ästhetische Ergebnis wurde von externen Experten mit einem hohen Zufriedenheitswert bewertet (Durchschnittswert 2,2; 1- sehr zufrieden bis 6 – gar nicht zufrieden).

Schlussfolgerung: Die humane ADM Epiflex[®] zeigt sowohl in der Primärrekonstruktion als auch in der Revisionsoperation mit in der Literatur berichteten Komplikationsraten anderer ADMs vergleichbare Raten und hohe Zufriedenheitswerte in patientenberichteten Endpunkten. Allerdings sollten Patientencharakteristika, wie vorherige Strahlenbehandlung, beim Einsatz berücksichtigt werden. Zur Bestätigung der Ergebnisse sind weitere Studien notwendig.

Abstract

Background and Aim: Over the last decades, the number of acellular dermal matrix (ADM)-assisted, implant-based breast reconstructions increased significantly. Despite a large number of studies, there is no clear evidence on the risk of postoperative complications following ADM-assisted breast reconstruction. This is mainly because the majority of studies were retrospective, monocentric studies. Additionally, most studies refer to an ADM that is not approved for use in Germany. Prospective data on the use of ADMs are rare, and patient-reported endpoints have rarely been considered in previous studies. The present study evaluated postoperative complication rates, satisfaction with the surgical outcome from both a surgeon and a patient perspective, esthetic outcomes and quality of life of patients with ADM-supported implant-based breast reconstruction using the human ADM Epiflex[®], which is authorized for use in Germany.

Methods: We performed a non-interventional, prospective, multicenter observational study including patients with primary breast reconstruction (cohort A) and patients with revision surgery after capsular fibrosis (cohort B) performed with the human ADM Epiflex[®]. Patients were followed for up to 12 months after surgery.

Results: 84 patients with a total of 112 breast reconstructions (28 bilateral reconstructions) were included in the study (Cohort A: 73, Cohort B: 39). Mean follow-up time was 9.7 months. In 33.0% of breast reconstructions, at least one of the following complications occurred with no significant differences between study cohorts; implant loss 7.1%, seroma 15.2%; infection 5.4%, rash 8.0% and capsular fibrosis Baker grade III/IV 2.7%. Previous radiotherapy was identified as a predictor for the occurrence of postoperative complications. Patient and surgeon

satisfaction with the outcome of breast reconstruction was consistently high during follow-up, with higher satisfaction scores in patients undergoing revision surgery after capsular fibrosis (cohort B) compared to primary reconstruction (cohort A). Quality of life, evaluated by the EORTC QLQ BR23 quality of life questionnaire, increased in the first year after surgery. The esthetic outcome was evaluated by external experts with an overall high satisfaction score (mean 2.2; 1- very satisfied to 6 - not satisfied at all).

Conclusion: The human ADM Epiflex[®] shows complication rates comparable to other ADMs and high values in patient-reported endpoints in both primary reconstruction and revision surgery. However, patient characteristics, as previous radiation therapy, should be considered prior to use. Further studies are needed to confirm the results.

1 Einleitung

Jährlich werden in Deutschland etwa 8000 Brustrekonstruktionen nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers durchgeführt [1]. Dies beinhaltet sowohl Rekonstruktionen nach prophylaktischen Mastektomien als auch Rekonstruktionen nach therapeutischen Mastektomien in Folge einer Brustkrebs Erkrankung [1]. Die zu beobachtende Zunahme an Brustrekonstruktionen lässt sich zum einen durch eine steigende Inzidenz von Brustkrebs und die verbesserten Überlebenschancen von Brustkrebspatienten erklären [2], zum anderen durch die gestiegene Sicherheit von Silikonimplantaten sowie die Entwicklung biologischer Matrizen und synthetischer Netze [3]. Während lange Zeit die Rekonstruktion mit Eigengewebe, die autologe Brustrekonstruktion, die bevorzugte Methode der Brustrekonstruktion darstellte, kann in den letzten Jahrzehnten ein Trend zur Implantat-basierten Rekonstruktion beobachtet werden [3]. Heute entfallen ca. 50-70% der Brustrekonstruktionen auf heterologe Rekonstruktionstechniken mit Implantaten, Netzen oder Matrizen [4].

Bei einem traditionellen subpektoralen Implantateinsatz ohne azelluläre dermale Matrix (ADM) kann die Abdeckung des Implantats durch das Muskelgewebe oftmals nur für den oberen und unteren medialen Quadranten erreicht werden, während für den unteren Part des Implantats häufig keine ausreichende Abdeckung erzielt werden kann [3]. Dies kann zu postoperativen Beschwerden, wie einer erhöhten Wahrnehmbarkeit des Implantats, vermindertem Halt und Hauterosionen führen [3]. Insbesondere bei dünnen Patientinnen kann die unzureichende Abdeckung häufig nicht durch die Mobilisierung des *Musculus serratus* oder der vorderen Schicht des *Musculus rectus abdominis* erreicht werden, zumal dies mit weiteren Verletzungen des nativen Gewebes verbunden ist [3]. In der Brustrekonstruktion werden ADMs daher insbesondere zur Abdeckung des unteren Brustpols eingesetzt [5]. Durch den Einsatz einer ADM kann eine vollständige Abdeckung des Implantats durch Fixierung der ADM am *Musculus pectoralis major* gewährleistet und so eine bessere Stabilisierung des Implantats und eine bessere Kontrolle der Brustumschlagsfalte erreicht werden [3, 5–7]. Dies kann die Wahrscheinlichkeit für die Bildung einer kontraktiven Pseudokapsel um das Brustimplantat verringern [5].

Der Einsatz von ADMs in der Brustrekonstruktion wurde erstmals 2001 beschrieben und hat sich seitdem zu einem der wichtigsten Werkzeuge in der Implantat-basierten Brustrekonstruktion entwickelt [8]. ADMs sind weiche humane Bindegewebstransplantate, die durch einen Dezellularisierungsprozess hergestellt werden, bei dem die intakte extrazelluläre Hautmatrix erhalten bleibt [5]. Nach der Implantation imitiert die azelluläre Matrix die Mikroumgebung des

nativen Gewebes an der Implantationsstelle und erleichtert, als Gerüst für körpereigene Zellen, die spätere Eingliederung und Revaskularisierung [5]. In einer Studie von Bohác und Kollegen konnten die Autoren nachweisen, dass es nach der Implantation zu einer Rekolonisation der eingesetzten ADM durch Fibroblasten und Myofibroblasten sowie durch diverse andere freie Zellen des Bindegewebes kommt [5]. Bereits kurze Zeit nach der Implantation konnten Blutgefäße in der implantierten ADM nachgewiesen werden [5].

Patientenrelevante Vorteile, die in Zusammenhang mit einer Brustrekonstruktion mit ADMs berichtet wurden, sind verminderter postoperativer Schmerz [7], reduziertes Auftreten von Kapselfibrosen [7] sowie ein verbessertes kosmetisches Ergebnis [6, 7, 9].

Neben den Vorteilen deuteten Studien auf eine erhöhte Komplikationsrate bei Brustrekonstruktionen mit ADMs im Vergleich zur traditionellen submuskulären Operationstechnik hin. Insbesondere wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Seromen und Infektionen im Zusammenhang mit ADMs berichtet [7]. Seit 2012 wurden sechs Metaanalysen publiziert, die die Komplikationsraten bei ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen und Rekonstruktion ohne ADM untersuchten.

In einer Metaanalyse von Lee und Mun wurden 23 Studien mit insgesamt 6199 Rekonstruktionen eingeschlossen, mit dem Ziel die Komplikationsraten zwischen ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen und traditioneller submuskulärer Rekonstruktion ohne ADMs zu vergleichen [7]. Im Vergleich zu den Patientinnen, die ohne ADM operiert wurden, haben die Autoren bei Patientinnen mit ADM unterstützten Brustrekonstruktionen signifikant höhere Raten an Infektionen (Risk Ratio (RR) 1,4, 95%-KI (Konfidenzintervall) 1,0-2,0), Seromen (RR 1,4, 95%-KI 1,1-1,8) sowie Lappennekrosen (RR 1,4, 95%-KI 1,1-1,9) beobachtet. Die Rate an Implantatverlusten und die Gesamtkomplikationsrate unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Die Raten an Kapselfibrosen (RR 0,3, 95%-KI 0,2-0,5) und postoperativen Fehlpositionierungen des Implantats (RR 0,2, 95% KI 0,1-0,6) wurde durch den Einsatz von ADMs deutlich reduziert [7]. Zwanzig der 23 eingeschlossenen Studien waren retrospektiv, zwei prospektiv und eine war eine randomisierte, kontrollierte Studie.

Auch in einer kürzlich publizierten Metaanalyse von Smith und Kollegen zeigten sich Unterschiede in den Komplikationsraten zwischen Patientinnen, die mit einem humanen ADM operiert wurden, und Patientinnen mit submuskulärer Rekonstruktion ohne ADM [6]. Die Autoren dieser Metaanalyse berichteten ein signifikant erhöhtes Risiko für Infektionen (RR 1,5, 95%-KI

1,1-2,1) und für Lappennekrosen (RR 2,4 95%-KI 1,8-3,2) sowie eine signifikant erhöhte Gesamtkomplikationsrate (RR 1,5, 95%-KI 1,0-2,1) [6]. Die Rate an Seromen, Hämatomen, Implantatverlusten sowie Revisionsoperationen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen [6].

Hallberg und Kollegen haben in einer Metaanalyse das Auftreten von Komplikationen bei Patientinnen, die mit ADMs oder synthetischen Netzen operiert wurden, mit den Komplikationsraten bei Patientinnen ohne Matrix verglichen [10]. Die Autoren haben ein statistisch signifikant höheres Risiko für Infektionen bei Patientinnen, bei denen eine ADM eingesetzt wurde, gefunden als bei Patientinnen, bei denen keine Matrix verwendet wurde (RR 1,6, 95%-KI 1,2-2,2). Dahingegen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt zwischen Patientinnen, die unter Verwendung eines synthetischen Netzes operiert wurden, verglichen mit Patientinnen, bei denen dies nicht der Fall war. Das Risiko eines Implantatverlustes und einer Kapselbildung unterschied sich bei keinem der Gruppenvergleiche statistisch signifikant [10].

In einer weiteren Metaanalyse von Kim und Kollegen wurden die Komplikationsraten von Brustrekonstruktionen mit humanem ADM gegenüber traditioneller submuskulärer Brustrekonstruktion verglichen. In die Analyse wurden 19 Studien mit insgesamt über 14000 Patientinnen eingeschlossen [11]. Die Autoren berichteten ein signifikant höheres Risiko in der ADM-Gruppe für Infektionen (RR 2,5, 95%-KI 1,7-3,6), Serome (RR 2,7, 95%-KI 1,7-4,5), Implantatverluste (RR 2,80, 95%-KI 1,8-4,5) und Gesamtkomplikationen (RR 2,1, 95%-KI 1,6-2,7), verglichen mit traditioneller submuskulärer Rekonstruktion [11].

Ho und Kollegen haben auf der Grundlage von fünf Studien die Komplikationsraten zwischen ADM- und nicht-ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen verglichen [12]. Die Wahrscheinlichkeit für das postoperative Auftreten von Seromen (Odds Ratio (OR) 3,9, 95%-KI 2,4-6,2), Infektionen (OR 2,7, 95%-KI 1,1-6,4) und dem Verlust des Implantats (OR 3,9, 95%-KI, 2,4-6,2) waren in der ADM-Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe [12].

In einer 2015 publizierten Metaanalyse von Zhao und Kollegen wurden erhöhte Raten an Infektionen (OR 1,5, 95%-KI 1,0-2,1), Hämatomen/Seromen (OR 1,7, 95%-KI 1,13-2,44) sowie eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate in der ADM-Gruppe berichtet, verglichen zur Kontrollgruppe (OR 1,3, 95%-KI 1,0-1,7). Die Explantationsrate war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen [13].

Trotz der Vielzahl an Metaanalysen fehlt eine eindeutige Evidenz bezüglich des Risikos für postoperative Komplikationen nach ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen. Die Studien, die den Metaanalysen zugrunde liegen, sind vor allem retrospektive, monozentrische Studien mit einem geringen Evidenzlevel und teils widersprüchlichen Ergebnissen. Vergleicht man die Komplikationsraten der einzelnen Studien, so zeigen sich deutliche Unterschiede. Beispielsweise berichteten Hallberg und Kollegen eine Streuung der Kapsel-fibroseraten von 0,4% bis 13% zwischen den einzelnen Studien [10]. Randomisierte, kontrollierte Studien und multizentrische, prospektive Studien sind selten.

Neben den klinischen Resultaten hat die Rolle der Lebensqualität in der Frage nach der Durchführung einer Brustrekonstruktion im onkologischen Kontext in den vergangenen Jahren immer stärker an Bedeutung gewonnen. Ein Wiederaufbau der Brust nach einer Mastektomie kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen und so die psychischen Folgen der Brustkrebserkrankung reduzieren [14]. Allerdings liegen bisher nur wenige Studien vor, die die Lebensqualität nach ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen systematisch erfasst haben. Keine der publizierten Studien war multizentrisch angelegt.

Vu und Kollegen haben die Lebensqualität anhand des Patientenfragebogens BREAST-Q bei 41 Patientinnen präoperativ sowie zwei und sechs Monate nach der Operation in einer Klinik in Chicago im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen Studie erhoben [15]. Der präoperative Fragebogen umfasste Fragen zur Zufriedenheit der Patientinnen mit der Brust sowie zur psychosozialen, sexuellen und körperlichen Zufriedenheit. In den postoperativen Fragebögen wurden zusätzlich die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Operationsergebnis, mit der präoperativen Aufklärung sowie mit dem Chirurgen und dem medizinischen und weiteren Klinikpersonal erhoben. Die Studie zeigte, dass die Patientinnen sechs Monate nach der Operation zufrieden waren mit dem Operationsergebnis (Score 70,1), mit den Brüsten (Score 58,5), mit der Aufklärung (Score 71,9) sowie dem Chirurgen (Score 87,2), medizinischen Personal (Score 88,6) und Klinikpersonal (96,0). Die BREAST-Q-Scores zur psychosozialen, sexuellen und körperlichen Zufriedenheit sanken zwei Monate nach der Operation im Vergleich zum präoperativen Wert deutlich ab und stiegen sechs Monate nach der Operation wieder auf den präoperativen Wert an [15].

Negenborn und Kollegen haben die Lebensqualität von 208 Patientinnen mit einer ADM-unterstützten Brustrekonstruktion ebenfalls anhand des BREAST-Q Fragebogens prospektiv erhoben [2]. Die Fragebögen wurden im ersten Jahr nach der Operation alle drei Monate und

danach jährlich von den Patientinnen beantwortet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Der durchschnittliche Zufriedenheitsscore mit dem Operationsergebnis betrug 78,0, die durchschnittliche Zufriedenheit mit der Brust 70,6. Die psychosoziale Zufriedenheit wurde durchschnittlich mit 79,5 bewertet, die sexuelle Zufriedenheit mit 60,8 und die körperliche Zufriedenheit mit der Brust mit einem Wert von 80,5. Die durchschnittliche Patientenzufriedenheit mit der Aufklärung lag bei 78,3, die Zufriedenheit mit dem Chirurgen bei 89,9, mit dem medizinischen Personal bei 92,3 und mit dem Klinikpersonal bei 94,3 [2].

Als Vorteil von ADM-unterstützten Brustrekonstruktionen wird häufig ein verbessertes kosmetisches Ergebnis berichtet [6, 7, 9]. Allerdings wurden bis dato zur Untersuchung des ästhetischen Ergebnisses einer ADM-unterstützten Brustrekonstruktion lediglich monozentrische, retrospektive Studien durchgeführt. Forsberg und Kollegen haben in einer Studie das ästhetische Ergebnis ADM-unterstützter (n=58) und traditioneller submuskulärer Brustrekonstruktion (n=125) miteinander verglichen [16]. Die Beurteilung wurde anhand von postoperativen Fotografien durch 18 verblindete Gutachter durchgeführt. Diese bewerteten auf einer fünf-stufigen Skala die natürliche Kontur, die Symmetrie der Form, die Größensymmetrie, die Position an der Brustwand und das ästhetische Gesamtbild, wobei höhere Werte für bessere Ergebnisse standen. Die ästhetische Begutachtung war für alle erhobenen Parameter in der ADM-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Gruppe der traditionellen submuskulären Brustrekonstruktion (3,4 vs. 3,0, p-Wert 0,0001, Symmetrie der Form 3,6 vs. 3,3, 0,005, Größensymmetrie 3,7 vs. 3,4, p-Wert 0,002, Position an der Brustwand 3,8 vs. 3,8, 0,004 und ästhetisches Gesamtbild 3,6 vs. 3,2, p-Wert 0,0001) [16]. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen einer monozentrischen, retrospektiven Studie von Vardanian und Kollegen [17]. Diese haben das ästhetische Gesamtbild und die Brustumschlagsfalte bei 203 Patientinnen mit einer Brustrekonstruktion mit oder ohne der ADM Alloderm[®] von vier Gutachtern bewerten lassen. Beide Kriterien wurden in der ADM-Gruppe signifikant besser bewertet als in der Nicht-ADM-Gruppe (Ästhetisches Gesamtbild: 3,3 vs. 2,9, p-Wert <0,05, Brustumschlagsfalte: 3,4 vs. 2,9, p-Wert <0,05). Auch Ngyuyen und Kollegen haben retrospektive Fotografien von Brustrekonstruktionen bei 115 Patientinnen mit oder ohne ADM von drei verblindeten Gutachtern beurteilen lassen [18]. Mittels einer dreistufigen Skala wurden fünf ästhetische Parameter begutachtet: Brusthügel-Volumen, Kontur, Platzierung, Narbenbildung und Brustumschlagsfalte. Die ästhetische Bewertung des Brustvolumens (1,4 vs. 1,1, p-Wert 0,0102), der Platzierung (1,6 vs. 1,4, p-Wert 0,0217) und der Brustumschlagsfalte (1,4 vs. 1,2, p-Wert 0,0458) waren signifikant besser in der ADM-Gruppe als in der Vergleichsgruppe,

während keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kontur und der Narbenbildung festgestellt werden konnten [18].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisherige Studienlage zum Einsatz von ADMs in der Brustrekonstruktion heterogen und teils lückenhaft ist. Zwar liegen viele Studien und Metaanalysen zur Beurteilung von Komplikationsraten beim Einsatz von ADMs in der Brustrekonstruktion vor, diese beruhen aber zum Großteil auf retrospektiven, monozentrischen Studien. Zum ästhetischen Ergebnis, zur Lebensqualität der Patientinnen sowie der Patientenzufriedenheit nach einer ADM-unterstützten Brustrekonstruktion liegen nur wenige Studien vor, die überwiegend monozentrisch durchgeführt wurden. Des Weiteren bezieht sich der Großteil der Studien auf den Einsatz der ADM Alloderm® (Lifecell Inc., Branchburg, New Jersey, USA), die in Deutschland nicht zugelassen ist.

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einsatz der in Deutschland zugelassenen, humanen ADM Epiflex® (Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz [DZIG] gGmbH, Berlin) in der Implantat-basierten primären Brustrekonstruktion nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers sowie in der sekundären Brustrekonstruktion nach einer Kapsel Fibrose prospektiv zu untersuchen. Dabei wurde sowohl das Auftreten von postoperativen Komplikationen als auch die Lebensqualität der Patientinnen unter Berücksichtigung der Wahrnehmung des Körperbildes und der sexuellen Funktion sowie die Patientenzufriedenheit, die Operateurzufriedenheit und das ästhetische Ergebnis der Brustrekonstruktion unter routinemäßiger Anwendung der humanen ADM untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als Rate an Implantatverlusten. Die übrigen Komplikationen und patientenrelevanten Parameter wurden als sekundäre Endpunkte definiert. Die Ergebnisse wurden verglichen zwischen Patientinnen mit einer primären Brustrekonstruktion und Patientinnen mit einer sekundären Rekonstruktion nach einer Kapsel Fibrose. Die Studie ist als explorative Studie zu verstehen, die erste Erkenntnisse zum Vergleich des ADM-Einsatzes in der primären Brustrekonstruktion und der sekundären Rekonstruktion nach einer Kapsel Fibrose liefern soll. Des Weiteren soll die vorliegende Arbeit eine Grundlage für eine spätere Identifikation von Patientinnen bieten, die vom Gebrauch der humanen ADM Epiflex® in der Brustrekonstruktion am ehesten profitieren. Dazu wurde untersucht, welche Faktoren das Auftreten postoperativer Komplikationen und die Patientenzufriedenheit beeinflussen.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie. Patientinnen mit einer ADM-unterstützten, haut-sparenden und Mamillen-Areola-Komplex-erhaltenden Sofortrekonstruktion nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers wurden im Rahmen der Studie ein Jahr nachbeobachtet. Die Studie wurde vor Beginn der Datenerfassung den jeweils zuständigen Ethikkommissionen aller beteiligten Zentren zur Prüfung vorgelegt.

3.2 Studienpopulation

Die teilnehmenden Studienzentren wurden gebeten, alle Patientinnen, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, in die Studie einzuschließen. Patientinnen mit einer Epiflex[®]-unterstützten, Implantat-basierten Brustrekonstruktion wurden im Rahmen der Studie in zwei Studienkohorten eingeschlossen: Patientinnen mit einer primären Brustrekonstruktion in Kohorte A und Patientinnen mit einer Revisionsoperation aufgrund einer Kapsel Fibrose in Kohorte B. Die Patientinnen mussten zu Studienbeginn mindestens 18 Jahre alt sein und schriftlich in die Studienteilnahme einwilligen. Schwangere oder stillende Frauen, Patientinnen mit einer Autoimmunerkrankung, einer bekannten Kontraindikation gegen netzunterstützte plastisch-rekonstruktive Brustoperationen und Patientinnen, die an einer klinischen Prüfung teilnahmen, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. In Kohorte A war außerdem eine vorherige Strahlenbehandlung als Ausschlusskriterium definiert.

3.3 Geplante Patientenzahl

Die Berechnung der geplanten Patientenzahl wurde von einem Statistiker der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Fallzahlberechnung erfolgte auf Grundlage folgender Annahmen: Alpha (α) von 0,05, beta (β) von 0,2 sowie eine statistisch nachweisbare Effektgröße d von 0,5 für den t-Test zum Vergleich von unabhängigen Mittelwerten. Dadurch hat sich eine Stichprobengröße der Subgruppen von $n=64$ ergeben. Diese wurde zur Berücksichtigung einer Drop-out Rate um ca. 15% erhöht, womit sich pro Subgruppe eine Fallzahl von $n=75$ ergibt. Damit ergibt sich pro Kohorte eine Fallzahlgröße von 150 ($=2*75$ Patientinnen) und eine Gesamtstudiengröße von 300 Patientinnen (Angaben entnommen aus dem Beobachtungsplan).

3.4 Operation und Material

Alle Rekonstruktionen wurden mit der in Deutschland als Arzneimittel zugelassenen ADM Epiflex[®] (Zulassungsnummer 3003749.00.0) durchgeführt. Bei Epiflex[®] handelt es sich um eine

sterile, gefriergetrocknete humane ADM, die mittels eines validierten dreistufigen Verfahrens bestehend aus Dezellularisierung, Sterilisation und Konservierung aus der Haut von serologisch gescreenten Spendern hergestellt wird. Das Screening der Patienten beinhaltet infektionsserologische Prüfungen und mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technik durchgeführte Prüfungen auf Virusinfektionen, einschließlich der Prüfung auf Hepatitis A, B, C, das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1 und HIV-2) sowie das Zytomegalie-Virus, *Treponema pallidum* und das humane T-lymphotrope Virus (HTLV-1 und HTLV-2 [19]).

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, wurden keine bindenden Vorgaben zur Operationstechnik gemacht, sondern lediglich eine einheitliche Operationstechnik im Beobachtungsplan beschrieben, die dem vom Hersteller vorgegeben Standardoperationsverfahren entspricht. Abweichungen von dem Standardoperationsverfahren wurden in der Studie dokumentiert.

3.5 Datenerhebung und Monitoring

Während der Studie wurden die Daten mittels eines Papierfragebogens an den Studienzentren zu den jeweiligen Studienvisiten erhoben. Die Dateneingabe in die elektronische Studiendatenbank erfolgte zentral auf Grundlage der ausgefüllten Papierfragebögen. Studienvisiten fanden vor der Operation, unmittelbar nach der Operation sowie eine Woche, einen Monat, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach der Operation statt (Tabelle 1). An den teilnehmenden Studienzentren fand ein risikobasiertes Monitoring der Daten zur Überprüfung der Datenqualität statt. Dazu wurden die in den Papierfragebögen dokumentierten Angaben mit den Originaldaten (Source Data Verification) abgeglichen. Außerdem wurde das Vorliegen einer vor der Brustrekonstruktion unterzeichneten Einwilligungserklärung für alle Studienteilnehmerinnen überprüft.

Tabelle 1 Zeitpunkte der Studienvisiten

Visite	Zeitpunkt
Visite 0	vor der Operation
Visite 1	unmittelbar nach der Operation
Visite 2	7 Tage nach der Operation
Visite 3	30 Tage nach der Operation
Visite 4	3 Monate nach der Operation
Visite 5	6 Monate nach der Operation
Visite 6	1 Jahr nach der Operation

3.5.1 Vor der Operation

Zusätzlich zur Erhebung der zuvor beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden demographische Angaben und Angaben zur medizinischen Vorgeschichte der Patientinnen vor der Operation erhoben.

Die Angaben beinhalteten Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Raucherstatus sowie Vor- und Begleiterkrankungen. Zusätzlich wurden vorherige Therapien dokumentiert. Die Histologie des Karzinomtyps, Tumorgröße und Nodalstatus sowie die Indikation für die Brustrekonstruktion (Familiäre Vorbelastung/prophylaktische Mastektomie, histologisch gesichertes Mammakarzinom, Präkanzerose) wurden erhoben.

3.5.2 Operation

Der Operateur, die Seite der Operation (rechts, links, beidseitig), die Dauer der Operation, Antibiotikagabe, Blutverlust und Komplikationen während der Operation wurden im Rahmen der Studie erhoben. Außerdem wurde, separat für jede operierte Seite, die Art der Rekonstruktion (primär, sekundär), ein Zuschnitt des Transplantats und die Anzahl und Dauer von Drainagen erhoben. Außerdem wurde dokumentiert, ob vom Operations-Standard bzw. von dem im Beobachtungsplan beschriebenen Operationsverfahren abgewichen wurde.

3.5.3 Nachbeobachtung

Während der Studienvisiten wurden neben dem Auftreten von postoperativen Komplikationen, die Zufriedenheit der Patientinnen und der Operateure, die Lebensqualität sowie Angaben zu Begleitmedikationen, Schwangerschaft und Schmerzfreiheit bei Bewegung erfasst.

Im Rahmen der Studien wurden Implantatverluste, Serome, Infektionen, Rash (englisch: Red-Breast-Syndrome), Kapselbrosen und andere Komplikationen erfasst. Serome wurden unabhängig von der Notwendigkeit klinischer Interventionen erfasst. Kapselbrosen wurden mit dem jeweiligen Baker Grad (I-IV) erhoben.

Die Patienten- und Operateurzufriedenheit wurde während der Nachbeobachtung bei jeder Visite mittels einer sechsstufigen Skala (1- sehr zufrieden bis 6 – gar nicht zufrieden) dokumentiert. Im Falle von bilateralen Brustrekonstruktionen wurde die Zufriedenheit für beide Brüste getrennt erfasst.

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde ab der Visite 2 mit Hilfe des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ BR23 erhoben. EORTC QLQ BR23 ist ein validierter Patientenfragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Brustkrebs. Der Fragebogen besteht aus 23 Fragen zur Beurteilung von Nebenwirkungen der Behandlung, Armsymptomen, Brustsymptomen, Körperbild, Sexualfunktion, der sexuellen Zufriedenheit, Haarausfall und der Zukunftsperspektive [20]. Da in der vorliegenden Arbeit der Einsatz eines Materials zur Brustrekonstruktion untersucht wurde, wurden nur die Bereiche Körperbild und Sexualfunktion des Fragebogens analysiert.

Zur Beurteilung des ästhetischen Resultats der Brustrekonstruktion wurden vor der Operation und ab der Visite 2 standardisierte Fotografien der stehenden Patientinnen frontal und seitlich in den jeweiligen Studienzentren aufgenommen. Diese wurden von zwei unabhängigen, externen Gutachtern mittels einer sechsstufigen Skala (1- sehr zufrieden bis 6 – gar nicht zufrieden) bewertet.

3.6 Statistische Analyse

Patientencharakteristika wurden deskriptiv ausgewertet. Für kategoriale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet, für kontinuierliche Variablen der Mittelwert, die Standardabweichung (SD) und die Spannweite der Wertebereiche.

Vergleiche zwischen den Studienkohorten wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test bestimmt und für kontinuierliche Variablen mit dem parametrischen student's t-Test für normalverteilte Variablen und dem nicht-parametrischen Mann Whitney U-Test für nicht-normalverteilte Variablen durchgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mittels graphischer Auswertungen sowie dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Die Komplikationsraten wurden auf die Anzahl rekonstruierter Brüste berechnet. Für die Patienten- und Operateurzufriedenheit sowie die Beurteilung des ästhetischen Resultats wurde im Falle von bilateralen Rekonstruktionen der Mittelwert bestimmt.

Zur Identifikation möglicher Prädiktionsfaktoren für das Auftreten von Komplikationen wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die abhängige Variable wurde als kombinierter Endpunkt, bestehend aus dem Auftreten von Implantatverlusten, Seromen, Infektionen, Rash, Baker Grad III/IV Kapsel fibrosen, definiert. Aufgrund potenzieller Abhängigkeiten bei bilateralen Rekonstruktionen wurde als abhängige Variable das Auftreten von Komplikationen pro Patientin in die Regressionsmodelle aufgenommen und die Variable unilaterale/bilaterale Rekonstruktion als unabhängige Variable in das Modell aufgenommen. Des Weiteren wurden die Variablen Alter (kontinuierliche Variable), Body Mass Index (BMI, kontinuierliche Variable), Raucherstatus, Hypertonie, Hypothyreose, Depression, neoadjuvante Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Diagnose von histologisch bestätigtem Brustkrebs, Präkanzerose, Dauer der Operation, Zuschnitt des Epiflex[®], Blutverlust während der Operation und Art der Operation (primäre vs. Revisionsoperation nach Kapsel fibrose) als unabhängige Variablen in das Modell aufgenommen.

Die Bereiche Körperbild und Sexualfunktion des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ BR23 wurden anhand des von der EORTC Gruppe zur Verfügung gestellten SPSS Makro berechnet [20]. Dabei werden die Skalen mittels einer linearen Transformation standardisiert, sodass sie Werte zwischen 0 und 100 einnehmen, wobei höhere Werte für die Skalen Körperbild und Sexualfunktion eine höhere Lebensqualität darstellen [20].

Die Veränderungen der mittleren Patienten- und Operateurzufriedenheit sowie der ästhetischen Ergebnisse im Studienverlauf wurden mit dem Friedman-Test analysiert. Unterschiede in den mittleren Zufriedenheits- und Lebensqualitäts-Scores zwischen den Studienkohorten wurden mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Die Auswirkungen der Variablen Alter (kontinuierliche Variable), Raucherstatus, Diagnose von histologisch bestätigtem Brustkrebs, Präkanzerose, neoadjuvante Chemotherapie, Seite der Rekonstruktion (unilateral vs. bilateral), Länge der Nachbeobachtung (kontinuierlich), postoperative Komplikation (bestehend aus Implantatverlust, Serom, Rash, Infektion und Baker Grad III/IV Kapsel fibrose) und Art der Operation (primäre vs. Revisionsoperation nach

Kapsel­fibrose) auf die Patientenzufriedenheit wurden mit univariaten und multivariaten linearen Regressionsanalysen analysiert.

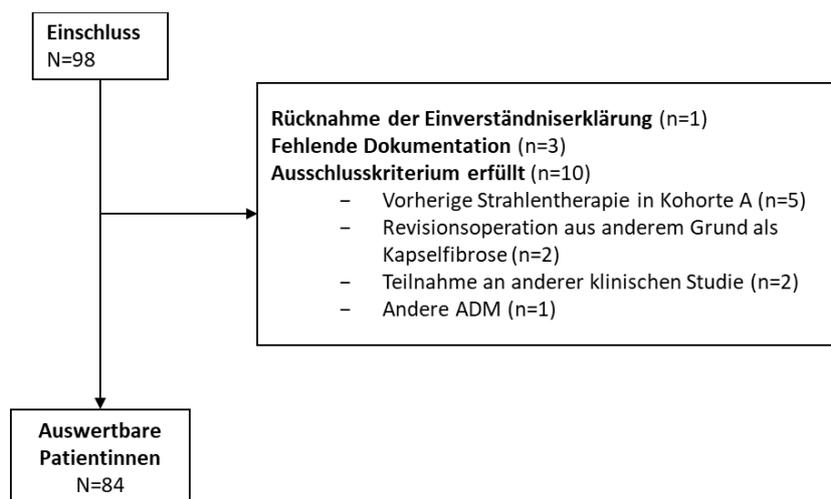
Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS 25 Statistics (IBM, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 98 Patientinnen zwischen Januar 2014 und September 2018 in die vorliegende Studie eingeschlossen, von denen 14 nicht in die Analyse einbezogen werden konnten (siehe Abbildung 1). In Kohorte A wurden 53 Patientinnen (63,1%) in die Analyse einbezogen und 31 Patientinnen (36,9%) in Kohorte B.

Abbildung 1 Flussdiagramm der teilnehmenden Patientinnen



4.2 Nachbeobachtung

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 9,7 Monate (SD 3,9). In Kohorte A betrug die durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit 9,6 Monate (SD 3,9) und in Kohorte B 9,8 Monate (SD 4,0) (p-Wert 0,795).

4.3 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Brustrekonstruktion betrug 44,5 ($\pm 11,9$) Jahre. Die Patientinnen in Kohorte A ($41,4 \pm 9,9$ Jahre) waren signifikant jünger als in Kohorte B ($49,8 \pm 13,2$ Jahre). Der durchschnittliche BMI lag bei 22,1 ($\pm 2,8$). 21,4% der

Patientinnen waren Raucherinnen. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (11,9%), Hypothyreose (10,7%) und Depressionen (3,6%), mit höheren Prävalenzen in Kohorte B. Ein histologisch gesichertes Mammakarzinom wurde bei 57,1% der Patientinnen angegeben. Bei 19,0% der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Operation eine Präkanzerose, wie die Krebsvorstufe *duktales Carcinoma in situ* (DCIS), vor. Eine familiäre Disposition gegenüber Brustkrebs lag bei 44,0% der Patientinnen vor, mit einem signifikant höheren Anteil in Kohorte A (54,7%) verglichen mit Kohorte B (25,8%). Vor der Operation wurden 25,0% der Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, 27,4% der Patientinnen mit einer Hormontherapie, mit einem höheren Anteil in Kohorte B (48,4%) als in Kohorte A (15,1%). Vor Studieneinschluss erhielten sieben (22,6%) Patientinnen aus Kohorte B eine Strahlentherapie. Vorherige Strahlenbehandlung war für Kohorte A als Ausschlusskriterium definiert.

Tabelle 2 Charakteristika der teilnehmenden Patientinnen (modifiziert nach [21])

Patientencharakteristika	Gesamt (N=84)	Kohorte A (N=53)	Kohorte B (N=31)	p-Wert
Alter in Jahren (\pm SD)	44,5 (11,9)	41,4 (9,9)	49,8 (13,2)	0,001
[min-max]	[22 - 75]	[22-62]	[27-75]	
BMI kg/m ² (\pm SD)	22,1 (2,8)	22,0 (3,0)	22,2 (2,5)	0,403
[min-max]	[17,8 – 32,5]	[17,8-32,5]	[17,9-27,5]	
Raucher (%)	18 (21,4)	9 (17,0)	9 (29,0)	0,430
Komorbiditäten				
Hypothyreose (%)	9 (10,7)	3 (5,7)	6 (19,4)	0,050
Hypertonie (%)	10 (11,9)	3 (5,7)	7 (22,6)	0,021
Depression (%)	3 (3,6)	0 (0,0)	3 (9,7)	0,021
Vorherige Therapie				
Strahlentherapie (%)	7 (8,3)	0 (0,0)	7 (22,6)	0,000
Neoadjuvante Chemotherapie (%)	21 (25,0)	14 (26,4)	7 (22,6)	0,695
Hormontherapie (%)	23 (27,4)	8 (15,1)	15 (48,4)	0,001
Indikation				
Familiäre Vorbelastung/prophylaktische Mastektomie (%)	37 (44,0)	29 (54,7)	8 (25,8)	0,021
Histologisch bestätigtes Mammakarzinom (%)	48 (57,1)	34 (64,2)	14 (45,2)	0,090
Präkanzerose (%)	16 (19,0)	10 (18,9)	6 (19,4)	0,956

BMI Body Mass Index, p-Werte <0,05 sind fett gedruckt.

4.4 Operation

Details der Operation sind in Tabelle 3 dargestellt. 28 der 84 eingeschlossenen Frauen wurden beidseitig operiert. Damit wurden in der vorliegenden Studie insgesamt 112 ADM-unterstützte Brustrekonstruktionen durchgeführt. Von den 112 rekonstruierten Brüsten zählten 73 in Kohorte A und 39 in Kohorte B.

Die durchschnittliche Dauer der Operation lag bei 150,2 ($\pm 60,7$) Minuten, mit längeren Operationszeiten in Kohorte A (168,3 \pm 60,6 Minuten) verglichen mit Kohorte B (119,4 $\pm 47,4$ Minuten). Die durchschnittliche Dauer für einseitige Operationen lag bei 130,7 ($\pm 57,2$) Minuten (Kohorte A: 147,6 $\pm 62,7$, Kohorte B: 106,4 $\pm 37,5$). Eine bilaterale Rekonstruktion dauerte durchschnittlich 189,4 ($\pm 47,6$) Minuten (Kohorte A: 202,4 $\pm 38,5$, Kohorte B: 157,0 $\pm 55,1$). Die ADM wurde in 58,3% der Rekonstruktionen zugeschnitten. Alle Patienten erhielten intraoperativ Antibiotika. In 70,2% der Operationen wurde ein Blutverlust während der Operation berichtet, mit einer durchschnittlichen Menge von 146,3 ml ($\pm 111,2$). Intraoperative Komplikationen wurden in zwei Fällen (2,4%) berichtet. In einem Fall wurde eine erhöhte Schwierigkeit aufgrund eines sehr dünnen Hautmantels ohne weitere Angaben berichtet. In dem zweiten Fall kam es zu einer sekundären Blutung. Beide Komplikationen traten in Kohorte A auf.

Tabelle 3 Details der Operation (modifiziert nach [21])

Parameter	Gesamt (N=84)	Kohorte A (N=53)	Kohorte B (N=31)	p-Wert
Seite der Operation (%)				
unilateral	56 (66,7)	33 (62,3)	23 (74,2)	0,526
bilateral	28 (33,3)	20 (37,7)	8 (25,8)	
Dauer der Operation in Minuten (\pm SD) [min – max]	150,2 (60,7) [45-325]	168,3 (60,6) [45-325]	119,4 (47,4) [57-263]	0,000
Zuschnitt des Epiflex® (%)	49 (58,3)	29 (54,7)	20 (64,5)	0,546
Blutverlust (%)	59 (70,2)	37 (69,8)	22 (71,0)	0,911
Menge in ml (\pm SD) [min - max]	146,3 (111,2) [20-600]	172,9 (128,9) [20-600]	104,1 (55,2) [20-200]	
Intraoperative Komplikationen (%)	2 (2,4)	2 (3,8)	0 (0,0)	0,274

p-Werte <0,05 sind fett gedruckt.

4.5 Postoperative Komplikationen

Die Komplikationsraten pro operierte Brust sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Gesamtkomplikationsrate, definiert als kombinierter Endpunkt, bestehend aus dem Verlust des Implantats, Seromen, Infektionen, Rash und Baker Grad III/IV Kapselbildungen, lag bei 33,0%.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienkohorten wurden für keine der berichteten Komplikationen festgestellt. Während der Nachbeobachtungszeit mussten insgesamt 8 Implantate (7,1%) entfernt werden, davon 7 (9,6%) in Kohorte A und 1 (2,6%) in Kohorte B. Bei 2 bilateral operierten Patientinnen mussten die Implantate auf beiden Seiten entfernt werden. Fünf der Implantatverluste wurden 30 Tage nach der Operation gemeldet, 2 Implantatverluste wurden sechs Monate nach der Operation gemeldet, und 1 Implantatverlust wurde ein Jahr nach der Operation berichtet. Bei einer Patientin wurde zum Zeitpunkt des Implantatverlustes ebenfalls ein Serom gemeldet. Bei einer Patientin wurde zeitgleich das Auftreten eines Seroms, einer Infektion, einer Hautnekrose und eines Ausschlags berichtet. In einem Fall der bilateralen Revision wurden Nekrosen und starke Schwellungen als Grund für die Explantation angegeben. In dem zweiten Fall einer bilateralen Explantation wurden ein Serom und eine beeinträchtigte Wundheilung berichtet. Bei einer Patientin wurde das sogenannte Juming-Breast-Phänomen diagnostiziert, das zur Entfernung des Implantats führte. Für eine der dokumentierten Explantationen wurden keine weiteren Komplikationen dokumentiert.

Die häufigste postoperative Komplikation war das Auftreten eines Seroms, das bei 17 (15,2%) der 112 rekonstruierten Brüste auftrat. Die Inzidenz in Kohorte A lag bei 11 (15,1%) und bei 6 (15,4%) in Kohorte B. Bei einer Patientin mit bilateraler Brustrekonstruktion trat das Serom beidseitig auf. Eins der 18 Serome wurde unmittelbar nach der Operation gemeldet, 7 Serome eine Woche nach der Operation, 7 Serome einen Monat nach der Operation, 1 Serom drei Monate nach der Operation und 1 Serom sechs Monate nach der Operation.

Das Auftreten einer Kapselfibrose wurde bei 12 rekonstruierten Brüsten (10,7%) beobachtet. Davon wurden 3 Fälle (2,7%) als Baker Grad III oder IV klassifiziert, mit einer Inzidenz von 1 (1,4%) in Kohorte A und 2 (5,1%) in Kohorte B. Zwei der berichteten Baker Grad III oder IV Kapselfibrosen traten erstmals drei Monate nach der Operation auf. Die dritte schwerwiegende Kapselfibrose wurde ein Jahr nach der Operation gemeldet.

Das Auftreten eines Rash wurde bei 9 der 112 rekonstruierten Brüste (8,0%) beobachtet, davon 4 (5,5%) in Kohorte A und 5 (12,8%) in Kohorte B. Zwei Fälle wurden direkt nach der Operation berichtet, 5 traten innerhalb einer Woche nach der Operation auf und 2 innerhalb eines Monats nach der Operation.

Im Laufe der Studie wurden 6 (5,4%) Infektionen gemeldet, davon 5 (6,8%) in Kohorte A und 1 (2,6%) in Kohorte B. Zwei Infektionen wurden innerhalb einer Woche nach der Operation berichtet, 4 Infektionen innerhalb eines Monats nach der Operation.

Tabelle 4 Postoperative Komplikationen pro operierte Brust (modifiziert nach [21])

Komplikationen	Gesamt (N=112)	Kohorte A (N=73)	Kohorte B (N=39)	p-Wert
Implantatverlust (%)	8 (7,1)	7 (9,6)	1 (2,6)	0,474
Serome (%)	17 (15,2)	11 (15,1)	6 (15,4)	0,724
Infektionen (%)	6 (5,4)	5 (6,8)	1 (2,6)	0,648
Rash (%)	9 (8,0)	4 (5,5)	5 (12,8)	0,111
Baker Grad III/IV	3 (2,7)	1 (1,4)	2 (5,1)	0,277
Kapsel­fibrose (%)				

4.5.1 Prädiktionsfaktoren für postoperative Komplikationen

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse zur Untersuchung der Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen sind in Tabelle 5 dargestellt. In der multivariaten Analyse wurde vorherige Strahlentherapie als Prädiktionsfaktor für das Auftreten von Komplikationen (Implantatverlust, Serom, Infektionen, Rash, Kapsel­fibrose Grad III/IV) identifiziert (OR 20,41, p-Wert 0,027). In die Studie wurden 7 Patientinnen mit vorheriger Strahlentherapie eingeschlossen. Von diesen Patientinnen, hatten 6 (85,7%) mindestens eine Komplikation während der Nachbeobachtungszeit. Es wurden 1 (14,3%) Implantatverlust, 2 (28,6%) Serome, 3 (42,9%) Rash und 2 (28,6%) Kapsel­fibrosen bei Patientinnen mit vorheriger Strahlentherapie berichtet.

Tabelle 5 Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse zur Untersuchung der Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen (modifiziert nach [21])

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Regressions- koeffizient (95% KI)	p-Wert	Regressions- koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter	1,00 (0,96-1,04)	0,866	1,02 (0,95 - 1,09)	0,672
BMI	0,88 (0,73-1,06)	0,178	0,85 (0,68 - 1,06)	0,151
Raucher	1,56 (0,68-3,57)	0,297	1,31 (0,42 - 4,02)	0,641
Hypertension	0,75 (0,18-3,13)	0,689	0,70 (0,09 - 5,65)	0,740
Hypothyreose	1,51 (0,37-6,10)	0,565	0,82 (0,12 - 5,43)	0,838
Depression	0,90 (0,08-10,32)	0,930	11,79 (0,39 - 356,88)	0,156
Neoadjuvante Chemotherapie	2,55 (0,93-7,00)	0,070	2,05 (0,44 - 9,48)	0,358
Hormontherapie	1,22 (0,46-3,30)	0,688	0,62 (0,13 - 2,85)	0,539
Strahlenbehandlung	13,25 (1,51-116,20)	0,020	20,41 (1,42 - 294,14)	0,027
Histologisch gesichertes Mammakarzinom	2,96 (1,12-7,81)	0,028	1,97 (0,44 - 8,88)	0,376
Präkanzerose	0,35 (0,09-1,35)	0,127	0,23 (0,03 - 1,67)	0,147
Dauer der Operation	1,00 (0,99-1,00)	0,244	0,99 (0,98 - 1,01)	0,245
Zuschnitt der ADM	0,96 (0,78-1,18)	0,687	0,96 (0,74 - 1,25)	0,763
Seite der Rekonstruktion (unilateral vs. bilateral)	0,48 (0,18-1,31)	0,151	0,60 (0,11 - 3,22)	0,547
Blutverlust während der Operation	1,30 (0,50-3,41)	0,594	2,25 (0,65 - 7,72)	0,199
Sekundäre Rekonstruktion	1,23 (0,49-3,08)	0,661	0,61 (0,12 - 3,13)	0,555

ADM azelluläre dermale Matrix, BMI Body Mass Index, p-Werte <0,05 sind fett gedruckt.

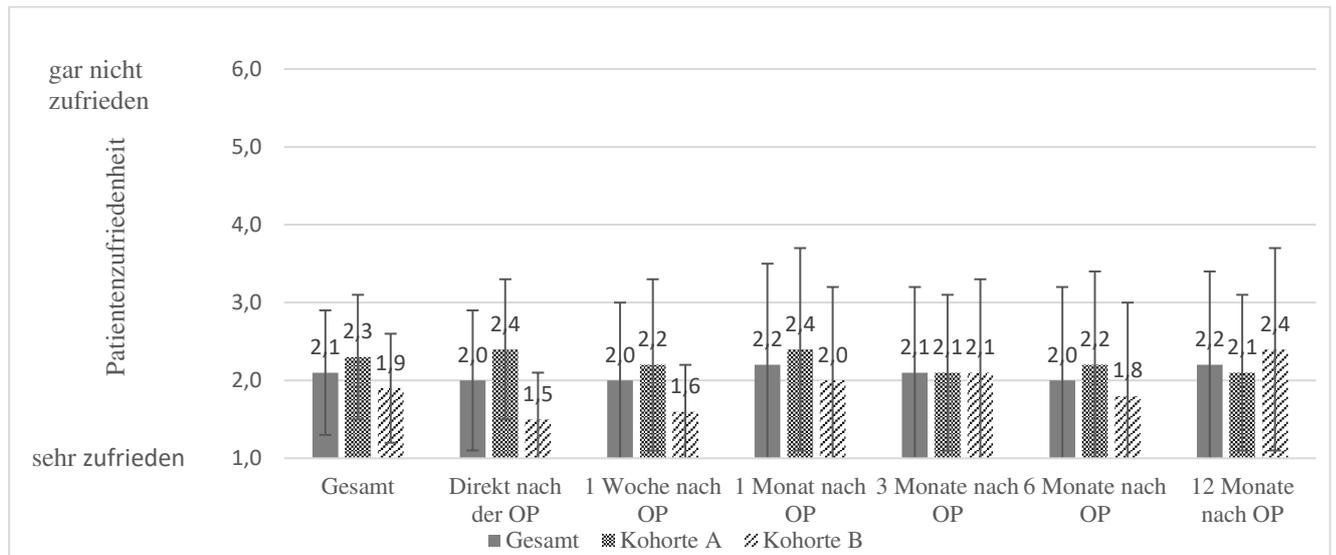
4.6 Patientenzufriedenheit

Daten zu der Patientenzufriedenheit lagen für 83 Patientinnen (Kohorte A: 52 Patientinnen, Kohorte B: 31 Patientinnen) bei mindestens einer Studiervisite vor. Die Datenverfügbarkeit zur Bewertung der Patientenzufriedenheit hat im Studienverlauf stark abgenommen (Tabelle 6). Für die Studiervisiten sechs Monate und ein Jahr nach der Operation lagen Daten für etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen vor. Die durchschnittliche Patientenzufriedenheit ist in Abbildung 2 dargestellt. Die durchschnittliche Patientenzufriedenheit über den gesamten Studienzeitraum lag bei 2,1 ($\pm 0,8$). Die Zufriedenheit war in Kohorte B besser als in Kohorte A ($1,9 \pm 0,7$ bzw. $2,3 \pm 0,8$, p-Wert 0,041). Während der Nachbeobachtung änderte sich die Patientenzufriedenheit nicht signifikant (p-Wert 0,479).

Tabelle 6 Stichprobengröße zur Beurteilung der Patientenzufriedenheit über den Studienverlauf

Stichprobengröße	Gesamt	Kohorte A	Kohorte B
Gesamt	83	52	31
Visite 1	75	44	31
Visite 2	81	51	30
Visite 3	78	48	30
Visite 4	76	48	28
Visite 5	41	25	16
Visite 6	43	25	18

Abbildung 2 Durchschnittliche Zufriedenheit der Patientinnen mit der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert nach [22])



4.6.1 Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalysen zur Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit sind in Tabelle 7 aufgeführt. In der multivariaten Analyse konnten keine Faktoren identifiziert werden, die die Zufriedenheit der Patientinnen beeinflussten. In der univariaten Analyse waren eine längere Nachbeobachtung (p-Wert 0,015) und Sekundärrekonstruktion nach Kapsel fibrose (vs. Primärrekonstruktion, p-Wert 0,033) signifikant mit einer höheren Zufriedenheit verbunden. Patientinnen mit Komplikationen hatten eine signifikant kürzere Nachbeobachtungszeit im Vergleich zu Patientinnen ohne Komplikationen (8,5 Monate (\pm 4,4) vs. 10,4 Monate (\pm 3,5), p-Wert 0,029).

Tabelle 7 Ergebnisse der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse zur Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Patientenzufriedenheit (modifiziert nach [22])

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Regressions- koeffizient (95% KI)	p-Wert	Regressions- koeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter	-0,13 (-0,03-0,00)	0,074	-0,10 (-0,26- 0,01)	0,234
Raucher	0,28 (-0,05-0,61)	0,091	0,21 (-0,12-0,54)	0,201
Histologisch gesichertes Mammakarzinom	0,25 (-0,10-0,59)	0,164	0,07 (-0,32-0,46)	0,727
Präkanzerose	0,08 (-0,36-0,53)	0,710	0,23 (-0,22-0,68)	0,308
Seite der Rekonstruktion (unilateral vs. bilateral)	-0,15 (-0,52-0,21)	0,407	-0,21 (-0,62-0,20)	0,312
Länge der Nachbeobachtung	-0,06 (-0,10- -0,01)	0,015	-0,04 (-0,09-0,0)	0,071
Komplikationen	0,26 (-0,10-0,62)	0,156	0,18 (-0,19-0,55)	0,331
Sekundäre Rekonstruktion	-0,38 (-0,73- -0,03)	0,033	-0,36 (-0,74-0,03)	0,068
Postoperative Chemotherapie	0,14 (-0,42-0,70)	0,630	0,330 (-0,22-0,88)	0,232

Komplikation definiert als kombinierter Endpunkt bestehend aus Implantatverlusten, Seromen, Infektionen, Rash, Baker Grad III/IV Kapselprothesen, p-Werte <0,05 sind fett gedruckt.

4.7 Operateurzufriedenheit

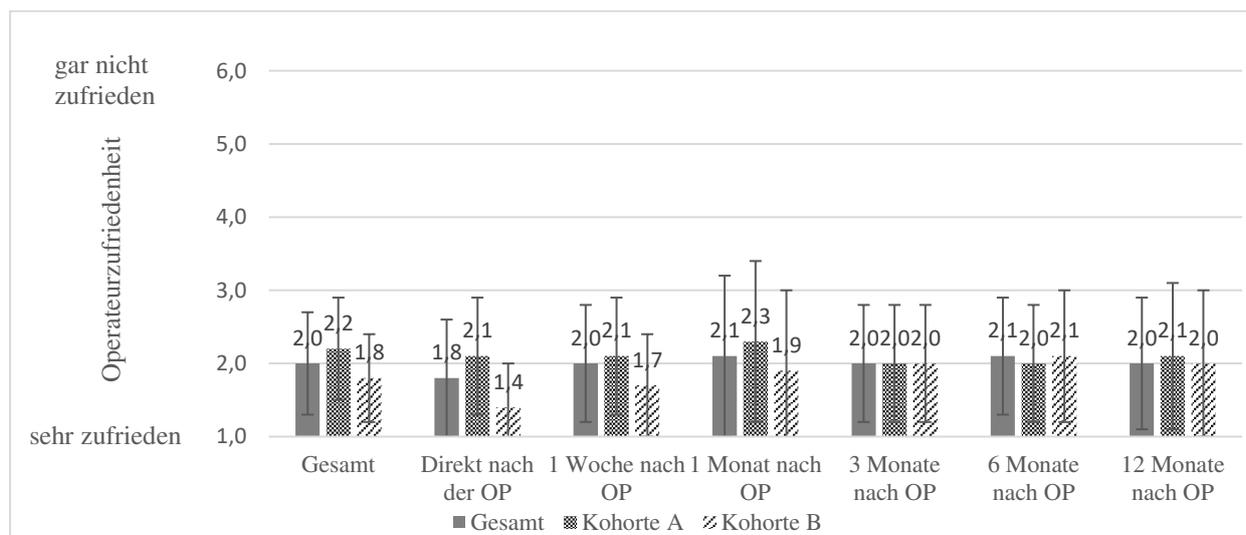
Für alle Patientinnen lagen Daten zur Zufriedenheit der Operateure mit dem Operationsergebnis für mindestens eine Studienvisite vor. Die Verfügbarkeit der Daten hat im Studienverlauf deutlich abgenommen (Tabelle 8). Für die Studienvisiten sechs und zwölf Monate nach der Operation lagen Daten für weniger als die Hälfte der Patientinnen (41 Patientinnen (Kohorte A: 25 Patientinnen, Kohorte B: 16 Patientinnen)) vor. Die durchschnittliche Operateurzufriedenheit über den Zeitraum der Studie ist in Abbildung 3 dargestellt. Der durchschnittliche Gesamtzufriedenheitswert der Operateure betrug 2,0 ($\pm 0,7$) und änderte sich im Laufe der Zeit nicht statistisch signifikant (p-

Wert 0,473). Die Gesamtzufriedenheit der Operateure war in Kohorte B besser als in Kohorte A (1,8 ($\pm 0,6$) bzw. 2,2 ($\pm 0,7$), p-Wert 0,016).

Tabelle 8 Stichprobengröße zur Beurteilung der Operateurzufriedenheit über den Studienverlauf

Stichprobengröße	Gesamt	Kohorte A	Kohorte B
Gesamt	84	53	31
Visite 1	78	49	29
Visite 2	77	51	26
Visite 3	75	46	29
Visite 4	73	46	27
Visite 5	41	25	16
Visite 6	41	25	16

Abbildung 3 Durchschnittliche Zufriedenheit der Operateure mit der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert nach [22])



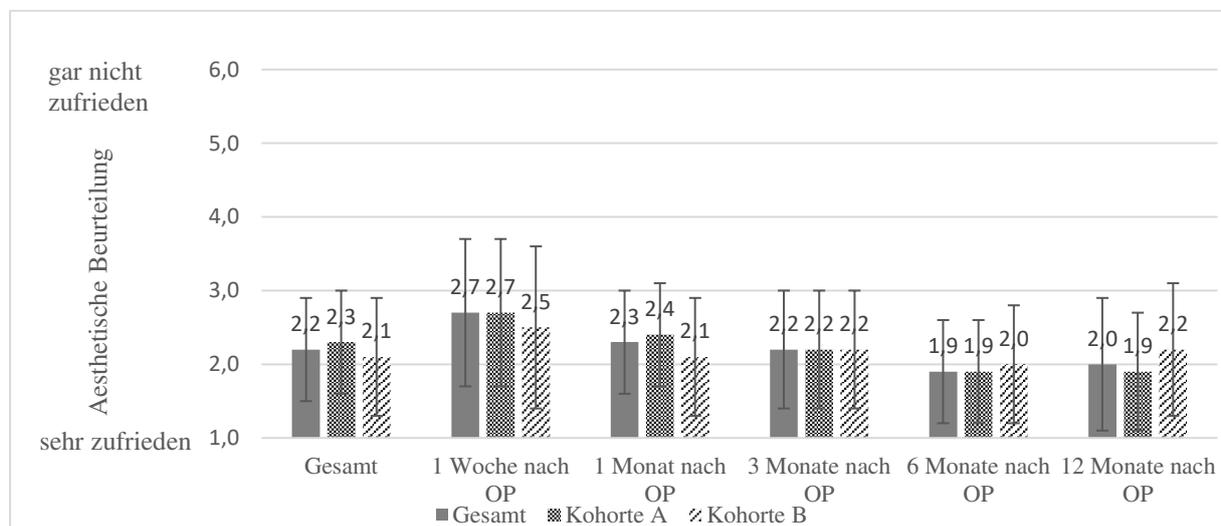
4.8 Ästhetische Beurteilung

Die durchschnittliche Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses von zwei unabhängigen externen Experten ist in Abbildung 4 dargestellt. Für 78 Patientinnen lag mindestens eine postoperative Fotografie zur Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses vor (Tabelle 9). Das durchschnittliche Ranking der externen Experten betrug 2,2 ($\pm 0,7$). In Kohorte A betrug der durchschnittliche ästhetische Score 2,3 ($\pm SD 0,7$), in Kohorte B 2,1 ($\pm SD 0,8$) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Wert 0,242). Der mittlere ästhetische Score unterschied sich signifikant im Verlauf der Studie (p-Wert 0,015).

Tabelle 9 Verfügbarkeit von Fotografien zur ästhetischen Beurteilung der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf

Stichprobengröße	Gesamt	Kohorte A	Kohorte B
Gesamt	78	51	27
Visite 2	44	33	11
Visite 3	45	33	12
Visite 4	41	29	12
Visite 5	37	27	10
Visite 6	31	21	10

Abbildung 4 Durchschnittliche ästhetische Beurteilung des Ergebnisses der Brustrekonstruktion über den Studienverlauf (modifiziert [22])



4.9 Lebensqualität

92,9% der Patientinnen haben mindestens einen Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt. Die Ergebnisse der durchschnittlichen Beurteilung des Körperbildes und der sexuellen Funktion aus dem EORTC BR-23 Lebensqualitätsfragebogen sind in Tabelle 10 aufgeführt. Zwischen den Kohorten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung des Körperbildes und der sexuellen Funktion. Der Mittelwert des Bereichs Körperbild betrug 69,8 (SD \pm 22,8). Während der Nachbeobachtung stieg der durchschnittliche Score für das Körperbild signifikant an (p-Wert 0,000), mit einem Durchschnittswert von 77,2 (\pm 22,5) zwölf Monate nach der Operation. Die sexuelle Funktionsfähigkeit lag im Durchschnitt bei 39,9 (\pm 25,2). Während der Nachbeobachtung veränderte sich der Mittelwert signifikant (p-Wert 0,007) und erreichte sechs Monate nach der Operation den höchsten Wert (48,5 \pm 29,3).

Tabelle 10 Durchschnittliche Beurteilung der Lebensqualitätsitems Körperbild und sexuelle Funktion im zeitlichen Verlauf (modifiziert nach [22])

EORTC QLQ BR23	Gesamt		Kohorte A		Kohorte B	
	N	Mittelwert \pm SD	N	Mittelwert \pm SD	N	Mittelwert \pm SD
Körperbild						
Gesamt	78	69,8 \pm 22,8	50	66,8 \pm 22,2	28	75,3 \pm 23,3
Visite 2	70	60,2 \pm 29,3	47	55,4 \pm 27,1	23	69,9 \pm 27,1
Visite 3	67	67,4 \pm 24,8	44	63,1 \pm 24,4	23	75,7 \pm 24,0
Visite 4	66	74,5 \pm 25,8	42	73,4 \pm 8,0	24	76,3 \pm 21,8
Visite 5	60	75,7 \pm 21,2	40	75,2 \pm 20,5	20	76,6 \pm 23,2
Visite 6	56	77,2 \pm 22,5	36	79,4 \pm 19,8	20	73,3 \pm 26,7
Sexuelle Funktion						
Gesamt	75	39,9 \pm 25,2	50	40,2 \pm 23,2	25	39,1 \pm 29,1
Visite 2	67	35,6 \pm 28,3	47	35,1 \pm 28,1	23	36,7 \pm 29,4
Visite 3	64	32,8 \pm 26,4	44	28,4 \pm 21,7	20	42,5 \pm 33,1
Visite 4	62	42,8 \pm 28,3	42	45,6 \pm 26,3	20	40,0 \pm 32,6
Visite 5	57	48,5 \pm 29,3	40	50,0 \pm 26,4	17	45,1 \pm 35,7
Visite 6	53	44,7 \pm 27,3	36	50,5 \pm 24,4	17	32,4 \pm 29,7

5 Diskussion

Mit dem steigenden Einsatz von ADMs in der Implantat-basierten Brustrekonstruktion wird die Notwendigkeit valider Daten sowohl zu Komplikationsraten als auch zu patientenberichteten Endpunkten, wie Patientenzufriedenheit und Lebensqualität, immer größer. Trotz der Vielzahl an Studien und Metaanalysen ist die Datenlage zu den Komplikationsraten von ADMs heterogen. Das liegt vor allem daran, dass in der Vergangenheit überwiegend retrospektive, monozentrische Studien mit einem geringen Evidenzlevel durchgeführt wurden. Die vorliegende Studie ist die erste prospektive, multizentrische Studie zur Bewertung einer humanen ADM in der Implantat-basierten Brustrekonstruktion, sowohl in der Primärrekonstruktion als auch in der Revisionsrekonstruktion nach einer Kapsel fibrose.

Einer der Hauptvorteile von ADMs ist die reduzierte Rate an Kapsel fibrosen [7, 12, 23], die eine der häufigsten Komplikationen von Implantat-basierten Brustrekonstruktionen darstellen [23]. In einem kürzlich veröffentlichten systematischen Review lag die Kapsel fibroserate nach präpektoraler Brustrekonstruktion bei Patientinnen mit ADM bei 2,3%, während sie bei

Patientinnen ohne ADM bei 12,4% lag [24]. In der vorliegenden Studie war die Kapselbibrose (Baker Grad III oder IV) ähnlich niedrig mit 2,7%. In Kohorte A trat nur eine Baker Grad III/IV Kapselbibrose auf, während in Kohorte B zwei Fälle berichtet wurden. Bei beiden Patientinnen in Kohorte B wurde vor der Operation eine Strahlentherapie durchgeführt. Für die betroffene Patientin in Kohorte A wurde berichtet, dass die Kapselbibrose nach einer postoperativen Strahlentherapie aufgetreten ist. Strahlentherapie ist ein bekannter maßgeblicher und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Kapselbibrosen [23, 25]. Herauszustellen ist, dass die vorliegende Studie gezeigt hat, dass die Mehrheit der Patientinnen, die sich aufgrund einer Kapselbibrose einer Revisionsoperation mit humanen ADM und Implantat unterzogen haben (Kohorte B), keine erneute Kapselbibrose entwickelt hat. Das zeigt, dass das Auftreten von Kapselbibrose nicht zwingend mit einer autologen Brustrekonstruktion behandelt werden muss, sondern auch eine zweite Implantat-basierte, ADM-unterstützte Brustrekonstruktion durchgeführt werden kann.

Serome stellen die am häufigsten auftretenden Komplikationen in Zusammenhang mit der Verwendung von ADMs dar [26], was auch für die vorliegende Studie zutrifft, in der das Auftreten von Seromen mit einer Inzidenz von 15,2% die häufigste Komplikation darstellt. Es wird vermutet, dass die hohe Inzidenz der Serombildung durch eine immunologische Reaktion auf die ADM verursacht wird [7, 27], die insbesondere vor der Revaskularisierung der ADM auftritt [7]. In Übereinstimmung mit dieser Argumentation war die Serombildung in der vorliegenden Studie ein frühes Ereignis, wobei 15 der 17 gemeldeten Serome innerhalb eines Monats nach der Operation auftraten. In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass die Verwendung von ADMs die Rate an Seromen im Vergleich zu Brustrekonstruktionen ohne ADM erhöhen [7, 28], wobei die Raten zwischen den Studien weit schwankten. In einem Literaturreview zeigten Skovsted Yde et al., dass die berichteten Seromraten der eingeschlossenen Studien zwischen 2,1-18,8% lagen [25]. Die gepoolten Seromraten bei Patientinnen, die mit einer humanen ADM operiert wurden, lagen in einer Metaanalyse von Kim et al. bei 4,8% [11]. In einer Metaanalyse von Smith und Kollegen, lag die Seromrate bei den Patientinnen, die mit einer humanen ADM operiert wurden, bei 8,3% [6]. Mit einer Inzidenz von 15,2% wurden in der vorliegenden Studie hohe Raten an Seromen gefunden. Die Vergleichbarkeit der Inzidenzraten ist jedoch durch unterschiedliche Definitionen eingeschränkt. In der vorliegenden Studie wurden alle Serome dokumentiert, unabhängig davon, ob sie einer Intervention bedurften. In den teilnehmenden Studienzentren wurden routinemäßig postoperative Ultraschalle durchgeführt, wodurch auch klinisch nicht relevante Serome diagnostiziert und dokumentiert wurden.

Vorherige Studien berichteten außerdem ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei Operationen mit humanen ADMs verglichen mit traditionellen submuskulären Rekonstruktionen [6, 11]. Die berichteten Infektionsraten aus Metaanalysen zeigten ebenfalls weite Spannbreiten. Kim et al. zeigten eine gepoolte Infektionsrate von 5,3% bei Brustrekonstruktionen mit humaner ADM [11]. Smith et al. berichteten eine gepoolte Infektionsrate von 7,2 % bei Rekonstruktionen mit humaner ADM [6]. Die Infektionsrate in der Metaanalyse von Heidemann et al. lag mit 12% deutlich höher [29]. In die Metaanalyse wurden insgesamt neun Studien eingeschlossen, von denen drei prospektiv angelegt waren. Eine der prospektiven Studien berichtet keine Daten zur Infektion. Beide prospektive Studien, die die Inzidenz von Infektionen berichtet haben, beziehen sich auf die ADM Alloderm® und fanden vergleichsweise hohe Infektionsraten (20,0% und 14,6%) [29]. Die Infektionsrate in der vorliegenden Studie ist mit 5,4% deutlich im unteren Bereich der vorher aufgezeigten gepoolten Inzidenzraten. Die geringen Infektionsraten in der vorliegenden Studie sind möglicherweise darin begründet, dass Epiflex® eine sterile humane ADM ist. Die Datenlage zum Vergleich von sterilen und aseptischen ADMs, wie Alloderm®, ist allerdings limitiert und heterogen und bedarf weiterer Studien [30].

In einer Metaanalyse von Hallberg und Kollegen streute die Rate an Implantatverlusten zwischen 0% und 17% zwischen den eingeschlossenen Studien [10]. Salibian und Kollegen berichteten eine gepoolte Rate von 4,1% [31]. In die Berechnung der gepoolten Rate sind 5 Studien eingeflossen, deren Raten an Implantatverlusten zwischen 0% und 13,0% schwanken [31]. In einer Metaanalyse von Heidemann und Kollegen wurde eine gepoolte Implantatverlustrate von 4% angegeben [29]. Kim et al. zeigten eine ähnliche gepoolte Komplikationsrate mit 3,8% [32]. In der Metaanalyse von Ho et al. lag die gepoolte Komplikationsrate bei 5,1% [12]. In einer großen, prospektiven Studie mit 655 Patientinnen mit einer ADM-unterstützten Brustrekonstruktion lag die Explantationsrate bei 9,2% [33]. In der vorliegenden Studie wurde mit einer Explantationsrate von 7,1% ein vergleichbares Ergebnis gezeigt.

Mit 33,0% war die Gesamtkomplikationsrate in der vorliegenden Studie vergleichsweise hoch, was zum einen durch den hohen Anteil von Patientinnen mit bestätigtem Brustkrebs und zum anderen durch die weite Ereignisdefinition für die Studie erklärt werden kann: Die häufigste Komplikation in der vorliegenden Studie waren Serome, wobei alle Serome, die bei den routinemäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen festgestellt wurden - einschließlich derjenigen, die keine klinische Intervention erforderten - dokumentiert wurden.

Mit der steigenden Verwendung von ADMs in der Brustrekonstruktion gewinnt neben der Erhebung von Komplikationen auch die Bewertung von Patienten-berichteten Endpunkten an Bedeutung. Aus Patientensicht sind eine verbesserte Lebensqualität und die Zufriedenheit mit dem Operationsergebnis von besonderer Bedeutung [34]. Nach Kenntnis der Autorin ist die vorliegende Studie die erste multizentrische, prospektive Studie zur Untersuchung des ästhetischen Ergebnisses, der Patientenzufriedenheit sowie der Lebensqualität nach einer ADM-unterstützten Brustrekonstruktion.

Insgesamt gaben Patientinnen und Operateure in der vorliegenden Studie ein hohes Maß an Zufriedenheit mit dem Rekonstruktionsergebnis an, mit einem durchschnittlichen Zufriedenheitswert von 2,1 bzw. 2,0 (1 – sehr zufrieden bis 6 – gar nicht zufrieden). Patientinnen mit einer Revisionsoperation nach einer Kapselfibrose (Kohorte B) waren zufriedener als Patientinnen mit einer Primärrekonstruktion (Kohorte A). Die erhöhte Zufriedenheit der Patientinnen, die sich nach einer Kapselfibrose einer Revisionsoperation unterzogen (Kohorte B), könnte teilweise durch negative Erfahrungen bei der Primärrekonstruktion erklärt werden und eine dadurch bedingte veränderte Erwartungshaltung. Negenborn und Kollegen zeigten eine negative Korrelation der Zufriedenheit mit dem Auftreten von Komplikationen [2]. Das konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden. Patientinnen mit einem unkomplizierten postoperativen Verlauf hatten im Vergleich zu Patientinnen, die postoperative Komplikationen zeigten, eine signifikant längere Nachbeobachtungszeit (p-Wert 0,029). Eine längere Nachbeobachtungszeit wiederum ging mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit einher. Die Assoziation von Komplikationen und Nachbeobachtungszeit spiegelt möglicherweise die Auswirkungen schwerwiegenderer Komplikationen wider, da Patientinnen mit postoperativen Komplikationen mit höherer Wahrscheinlichkeit früher für die Nachbeobachtung verloren gehen als Patientinnen mit weniger schwerwiegenden Komplikationen, wie beispielsweise einem Hautausschlag oder klinisch nicht relevantem Serom. Die Patienten-berichteten Endpunkte zu späteren Visiten könnten daher in Richtung einer größeren Zufriedenheit verzerrt sein, da mehr Patientinnen ohne Komplikationen zu den Scores beigetragen haben. Nach der Brustrekonstruktion dauert es einige Monate, bis Patienten-berichtete Endpunkte wieder das präoperative Niveau erreichen. Weichman et al. berichteten, dass sich Patienten erst drei Monate nach der Operation vollständig erholten [35]. Vu et al. berichteten, dass im Vergleich zum Ausgangswert die von den Patienten-berichteten Endpunkte zwei Monate nach der Operation abnahmen und erst sechs Monate nach der Operation wieder auf das präoperative Niveau

zurückkehrten [15]. Damit könnten die durchschnittlichen Zufriedenheits- und Lebensqualitäts-Scores aufgrund der großen Datenverfügbarkeit bei den frühen Visiten und der starken Abnahme der Datenverfügbarkeit im Studienverlauf reduziert sein.

In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass sich postoperative Strahlentherapien negativ auf die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Ergebnis auswirken [15]. Da postoperative Strahlentherapien in der vorliegenden Studie nicht systematisch erhoben wurden, konnte hierzu keine Aussage gemacht werden. Des Weiteren zeigte eine frühere Studie, dass unilaterale Rekonstruktionen einen negativen Einfluss auf die Patientenzufriedenheit haben [2]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

Ein häufig berichteter Vorteil von ADMs ist die Verbesserung des ästhetischen Ergebnisses von Brustrekonstruktionen im Vergleich zu Rekonstruktionen ohne ADM [16–18]. In einer Studie von Nguyen et al. schneidet die ADM-unterstützte Brustrekonstruktion in den meisten bewerteten ästhetischen Kriterien, einschließlich Brusthöcker-Volumen, Platzierung, Kontur und Definition der Brustumschlagsfalte, besser ab als Brustrekonstruktionen ohne ADM [18]. Forsberg et al. evaluierten das ästhetische Ergebnis anhand von fünf ästhetischen Merkmalen, darunter natürliche Kontur, Form- und Größensymmetrie, Position an der Brustwand und ästhetisches Gesamterscheinungsbild, wobei alle Kriterien bei ADM-assistierten im Vergleich zu konventionellen submuskulären Rekonstruktionen signifikant besser bewertet wurden [16]. Direkte Vergleiche mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind nicht möglich, was auf unterschiedliche Bewertungssysteme zurückzuführen ist. In der vorliegenden Studie bewerteten die externen Experten das ästhetische Ergebnis jedoch ebenfalls als gut mit einem Mittelwert von 2,2 (SD $\pm 0,7$), ohne signifikante Unterschiede zwischen den Studienkohorten. Die Veränderungen der ästhetischen Scores während der Nachbeobachtung sind mit Vorsicht zu interpretieren, da für viele Patientinnen nur zu einzelnen Visiten Fotos zur Verfügung standen und die Visiten damit verschiedene Subpopulationen abbilden.

Die Zufriedenheit einer Frau mit ihren Brüsten ist von großer Bedeutung für ihre psychosoziale und sexuelle Zufriedenheit [2]. In einer Querschnittsstudie zur Lebensqualität von insgesamt 612 primären Brustkrebspatientinnen unter Verwendung des EORTC QLQ BR23 fanden die Autoren die höchste Zufriedenheit mit dem Körperbild bei Patientinnen, die sich, nach einer Mastektomie, einer brusterhaltenden Therapie unterzogen haben (83,9), gefolgt von autologer (81,9) und prothesenbasierter Rekonstruktionen (77,3) [36]. Die Bewertung war bei Patientinnen mit einer Mastektomie ohne Rekonstruktion am niedrigsten (75,7) [36]. In der vorliegenden Studie wurde

das Körperbild im Durchschnitt mit einem Score von 69,8 (SD \pm 22,8) bewertet, mit einem signifikanten Anstieg während des ersten Jahres nach der Operation. Ein Jahr nach der Operation betrug der durchschnittliche Score 77,2 (SD \pm 22,5). Langendijk et al. zeigten außerdem, dass die Patientinnen mit einer Implantat-basierter Rekonstruktion eine höhere Punktzahl im Bereich Sexualfunktion erzielten als die anderen Patientinnen (36,6) [36]. In der vorliegenden Studie waren die Ergebnisse für die sexuelle Funktionsfähigkeit mit einem Durchschnittsscore von 39,9 (SD \pm 25,2) während des gesamten Studienzeitraums leicht höher. Der maximale Durchschnittswert lag bei 44,7 (SD \pm 27,3) zur Visite ein Jahr nach der Operation. Die Interpretation des Fragebogens EORTC BR-23 ist jedoch begrenzt, da er ursprünglich entwickelt wurde, um die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen zu beurteilen, wobei der Schwerpunkt auf nicht-chirurgischen Behandlungsbereichen lag [37]. In der vorliegenden Studie wurde bei nur 57,1% der Frauen Brustkrebs diagnostiziert. Außerdem wurde die Lebensqualität in der vorliegenden Studie nur postoperativ beurteilt. Aus diesem Grund war es nicht möglich, die prä- und postoperativen Unterschiede in der Lebensqualität zu untersuchen. Ein häufig verwendeter Fragebogen zur Beurteilung der von Patientinnen berichteten Ergebnisse bei Brustoperationen ist der BREAST-Q. Er umfasst Bereiche wie Zufriedenheit mit der Brust, dem Gesamtergebnis und dem Behandlungsprozess sowie die psychosoziale, körperliche und sexuelle Zufriedenheit [38, 39]. Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit früheren Studien, die den BREAST-Q-Fragebogen angewandt haben, ist aufgrund der verschiedenen Fragebögen und Schwerpunkte nicht möglich.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie werden durch einige Limitationen eingeschränkt. Mit durchschnittlich 9,7 Monaten ist die Nachbeobachtungszeit in der Studie relativ kurz. Dadurch ist es möglich, dass das Auftreten von Komplikationen, insbesondere von Kapselfibrosen, die üblicherweise in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach der Operation auftreten können, nicht ausreichend erfasst wurde. Die geringe Verfügbarkeit von Daten zu den späteren Studienvisiten kann außerdem zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. In den Studiendaten konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Länge der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden, was darauf hinweist, dass das vorzeitige Ausscheiden der Patientinnen nicht zufällig war. Mit insgesamt 84 Patientinnen, die in die Analyse einbezogen wurden, stellt die Größe der Studienpopulation eine weitere Limitation dar. Die Studie wurde im Dezember 2018 aufgrund der geringen Rekrutierungsrate in den teilnehmenden Zentren vorzeitig abgebrochen, sodass die geplante Patientenzahl von 300 Patientinnen nicht erreicht werden konnte. Gründe hierfür sind unter anderem die hohen Kosten der humanen ADM Epiflex[®], deren Verwendung im Laufe der Studie von einigen der teilnehmenden Kliniken eingestellt wurde

sowie die Operationstechnik. Während in diese Studie Patientinnen mit einer subpektoralen Implantateinlage eingeschlossen wurden, zeigt sich in der rekonstruktiven Brustchirurgie ein Trend zur präpektoralen Implantateinlage [40]. Des Weiteren sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit Vorsicht zu interpretieren. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der niedrigen Anzahl an aufgetretenen Komplikationen konnten möglicherweise bedeutende Risikofaktoren nicht identifiziert werden. Darüber hinaus könnten signifikante Zusammenhänge Zufallsbefunde aufgrund von Mehrfachtestungen darstellen, da in dieser Arbeit keine Korrektur für Mehrfachtestungen, wie beispielsweise eine Bonferroni-Korrektur, vorgenommen wurde. Des Weiteren wurden mögliche Prädiktionsfaktoren, wie das Implantatgewicht, in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass die Lebensqualität nicht präoperativ erhoben wurde. Damit ist ein Vergleich der Lebensqualität prä- und postoperativ nicht möglich.

Trotz der genannten Limitationen liefert die vorliegende Studie wichtige Erkenntnisse zum Einsatz von ADMs in der Brustrekonstruktion. Im Gegensatz zu dem Großteil der bisher in diesem Forschungsbereich durchgeführten Studien, wurden die Patientinnen in der vorliegenden Studie prospektiv nachbeobachtet. Durch die Untersuchung der in Deutschland verfügbaren ADM Epiflex[®] wird ein wichtiger Forschungsbeitrag geleistet, da die meisten vorherigen Studien eine in Deutschland nicht zugelassene ADM untersuchten. Eine weitere Stärke ist, dass die vorliegende Studie mit 11 Studienzentren in Deutschland multizentrisch angelegt war. Die teilnehmenden Zentren wurden gebeten, alle Patientinnen, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, in die Studie einzuschließen, um so einer Verzerrung der Studienergebnisse durch ein Selektions-Bias vorzubeugen. Fehler bei der Übertragung der Daten von den papierbasierten Dokumentationsbögen in die elektronische Datenbank wurden durch eine Überprüfung aller Bögen reduziert. Im Rahmen der Studie wurde ein Monitoring an allen Studienzentren durchgeführt, um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten.

6 Schlussfolgerung

Die Anzahl an Brustrekonstruktionen ist in Deutschland in den vergangenen Jahren stark angestiegen. Dabei gewinnt der Einsatz von ADMs immer stärker an Bedeutung. Bisher lagen nur wenige prospektive Daten zu in Deutschland verfügbaren ADMs vor.

Die vorliegende prospektive Studie liefert einen erheblichen Erkenntnisgewinn zum Einsatz einer in Deutschland verfügbaren humanen ADM in der Brustrekonstruktion. Dabei wurden nicht nur Komplikationsraten erhoben, sondern auch patientenberichtete Daten, wie die Patientenzufriedenheit und die Lebensqualität der Patientin, erfasst und Faktoren untersucht, die das Auftreten von Komplikationen und die Patientenzufriedenheit beeinflussen. Dadurch können Patientinnen in der klinischen Praxis identifiziert werden, die am wahrscheinlichsten vom Einsatz der untersuchten humanen ADM profitieren.

In dieser Studie war die Komplikationsrate für den Einsatz von humanen ADMs in der Implantat-basierten Brustrekonstruktion vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Raten anderer ADMs. Es konnte gezeigt werden, dass durch Brustimplantate verursachte Kapselkapseln mittels einer sekundären, durch humane ADM unterstützten Implantat-basierten Rekonstruktion erfolgreich behandelt werden können. Das Risiko für postoperative Komplikationen war bei Patientinnen mit vorheriger Strahlentherapie erhöht. Das sollte bei der Auswahl von Patientinnen, die für eine Brustrekonstruktion mit ADM infrage kommen, berücksichtigt werden.

Neben den Komplikationsraten gewinnt auch die Berücksichtigung von patientenberichteten Endpunkten immer stärker an Bedeutung. Mit der vorliegenden Studie wurden erstmals patientenrelevante Endpunkte zum Einsatz von Epiflex prospektiv und multizentrisch erhoben.

Die kleine Stichprobengröße in der vorliegenden Studie und die kurze Nachbeobachtungszeit sollten jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Weitere größer angelegte Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit sind notwendig, um die Erkenntnisse zum Einsatz von humanen ADMs in der Brustrekonstruktion zu erweitern und so das Ergebnis von Brustrekonstruktionen weiter zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. Gerber B, Marx M, Untch M, Faridi A. Breast Reconstruction Following Cancer Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:593–600. doi:10.3238/arztebl.2015.0593.
2. Negenborn VL, Dikmans REG, Bouman M-B, Wilschut JA, Mullender MG, Salzberg CA. Patient-reported Outcomes after ADM-assisted Implant-based Breast Reconstruction: A Cross-sectional Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6:e1654. doi:10.1097/GOX.0000000000001654.
3. Dieterich M, Faridi A. Biological Matrices and Synthetic Meshes Used in Implant-based Breast Reconstruction – a Review of Products Available in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73:1100–6. doi:10.1055/s-0033-1350930.
4. Dieterich M. Brustrekonstruktion mit Implantat und Netz oder Matrix. *J Ästhet Chir.* 2016;9:103–11. doi:10.1007/s12631-016-0052-5.
5. Boháč M, Danišovič Ľ, Koller J, Dragúňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem.* 2018;62:2873. doi:10.4081/ejh.2018.2873.
6. Smith JM, Broyles JM, Guo Y, Tuffaha SH, Mathes D, Sacks JM. Human acellular dermis increases surgical site infection and overall complication profile when compared with submuscular breast reconstruction: An updated meta-analysis incorporating new products. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71:1547–56. doi:10.1016/j.bjps.2018.06.012.
7. Lee K-T, Mun G-H. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:600–10. doi:10.1245/s10434-015-4873-9.
8. Margulies IG, Salzberg CA. The use of acellular dermal matrix in breast reconstruction: evolution of techniques over 2 decades. *Gland Surg.* 2019;8:3–10. doi:10.21037/gs.2018.10.05.
9. Salzberg CA. Focus on technique: one-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:95S-103S. doi:10.1097/PRS.0b013e318262e1a1.
10. Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, Svanberg T, Hansson E, Lewin R. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018;52:130–47. doi:10.1080/2000656X.2017.1419141.

11. Kim JYS, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:28–41. doi:10.1097/PRS.0b013e3182361fd6.
12. Ho G, Nguyen TJ, Shahabi A, Hwang BH, Chan LS, Wong AK. A systematic review and meta-analysis of complications associated with acellular dermal matrix-assisted breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2012;68:346–56. doi:10.1097/SAP.0b013e31823f3cd9.
13. Zhao X, Wu X, Dong J, Liu Y, Zheng L, Zhang L. A Meta-analysis of Postoperative Complications of Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction Using Acellular Dermal Matrix. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;39:892–901. doi:10.1007/s00266-015-0555-z.
14. Strittmatter HJ, Neises M, Blecken SR. Kriterien der Lebensqualität nach rekonstruktiven Mammakarzinomoperationen. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128:217–23. doi:10.1055/s-2005-836887.
15. Vu MM, De Oliveira, Gildasio S Jr, Mayer KE, Blough JT, Kim JYS. A Prospective Study Assessing Complication Rates and Patient-Reported Outcomes in Breast Reconstructions Using a Novel, Deep Dermal Human Acellular Dermal Matrix. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3:e585. doi:10.1097/GOX.0000000000000574.
16. Forsberg CG, Kelly DA, Wood BC, Mastrangelo SL, DeFranzo AJ, Thompson JT, David LR, Marks MW. Aesthetic outcomes of acellular dermal matrix in tissue expander/implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2014;72:S116-20. doi:10.1097/SAP.0000000000000098.
17. Vardanian AJ, Clayton JL, Roostaeian J, Shirvanian V, Da Lio A, Lipa JE, Crisera C, Festekjian JH. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:403e-410e. doi:10.1097/PRS.0b013e31822b6637.
18. Nguyen KT, Mioton LM, Smetona JT, Seth AK, Kim JY. Esthetic Outcomes of ADM-Assisted Expander-Implant Breast Reconstruction. *Eplasty*. 2012;12:e58.
19. DIZG Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz gGmbH. Gebrauchs- und Fachinformation. <https://www.dizg.de/images/pdf/deutsch/downloads/epiflex.pdf>. Accessed 10 Oct 2020.
20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in

- international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993, 85:365-376. For details of the scoring procedure, a suggested format of citation for this manual is: Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brussels; 2001.
21. Beier L, Faridi A, Neumann C, Paepke S, Mau C, Keller M, Strittmatter HJ, Gerber-Schäfer C, Bauer L, Karsten MM, Kümmel S, Blohmer J-U. Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study. *Breast Care* 2020. doi:10.1159/000512201.
 22. Blohmer J-U, Beier L, Faridi A, Ankel C, Krause-Bergmann B, Paepke S, Mau C, Keller M, Strittmatter HJ, Karsten MM. Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate Breast Reconstruction Using Human Acellular Dermal Matrices: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study. *Breast Care*. 2020:1–8. doi:10.1159/000509568.
 23. Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular Dermal Matrix-Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction and Capsular Contracture: A 13-Year Experience. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:329–37. doi:10.1097/PRS.0000000000002331.
 24. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019. doi:10.1016/j.bjps.2019.04.005.
 25. Pu Y, Mao T-C, Zhang Y-M, Wang S-L, Fan D-L. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9548. doi:10.1097/MD.00000000000009548.
 26. Citron I, Dower R, Ho-Asjoe M. Protocol for the prevention and management of complications related to ADM implant-based breast reconstructions. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2016;5:Doc06. doi:10.3205/iprs000085.
 27. Karsten MM, Enders S, Knabl J, Kirn V, Duwell P, Rack B, Blohmer J-U, Mayr D, Dian D. Biologic meshes and synthetic meshes in cancer patients: a double-edged sword: differences in production of IL-6 and IL-12 caused by acellular dermal matrices in human immune cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297:1265–70. doi:10.1007/s00404-018-4710-z.

28. Chun YS, Verma K, Rosen H, Lipsitz S, Morris D, Kenney P, Eriksson E. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125:429–36. doi:10.1097/PRS.0b013e3181c82d90.
29. Heidemann LN, Gunnarsson GL, Salzberg CA, Sorensen JA, Thomsen JB. Complications following Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Acellular Dermal Matrix Implant-based Breast Reconstruction-A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6:e1625. doi:10.1097/GOX.0000000000001625.
30. Lyons DA, Mendenhall SD, Neumeister MW, Cederna PS, Momoh AO. Aseptic versus Sterile Acellular Dermal Matrices in Breast Reconstruction: An Updated Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4:e823. doi:10.1097/GOX.0000000000000819.
31. Salibian AA, Frey JD, Choi M, Karp NS. Subcutaneous Implant-based Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix/Mesh: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4:e1139. doi:10.1097/GOX.0000000000001139.
32. Kim JYS, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:28–41. doi:10.1097/PRS.0b013e3182361fd6.
33. Sorkin M, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Kozlow JH, Pusic AL, Wilkins EG. Acellular Dermal Matrix in Immediate Expander/Implant Breast Reconstruction: A Multicenter Assessment of Risks and Benefits. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140:1091–100. doi:10.1097/PRS.00000000000003842.
34. Voineskos SH, Nelson JA, Klassen AF, Pusic AL. Measuring Patient-Reported Outcomes: Key Metrics in Reconstructive Surgery. *Annu Rev Med*. 2018;69:467–79. doi:10.1146/annurev-med-060116-022831.
35. Weichman KE, Hamill JB, Kim HM, Chen X, Wilkins EG, Pusic AL. Understanding the recovery phase of breast reconstructions: Patient-reported outcomes correlated to the type and timing of reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68:1370–8. doi:10.1016/j.bjps.2015.05.039.
36. Lagendijk M, van Egdom LSE, van Veen FEE, Vos EL, Mureau MAM, van Leeuwen N, Hazelzet JA, Lingsma HF, Koppert LB. Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:3563–71. doi:10.1245/s10434-018-6729-6.

37. Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, Morrow M, Pusic AL. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Breast J.* 2010;16:587–97. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.00983.x.
38. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:345–53. doi:10.1097/PRS.0b013e3181aee807.
39. Cano SJ, Klassen AF, Scott AM, Cordeiro PG, Pusic AL. The BREAST-Q: further validation in independent clinical samples. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:293–302. doi:10.1097/PRS.0b013e31823aec6b.
40. Paepke S, Ohlinger R, Klein E, Thill M. Prepectoral implant placement in plastic-reconstructive breast surgery – a contribution to the discussion. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie.* 2018;15:115–9. doi:10.1055/s-0043-111747.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lea Beier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Humane azelluläre dermale Matrix Epiflex® in der Implantat-basierten Brustrekonstruktion – Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie (*Human acellular dermal matrix Epiflex® in implant-based breast reconstruction - results of a multicenter, prospective, observational study*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Lea Beier hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Beier, L., Faridi, A., Neumann, C., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter, H.J., Gerber-Schäfer, C., Bauer, L., Karsten, M. M., Kümmel, S., Blohmer, J.-U., *Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study*, Breast Care, 2020

Beitrag im Einzelnen: Neben der Studienkoordination*, dem Monitoring der Studiendaten an den teilnehmenden Studienzentren* und der Dateneingabe* wurde das Datenmanagement der Studiendaten, die Datenbereinigung, die statistische Analyse, das Verfassen des Manuskripts, die Einreichung des Manuskripts beim Journal und die Bearbeitung der Revisionen bis zur finalen Publikation von mir durchgeführt. Aus meiner statistischen Auswertung sind alle Tabellen (Tabelle 1 bis Tabelle 4) der Publikation hervorgegangen.

Publikation 2: Blohmer, J.-U.***, Beier, L.***, Faridi, A., Ankel, C., Krause-Bergmann, B., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter H. J., Karsten, M. M., *Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate Breast Reconstruction Using Human Acellular Dermal Matrices: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study*, Breast Care, 2020 ***geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen: Neben der Studienkoordination*, dem Monitoring der Studiendaten an den teilnehmenden Studienzentren* und der Dateneingabe* wurde das Datenmanagement der Studiendaten, die Datenbereinigung, die statistische Analyse, das Verfassen des Manuskripts, die Einreichung des Manuskripts beim Journal und die Bearbeitung der Revisionen bis zur finalen Publikation von mir durchgeführt. Aus meiner statistischen Auswertung sind alle Tabellen (Tabelle 1, Tabelle 2, Ergänzungstabelle 1, Ergänzungstabelle 2) und alle Abbildungen (Abbildung 1 bis Abbildung 3) der Publikation hervorgegangen.

*Die Aufgaben wurden bevor ich die Studie übernommen habe von Kolleginnen durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Beier, L., Faridi, A., Neumann, C., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter, H.J., Gerber-Schäfer, C., Bauer, L., Karsten, M. M., Kümmel, S., Blohmer, J.-U., *Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study*, Breast Care, 2020. DOI: 10.1159/000512201

<https://www.karger.com/Article/FullText/512201#>

Impact Factor: 2.029 (2019)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"OBSTETRICS and GYNECOLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 83 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	9,206	12.878	0.014390
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	40,864	6.120	0.049260
3	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,336	5.595	0.020140
4	HUMAN REPRODUCTION	31,338	5.506	0.035890
5	FERTILITY AND STERILITY	37,019	5.411	0.043020
6	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	16,718	5.193	0.026130
7	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	33,344	4.965	0.051050
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	22,766	4.393	0.032090
9	MATURITAS	6,920	3.654	0.011270
10	BREAST	4,845	3.494	0.011240
11	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	5,327	3.396	0.005890
12	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	5,517	2.942	0.008220
13	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	6,794	2.930	0.010540
14	CONTRACEPTION	6,780	2.928	0.011410
15	Journal of Gynecologic Oncology	1,134	2.914	0.002640
16	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
17	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	4,940	2.820	0.009830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
19	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	3,215	2.792	0.005560
20	PLACENTA	8,943	2.773	0.011330
21	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	7,788	2.741	0.009920
22	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
23	SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE	2,036	2.585	0.002790
24	Reproductive Sciences	3,699	2.559	0.007420
25	CLIMACTERIC	2,278	2.533	0.003870
26	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
27	PRENATAL DIAGNOSIS	5,754	2.434	0.011300
28	Breast Journal	2,780	2.433	0.003710
29	Journal of Minimally Invasive Gynecology	3,808	2.414	0.006910
30	BMC Pregnancy and Childbirth	8,144	2.413	0.024250
31	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,227	2.411	0.003520
32	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
33	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	1,372	2.327	0.001160
34	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
35	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	6,632	2.199	0.010970
36	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
37	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	1,901	2.113	0.001840

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
38	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	5,948	2.090	0.008210
39	Breast Care	889	2.087	0.002020
40	Women and Birth	1,264	2.079	0.002730
41	Journal of Perinatology	6,276	2.046	0.011170
42	Breast Cancer	1,574	2.044	0.002660
43	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	2,299	2.040	0.004280
44	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	10,108	2.024	0.014820
45	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	5,283	2.009	0.009660
46	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	2,564	2.006	0.002590
47	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	1,003	1.992	0.002550
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	1,517	1.958	0.001550
49	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,167	1.853	0.007990
50	JOURNAL OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	671	1.821	0.001440
51	Human Fertility	646	1.803	0.001050
52	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	6,622	1.746	0.009840
53	HYPERTENSION IN PREGNANCY	1,246	1.736	0.001590
54	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,480	1.691	0.001600

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	8,711	1.671	0.012540
56	BMC Womens Health	1,871	1.592	0.004670
57	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,370	1.581	0.007310
58	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	7,522	1.569	0.015210
59	Breastfeeding Medicine	1,590	1.521	0.003060
60	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	2,496	1.487	0.002850
61	Journal of Lower Genital Tract Disease	1,127	1.458	0.003950
62	AUSTRALIAN & NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	2,956	1.455	0.003510
63	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	3,596	1.406	0.006100
64	EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	1,062	1.382	0.001770
65	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,581	1.361	0.002990
66	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	841	1.312	0.001600
67	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	2,193	1.302	0.001940
68	Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery	707	1.237	0.002170
69	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	2,675	1.219	0.002510
70	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	1,414	1.200	0.002470
71	Twin Research and Human Genetics	1,794	1.159	0.004370

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
72	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	710	1.133	0.000750
73	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH	3,464	1.122	0.006210
74	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	150	1.034	0.000460
75	JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	1,002	0.771	0.001280
76	Ginekologia Polska	812	0.747	0.001020
77	Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie	869	0.680	0.000940
78	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	2,414	0.588	0.002850
79	JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE	2,556	0.307	0.001170
80	ZEITSCHRIFT FUR GEBURTSHILFE UND NEONATOLOGIE	204	0.304	0.000250
81	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	1,247	0.245	0.001110
82	Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	747	0.170	0.001170
83	BMJ Sexual & Reproductive Health	31	Not Available	0.000010

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study

Lea Beier^{a,b} Andree Faridi^c Corina Neumann^d Stefan Paepke^e
Christine Mau^f Maren Keller^b Hans Joachim Strittmatter^g
Claudia Gerber-Schäfer^h Lelia Bauerⁱ Maria Margarete Karsten^a
Sherko Kümmel^j Jens-Uwe Blohmer^a

^aGynecology and Breast Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ^bNord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V., Berlin, Germany; ^cSenology and Breast Center, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ^dBreast Center, St. Franziskus Hospital, Münster, Germany; ^eComprehensive Cancer Center, Brustzentrum der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar, Munich, Germany; ^fGynecology, Breast Center, HELIOS Hospital Berlin-Buch, Berlin, Germany; ^gGynecology, Rems-Murr-Hospital Winnenden, Winnenden, Germany; ^hBreast Center, Vivantes Hospital am Urban, Berlin, Germany; ⁱGynecology, GRN Hospital Weinheim, Weinheim, Germany; ^jBreast Unit, Kliniken Essen-Mitte, Evangelische Huysens-Stiftung, Essen, Germany

Keywords

Breast reconstruction · Human acellular dermal matrix · Complications · Capsular fibrosis

Abstract

Background: Over the last decades, the number of acellular dermal matrix (ADM)-assisted implant-based breast reconstructions (IBBR) has substantially increased. However, there is still a lack of prospective data on complication rates. **Methods:** We performed a non-interventional, multicenter, prospective cohort study to evaluate complication rates of a human ADM in patients undergoing an IBBR after skin- and nipple-sparing mastectomies. Patients with primary reconstruction (cohort A) and patients undergoing a secondary reconstruction after capsular fibrosis (cohort B) using the human ADM Epiflex® (DIZG gGmbH, Berlin, Germany) were enrolled in this study. Patients were followed-up for 12

months after surgery. **Results:** Eighty-four eligible patients were included in this study of whom 28 women underwent a bilateral breast reconstruction, leading to 112 human ADM-assisted reconstructions in total (cohort A: 73, cohort B: 39). In 33.0% of the reconstructed breasts at least one of the complications of primary interest occurred, including implant loss 7.1%, seroma 15.2%, infection 5.4%, rash 8.0%, and Baker grade III/IV capsular fibrosis 2.7%, with no statistically significant differences between the cohorts. Previous radiation therapy was significantly associated with occurrence of any postoperative complication (OR 20.41; *p* value 0.027). **Conclusion:** The rates of most complications were comparable to the rates reported for other ADMs with relatively low rates of capsular fibrosis and infections. The rate of seroma was increased in our study. Prior radiation therapy increased the risk of any postoperative complications. Therefore, the use of ADM in these patients should be considered carefully.

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

karger@karger.com
www.karger.com/tec

Karger
OPEN ACCESS

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

This is an Open Access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>), applicable to the online version of the article only. Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Jens-Uwe Blohmer
Department of Gynaecology and Breast Center
Charité – Medical University Berlin
Charitéplatz 1, DE-10117 Berlin (Germany)
jens.blohmer@charite.de

Background

The number of immediate breast reconstructions after skin- and nipple-sparing mastectomies has increased substantially in the last years [1]. This might be explained by several reasons including an increasing incidence of breast cancer and a rising number of patients surviving breast cancer [2]. The improved oncological safety and quality of silicone implants as well as the increase of prophylactic mastectomies might represent further driving factors [1, 3–6]. Implant based breast reconstructions (IBBR) account for the vast majority of breast reconstructions worldwide [2, 7]. In recent years, the use of matrices in implant-based reconstruction gained popularity [2, 8]. Reported advantages of matrices in breast reconstruction include the reduction of capsular contraction, improved aesthetic outcomes, better control of the inframammary and lateral fold, reduced surgery times, improved expansion of the lower pole, and a reduction of postoperative pain [8–12]. However, also increased risks of seroma, skin necrosis, infections, and loss of implants associated with acellular dermal matrix (ADM)-assisted breast reconstructions were reported in previous studies [8, 11, 13].

Although several studies including systematic reviews and meta-analyses have been published in the past, there is still no clear evidence of the rate of complications associated with ADM-assisted breast reconstructions. Reported complication rates of ADM-assisted IBBR are contradictory, ranging from <5 to >50% [2, 14] with the majority of previous studies being retrospective analyses. The heterogeneous data on complication rates also impacts the discussion on the cost-effectiveness of ADM-assisted IBBR. In summary, although there is evidence that ADMs improve the results of implant-based reconstructions, current data on complication rates are heterogeneous, and prospective data on complication rates are rare. Most data on human ADMs are based on Alloderm® (Lifecell Inc., Branchburg, NJ, USA) and FlexHD® (Musculoskeletal Transplant Foundation, Edison, NJ, USA) which are not available in Germany. The aim of the present study was to prospectively evaluate the complication rates of a human ADM in patients undergoing immediate breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomies.

Material and Methods

Study Design

We conducted a non-interventional, multicenter, prospective cohort study at 11 sites with experience in ADM-assisted breast reconstructions in Germany (German Clinical Trials Register-ID DRKS00007587). The study was approved by Ethics Committees at all participating sites. Patients were followed up for 1 year. Study visits were scheduled 1, 7 and 30 days, and 3, 6 and 12 months after surgery. Baseline data including demographics, medical history, and potential predictors of complications were collected prior to surgery.

The objective of the study was to evaluate complication rates in patients undergoing a breast reconstruction with the human ADM Epiflex® (German Institute for Cell and Tissue Replacement (DIZG) gGmbH, Berlin, Germany). The primary endpoint of the study was defined as loss of implant. Secondary endpoints of interest included seroma, infection, rash (red breast syndrome), capsular fibrosis (any grade), and Baker grade III/IV capsular fibrosis. In this non-interventional study, physicians were asked to document all complications, independent of clinical relevance and severity. Complication rates were evaluated in all patients enrolled in this study and separately in patients undergoing a primary reconstruction and patients undergoing a secondary reconstruction after capsular fibrosis. The study was unrestrictedly funded by Berliner Krebsgesellschaft e.V., NOGGO e.V., AWOGyn e.V., Förderverein Berliner Brustzentren e.V., and the German Institute for Cell and Tissue Replacement (DIZG).

Study Population

Physicians were asked to consecutively enroll women undergoing a human ADM-assisted immediate submuscular IBBR after skin- and nipple-sparing mastectomy, ≥18 years of age who provided written informed consent. Patients were enrolled into 2 cohorts: cohort A – patients without prior reconstruction and cohort B – patients undergoing a secondary submuscular implant-based reconstruction after implant-caused capsular fibrosis. Patients with an autoimmune disease, known contraindication against ADM-assisted or plastic reconstructive breast surgery, previous radiotherapy (only in cohort A) and pregnant or breast-feeding women were not eligible for inclusion.

Materials

All patients were treated with the human ADM Epiflex® (German Institute for Cell and Tissue Replacement (DIZG) gGmbH, Berlin, Germany). Epiflex® is produced from skin of serologically screened donors by validated procedures including decellularization, sterilization, and preservation of the tissue. Epiflex® is sterilized using a validated, GMP-conformable process and approved as a medicinal product under §21 of the German Medicinal Products Act (license number: 3003749.00.00).

Surgery

In our study, IBBR was performed after skin- and nipple-sparing mastectomy from breast surgeons as a one-step breast surgery and reconstruction procedure. To ensure better comparability of the results, a uniform surgery procedure has been prescribed corresponding to the manufacturer's technical information, and training courses were offered for all participating sites. Only sites with experience in the use of Epiflex® were eligible for participation in this study. All patients enrolled in this study underwent a submuscular reconstruction. Antibiosis was performed perioperatively until drain removal.

Statistical Analysis

Patients fulfilling all eligibility criteria were included in the analyses. Descriptive analyses of all parameters were performed providing absolute frequencies and proportions for categorical variables and mean, SD, and range for continuous variables. Complication rates are reported per breast for the overall study population and separately for patients undergoing a primary breast reconstruction and patients undergoing a secondary breast reconstruction after capsular fibrosis. Complication rates between the study cohorts were exploratory compared to each other. Comparisons between the study cohorts were made using the χ^2 test for categorical variables and parametric Student *t* test or non-parametric Mann-Whitney U test as appropriate for con-

Table 1. Patient characteristics

Patient characteristic	Total (n = 84)	Cohort A (n = 53)	Cohort B (n = 31)	p value
Age, years				
Mean (SD)	44.5 (11.9)	41.4 (9.9)	49.8 (13.2)	0.001
Range	22–75	22–62	27–75	
Body mass index, kg/m ²				
Mean (SD)	22.1 (2.8)	22.0 (3.0)	22.2 (2.5)	0.403
Range	17.8–32.5	17.8–32.5	17.9–27.5	
Smokers, n (%)	18 (21.4)	9 (17.0)	9 (29.0)	0.430
Comorbidities, n (%)				
Hypothyroidism	9 (10.7)	3 (5.7)	6 (19.4)	0.050
Hypertension	10 (11.9)	3 (5.7)	7 (22.6)	0.021
Depression	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (9.7)	0.021
Prior therapy, n (%)				
Radiation therapy	7 (8.3)	0 (0.0)	7 (22.6)	0.000
Neoadjuvant chemotherapy	21 (25.0)	14 (26.4)	7 (22.6)	0.695
Endocrine therapy	23 (27.4)	8 (15.1)	15 (48.4)	0.001
Indication, n (%)				
Prophylactic ^a	37 (44.0)	29 (54.7)	8 (25.8)	0.021
Invasive breast cancer	48 (57.1)	34 (64.2)	14 (45.2)	0.090
Precancerous/DCIS	16 (19.0)	10 (18.9)	6 (19.4)	0.956

^a Including confirmed BRCA mutations and breast cancer in the family history.

Table 2. Surgical details per patient

Surgery detail	Total (n = 84)	Cohort A ^a (n = 53)	Cohort B (n = 31)
Site of reconstruction, n (%)			
Unilateral	56 (66.7)	33 (62.3)	23 (74.2)
Bilateral	28 (33.3)	20 (37.7)	8 (25.8)
Surgery time, min			
Unilateral, mean (SD)	130.7 (57.2)	147.6 (62.7)	106.4 (37.5)
Range	45–325	45–325	57–210
Bilateral, mean (SD)	189.4 (47.6)	202.4 (38.5)	157.0 (55.1)
Range	80–280	128–280	80–263
Cutting to shape of Epiflex®, n (%)	49 (58.3)	29 (54.7)	20 (64.5)
Reported blood loss during surgery, n (%)	59 (70.2)	37 (69.8)	22 (71.0)
Amount, mean (SD), mL ^b	146.3 (111.2)	172.9 (128.9)	104.1 (55.2)
Range, mL	20–600	20–600	20–200
Complications during surgery, n (%)	2 (2.4)	2 (3.8)	0 (0.0)

^a Including the time for mastectomy in cohort A. ^b Three outliers (>1.5 × interquartile range) were identified in cohort A.

tinuous variables. To account for potential dependency in case of bilateral reconstructions, multivariable logistic regression was conducted per women to evaluate risk factors for occurrence of any complication (loss of implant, seroma, infections, rash, Baker grade III/IV capsular fibrosis). In order to increase the power of the model, the multivariable logistic regression model was based on all patients enrolled in this study adjusting for the study cohort.

A 2-sided *p* value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics 25 (IBM, USA).

Results

Patient Population

Eighty-four eligible patients were enrolled in the study between January 2015 and September 2018. Patient characteristics are reported in Table 1. Mean follow-up time was 9.7 months (SD 3.9). Mean age was 44.5 years (11.9). Patients in cohort A were significantly younger compared to patients in cohort B (41.4 [SD 9.9] and 49.8 [SD 13.2], respectively). 25.0% of the patients had prior neoadjuvant

Table 3. Occurrence of complications per reconstructed breast stratified by study cohort

Complication	Total (n = 112)	Cohort A (n = 73)	Cohort B (n = 39)	p value
Loss of implant	8 (7.1)	7 (9.6)	1 (2.6)	0.474
Seroma	17 (15.2)	11 (15.1)	6 (15.4)	0.724
Infection	6 (5.4)	5 (6.8)	1 (2.6)	0.648
Rash	9 (8.0)	4 (5.5)	5 (12.8)	0.111
Baker grade III/IV capsular fibrosis	3 (2.7)	1 (1.4)	2 (5.1)	0.277

chemotherapy, and 27.4% had prior endocrine therapy with a higher proportion in cohort B (48.4 vs. 15.1% in cohort A). The indication for the mastectomy was prophylactic in 44.0% of the patients, 57.1% had a histologically confirmed invasive breast cancer, and 19.0% reported a precancerous lesion like ductal carcinoma in situ.

Surgery

Surgical details are presented in Table 2. Of the 84 women, 28 women underwent immediate bilateral sub-muscular IBBR using human ADM, leading to 112 ADM-assisted reconstructions in total. Of the 112 breasts, 73 were encountered in cohort A and 39 in cohort B. Mean surgery time for unilateral reconstructions was 130.7 min (SD 57.2) and 189.4 min (SD 47.6) for bilateral reconstructions. The surgery times were longer in the primary reconstruction situation (cohort A), which comprised the time for the mastectomy, compared to the secondary reconstruction (cohort B). The ADMs were adjusted in shape in 58.3% of all reconstructions. Problems during surgery were reported in 2 cases (2.4%): difficulties in control of intraoperative bleedings in 1 case and increased difficulty due to a thin skin mantle in the other.

Postoperative Complications

In 33.0% of the reconstructed breasts at least one of the complications of interest occurred. Postoperative complications are reported in Table 3.

Loss of Implant

During follow-up, 8 implants (7.1%) had to be removed, 7 (9.6%) in cohort A and 1 (2.6%) in cohort B. In 2 patients with bilateral reconstruction, both implants had to be removed.

Five of these reconstruction failures were reported at the visit 30 days after surgery, 2 reconstruction failures were reported 6 months after surgery, and 1 was reported 1 year after surgery.

In 1 patient, seroma was reported at time of reimplantation. In 1 patient, the implant loss coincided with seroma, infection, skin necrosis, and rash. In 1 case of

bilateral revision, necrosis of one breast and severe swelling of the other breast were reported. The other bilateral explantation was reported to be due to seroma and an impaired wound healing. In 1 case, jumping breast was diagnosed which resulted in removal of the implant. For one explantation, no further complication was reported.

Seroma

Seroma was the most common complication, occurring in 17 (15.2%) of the 112 reconstructed breasts with an incidence of 11 (15.1%) in cohort A and 6 (15.4%) in cohort B. In 1 patient with bilateral breast reconstruction, seroma occurred in both reconstructed breasts. One case was reported immediately after surgery, 7 cases occurred until 1 week after surgery, 7 occurred 1 month after surgery, 1 occurred 3 months after surgery, and 1 six months after surgery. In 3 cases, where occurrence of seroma was reported, the implant was removed.

Infections

Infections were encountered in 6 breasts (5.4%), 5 (6.8%) in cohort A and 1 (2.6%) in cohort B. Two infections were reported 1 week after surgery, 4 were reported 1 month after surgery. In 1 of the bilateral reconstructions, both breasts were infected during follow-up. In these breasts, the infections coincided with occurrence of seroma, skin necrosis, and rash. In one of the breasts, the implant was removed. In 1 case, the reported infection coincided with the occurrence of seroma. One infection coincided with the occurrence of seroma and wound dehiscence. In 2 cases, no further complication was reported.

Rash

Occurrence of rash was reported in 9 breasts (8.0%), 4 (5.5%) in cohort A and 5 (12.8%) in cohort B. Two cases were reported immediately after surgery, 5 occurred 1 week after surgery, and 2 until 1 month after surgery.

Capsular Fibrosis

Capsular fibrosis was reported in 12 breasts (10.7%). However, only 3 cases (2.7%) were classified as Baker Grade III or IV with an incidence of 1 (1.4%) in cohort A and 2 (5.1%) in cohort B. Two cases were first reported 3 months after surgery and 1 year after surgery.

Risk Factors for Postoperative Complications

Results from multivariate logistic regression for risk factors of complications are reported in Table 4. Previous radiation therapy (p value 0.027, odds ratio [OR] 20.41) was associated with the occurrence of any complication including loss of implant, seroma, infections, rash, any capsular fibrosis. Of the 7 patients with previous radia-

Table 4. Multivariate logistic regression analyses to evaluate risk factors for any postoperative complication

Risk factor	Odds ratio	95% CI	p value
Age, years	1.02	0.95–1.09	0.672
BMI	0.85	0.68–1.06	0.151
Smoker	1.31	0.42–4.02	0.641
Hypertension	0.70	0.09–5.65	0.740
Hypothyroidism	0.82	0.12–5.43	0.838
Depression	11.79	0.39–356.88	0.156
Neoadjuvant chemotherapy	2.05	0.44–9.48	0.358
Endocrine therapy	0.62	0.13–2.85	0.539
Radiation therapy	20.41	1.42–294.14	0.027
Invasive breast cancer	1.97	0.44–8.88	0.376
Precancerosis	0.23	0.03–1.67	0.147
Duration of surgery	0.99	0.98–1.01	0.245
Cutting to shape of Epiflex*	0.96	0.74–1.25	0.763
Bilateral surgery	0.60	0.11–3.22	0.547
Blood loss during surgery	2.25	0.65–7.72	0.199
Revision surgery	0.61	0.12–3.13	0.555

Complications include loss of implant, seroma, infections, rash and Baker grade III/IV capsular fibrosis. CI, confidence interval; BMI, body mass index.

tion therapy, 6 patients (85.7%) had at least one of the following complications. Loss of implant was reported in 1 (14.3%) patient, seroma in 2 (28.6%) patients, rash in 3 (42.9%) patients, and capsular fibrosis in 2 (28.6%) patients. No infections were reported.

Discussion

With the increased use of ADMs in breast reconstructions, several studies on complication rates of ADMs were conducted. However, complication rates vary widely between studies with the majority being retrospective studies. This is the first prospective study to evaluate the safety of human ADM-assisted immediate breast reconstructions after skin- and nipple-sparing mastectomy in patients with and without prior breast reconstruction. The mean follow-up time in the present study was 9.7 months with no significant differences between the study cohorts.

One of the main advantages of ADMs is the reduced rate of capsular fibrosis [9, 11, 15], which is one of the most common complications of IBBR [9]. In a recently published systematic review, the rate of capsular contracture after prepectoral breast reconstruction was reduced to 2.3% in patients with ADM compared to 12.4% in patients without ADM [16]. In our study, we found an overall Baker grade III or IV capsular fibrosis rate of 2.7%, which is in line with these findings. The incidence

of capsular fibrosis was higher in cohort B (5.1%) compared to cohort A (1.4%). This might be due to the inclusion of patients with prior radiation therapy and reconstruction surgery due to prior capsular fibrosis in cohort B, whereas prior radiation therapy was an exclusion criterion in cohort A. Both cases with Baker grade III/IV capsular fibrosis in cohort B had a prior radiation therapy. Although postoperative radiation therapy was not assessed systematically in this study, it was reported that the capsular fibrosis in the affected patient in cohort A, occurred after postoperative radiation treatment during follow-up. Radiation therapy was identified as risk factor for capsular contracture in breast reconstruction in previous studies [9, 17]. In our study, previous radiation therapy was identified as a risk factor for occurrence of any complication, while it could not be identified as an independent risk factor for capsular fibrosis solely, which might be explained by the small sample size. Notably, patients with previous radiotherapy were only enrolled in cohort B, that is, in a secondary reconstruction situation. Receiving a radiotherapy prior to a skin- and nipple-sparing mastectomy is unlikely in clinical practice.

A large retrospective chart review with a mean follow-up of 4.7 years by Salzberg et al. [9] showed that capsular contracture in ADM-assisted breast reconstructions is an early event, with all events occurring within 2 years after surgery in their study. In our study, the median follow-up time was 9.7 months; thus, we might have missed the occurrence of some capsular fibroses. Importantly, in our study using implant-based reconstruction with human ADM, it was possible to achieve results without capsular fibrosis in patients with implant related capsular contraction before, indicating that not in every patient with capsular contracture, an autologous reconstruction is required. However, due to our short follow-up period, further studies with a longer follow-up period are needed to confirm this as capsular fibrosis might have occurred later.

In a meta-analysis from Hallberg et al. [8], the overall incidence of implant loss in the included studies ranged from 0 to 17%. In a systematic review, the pooled explanation rate was slightly lower with 4.1% [18]. Other meta-analysis reported comparable rates of reconstruction failures [11, 19]. Sorkin et al. [20] found an explanation rate of 9.2% in a large prospective cohort study including 655 patients undergoing ADM-assisted breast reconstructions, with similar risks as compared to patients without ADMs. In our study, 7.1% of reconstructions failed.

The most common postoperative complication in our study was seroma with an incidence of 15.2%. It was reported previously that the use of ADM increases the rate of seroma as compared to breast reconstructions without ADMs [13, 15] with rates spread widely across previous

studies. The high incidence of seroma formation associated with use of ADM is hypothesized to be caused by an immunological response towards the ADM [15, 21], especially prior to revascularization of the ADM [15]. In line with this argumentation, seroma formation was an early event in our study: 15 out of 17 reported seroma occurring within the first month after surgery. Skovsted Yde et al. [22] reported rates for Alloderm[®] varying from 2.1 to 18% in previous studies. In a large retrospective analysis, Chun et al. [13] revealed a rate of seroma of 14.1% in patients undergoing an ADM-assisted immediate breast reconstruction. The pooled rate of seroma in a meta-analysis from Kim et al. [19] was 4.8%, whilst Smith et al. [23] reported a rate of 8.3% in breast reconstructions with human ADMs. In our study, the rates were higher compared to the findings from other studies. Notably, the comparability of incidence rates is limited by differing outcome assessments. Importantly, in the current study we documented all seromas, including those that did not require any intervention. Postoperative ultrasounds were routinely performed in our study sites by breast surgeons and may explain the high rate of ultrasound detected yet clinically non-relevant seroma.

In a meta-analysis, the risk of infections was significantly increased in patients undergoing a breast reconstruction with human ADMs as compared to patients undergoing submuscular reconstruction with infection rates of 7.2 and 5.9%, respectively [23]. In our study, the rate of infections was slightly lower (5.4%).

The rate of rash in the present study was comparable to the rate reported by Negenborn et al. [14].

Our study identified previous radiation therapy as a predictor of any postoperative complication, which was also identified as a risk factor in other studies [9, 17, 24]. In contrast to our study, smoking status [24–26], high BMI (≥ 30 kg/m²) [26, 27], and previous chemotherapy [14, 24, 26] were shown to be predictors of complications in other studies. Breast size and weight of implant, which were described to be among the most predictive factors for complications previously [14, 25, 26], were not assessed in the present study. Due to the relatively small number of patients, results from the multivariate regression analysis should be interpreted with caution and only give an indication for risk factors.

In our study, the complication rates were not statistically different in patients with a primary breast reconstruction compared to patients undergoing a revision surgery after capsular fibrosis, indicating that Epiflex[®] is safe to use in primary breast reconstruction as well as in revision surgery after capsular fibrosis. However, due to our short follow-up period and relatively low sample sizes in the cohorts, this needs to be confirmed in further studies with larger sample sizes and longer follow-ups. Despite this limitation, this is the first study to prospec-

tively evaluate the complications rates in primary breast reconstruction and secondary breast reconstruction after capsular fibrosis using a human ADM. In a retrospective study with a median follow-up of 3 years, Paprottka et al. [28] found the use of human ADMs to be associated with the lowest risk of complications compared to porcine ADMs and bovine ADMs.

Conclusion

In our study, most complication rates for the use of the human ADM Epiflex[®] in immediate IBBR and for treatment of capsular fibrosis were comparable to the rates reported for other ADMs, with relatively low rates of capsular fibrosis and infections. Only the rate of seroma was higher compared to previous studies. The complication rates were not statistically different in patients with a primary breast reconstruction compared to patients undergoing a revision surgery after capsular fibrosis. The risk of any postoperative complications was increased in patients with prior radiation therapy. Therefore, the use of ADM in these patients should be considered carefully.

Acknowledgement

The authors acknowledge all study centers for their support during the conduct of the study and all study participants for contributing to this study.

Statement of Ethics

The study was approved by Ethics Committees at all participating sites (Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Landesärztekammer Baden-Württemberg, Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg, Technische Universität München, Medizinische Hochschule Hannover, Ärztekammer Westfalen-Lippe). Written informed consent was obtained from all study participants in order to participate in the study.

Conflict of Interest Statement

Prof. MD Andree Faridi is a consultant of pfm Köln and received speaking fees from pfm Köln and DIZG Berlin. MD Stefan Paepke received fees from pfm, tapmed, novusscientific and DIZG. Prof. MD Sherko Kümmel received consulting fees from F. Hoffmann-La Roche Ltd, Genomic Health, Novartis, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Somatex, MSD, Pfizer, Puma Biotechnology, PFM Medical, Lilly. All other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The study was unrestrictedly funded by Berliner Krebsgesellschaft e.V., Berlin, Germany; AWOgyn e.V., Berlin, Germany; Förderverein Berliner Brustzentren e.V., Berlin, Germany; and DIZG, Berlin, Germany. The financial sponsors had no role in the data collection and data analysis or the manuscript. The sponsor of the study was NOGGG e.V., Berlin, Germany.

Author Contributions

L.B.: performed the data analyses and wrote the manuscript with input from all authors. A.F., M.K., S.K., and J.-U.B.: contributed to the study design and writing of the study protocol. A.F., C.N., S.P., C.M., H.J.S., C.G.-S., L.B., M.M.K., and J.-U.B.: contributed to data collection and data interpretation.

References

- Dieterich M, Faridi A. Biological Matrices and Synthetic Meshes Used in Implant-based Breast Reconstruction – a Review of Products Available in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Nov;73(11):1100–6.
- Negenborn VL, Dikmans RE, Bouman MB, Wilschut JA, Mullender MG, Salzberg CA. Patient-reported Outcomes after ADM-assisted Implant-based Breast Reconstruction: A Cross-sectional Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Feb;6(2):e1654.
- Jaggi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Trends and variation in use of breast reconstruction in patients with breast cancer undergoing mastectomy in the United States. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(9):919–26.
- Cemal Y, Albornoz CR, Disa JJ, McCarthy CM, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. The influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar;131(3):320e–6e.
- Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kuntz G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg*. 2009 Mar;249(3):461–8.
- Gerber B, Marx M, Untch M, Faridi A. Breast Reconstruction Following Cancer Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Aug;112(35–36):593–600.
- Casella D, Bernini M, Bencini L, Roselli J, Laccaria MT, Martellucci J, et al. TiLoop® Bra mesh used for immediate breast reconstruction: comparison of retropectoral and subcutaneous implant placement in a prospective single-institution series. *Eur J Plast Surg*. 2014;37(11):599–604.
- Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, et al. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018 Jun;52(3):130–47.
- Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular Dermal Matrix-Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction and Capsular Contracture: A 13-Year Experience. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Aug;138(2):329–37.
- Baker BG, Irri R, MacCallum V, Chattopadhyay R, Murphy J, Harvey JR. A Prospective Comparison of Short-Term Outcomes of Subpectoral and Prepectoral Strattice-Based Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018 May;141(5):1077–84.
- Ho G, Nguyen TJ, Shahabi A, Hwang BH, Chan LS, Wong AK. A systematic review and meta-analysis of complications associated with acellular dermal matrix-assisted breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2012 Apr;68(4):346–56.
- JoAnna Nguyen T, Carey JN, Wong AK. Use of human acellular dermal matrix in implant-based breast reconstruction: evaluating the evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Dec;64(12):1553–61.
- Chun YS, Verma K, Rosen H, Lipsitz S, Morris D, Kenney P, et al. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):429–36.
- Negenborn VL, Dikmans RE, Bouman MB, Winters HA, Twisk JW, Ruhé PQ, et al. Predictors of complications after direct-to-implant breast reconstruction with an acellular dermal matrix from a multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2018 Sep;105(10):1305–12.
- Lee KT, Mun GH. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):600–10.
- Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 Jul;72(7):1051–9.
- Pu Y, Mao TC, Zhang YM, Wang SL, Fan DL. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(6):e9548.
- Salibian AA, Frey JD, Choi M, Karp NS. Subcutaneous Implant-based Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix/Mesh: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Nov;4(11):e1139.
- Kim JY, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, et al. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jan;129(1):28–41.
- Sorkin M, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Kozlow JH, Pusic AL, et al. Acellular Dermal Matrix in Immediate Expander/Implant Breast Reconstruction: A Multicenter Assessment of Risks and Benefits. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Dec;140(6):1091–100.
- Karsten MM, Enders S, Knabl J, Kim V, Dtwell P, Rack B, et al. Biologic meshes and synthetic meshes in cancer patients: a double-edged sword: differences in production of IL-6 and IL-12 caused by acellular dermal matrices in human immune cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1265–70.
- Skovsted Yde S, Brunbjerg ME, Damsgaard TE. Acellular dermal matrices in breast reconstructions – a literature review. *J Plast Surg Hand Surg*. 2016 Aug;50(4):187–96.
- Smith JM, Broyles JM, Guo Y, Tuffaha SH, Mathes D, Sacks JM. Human acellular dermis increases surgical site infection and overall complication profile when compared with submuscular breast reconstruction: an updated meta-analysis incorporating new products. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Nov;71(11):1547–56.
- Eichler C, Vogt N, Brunnert K, Sauerwald A, Puppe J, Warm M. A Head-to-head Comparison between SurgiMend and Epiflex in 127 Breast Reconstructions. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Jul;3(6):e439.
- Schnarrs RH, Carman CM, Tobin C, Chase SA, Rossmeyer KA. Complication Rates With Human Acellular Dermal Matrices: Retrospective Review of 211 Consecutive Breast Reconstructions. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Nov;4(11):e1118.
- Lardi AM, Ho-Asjoe M, Mohanna PN, Farhadi J. Immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix: factors affecting outcome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Aug;67(8):1098–105.
- Mendenhall SD, Anderson LA, Ying J, Boucher KM, Neumayer LA, Agarwal JP. The BREASTrial Stage II: ADM Breast Reconstruction Outcomes from Definitive Reconstruction to 3 Months Postoperative. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Jan;5(1):e1209.
- Paprotka FJ, Krezdorn N, Sorg H, Könniker S, Bontikous S, Robertson I, et al. Evaluation of Complication Rates after Breast Surgery Using Acellular Dermal Matrix: Median Follow-Up of Three Years. *Plast Surg Int*. 2017; 2017:1283735.

Publikation 2: Blohmer, J.-U.*, **Beier, L.***, Faridi, A., Ankel, C., Krause-Bergmann, B., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter H. J., Karsten, M. M., *Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate Breast Reconstruction Using Human Acellular Dermal Matrices: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study*, Breast Care, 2020. DOI:10.1159/000509568

*Geteilte Erstautorenschaft

<https://www.karger.com/Article/FullText/509568>

Impact Factor: 2.029 (2019)

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2018 Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "OBSTETRICS and GYNECOLOGY" Selected Category
 Scheme: WoS
 Gesamtanzahl: 83 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	9,208	12.878	0.014390
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	40,884	6.120	0.049280
3	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,338	5.595	0.020140
4	HUMAN REPRODUCTION	31,338	5.508	0.035890
5	FERTILITY AND STERILITY	37,019	5.411	0.043020
6	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	16,718	5.193	0.026130
7	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	33,344	4.965	0.051050
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	22,768	4.393	0.032090
9	MATURITAS	6,920	3.654	0.011270
10	BREAST	4,845	3.494	0.011240
11	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	5,327	3.398	0.005890
12	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	5,517	2.942	0.008220
13	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	6,794	2.930	0.010540
14	CONTRACEPTION	6,780	2.928	0.011410
15	Journal of Gynecologic Oncology	1,134	2.914	0.002640
16	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
17	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	4,940	2.820	0.009830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
19	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	3,215	2.792	0.005560
20	PLACENTA	8,943	2.773	0.011330
21	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	7,788	2.741	0.009920
22	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
23	SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE	2,036	2.585	0.002790
24	Reproductive Sciences	3,699	2.559	0.007420
25	CLIMACTERIC	2,278	2.533	0.003870
26	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
27	PRENATAL DIAGNOSIS	5,754	2.434	0.011300
28	Breast Journal	2,780	2.433	0.003710
29	Journal of Minimally Invasive Gynecology	3,808	2.414	0.006910
30	BMC Pregnancy and Childbirth	8,144	2.413	0.024250
31	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,227	2.411	0.003520
32	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
33	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	1,372	2.327	0.001160
34	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
35	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	6,632	2.199	0.010970
36	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
37	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	1,901	2.113	0.001840

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
38	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	5,948	2.090	0.008210
39	Breast Care	889	2.087	0.002020
40	Women and Birth	1,264	2.079	0.002730
41	Journal of Perinatology	6,276	2.046	0.011170
42	Breast Cancer	1,574	2.044	0.002660
43	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	2,299	2.040	0.004280
44	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	10,108	2.024	0.014820
45	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	5,283	2.009	0.009660
46	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	2,564	2.006	0.002590
47	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	1,003	1.992	0.002550
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	1,517	1.958	0.001550
49	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,167	1.853	0.007990
50	JOURNAL OF FAMILY PLANNING AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	671	1.821	0.001440
51	Human Fertility	646	1.803	0.001050
52	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	6,622	1.746	0.009840
53	HYPERTENSION IN PREGNANCY	1,246	1.736	0.001590
54	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,480	1.691	0.001600

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	8,711	1.671	0.012540
56	BMC Womens Health	1,871	1.592	0.004670
57	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,370	1.581	0.007310
58	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	7,522	1.569	0.015210
59	Breastfeeding Medicine	1,590	1.521	0.003060
60	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	2,496	1.487	0.002850
61	Journal of Lower Genital Tract Disease	1,127	1.458	0.003950
62	AUSTRALIAN & NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	2,956	1.455	0.003510
63	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	3,596	1.406	0.006100
64	EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH CARE	1,062	1.382	0.001770
65	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,581	1.361	0.002990
66	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	841	1.312	0.001600
67	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	2,193	1.302	0.001940
68	Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery	707	1.237	0.002170
69	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	2,675	1.219	0.002510
70	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	1,414	1.200	0.002470
71	Twin Research and Human Genetics	1,794	1.159	0.004370

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
72	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	710	1.133	0.000750
73	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH	3,464	1.122	0.006210
74	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	150	1.034	0.000460
75	JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	1,002	0.771	0.001280
76	Ginekologia Polska	812	0.747	0.001020
77	Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie	869	0.680	0.000940
78	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	2,414	0.588	0.002850
79	JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE	2,556	0.307	0.001170
80	ZEITSCHRIFT FUR GEBURTSHILFE UND NEONATOLOGIE	204	0.304	0.000250
81	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	1,247	0.245	0.001110
82	Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	747	0.170	0.001170
83	BMJ Sexual & Reproductive Health	31	Not Available	0.000010

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate Breast Reconstruction Using Human Acellular Dermal Matrices: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study

Jens-Uwe Blohmer^{a, b, h} Lea Beier^{a, h} Andree Faridi^{c, b} Christine Ankel^d
Barbara Krause-Bergmann^e Stefan Paepke^{f, b, h} Christine Mau^{g, h}
Maren Keller^h Hans Joachim Strittmatter^{l, b, h} Maria Margarete Karsten^a

^aGynecology and Breast Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ^bAWOGyn, Berlin, Germany; ^cSenology and Breast Center, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ^dBreast Center, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Germany; ^eBreast Center, St. Franziskus Hospital, Münster, Germany; ^fBrustzentrum der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar Comprehensive Cancer Center, Munich, Germany; ^gBreast Center, Department of Gynecology, HELIOS Hospital Berlin-Buch, Berlin, Germany; ^hNord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V., Berlin, Germany; ⁱDepartment of Gynecology, Rems-Murr-Hospital Winnenden, Winnenden, Germany

Keywords

Patient-reported outcomes · Acellular dermal matrix · Breast reconstruction · Quality of life · Aesthetic result

Abstract

Background: With the increased use of acellular dermal matrices (ADMs) in implant-based breast reconstructions (IBBRs), the evaluation of patient-reported outcomes becomes more important. **Methods:** Patients who underwent an immediate human ADM-assisted, submuscular IBBR were included in this noninterventional, multicenter, prospective cohort study. Patients with primary reconstruction (cohort A) and patients with a revision surgery after capsular fibrosis (cohort B) were followed up for 12 months after surgery. Quality of life (EORTC BR-23) and patient and surgeon satisfaction scores (1 [“very satisfied”] to 6 [“not satisfied”]) with the outcome and the aesthetic result evaluated by 2 independent, external experts were assessed. **Results:** Eighty-four patients were enrolled in the study. The mean patient

satisfaction score was 2.1 ± 0.8 , with higher satisfaction in cohort B ($p = 0.041$). The score did not change significantly during the follow-up ($p = 0.479$). The mean satisfaction score of the surgeons was 2.0 ± 0.7 ; it was also higher in cohort B ($p = 0.016$) and showed no changes over time ($p = 0.473$). The mean aesthetic result was 2.2 ± 0.7 . 92.9% of the patients completed at least 1 quality of life questionnaire. Body image and sexual functioning increased during follow-up. One year after surgery, the mean scores were 77.2 ± 22.5 and 44.7 ± 27.3 , respectively. **Conclusion:** The level of satisfaction among patients and surgeons and the score of the aesthetic result were constantly high among patients after ADM-assisted IBBR. Higher satisfaction scores could be observed after revision surgery caused by capsular fibrosis (cohort B) compared to primary reconstruction (cohort A). Quality of life increased during the first year after surgery.

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Jens-Uwe Blohmer and Lea Beier contributed equally to this article.

Introduction

Breast reconstructions after mastectomies in breast cancer patients have shown to improve patient-reported outcomes when compared to patients without reconstruction following mastectomy [1, 2]. Breast reconstructions improve the patient's quality of life and self-esteem and reduce the emotional and cognitive burden of disease [2]. Implant-based reconstructions positively affect the physical condition and functional status of breast cancer patients [2]. In traditional subpectoral implant-based reconstructions, the muscle tissue coverage of the implant can often only be achieved for the upper and lower medial quadrants, while the coverage of the lower part of the implant often remains insufficient [3]. This can lead to postoperative discomfort, such as increased implant perception, lack of support, and skin erosion [3]. Since their introduction in breast surgery in 2001, acellular dermal matrices (ADMs) evolved to a cornerstone in implant-based breast reconstruction [4]. The use of an ADM enables complete coverage of the implant, thus stabilizing the implant and improving control of the breast fold [3, 5–7]. However, the advantages of ADM-assisted breast reconstruction, including improved aesthetic outcome [8–10] and reduced risks of capsular fibrosis [6, 11, 12], come with an increased risk of certain complications, such as seroma, skin necrosis, infections, and loss of implant [12–14].

Most studies evaluating the use of ADMs in breast reconstruction focus on clinical outcomes, without assessing patient-reported outcomes [15]. From a patient's perspective, an improved quality of life and satisfaction with the surgical result are key outcomes of the breast reconstruction [16]. The aim of our study was not only to evaluate complication rates, which have been reported previously [17], but also to prospectively assess patients' quality of life, patient and surgeon satisfaction, and the aesthetic outcome in patients undergoing an immediate human ADM-assisted breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy.

Materials and Methods

Study Design

We conducted a noninterventional, multicenter, prospective cohort study in 11 sites with experience in performing ADM-assisted breast reconstructions in Germany (German Clinical Trials Register ID DRKS00007587). Ethical approval was obtained from the ethics committees of all participating sites. Women undergoing a human ADM-assisted immediate submuscular implant-based breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy were enrolled in this study. Patients were followed up 1 day, 1 week, 1, 3, 6, and 12 months after surgery. Patient characteristics were collected prior to surgery. During follow-up, occurrence of complications, patient satisfaction,

surgeon satisfaction, and quality of life (from 1 week after surgery onwards) were assessed and photographs were taken. Details on complication rates in the present study have been reported previously [17].

Patient and surgeon satisfaction were assessed on a scale from 1 ("very satisfied") to 6 ("not satisfied"). Aesthetic results were assessed by 2 external experts, who were experienced breast surgeons not involved in enrollment, using standardized photographs (front and side perspective) at 1 week, 1, 3, 6, and 12 months after surgery on a scale from 1 ("very satisfied") to 6 ("not satisfied"). No further criteria for the evaluation of the aesthetic outcome by the experts were defined. The experts were blinded in terms of study cohort and did not receive any information on the patient characteristics, including occurrence of complications.

Quality of life was assessed using the EORTC BR-23 questionnaire. BR-23 is a validated and standardized questionnaire for measuring the quality of life in breast cancer patients.

Study Population

Women who underwent an ADM-assisted immediate breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy using the human ADM Epiflex® (Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz [DIZG] gGmbH, Berlin, Germany), ≥ 18 years of age, and providing written informed consent were eligible for inclusion in the study. Physicians were asked to consecutively enroll all eligible patients.

Patients were enrolled into 2 cohorts: cohort A – patients who received a primary breast reconstruction, and cohort B – patients undergoing a revision surgery after capsular fibrosis.

Patients with an autoimmune disease, known contraindication against mesh-assisted or plastic reconstructive breast surgery, and previous radiotherapy (only cohort A) and pregnant or breast-feeding women were excluded from this study.

Statistical Analysis

Patients who matched all inclusion criteria and none of the exclusion criteria were included in the analyses. Descriptive analysis was performed providing absolute frequencies and proportions for categorical variables, as well as means and standard deviations for continuous variables. Quality of life was analyzed as stated in the EORTC QLQ-C30 scoring manual [18]. All subscales of the EORTC BR-23 questionnaire have a range from 0 to 100 points. For the functional scales, body image and sexual function, which were evaluated in the present study, a higher score represents a better function and, therefore, higher quality of life.

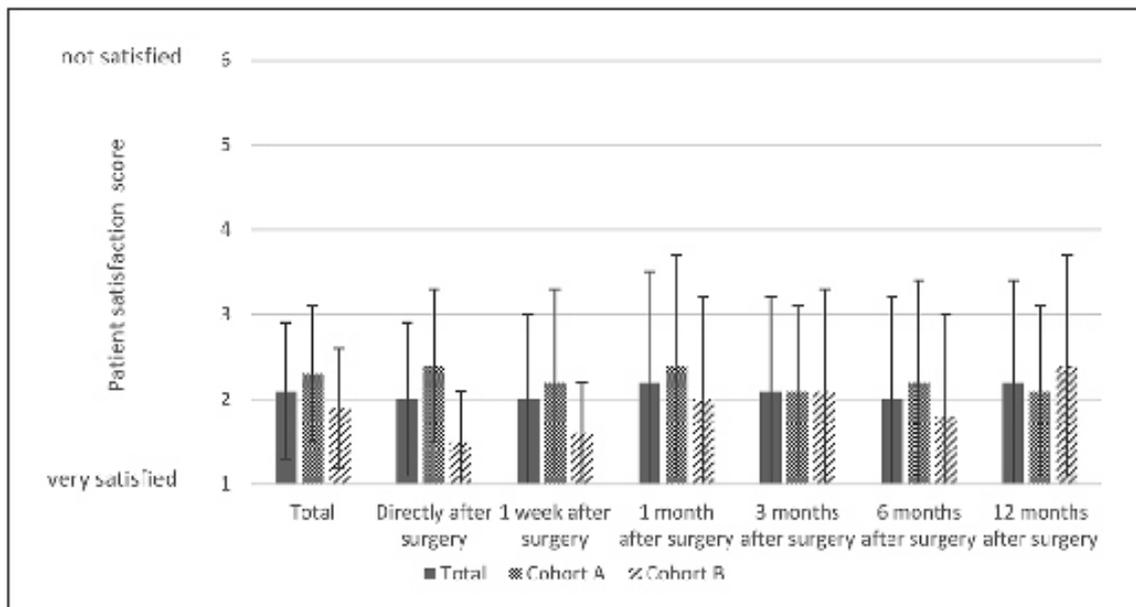
Changes in the mean patient and surgeon satisfaction scores and the aesthetic scores during the follow-up visits were analyzed using the Friedman test. Differences in the mean satisfaction and quality of life scores between the study cohorts were analyzed using the *t* test or Mann-Whitney U test as appropriate. The impact of the variables age (continuous variable), smoking status, diagnosis of histologically confirmed breast cancer, precancerosis, adjuvant chemotherapy, side of reconstruction (unilateral vs. bilateral), follow-up (continuous), postoperative complications (including loss of implant, seroma, rash, Baker grade III/IV capsular fibrosis, and infection), and type of surgery (primary vs. revision surgery after capsular fibrosis) on patient satisfaction was analyzed using univariate and multivariate linear regression analyses.

No hypotheses were predefined for these exploratory analyses. A two-sided *p* value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS version 25 (IBM, USA).

Table 1. Study population characteristics

Patient characteristics	Total (n = 84)	Cohort A (n = 53)	Cohort B (n = 31)
Bilateral reconstruction, n (%)	28 (33.3)	20 (37.7)	8 (25.8)
Age in years, mean±SD	44.5±11.9	41.4±9.9	49.8±13.2
Smokers, n (%)	18 (21.4)	9 (17.0)	9 (29.0)
BMI, kg/m ² , mean±SD	22.1±2.8	22.0±3.0	22.2±2.5
Follow-up in monthss, mean±SD	9.7±3.9	9.6±3.9	9.8±4.0
Breast cancer, n (%)	48 (57.1)	34 (64.2)	14 (45.2)
Precancerosis/DCIS, n (%)	16 (19.0)	10 (18.9)	6 (19.4)
Freedom from pain, n (%)	77 (91.7)	49 (92.5)	28 (90.3)
Adjuvant chemotherapy, n (%)	9 (10.7)	6 (11.3)	3 (9.7)
Adjuvant endocrine therapy, n (%)	33 (39.3)	27 (50.9)	6 (19.4)
NSAID use, n (%)	67 (79.8)	42 (79.2)	25 (80.6)
Complications*	30 (35.7)	18 (34.0)	12 (38.7)

* Complications include loss of implant, any seroma, infection, rash and Baker grade III/IV capsular fibrosis. BMI, body mass index; DCIS, ductal carcinoma in situ; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Fig. 1.** Average patient satisfaction with the surgical outcome.

Results

Patient Population

Between January 2015 and September 2018, 84 eligible patients were included in the study. Fifty-three underwent primary reconstruction (cohort A) and 31 underwent a revision surgery after capsular fibrosis (cohort B). Twenty-eight women received bilateral reconstruction, leading to 112 reconstructions in total. Characteristics of the study population are reported in Table 1. Patients were followed

up for 9.7 ± 3.9 months on average. The mean age was 44.5 ± 11.9 years. 21.4% of the patients were smokers. The mean body mass index was 22.1 ± 2.8 kg/m². 57.1% had histologically confirmed invasive breast cancer, and in 19.0%, a precancerosis like ductal carcinoma in situ was diagnosed. During follow-up, 91.7% of the patients reported to be free of pain during movement. 79.8% of the patients were taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) at some point during the follow-up. One year after surgery, 7.8% of the patients reported to take NSAIDs. 10.7% of the

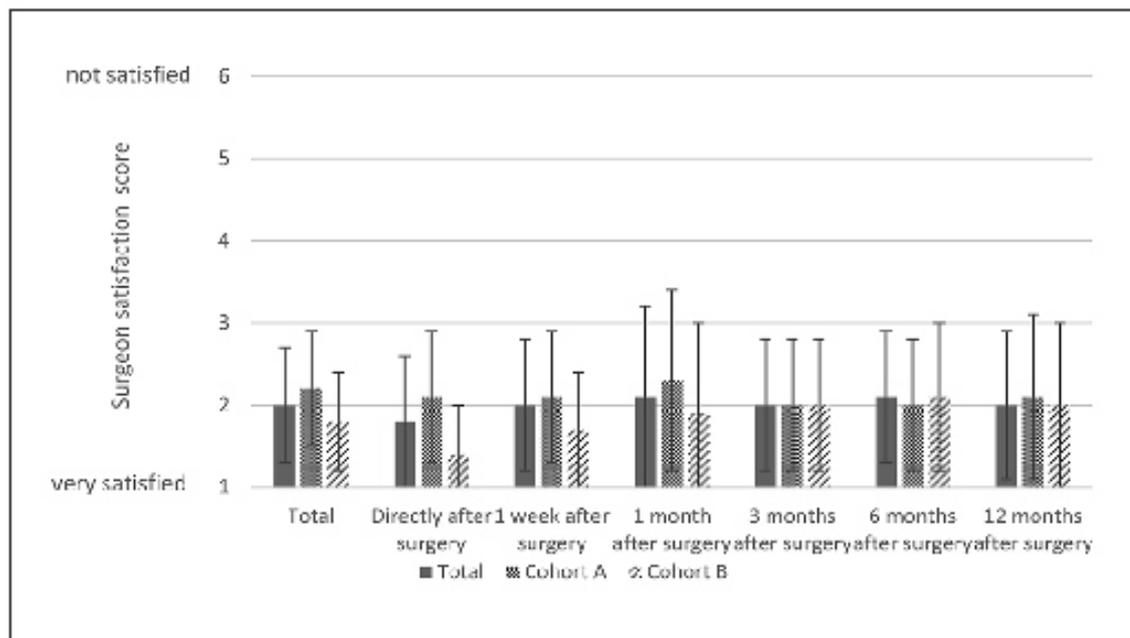


Fig. 2. Average surgeon satisfaction with the surgical outcome.

patients received an adjuvant chemotherapy, 39.3% received postoperative endocrine therapy. During follow-up, 35.7% of all patients experienced a postoperative complication, such as loss of implant, seroma, infection, rash, and Baker grade III/IV capsular fibrosis.

Patient Satisfaction

Data on patient satisfaction for at least 1 study visit were available for 83 patients (cohort A: 52 patients; cohort B: 31 patients). The mean patient satisfaction scores over the study period are shown in Figure 1. The average self-reported patient satisfaction over the complete study period was 2.1 ± 0.8 . The patient satisfaction did not change significantly during follow-up ($p = 0.479$). However, for the study visits 6 months and 1 year after surgery, data were only available for 41 patients (cohort A: 25 patients; cohort B: 16 patients) and 43 patients (cohort A: 25 patients; cohort B: 18 patients), respectively. The overall patient satisfaction was better in cohort B than in cohort A (1.9 ± 0.7 and 2.3 ± 0.8 , respectively; $p = 0.041$).

Factors Influencing Patient Satisfaction

Results of the univariate and multivariate analyses are reported in online supplementary Table 1 (see www.karger.com/doi/10.1159/000509568 for all online supplementary material). In the multivariate analysis, no factors influencing the satisfaction of patients could be identified. In

the univariate analysis, longer follow-up ($p = 0.015$) and revision surgery after capsular fibrosis (vs. primary reconstruction, $p = 0.033$) were significantly associated with higher satisfaction. Patients with complications had a significantly shorter follow-up time than patients without complications (8.5 ± 4.4 and 10.4 ± 3.5 months, respectively; $p = 0.029$).

Surgeon Satisfaction

Data regarding the surgeon satisfaction with the surgical outcome for at least 1 study visit was available for all patients. The average surgeon satisfaction scores during follow-up are shown in Figure 2. The overall average satisfaction score of the surgeons was 2.0 ± 0.7 and did not change statistically significantly over time ($p = 0.473$). However, as for the patient satisfaction, data for the study visits 6 and 12 months after surgery were only available for less than half of the patients (41 patients; cohort A: 25 patients; cohort B: 16 patients) at both visits. The overall surgeon satisfaction was better in cohort B than in cohort A (1.8 ± 0.6 and 2.2 ± 0.7 , respectively; $p = 0.016$).

External Experts

The average aesthetic scores are shown in Figure 3. For 78 patients, at least 1 postoperative photography was available. The average ranking of the external experts was 2.2 ± 0.7 . In cohort A, the mean aesthetic score was $2.3 \pm$

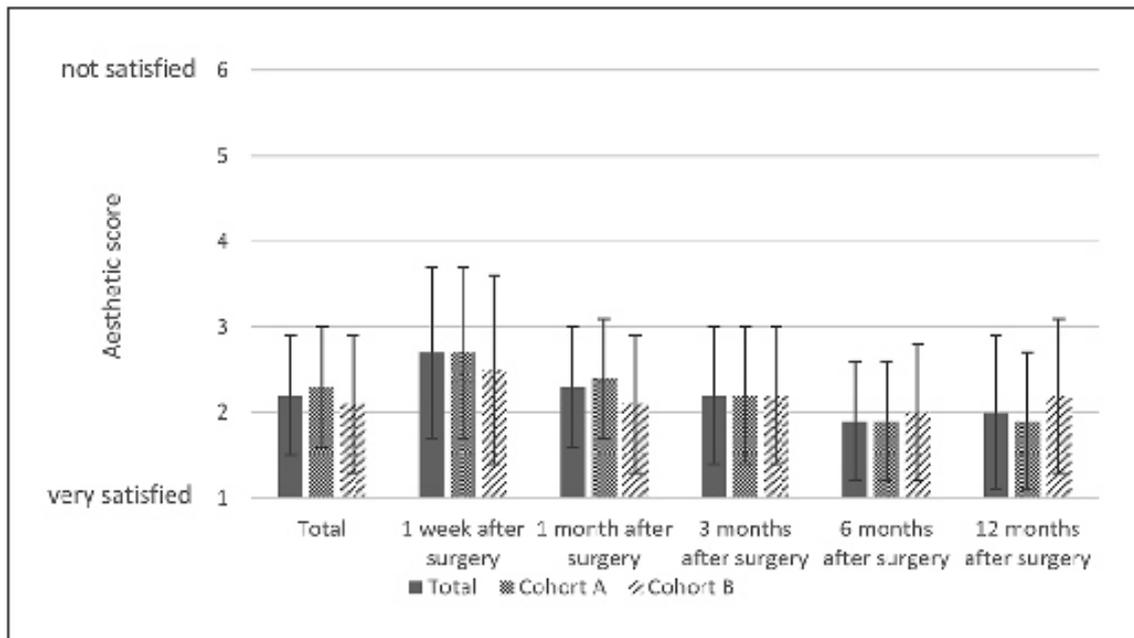


Fig. 3. Average aesthetic scores judged by 2 independent external experts.

Table 2. Average quality of life score

BR-23 (mean ± SD)	Total	Cohort A	Cohort B	p value
Body Image	n = 78 69.8±22.8	n = 50 66.8±22.2	n = 28 75.3±23.3	0.113
Sexual functioning	n = 75 39.9±25.2	n = 50 40.2±23.2	n = 25 39.1±29.1	0.854

0.7, and in cohort B, it was 2.1 ± 0.8 , with no significant differences between the groups ($p = 0.242$). The mean aesthetic score differed significantly between the study visits ($p = 0.015$).

Quality of Life

92.9% of the patients completed at least 1 quality of life questionnaire. Results of the average quality of life scores are reported in Table 2. Results per study visit are reported in online supplementary Table 2.

No significant differences in the average scores for body image and sexual functioning were present between the cohorts. The mean score of the questionnaire domain "body image" was 69.8 ± 22.8 . During follow-up, the mean body image score significantly increased ($p = 0.000$), with a mean score of 77.2 ± 22.5 twelve months after surgery.

Sexual functioning was ranked 39.9 ± 25.2 on average. During follow-up, the mean score significantly changed ($p = 0.007$), reaching the highest score at the study visit 6

months after surgery (48.5 ± 29.3). Twelve months after surgery, the score slightly decreased (44.7 ± 27.3).

Discussion

With the increased use of ADMs in breast reconstructions, the evaluation of patient-reported outcomes becomes more important. From a patient's perspective, improved quality of life and satisfaction with the surgical result are key outcomes of the breast reconstruction [16]. In our study, in addition to the previously reported complication rates [17], we prospectively assessed patient-reported outcomes, including patient satisfaction and quality of life, in patients who underwent an ADM-assisted immediate breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy with or without prior breast reconstruction. In addition, surgeon satisfaction with the outcome and the aesthetic result judged by 2 independent external experts were assessed.

Overall, patients and surgeons reported high levels of satisfaction with the outcome showing an average satisfaction score of 2.1 and 2.0, respectively. Patients who underwent a revision surgery after capsular fibrosis (cohort B) were more satisfied than those after a primary reconstruction (cohort A). The increased satisfaction of patients who received a revision surgery after capsular fibrosis (cohort B) might be partly explained by the negative experience with the primary reconstruction. The overall quality of life did not differ between both cohorts.

In the present study, occurrence of postoperative complications was not significantly associated with decreased patient satisfaction, as reported previously [19]. However, we found the occurrence of complications to be associated with the follow-up time: patients with an uncomplicated postoperative course had a significantly longer follow-up than patients suffering from complications ($p = 0.029$). A longer follow-up, in turn, was found to be associated with increased patient satisfaction.

The relatively high overall complication rates might be explained by the high proportion of patients with confirmed breast cancer and our outcome definition for the study. The most common complication was seroma, as all seromas detected by the routinely conducted ultrasound examinations were noted, including those that did not require any clinical intervention. The association of complications and follow-up time possibly reflects the impact of more severe complications since affected patients might be more likely to be lost to follow-up earlier than patients with less severe complications (e.g., rash, clinically nonrelevant seroma). Thus, the late assessments of patient-reported outcomes might be biased towards greater satisfaction, as more patients without complications contributed to the scores. On the other hand, the average satisfaction and quality of life scores might be reduced due to the many patients responding at the early visits. In general, patient-reported outcomes need some months to return to preoperative levels after surgery. Weichman et al. [20] reported that patients did not fully recover until 3 months postoperatively. Vu et al. [21] reported that, compared to baseline, patient-reported outcomes decreased 2 months after surgery and returned to preoperative levels only by 6 months after surgery.

Postoperative radiotherapy was reported to negatively affect the patients' satisfaction with the outcome [21]. However, since we did not systematically assess this in our study, we are not able to make any statements on it. Similar to radiotherapy, a negative impact on patient satisfaction could also be shown for unilateral reconstructions [19]. Regarding this issue, no connection could be found in our study.

The use of ADMs improves the aesthetic results of breast reconstructions compared to reconstructions

without ADMs [8, 10, 22]. In a study by Nguyen et al. [8], the ADM-assisted breast reconstruction scored higher in most of the assessed aesthetic criteria, including breast mound volume, placement, contour, and definition of the inframammary fold. Only scarring was scored higher in the non-ADM group, without reaching significance [8]. Forsberg et al. [10] evaluated the aesthetic outcome based on 5 aesthetic features, including natural contour, symmetry of shape, symmetry of size, position on chest wall, and overall aesthetic appearance, with significantly increased scores for all criteria in ADM-assisted compared to conventional submuscular reconstructions. Direct comparisons with our findings are not feasible, which is due to differing scoring systems. However, in our study, the external experts also ranked the aesthetic outcome good with a mean of 2.2 ± 0.7 and no significant differences between the study cohorts. The changes in the aesthetic scores during follow-up should be interpreted with caution, as photographs were not available for every visit in many cases. Thus, the visits consisted of different subpopulations.

The contribution of a woman's satisfaction with her breasts to her psychosocial and sexual well-being has been reported previously [19]. In a cross-sectional study comparing the quality of life in a total of 612 primary breast cancer patients using the EORTC BR-23, the authors found body image to be scored highest in patients who underwent breast-conserving therapy (83.9 ± 21.3), followed by the scores for postmastectomy autologous (81.9 ± 21.0) and prosthesis-based reconstructions (77.3 ± 25.1) [9]. The body image score was lowest in patients with mastectomy only (75.7 ± 26.0). Patients who received chemotherapy up to 6 months prior to enrollment were excluded from that study, and the quality of life was assessed over a median time of 6.3 years postoperatively [9]. In our study, body image was scored 69.8 ± 22.8 on average with a significant increase during the first year after surgery. At the latest assessment, the mean score was 77.2 ± 22.5 . Legendijk et al. [23] found patients after implant-based reconstruction to have the highest scores on the questionnaire domain "sexual functioning" (mean of 36.6 ± 24.0). We even found higher rates for sexual functioning in our cohort with an average of 39.9 ± 25.2 during the study period and a maximum mean score of 44.7 ± 27.3 one year after surgery.

However, the interpretation of the EORTC BR-23 questionnaire is limited as it was actually developed to assess the quality of life in breast cancer patients focusing on nonsurgical treatment issues [24]. In the present study, only 57.1% of the women were diagnosed with breast cancer, and quality of life was only assessed postoperatively. This is why it was not possible to evaluate the pre- and postoperative differences in this regard. A questionnaire commonly used to assess patient-reported outcomes in

breast surgery is the BREAST-Q. It includes domains like satisfaction with breasts, overall outcome, and process of care, as well as psychosocial, physical, and sexual well-being [25, 26]. A comparison of our study with previous publications using the BREAST-Q questionnaire is therefore restricted.

The data regarding the impact of different surgical techniques on patient-reported outcomes in breast reconstruction are heterogeneous since most of the studies on ADM-assisted surgery focus on clinical outcomes only [15]. It has been shown that patient-reported outcomes after autologous reconstructions are superior to those after implant-based reconstructions [27, 28], but the former also have an increased risk of complications [28]. Moreover, previous studies could not find any differences in patient-reported outcomes between breast reconstructions with and without ADMs [15, 29].

Our study is limited by a relatively small sample size and short follow-up period. Thus, the results should be interpreted with caution and be confirmed by further studies with larger sample sizes and a longer follow-up period.

Conclusion

The awareness regarding the importance of evaluating patient satisfaction and quality of life is increasing in clinical practice. The levels of patient and surgeon satisfaction were constantly high after human ADM-assisted implant-based breast reconstruction following skin- and nipple-sparing mastectomy. Patients who received revision surgery due to capsular fibrosis (cohort B) reported higher satisfaction scores than patients with primary reconstruction (cohort A). Furthermore, the scores of the aesthetic results also achieved high levels and quality of life significantly increased during the first year after surgery. Nevertheless, due to the negative impact of complications on patient-reported outcomes, surgeons should carefully decide on which patients they consider suitable for ADM-assisted implant-based breast reconstruction.

References

- 1 Cordova LZ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Patient reported outcome measures (PROMs) following mastectomy with breast reconstruction or without reconstruction: a systematic review. *Gland Surg*. 2019 Aug;8(4):441–51.
- 2 Strittmatter HJ, Neises M, Blecken SR. Kriterien der Lebensqualität nach rekonstruktiven Mammakarzinomoperationen. *Zentralbl Gynäkol*. 2006 Aug;128(4):217–23.
- 3 Dieterich M, Faridi A. Biological Matrices and Synthetic Meshes Used in Implant-based Breast Reconstruction - a Review of Products Available in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Nov;73(11):1100–6.
- 4 Margulies IG, Salzberg CA. The use of acellular dermal matrix in breast reconstruction: evolution of techniques over 2 decades. *Gland Surg*. 2019 Feb;8(1):3–10.
- 5 Smith JM, Broyles JM, Guo Y, Tuffaha SH, Mathes D, Sacks JM. Human acellular dermis increases surgical site infection and overall complication profile when compared with submuscular breast reconstruction: an updated meta-analysis incorporating new products. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Nov;71(11):1547–56.
- 6 Lee KT, Mun GH. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):600–10.
- 7 Boháč M, Danišović I, Koller J, Dragáňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem*. 2018 Jan;62(1):2873.

Acknowledgement

The authors acknowledge all study centers for their support during the conduct of the study and all study participants for contributing to this study.

Statement of Ethics

The study was approved by the ethics committees at all participating sites (ethics committees of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Landesärztekammer Baden-Württemberg, Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg, Technische Universität München, Medizinische Hochschule Hannover, Ärztekammer Westfalen-Lippe). Written informed consent was obtained from all study participants in order to participate in the study.

Conflict of Interest Statement

Andree Faridi is a consultant of pfm Köln and received speaking fees from pfm Köln and DIZG Berlin. Stefan Paepke received fees from pfm, TapMed, Novus Scientific, and DIZG. Christine Ankel is a consultant of pfm Köln. All other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The study was unrestrictedly funded by Berliner Krebsgesellschaft e.V., Berlin, Germany; NOGGO e.V., Berlin, Germany; AWOGyn e.V., Berlin, Germany; Förderverein Berliner Brustzentren e.V., Berlin, Germany, and DIZG, Berlin, Germany. The financial sponsors had no role in the data collection and data analysis or the manuscript. The sponsor of the study was NOGGO e.V., Berlin, Germany.

Author Contributions

Jens-Uwe Blohmer and Lea Beier wrote the manuscript with input from all authors. Lea Beier performed the data analyses. Andree Faridi, Maren Keller, and Jens-Uwe Blohmer contributed to the study design and writing of the study protocol. Jens-Uwe Blohmer, Andree Faridi, Christine Ankel, Barbara Krause-Bergmann, Stefan Paepke, Christine Mau, Hans Joachim Strittmatter, and Maria Margarete Karsten contributed to data collection and data interpretation.

- 8 Nguyen KT, Mioton LM, Smetona JT, Seth AK, Kim JY. Esthetic Outcomes of ADM-Assisted Expander-Implant Breast Reconstruction. *Eplasty*. 2012;12:e58.
- 9 Lagendijk M, van Egdrom LS, van Veen FE, Vos EL, Mureau MA, van Leeuwen N, et al. Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov;25(12):3563–71.
- 10 Forsberg CG, Kelly DA, Wood BC, Mastrangelo SL, DeFranzo AJ, Thompson JT, et al. Aesthetic outcomes of acellular dermal matrix in tissue expander/implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2014; 72(6):S116–20.
- 11 Salzberg CA, Ashikari AY, Berry C, Hunsicker LM. Acellular Dermal Matrix-Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction and Capsular Contracture: A 13-Year Experience. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Aug;138(2):329–37.
- 12 Ho G, Nguyen TJ, Shahabi A, Hwang BH, Chan LS, Wong AK. A systematic review and meta-analysis of complications associated with acellular dermal matrix-assisted breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2012 Apr; 68(4):346–56.
- 13 Chun YS, Verma K, Rosen H, Lipsitz S, Morris D, Kenney P, et al. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):429–36.
- 14 Hallberg H, Rafnsdóttir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, et al. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018 Jun;52(3):130–47.
- 15 Sorkin M, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Kozlow JH, Pusic AL, et al. Acellular Dermal Matrix in Immediate Expander/Implant Breast Reconstruction: A Multicenter Assessment of Risks and Benefits. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Dec;140(6):1091–100.
- 16 Voineskos SH, Nelson JA, Klassen AF, Pusic AL. Measuring Patient-Reported Outcomes: Key Metrics in Reconstructive Surgery. *Annu Rev Med*. 2018 Jan;69(1):467–79.
- 17 Beier I, Faridi A, Neumann C, Paepke S, Mau C, Keller M, et al. Human acellular dermal matrix in immediate implant-based breast reconstruction after skin and nipple sparing mastectomy and treatment of capsular fibrosis – results of a multicenter, prospective, observational NOGGO-AWOGyn study. Submitted.
- 18 Payers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenewold M, Curran D, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
- 19 Negenborn VL, Dikmans RE, Bouman MB, Wilschut JA, Mullender MG, Salzberg CA. Patient-reported Outcomes after ADM-assisted Implant-based Breast Reconstruction: A Cross-sectional Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Feb;6(2):e1654.
- 20 Weichman KE, Hamill JB, Kim HM, Chen X, Wilkins EG, Pusic AL. Understanding the recovery phase of breast reconstructions: patient-reported outcomes correlated to the type and timing of reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Oct;68(10):1370–8.
- 21 Vu MM, De Oliveira GS Jr, Mayer KE, Blough JT, Kim JY. A Prospective Study Assessing Complication Rates and Patient-Reported Outcomes in Breast Reconstructions Using a Novel, Deep Dermal Human Acellular Dermal Matrix. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Jan;3(12):e585.
- 22 Vardanian AJ, Clayton JL, Roostaian J, Shirvanian V, Da Lio A, Lipa JE, et al. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Nov;128(5):403e–10e.
- 23 Lagendijk M, van Egdrom LS, van Veen FE, Vos EL, Mureau MA, van Leeuwen N, et al. Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov;25(12):3563–71.
- 24 Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, et al. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Breast J*. 2010 Nov-Dec;16(6):587–97.
- 25 Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Aug;124(2):345–53.
- 26 Cano SJ, Klassen AF, Scott AM, Cordeiro PG, Pusic AL. The BREAST-Q: further validation in independent clinical samples. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Feb;129(2):293–302.
- 27 Pusic AL, Matros E, Fine N, Buchel E, Gordillo GM, Hamill JB, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2017 Aug;35(22):2499–506.
- 28 Taylor EM, Wilkins EG, Pusic AL, Qi J, Kim HM, Hamill JB, et al. Impact of Unilateral versus Bilateral Breast Reconstruction on Procedure Choices and Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Jun;143(6):1159e–68e.
- 29 Negenborn VL, Young-Afat DA, Dikmans RE, Smit JM, Winters HA, Don Griot JP, et al. Quality of life and patient satisfaction after one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage breast reconstruction (BRIOS): primary outcome of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1205–14.

Supplementary table 1 Factors influencing patient satisfaction (univariate and multivariate analyses)

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value
Age (in years)	-0.13	0.074	-0.10	0.234
Smoking	0.279	0.091	0.212	0.201
Breast cancer	0.246	0.164	0.069	0.727
Precancerosis	0.083	0.710	0.230	0.308
Bilateral reconstruction	-0.154	0.407	-0.210	0.312
Follow-up time	-0.056	0.015	-0.43	0.071
Complications*	0.260	0.156	0.181	0.331
Secondary vs. primary reconstruction	-0.383	0.033	-0.356	0.068
Postoperative chemotherapy	0.136	0.630	0.330	0.232

*Complications include loss of implant, any seroma, infection, rash and Baker grade III/IV capsular fibrosis

Supplementary table 2 Mean quality of life during follow-up

BR-23 (Mean \pm SD)	Total	Cohort A	Cohort B
Body Image			
Total	n=78 69.8 \pm 22.8	n=50 66.8 \pm 22.2	n= 28 75.3 \pm 23.3
1 week after surgery	n=70 60.2 \pm 29.3	n=47 55.4 \pm 27.1	n=23 69.9 \pm 27.1
1 months after surgery	n=67 67.4 \pm 24.8	n=44 63.1 \pm 24.4	n=23 75.7 \pm 24.0
3 months after surgery	n=66 74.5 \pm 25.8	n=42 73.4 \pm 8.0	n=24 76.3 \pm 21.8
6 months after surgery	n=60 75.7 \pm 21.2	n=40 75.2 \pm 20.5	n=20 76.6 \pm 23.2
12 months after surgery	n=56 77.2 \pm 22.5	n=36 79.4 \pm 19.8	n=20 73.3 \pm 26.7
Sexual functioning			
Total	n=75 39.9 \pm 25.2	n=50 40.2 \pm 23.2	n=25 39.1 \pm 29.1
1 week after surgery	n=67 35.6 \pm 28.3	n=47 35.1 \pm 28.1	n=23 36.7 \pm 29.4
1 months after surgery	n=64 32.8 \pm 26.4	n=44 28.4 \pm 21.7	n=20 42.5 \pm 33.1
3 months after surgery	n=62 42.8 \pm 28.3	n=42 45.6 \pm 26.3	n=20 40.0 \pm 32.6
6 months after surgery	n=57 48.5 \pm 29.3	n=40 50.0 \pm 26.4	n=17 45.1 \pm 35.7
12 months after surgery	n=53 44.7 \pm 27.3	n=36 50.5 \pm 24.4	n=17 32.4 \pm 29.7

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalartikel:

Beier, L., Faridi, A., Neumann, C., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter, H.J., Gerber-Schäfer, C., Bauer, L., Karsten, M. M., Kümmel, S., Blohmer, J.-U., Human Acellular Dermal Matrix (Epiflex®) in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy and Treatment of Capsular Fibrosis: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study, *Breast Care*, 2020. DOI: 10.1159/000512201. Impact Factor: 2.029 (2019)

Blohmer, J.-U.*, **Beier, L.***, Faridi, A., Ankel, C., Krause-Bergmann, B., Paepke, S., Mau, C., Keller, M., Strittmatter H. J., Karsten, M. M., *Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate Breast Reconstruction Using Human Acellular Dermal Matrices: Results of a Multicenter, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study*, *Breast Care*, 2020. DOI:10.1159/000509568. Impact Factor: 2.029 (2019)

*Geteilte Erstautorenschaft

Gottschick C., Raupach-Rosin H., Langer S., Hassan L., Horn J., Dorendorf E., Caputo M., Bittner M., **Beier L.** et al. (2019): *Cohort profile: The LoewenKIDS Study - life-course perspective on infections, the microbiome and the development of the immune system in early childhood*, *International journal of epidemiology*, 2019. DOI: 10.1093/ije/dyz001. Impact Factor: 7.707 (2019)

Konferenzbeiträge:

Raupach-Rosin H., Bittner M., **Beier L.**, Dorendorf E., Hoodgarzadeh M., Rubsamén N., Schlinkmann K., Zoch B., Falk C., Guzman C.A., Pletz M., Hansen G., Heselich V., Huebner J., Eberl W., Ries P., Schmidt-Pokrzywniak A., von Kaisenberg C., Buhles M., Dressler F., Edler von Koch F., Feidicker S., Frambach T., Koch H.G., Lantzsich T., Milkanovic B., Oberhoff C., Pauker W., Petry K.U., Schild R., Mikolajczyk R.: *LöwenKIDS: A birth cohort study on infections and the development of the immune system: Study design, recruitment and baseline data*. DZIF Annual Meeting. German Center for Infection Research. 24 - 26 Nov 2016.

Langer S., Gottschick C., Hassan L., Hoodgarzadeh M., Schlinkmann K., Raupach-Rosin H., Bittner M., Dorendorf E., **Beier L.**, Ruebsamen N., Zoch-Lesniak B., Falk C., Guzman C., Hansen G., Heselich V., Holzapfel E., Hübner J., Thomas P., Pieper D., Pletz M., Schmidt-Pokrzywniak A., Kaisenberg C., Aydogdu M., Buhles M., Dressler F., Eberl W., Edler von Koch F., Feidicker S., Frambach T., Franz H., Guthmann F., Koch H., Seeger S., Oberhoff C., Pauker W., Petry K., Schild R., Haase R., Tchirikov M., Mikolajczyk R.: *Interaktion zwischen Infektionen, Mikrobiom und der Entwicklung des Immunsystems in der frühen Kindheit - Die LoewenKIDS-Studie*. Kongress für Kinder- und Jugendmedizin. Leipzig. 12 - 15 Sep 2018.

Beier, L., Franca L. R., Lip G. Y. H., Huisman M. V., Zint K., Halperin J. L., Diener H.-C., Dubner S. J., Ma C.-S., Teutsch C., Paquette M., Minkenberg R., Lu S., Rothman K. J., GLORIA-AF investigators. *Geographic region, stroke risk and renal function strongly affect treatment choice for stroke prevention in patients with non-valvular AF: results from the GLORIA-AF registry program*. ESC congress. Munich. 25 – 29 Aug 2018.

Ankel C., Faridi A., Krause-Bergmann B., Neumann C., Paepke S., Mau C., Strittmatter H.J., Gerber-Schäfer C., Schnuppe K., **Beier L. ****, Bauer L., Blohmer J.-U. *Patienten- und Operateurzufriedenheit in der Brustrekonstruktion mit Epiflex®. Eine NOGGO-AWOgyn-Intergroup-Studie*. 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Berlin. 31 Okt – 03 Nov 2018.

**Präsentierender Autor

Blohmer J.-U., Ankel C., Faridi A., Krause-Bergmann B., Neumann C., Schnuppe K., **Beier L.**, Mau C., Strittmatter H.-J., Gerber-Schäfer C., Bauer L., Paepke S. *First results of the NOGGO-AWOgyn observational study: skin and nipple sparing mastectomy and breast reconstruction with an implant and Epiflex®*. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio. 04 – 08 Dez 2018.

Ettl J., Blohmer J.-U., Denkert C., **Beier L.**, Klein E., Kronenwett R., Neuser P., Paepke S., Schade-Brittinger C., Keller M., Untch M., Wittenberg M., Kiechle M. *Rescue: Reaching for Evidence-based chemotherapy Use in Endocrine sensitive breast cancer – Eine prospektive*

Versorgungsstudie zum Outcome von Patienten mit durchgeführtem EndoPredict® Test zur Risikostratifizierung. Deutschen Gesellschaft für Senologie. Berlin. 27. – 29. Jun 2019.

Danksagung

Ich danke allen Personen, die mich während der Erarbeitung meiner Doktorarbeit in vielerlei Hinsicht unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Blohmer, der mir stets mit Rat zur Seite stand, für seine Unterstützung und Betreuung sowie die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Außerdem danke ich den teilnehmenden Zentren für ihre Kooperation, insbesondere auch den Koautoren für ihre Unterstützungen und Ratschläge.

Im Besonderen möchte ich meinem Ehemann, meiner Schwester, meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir während der Erarbeitungszeit stets zur Seite standen und ein offenes Ohr für mich hatten.