

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektive Analyse zur notwendigen Dauer
der medikamentösen VTE-Prophylaxe
bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von: Anna Luisa Burger
geb. am 04.04.1996 in Zweibrücken

Tag der Promotion: 20.07.2022
Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1. Summary / Zusammenfassung	8
2. Einleitung	10
2.1 Relevanz der betrachteten Krankheitsbilder.....	10
2.2 Thromboserisiko von Brustkrebspatientinnen umstritten	10
2.3 Stand der Leitlinien zur VTE-Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen.....	11
3. Fragestellungen	12
4. Zielsetzung	12
5. Material und Methodik	13
5.1 Vorgehensweise bei der Datenrecherche.....	13
5.2 Ausschlusskriterien verschiedener Patientengruppen	15
5.3 Datenspeicherung und Aufbereitung.....	16
5.4 Potenzieller Fragebogen zur Zusendung an betroffene Patientinnen.....	18
6. Hintergrundwissen	19
6.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Therapie des Mammakarzinoms.....	19
6.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	19
6.1.2 Risikofaktoren des Mammakarzinoms.....	20
6.1.3 Therapie des Mammakarzinoms	20
6.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Therapie der venösen Thromboembolie	22
6.2.1 Epidemiologie der venösen Thromboembolie	22
6.2.2 Risikofaktoren der venösen Thromboembolie	22
6.2.3 Therapie der venösen Thromboembolie.....	24
6.3 Epidemiologie venöser Thromboembolien bei Brustkrebspatientinnen	25
6.4 Spezielle Risikofaktoren von Brustkrebspatientinnen für venöse Thromboembolien	26
6.4.1 VTE Risiko nach Brustkrebsoperation.....	26
6.4.2 VTE Risiko unter Chemotherapie	27
6.4.3 VTE Risiko nach Chemotherapie und Operation.....	27
6.4.4 VTE Risiko unter Hormontherapie	27
6.4.5 Weitere Risikofaktoren.....	27
6.5 Einfluss von thromboembolischen Ereignissen auf die Mortalität	28
6.6 Stand der Wissenschaft zur VTE Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen.....	29
6.6.1 VTE Prophylaxe mit niedrig dosiertem Warfarin	29

6.6.2	VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin.....	29
7.	Ergebnisse.....	31
7.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	<i>31</i>
7.1.1	Alter.....	32
7.1.2	Body Mass Index.....	34
7.1.3	TumorgroÙe, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen.....	36
7.1.4	Grading.....	42
7.1.5	Hormonrezeptorstatus	43
7.1.6	HER2/neu Überexpression.....	47
7.1.7	Ki-67 Proliferationsindex	49
7.2	<i>Beschreibung der vorkommenden Therapieformen</i>	<i>50</i>
7.2.1	Chemotherapie.....	50
7.2.2	Antikörpertherapie.....	60
7.2.3	Endokrine Therapie	61
7.2.4	Strahlentherapie.....	62
7.2.5	Operative Therapie.....	63
7.3	<i>Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin</i>	<i>67</i>
7.4	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>	<i>71</i>
7.5	<i>Auftreten von thrombotischen Ereignissen</i>	<i>73</i>
7.5.1	Beschreibung der Risikopatientinnen.....	74
7.5.2	Analyse gemeinsamer Risikofaktoren.....	79
7.5.3	Weiterführende statistische Analysen	80
8.	Diskussion.....	81
8.1	<i>Vergleich der Ergebnisse mit Literaturquellen.....</i>	<i>81</i>
8.2	<i>Herausforderungen der Patientennachverfolgung</i>	<i>82</i>
8.3	<i>Wahl des Nachbeobachtungszeitraums.....</i>	<i>84</i>
8.4	<i>Zusammenhang zum Portkatheter.....</i>	<i>84</i>
8.5	<i>Vorgehen für Patientinnen ohne Chemotherapie.....</i>	<i>86</i>
	Literaturverzeichnis	88
	Anlage	93
	<i>Patienteninformation.....</i>	<i>93</i>
	<i>Informationen zum Datenschutz</i>	<i>94</i>
	<i>Fragebogen.....</i>	<i>97</i>
	<i>Anschreiben</i>	<i>99</i>
	Danksagung.....	100
	Lebenslauf	101

Abkürzungsverzeichnis

BET *Brust erhaltende Therapie / Brust erhaltende Operation*

BMI *Body Mass Index*

DCIS *Ductales Carcinoma in situ*

GnRH *Gonadotropin-Releasing-Hormon*

LCIS *Lobuläres Carcinoma in situ*

NMH *Niedermolekulares Heparin*

VTE *Venöse Thromboembolie*

Tabellenverzeichnis

<i>Tab.1: Altersverteilung</i>	32
<i>Tab.2: Einteilung nach Altersgruppen</i>	32
<i>Tab.3: Verteilung des Body Mass Index</i>	34
<i>Tab.4: Einteilung nach Körpergewicht</i>	34
<i>Tab.5: Einteilung nach T-Stadium</i>	36
<i>Tab.6: Einteilung nach N-Stadium</i>	37
<i>Tab.7: Übersicht zu entnommenen und positiven Lymphknoten</i>	40
<i>Tab.8: Einteilung nach histologischem Grading</i>	42
<i>Tab.9: Übersicht Hormonrezeptorstatus</i>	43
<i>Tab.10: Östrogenrezeptor Expression</i>	44
<i>Tab.11: Progesteronrezeptor Expression</i>	45
<i>Tab.12: Kreuztabelle Hormonrezeptorexpression</i>	46
<i>Tab.13: HER2/neu Überexpression</i>	47
<i>Tab.14: Kreuztabelle ER, PR und HER2/neu Expression</i>	48
<i>Tab.15: Übersicht Ki-67 Proliferationsindex</i>	49
<i>Tab.16: Einteilung nach Ki-67 Proliferationsindex</i>	49
<i>Tab.17: Übersicht Chemotherapie</i>	50
<i>Tab.18: Dauer der Chemotherapie</i>	50
<i>Tab.19: Altersunterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Chemotherapie</i>	51
<i>Tab.20: Altersverteilung und Chemotherapie</i>	52
<i>Tab.21: Dauer neoadjuvanter Chemotherapie</i>	53
<i>Tab.22: Neoadjuvante Chemotherapieformen</i>	55
<i>Tab.23: Dauer adjuvanter Chemotherapie</i>	56
<i>Tab.24: Beginn der adjuvanten Chemotherapie</i>	57
<i>Tab.25: Adjuvante Chemotherapieformen</i>	59
<i>Tab.26: Übersicht Antikörpertherapie</i>	60
<i>Tab.27: Übersicht zur endokrinen Therapie</i>	61
<i>Tab.28: Übersicht Strahlentherapie</i>	62
<i>Tab.29: Übersicht operative Therapie</i>	63
<i>Tab.30: Operationsverfahren und -dauer</i>	64
<i>Tab.31: T-Stadium und gewähltes Operationsverfahren</i>	65
<i>Tab.32: N-Stadium und gewähltes Operationsverfahren</i>	65
<i>Tab.33: Dauer der VTE-Prophylaxe</i>	67
<i>Tab.34: Prophylaxedauer und Altersverteilung</i>	68
<i>Tab.35: Prophylaxedauer und Gewichtsverteilung</i>	69
<i>Tab.36: Prophylaxedauer und T-Stadium</i>	69
<i>Tab.37: Prophylaxedauer und N-Stadium</i>	69
<i>Tab.38: Prophylaxedauer und OP- Verfahren</i>	70
<i>Tab.39: Prophylaxedauer und Chemotherapie</i>	70
<i>Tab.40: Übersicht Nachbeobachtung</i>	72
<i>Tab.41: Dauer der Nachbeobachtung</i>	72

1. Summary / Zusammenfassung

Retrospective Analysis of required prophylaxis duration to prevent venous thromboembolism in patients undergoing primary breast cancer surgery

Venous thromboembolism is a frequently observed complication especially in patients with malignant disease. Nevertheless, breast cancer patients have a lower risk for thromboses than other cancer patients (J. W. Blom et al., 2006). Different from previous research with heterogeneous groups of breast cancer patients in various stages of the disease and undergoing varying forms of therapy, this analysis is focused on the occurrence of venous thromboembolism in patients with primary breast cancer surgery.

Medical sheets of 198 female patients, who underwent primary breast cancer surgery in 2017 in the Saarland University Medical Center were evaluated. All those patients had thrombosis prophylaxis with low-molecular-weight heparin for the period of their postoperative stationary stay. Most Patients were in an early stage of breast cancer. Three-quarters of them had a carcinoma in situ or a carcinoma in stage T1 and 87 % had no lymph metastases. 128 patients could be followed up for at least six months after operation based on their medical records.

There have been three thrombotic complications in the described group of breast cancer patients, which occurred in the period up to six months after the surgery. All three patients had lymph node metastases and underwent adjuvant chemotherapies. The thromboses occurred during chemotherapy. They affected the chemotherapy port and close-by deep veins up to the brachial vein. There are no known thromboses in patients with adjuvant chemotherapy before the chemotherapy treatment started.

Thrombosis could be excluded for 173 breast cancer patients in the first postoperative month and for 124 patients in six months following the surgery. There are no known thromboses in women who underwent neoadjuvant chemotherapy or did not have chemotherapy treatments. Neither there were complications caused by the low molecular heparin.

For the group of patients with early-stage breast cancer and no chemotherapy treatments, the majority of the here included patients, there is no evidence that the currently applied method to give medical thrombosis prophylaxis during hospitalization after breast cancer surgery should be changed. Patients with adjuvant chemotherapy after surgery should be the topic of further research because all thromboses concern this subgroup and they might profit from more intensive prophylaxis.

Retrospektive Analyse zur notwendigen Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation

Venöse Thromboembolien stellen ein häufig vorkommendes Krankheitsbild dar und treten insbesondere bei KrebspatientInnen vermehrt auf. Dabei nehmen Brustkrebspatientinnen eine besondere Rolle ein, da sie trotz onkologischer Grunderkrankung ein eher geringes Thromboserisiko aufweisen (J. W. Blom et al., 2006). Da in bisherigen Untersuchungen meist eine gemischte Gruppe Mammakarzinom Patientinnen in verschiedenen Stadien der Erkrankung und unter verschiedenen Therapieformen untersucht wurde, fokussiert sich diese Arbeit auf das Auftreten von venösen Thromboembolien bei Patientinnen mit primärer Brustkrebsoperation.

Im Rahmen einer retrospektiven Krankenblattauswertung wurden 198 Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation erfasst, die 2017 in der Klinik für Frauenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden. Diese haben nach dem Eingriff eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten, die jeweils die Dauer des stationären Aufenthalts umfasst. Die untersuchten Patientinnen befanden sich mehrheitlich in einem Frühstadium der Erkrankung. Drei Viertel waren von einem Carcinoma in situ oder einem T1-Tumor betroffen und 87 % hatten keine Lymphmetastasen. 128 Patientinnen konnten mindestens ein halbes Jahr anhand der Patientenakte auf das Auftreten von symptomatischen thrombotischen Komplikationen nachbeobachtet werden.

In der beschriebenen Gruppe kam es zum Auftreten von drei thrombotischen Komplikationen innerhalb der ersten sechs Monate nach der Operation. Alle drei Patientinnen wiesen eine Infiltration von Lymphknoten auf und durchliefen eine adjuvante Chemotherapie. Die Thrombosen ereigneten sich während der Chemotherapie und betrafen den Portkatheter und/oder angrenzende tiefe Venen bis hin zu den tiefen Armvenen. Vor Einsetzen der Chemotherapie ereigneten sich innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit adjuvanter Therapie keine Thrombosen.

Für 173 Brustkrebspatientinnen konnte eine Thrombose innerhalb des ersten Monats nach der Operation ausgeschlossen werden. Für 124 Patientinnen konnte eine Thrombose innerhalb von sechs Monaten nach der Operation ausgeschlossen werden. Es sind keine Thrombosen bei Patientinnen ohne Chemotherapie Behandlung oder mit neoadjuvanter Chemotherapie bekannt. Keine Patientin erlitt Komplikationen durch die Behandlung mit niedermolekularem Heparin.

Für Patientinnen in einem frühen Stadium der Erkrankung und ohne Chemotherapie, die einen Großteil der hier beobachteten Patientinnen ausmachen, gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass anders als bisher bezüglich der verabreichten postoperativen Thromboseprophylaxe verfahren werden sollte. Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Chemotherapie und mit Operation sollten Thema weiterer Forschung sein, da alle vorkommenden Thrombosen diese Subgruppe betrafen und sie möglicherweise von einer intensivierten VTE-Prophylaxe profitieren können.

2. Einleitung

2.1 Relevanz der betrachteten Krankheitsbilder

Das Mammakarzinom und das Krankheitsbild der venösen Thromboembolie verbindet eine hohe gesellschaftliche, wie auch medizinische Relevanz, die durch eine große Fallzahl betroffener PatientInnen deutlich wird. Brustkrebs gilt weltweit als die häufigste Krebserkrankung der Frau. Konkret bedeutet dies jährlich rund 69.000 Brustkrebs-Neuerkrankungen, sowie 18.000 Todesfälle in Deutschland (Kaatsch et al., 2019) und 350.000 Neuerkrankungen und 130.000 Todesfälle in Europa (Ferlay et al., 2013).

Dem gegenüber stehen jährlich rund 466.000 Fälle von tiefen Venenthrombosen in Europa. Da asymptomatische Verläufe häufig sind, ist von einer noch höheren Dunkelziffer auszugehen. Als Komplikation treten jährlich 296.000 Lungenembolien in Europa auf und 370.000 mit venösen Thromboembolien in Bezug stehende Todesfälle (Cohen et al., 2007). Weitere Komplikationen wie ein postthrombotisches Syndrom sind möglich. Bei einem thromboembolischen Ereignis handelt es sich um eine ernsthafte Gefährdung des Gesundheitszustandes der Patientin/des Patienten, das mit erhöhter Mortalität, einer verlangsamten Genesung nach möglichen Eingriffen, Belastung des gesellschaftlichen Gesundheitssystems und potentiellen Spätfolgen für die Patientin/den Patienten einhergeht (Kesieme & Kesieme, 2011). Eine Prophylaxe der venösen Thromboembolie für ausgewählte RisikopatientInnen ist deshalb von großer Wichtigkeit.

2.2 Thromboserisiko von Brustkrebspatientinnen umstritten

Während PatientInnen mit malignen Tumoren hinsichtlich einer erhöhten Gefahr von venösen Thromboembolien grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind (Gardlund, 1996), stehen dem verschiedene Studien mit einer geringen VTE-Inzidenz von unter einem Prozent bei Brustkrebspatientinnen gegenüber (J. W. Blom et al., 2006; Cameron & Azmy, 2001; Clahsen et al., 1994).

Das Risiko von Brustkrebspatientinnen, eine VTE zu entwickeln, ist umstritten. Beispielsweise sei hier eine Studie genannt, in der 126 Chirurgen, die jeweils mehr als 20 Brustkrebsoperationen pro Jahr durchführen, zur perioperativen VTE-Prophylaxe befragt wurden. 70 % der Chirurgen ließen ihren Patientinnen eine Prophylaxe zukommen. 74 % davon gaben an, Brustkrebspatientinnen als Hochrisikopatienten einzuschätzen.

Von den 30 %, die auf eine Prophylaxe verzichteten, schätzten 63 % das Risiko ihrer Patientinnen, eine VTE zu entwickeln als niedrig ein. Dies unterstreicht das uneinheitliche Meinungsspektrum der behandelnden Ärzte (Cameron & Azmy, 2001).

2.3 Stand der Leitlinien zur VTE-Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen

Auch in der Leitlinie der AWMF zu Prophylaxe der venösen Thromboembolie finden sich nur unzureichende Anweisungen zur Thromboseprophylaxe bei Brustkrebspatientinnen, was laut AWMF auf einen Mangel an publizierten klinischen Studien zurückzuführen ist.

Zwischen 2005 und 2015 wurden fast eine Million Brustkrebsoperationen in Deutschland durchgeführt, circa 100.000 davon bei lokal begrenztem Mammakarzinom. Besonders in der Gruppe der Patientinnen mit lokal begrenzter Krankheit gibt es seit 2005 eine allgemeine Zunahme von Brustkrebsoperationen, vor allem bei den 50- bis 69-Jährigen und den über 70-Jährigen. Dabei ist vor allem eine Zunahme der Brust erhaltenden Operationen zu verzeichnen (Trocchi et al., 2019).

Laut Leitlinie wird für diese Patientinnen, bis mehr Evidenz vorliegt, lediglich eine Prophylaxe mit möglicher poststationärer Weiterführung empfohlen, jedoch existiert kein Expertenkonsens dazu, welche Dauer diese umfassen sollte. Vor dem Hintergrund einer oft minimal invasiven Operationstechnik und einer in vielen Fällen schnellen Erholung der Patientin, was sich in einer frühen stationären Entlassung zeigt, scheinen Prophylaxe Zeiträume von mehreren Wochen, wie sie sich bei großen malignombedingten Eingriffen etabliert haben, nicht angemessen.

3. Fragestellungen

Somit ergeben sich aus zuvor genannten Aspekten folgende Fragestellungen:

- Wie lange sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen nach primärer Brustkrebsoperation gewählt sein, um Patientinnen bestmöglich vor thromboembolischen Ereignissen zu schützen und ohne das Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen wie Blutungen zu erhöhen?
- Welche Subgruppen von Brustkrebspatientinnen profitieren von einer intensivierten Prophylaxe?
- Wie häufig treten thromboembolische Komplikationen unter der momentan angewandten Methode auf?
- Ist eine Prophylaxe während des stationären Aufenthalts und der damit einhergehenden Immobilität speziell bei Patientinnen mit lokal begrenzter Krankheit ausreichend oder ist eine poststationäre Weiterführung der Prophylaxe notwendig?

4. Zielsetzung

Diese Arbeit soll einen Fokus auf die VTE-Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen, speziell bei Patientinnen mit primärer Operation und in frühem Erkrankungsstadium legen, da die bisherige Evidenzlage in diesem Bereich unzureichend ist. Als Hauptziel wird es betrachtet, zu untersuchen, ob eine Thromboseprophylaxe, welche die Dauer des Hospitalisierungszeitraums umfasst, bei diesem Patientenkollektiv als ausreichend betrachtet werden kann. Dies soll im Rahmen einer retrospektiven Analyse an einem Patientenkollektiv von 198 Brustkrebspatientinnen, die im Jahr 2017 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes operiert wurden, näher untersucht werden.

Die Patientinnen werden dabei als unterschiedliche Subgruppen hinsichtlich tumorspezifischer und persönlicher Thromboserisikofaktoren betrachtet. Dies dient dazu, Patientinnen zu identifizieren, welche möglicherweise nur eine kurz gewählte Thromboseprophylaxe erhalten sollten, wie beispielsweise kurz hospitalisierte Patientinnen in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung, und welche Patientinnen von einer länger gewählten Prophylaxe profitieren können, wie zum Beispiel Patientinnen mit lymphatischer Metastasierung und Chemotherapie Behandlung.

Das Auftreten thrombotischer Ereignisse wird dokumentiert und Patientinnen mit aufgetretenem Ereignis hinsichtlich ihres Risikoprofils analysiert. Somit sollen betroffene Patientinnen zukünftig von einer optimal gewählten VTE-Prophylaxe profitieren und die Datenlage zur VTE-Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen ergänzt werden.

5. Material und Methodik

Bei dieser Doktorarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, der eine Auswertung von Patientendaten aus dem Jahr 2017 zu Grunde liegt. Dies ermöglicht eine Auswertung bereits bestehender Daten und stellt sicher, dass genug Zeit für die Rückmeldung potenzieller Thrombosen zurück liegt. Es wurden anamnestische, diagnostische und therapeutische Befunde berücksichtigt, die während der Behandlung der Patientinnen in der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes zu Stande kamen oder von anderen Kliniken der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes zugesandt wurden.

5.1 Vorgehensweise bei der Datenrecherche

Befunde einer Patientin sind alle gesammelt in der Patientenakte zu finden, welche durch Einscannen der Unterlagen in ein digitales medizinisches Dokumentationssystem übertragen wird. Der Name des Systems lautet C21-Produktivsystem des Softwareentwicklers SAP. Hierzu wurde durch das Rechenzentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes eine Benutzerkennung zugeteilt.

Zur Übersicht diente der Operationsplan, der mit Hilfe des Verwaltungssystems abrufbar war. Anhand von entsprechender Diagnose oder anhand des durchgeführten operativen Verfahrens (Mastektomie, Brust erhaltende Operation, abgekürzt als „BET“, oder Rekonstruktion) konnten die Brustkrebspatientinnen identifiziert werden. Die Patientinnen wurden rein zufällig gemäß ihrer Eintragung im Operationsplan im Verlauf des Jahres 2017 ausgewählt.

Es wurde zunächst jede Patientin mit Hilfe des Computersystems aufgerufen. Jede Brustkrebspatientin wird im Laufe ihrer Erkrankung im Rahmen einer sogenannten Tumorkonferenz vorgestellt. Dokumentationen darüber bieten meist einen guten Überblick über den Fall und enthalten alle grundlegenden Informationen, wie Angaben zum Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Operation, Größe und Gewicht, aufgeführte Nebendiagnosen, außerdem Daten zum Tumorstadium nach TNM Klassifikation, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, HER2/neu Überexpression, Zahl der entnommenen sowie die Zahl der positiven Lymphknoten.

Von der Dokumentation der Tumorkonferenz ausgehend wurde anschließend anhand weiterer Dokumente in der Patientenakte die Krankheitsgeschichte der Patientin nachvollzogen und speziell Aufzeichnungen zur Operation und dem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt recherchiert. Im Hinblick auf die Operation finden im Vorfeld Aufklärungsgespräche und eine präoperative Untersuchung der Patientin statt, während derer auch vorausgehende Thrombosen thematisiert werden. Informationen zu bestehender Medikation, wie eine Antikoagulation oder vorherige orale Kontrazeption und Raucherstatus konnten einem durch die

Patientin präoperativ selbst ausgefüllten Anamnesebogen entnommen werden, diese waren jedoch oft nicht vollständig.

Nach der Operation wurden die Patientinnen auf das Auftreten einer Thrombose hin nachbeobachtet. Dazu eignen sich Dokumentationen von ambulanten Vorstellungen oder weiteren stationären Aufenthalten, im Rahmen derer von der betreuenden Ärztin/ dem betreuenden Arzt beim Anamnesegespräch Thrombosen abgeklärt wurden. Auch eine mögliche Chemotherapie stellt einen Zeitraum intensiver medizinischer Überwachung der Patientin dar, genauso wie eine Strahlentherapie, über deren Verlauf aus der Strahlenklinik rückgemeldet wird.

Es wurden alle durchgeführten Therapien wie Strahlentherapie, Hormontherapie und Therapie mit einem HER2/neu Inhibitor oder anderen Antikörpern aufgenommen. Es wurde außerdem im Falle einer Chemotherapie notiert, welche Chemotherapeutika verwendet wurden. Das Datum des Beginns und Dauer der Chemotherapie, sowie der zeitliche Abstand des ersten Chemo-Therapie-Tages zum Tag der Operation wurden weiterhin vermerkt.

Somit bieten sich bei einer gut an die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes angebundenen Patientin oft zahlreiche Möglichkeiten deren Thrombosestatus nachzuverfolgen. Wurde eine Patientin außer Haus betreut, war dies aus Korrespondenzen mit anderen Kliniken oder niedergelassenen GynäkologInnen ersichtlich. Teilweise fand auch gleichzeitig eine Mitbetreuung durch die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes statt. Jedoch existierten auch Fälle von Patientinnen in deren Patientenakte nur der einmalige stationäre Aufenthalt zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert war und deren weitere Patientengeschichte nicht nachvollziehbar war.

Außerdem wurde zu jeder Operation der Operationsbericht aufgerufen, aus dem die Operationsdauer abgelesen wurde. Beste Auskunft über den postoperativen stationären Aufenthalt liefert der Dokumentationsbogen der betreuenden Pflegekräfte, in dem die täglichen subkutanen Injektionen mit Enoxaparin entsprechend gekennzeichnet waren. So wurde die Zahl der Tage unter Thromboseprophylaxe erfasst. Schließlich wird jede Patientin mit einem Arztbrief an die weiterbehandelnden niedergelassenen GynäkologInnen oder AllgemeinärztInnen entlassen, aus dem hervorgeht, wie ihr persönlicher Krankheitsverlauf war. Hieraus kann entnommen werden, ob sich Komplikationen ereignet haben und wenn ja, welche.

Gemäß den Empfehlungen der AWMF für onkologische PatientInnen erhalten auch Brustkrebspatientinnen der Klinik für Frauenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes nach operativem Eingriff grundsätzlich eine VTE-Prophylaxe während ihres gesamten Krankenhausaufenthaltes. Viele Brustkrebspatientinnen in einem frühen Stadium der Erkrankung bleiben nur wenige Tage nach der Operation hospitalisiert und erhalten poststationär keine weitere Prophylaxe. Falls die Thromboseprophylaxe poststationär fortgesetzt werden sollte, war dies ebenfalls im Entlassbrief notiert.

Es wurde der Verlauf der Krankengeschichte, wenn möglich bis ins Jahr 2020 nachgearbeitet und dabei stets die Anamnese auf thromboembolische Ereignisse überprüft. Im Falle einer aufgetretenen Thrombose war dies durch Dokumente in der Patientenakte erkenntlich. Konkret existieren dazu externe Arztbriefe, die der Rückmeldung an die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes dienten oder es lagen Korrespondenzen mit der Hämostasiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vor, mit deren Unterstützung eine Therapie der Patientinnen erfolgte.

5.2 Ausschlusskriterien verschiedener Patientengruppen

Wiederholte Mammakarzinom Operation bei Rezidiv

Diese Arbeit legt den Fokus auf Patientinnen mit primärer Mammakarzinom Operation. Patientinnen mit einem schwierigen Krankheitsverlauf und mehreren Operationen bei Rezidiven der Erkrankung sollten gesondert hinsichtlich einer optimalen VTE-Prophylaxe untersucht werden. Auf Grund dieses Kriteriums wurden 29 Patientinnen ausgeschlossen, die sich zum wiederholten Mal einer Brustkrebsoperation unterzogen.

Bekannte Gerinnungsstörung

Acht Patientinnen litten unter einer bekannten Gerinnungsstörung. Dazu gehörten unter anderem zwei Patientinnen mit Faktor-V-Leiden Mutation, zwei Patientinnen mit Thrombozytopenien, eine Patientin mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und eine Patientin mit Antiphospholipid-Syndrom. Bei zwei Patientinnen war die Erkrankung nicht näher benannt. Auch diese wurden ausgeschlossen und sollten in weiteren Untersuchungen mit Fokus auf die zu Grunde liegende hämostasiologische Erkrankung betrachtet werden.

Gerinnungshemmende Medikation

30 Patientinnen waren dauerhaft mit einer gerinnungshemmenden Medikation eingestellt. Zu den häufigsten gehörte dabei Aspirin (13 Patientinnen), direkte orale Antikoagulantien (8 Patientinnen) und Phenprocoumon (6 Patientinnen). Gründe hierfür waren meist kardiale Vorerkrankungen oder eine vorausgehende Thrombose. Diese Patientinnen sollten weiterhin gemäß ihrer Grunderkrankung therapiert werden und sind deshalb in den folgenden Betrachtungen ebenfalls ausgeschlossen.

Operationsabbruch

Eine Patientin erlitt wegen einer bis dahin unbekanntes Lokalanästhetika-Allergie Komplikationen während der Narkose Einleitung, worauf hin die Operation auf unbestimmte Zeit verschoben wurde.

Fehlende Dokumentation

Fehlende Werte waren in sechs Fällen darauf zurückzuführen, dass die Patientenakte nicht elektronisch erfasst war, weshalb unter anderem Angaben über Dauer der VTE-Prophylaxe fehlen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um Werte handelt, die völlig zufällig fehlen. Die Patientinnen wurden bei weiteren Analysen ausgeschlossen.

Sollte im Rahmen der Aktendurchsicht ein Ausschlusskriterium aufgefallen sein, wurde dieses notiert und aus Gründen der Effizienz die Patientenakte nicht weiterbearbeitet. Im Fall einer aufgetretenen venösen Thromboembolie wurde die Patientengeschichte dennoch weiterverfolgt, um weitere thromboembolische Ereignisse zu dokumentieren.

5.3 Datenspeicherung und Aufbereitung

Alle Daten wurden, nachdem sie der Patientenakte entnommen wurden, zur Speicherung mit Hilfe des Programms Microsoft Excel® 2021 in Form einer Tabelle zusammengestellt. Den Patientinnen wurde aus Gründen der Pseudonymisierung je eine Nummer zugeordnet.

Angaben wurden als Freitext eingegeben oder in numerischer Form aufgenommen. Therapieformen wurden zur Vereinfachung der Darstellung und wegen zeitlicher Vorteile mit Hilfe von Nummern codiert, wobei „1“ bedeutet, dass die in der Spalte benannte Therapieform zur Anwendung kam und „0“ bedeutet, dass sie nicht in Anwendung kam. Ähnlich wurde die Portanlage codiert („0“ – kein Port; „1“ – Anlage eines Ports) und ob eine venöse Thromboembolie vor oder nach der Operation aufgetreten ist, wobei „1“ für „aufgetreten“ und „0“ für „nicht aufgetreten“ stehen.

Die Dauer von Zeiträumen (Dauer der Thrombose-Prophylaxe, Dauer der Chemotherapie, zeitlicher Abstand der Chemotherapie zur Operation) wurde mit Hilfe von MS Excel® 2021 in einer separaten Spalte berechnet. Grundlage hierfür stellen die aus der Patientenakte übernommenen Angaben eines Beginn- und End-Datums des entsprechenden Prozederes dar.

Die Aufbereitung der Daten mit Mitteln der deskriptiven Statistik und die Darstellung in Form von Diagrammen wurden mit Hilfe von IBM SPSS für Mac OS Catalina® (Version 27) vorgenommen. Die zuvor beschriebene Codierung bestimmter Daten als Nummern erleichterte die Übertragung.

Richtlinien zum Datenschutz wurden beachtet. Die verwendeten Daten basieren auf den Dokumentationen aus der Patientenakte und sind deshalb auf deren Vollständigkeit angewiesen.

Eine Auflistung aller gewonnenen Daten gemäß ihrer Dokumentation in der Excel Tabelle findet sich hier:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Body Mass Index (Größe, Gewicht)
- Tumorspezifische Merkmale
 - TNM Stadium
 - Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
 - HER2neu Rezeptor Status
 - KI67-Proliferationsindex
 - Histologisches Grading
- In Anwendung kommende Therapieformen des Mammakarzinoms
 - Chemotherapie
 - Adjuvant/ neoadjuvant
 - Chemotherapeutika
 - Zahl der Tage unter Chemotherapie
 - Zeitlicher Abstand zur Operation
 - Therapie mit HER2neu-Inhibitoren und weitere Antikörpertherapien
 - Strahlentherapie
 - Endokrine Therapie
 - Verwendetes Medikament (Aromatase Inhibitor, Tamoxifen, GnRH Analogon)
- Relevante Nebendiagnosen
 - Auflistung genannter Nebendiagnosen, speziell vorherige Thrombose oder Lungenembolie
 - Zeitpunkt der vorherigen Thrombose oder Lungenembolie
- Medikation
 - Antikoagulation
 - Vorhergehende orale Kontrazeption
 - Vorhergehende Hormontherapie
- Raucherstatus
- Operation
 - Primäre Mammakarzinom Operation oder Rezidiv?
 - Operationsverfahren (Ablation, Brust erhaltend, mit gleichzeitiger Rekonstruktion)
 - Dauer der Operation

5.4 Potenzieller Fragebogen zur Zusendung an betroffene Patientinnen

Ein optimales Vorgehen hätte nach dem Aufnehmen der Patientendaten im Falle von fehlenden Informationen das Zusenden eines Fragebogens an die jeweilige Patientin vorgesehen. Durch diese Möglichkeit ergibt sich die Chance, auch Patientinnen mit in die Studie aufnehmen zu können, die nicht regelmäßig zu Untersuchungen in die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes erschienen sind und deren Thromboseanamnese nicht ausreichend dokumentiert ist. Außerdem können Nachfragen zu Unklarheiten übermittelt und detailliertere Informationen gewonnen werden.

Aus Gründen des Datenschutzes war es leider nicht möglich, Patientinnen einen Fragebogen zukommen zu lassen, ohne dass diese vorher explizit ihr Einverständnis dazu erklärt hatten. Dies war auf Grund des retrospektiven Studiendesigns nicht gegeben. Beispielhafte Dokumente zum Zusenden an Patientinnen wurden im Rahmen der Doktorarbeit bereits angefertigt und finden sich in der Anlage (siehe Seite 93). Sie bestehen aus einer Patienteninformation zur Studie, Informationen zum Datenschutz, einer Einwilligungserklärung, dem eigentlichen Fragebogen und einem kurzen Anschreiben sowie Rücksendeinformationen der Unterlagen.

6. Hintergrundwissen

Zum besseren Verständnis beider Krankheitsbilder werden hier untersuchte Risikofaktoren und vorkommende Therapieformen vorgestellt. Anhand epidemiologischer Daten wird ersichtlich, dass es sich um eine große Zahl Betroffener handelt, was die Relevanz der Erkrankungen unterstreicht.

6.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Therapie des Mammakarzinoms

6.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Laut Autoren des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. stellt Brustkrebs mit jährlich rund 69.000 Neuerkrankungen in Deutschland und über 1,5 Millionen Neuerkrankungen weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. Männliche Patienten machen circa 1 % der Neuerkrankungen aus (Ghoncheh et al., 2016; Kaatsch et al., 2019).

In Deutschland ist von acht Frauen etwa eine Frau im Laufe ihres Lebens von einer Brustkrebs-Erkrankung betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei bei 64 Jahren, jedoch sind etwa drei von zehn Frauen bei Erstdiagnose der Erkrankung jünger als 55 Jahre (Kaatsch et al., 2019).

Jährlich versterben in Deutschland circa 18.000 Patientinnen an Brustkrebs. Hierbei liegt das mittlere Sterbealter bei 75 Jahren. Dabei ist die Prognose einer Brustkrebspatientin im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen eher gut, was eine Fünfjahresüberlebensrate von 78 % bis 82 % im Zeitraum von 2010 bis 2015 zeigt. Dabei ist zu beachten, dass beim Mammakarzinom auch bei einer mehrjährig tumorfreien Patientin im Verlauf Rezidive der Krankheit auftreten und es somit Sinn ergibt, auch die Zehnjahresüberlebensrate zu betrachten, die bei 65 % bis 69 % liegt (Kaatsch et al., 2019).

Positiv wirkte sich unter anderem das 2004 eingeführte Mammographie-Screening Programm aus, das Frauen zwischen 50 und 69 Jahren Anspruch auf eine Mammographie Untersuchung zur Brustkrebs Früherkennung gewährt. Während der Einfluss des Screenings hinsichtlich einer geringeren Mortalität noch nicht belegbar ist, kann man jedoch Effekte, wie beispielsweise ein weniger stark fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose der Patientinnen erkennen. Ebenso habe der Therapiefortschritt eine Prognoseverbesserung der betroffenen Patientinnen mit sich gebracht (Kaatsch et al., 2019). Seit Mitte der 90er Jahre zeigt sich so eine Abnahme der Brustkrebs-Mortalität (Husmann et al., 2010).

Operative Eingriffe auf Grund eines Mammakarzinoms verzeichnen seit Einführung des Screening Programms in allen Altersgruppen eine leichte bis mittlere Zunahme, vor allem bei Patientinnen mit lokal begrenzter Krankheit. Dabei kam es vor allem zu einem Anstieg Brust erhaltender Therapieformen. (Trocchi et al., 2019).

6.1.2 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Laut Kaatsch et al. (2019) werden als Risikofaktoren unter anderem ein frühes Einsetzen der Menstruation bei spät einsetzendem Klimakterium, Kinderlosigkeit oder eine späte erste Geburt und keine oder nur kurze Stillzeit betrachtet. Weitere hormonelle Risikofaktoren stellen eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause und Adipositas dar, da Adipozyten auch Östrogene produzieren. Hinzu kommen hereditäre Risikofaktoren wie beispielsweise Keimbahnmutationen in den BRCA Tumorsuppressorgenen. Dichtes Drüsengewebe, gutartige Risikoläsionen der Brust und eine Brustkreberkrankung in der Vergangenheit begünstigt das (Wieder-) Auftreten eines Mammakarzinoms ebenso (Kaatsch et al., 2019).

6.1.3 Therapie des Mammakarzinoms

Zur Auswahl bei der Behandlung des Mammakarzinoms zählen verschiedene Therapieformen, die zunehmend individuell je nach Patientin, Tumorstadium und Subtyp des Mammakarzinoms angepasst werden. Die operative Therapie stellt nach wie vor eine wichtige Säule der Brustkrebstherapie dar. Laut Jonczyk et al. (2019) ist es durch Verbesserungen der Operationsverfahren Patientinnen heute möglich, von einer sowohl sicheren als auch kosmetisch zufriedenstellenden Operation zu profitieren. Die Kohorten Analyse zeigt von 2005 bis 2016 einen Anstieg von brusterhaltenden Verfahren oder sogenannter onkoplastischer Operationen, bei gleichzeitigem Rückgang von Mastektomie Verfahren. Auch Mastektomien mit anschließender Implantat Einlage verzeichneten eine höhere Nachfrage (Jonczyk et al., 2019).

Nach erfolgter Operation bietet sich die Möglichkeit einer Strahlentherapie. Neuerungen auf diesem Gebiet bietet unter anderem die hypofraktionierte Strahlentherapie, die seit 2017 bei Patientinnen mit operierter Brust ohne nötige Bestrahlung von Lymphabflusswegen laut Leitlinie empfohlen wird. Für die Patientin bedeutet dies neben verringerter Nebenwirkungen eine Reduktion der Bestrahlungszeit von sieben auf drei bis vier Wochen bei gleicher Wirksamkeit (Castaneda, 2017).

Auf dem Gebiet der systemischen Therapie, stehen je nachdem, ob ein Karzinom hormonsensitiv, HER2/neu positiv oder triple-negativ (weder Östrogen noch Progesteron sensibel und HER2/neu negativ) ist, angepasste Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dazu zählen neben Möglichkeiten der endokrinen Therapie verschiedene Chemotherapien, die kontinuierlicher Forschung und Weiterentwicklung unterliegen. Dabei stehen zurzeit laut Waks und Winer (2019) vor allem die Substanzgruppen der Taxane und Antrazycline im Vordergrund, die vielversprechende Erfolge zeigten.

Erwähnenswert ist auch die Zulassung der monoklonalen Antikörper Trastuzumab 2000 und Pertuzumab 2013 in der Europäischen Union für die Behandlung von HER2-neu positivem Brustkrebs, die für dieses Patientenkollektiv mit zuvor eher schlechter Prognose eine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebenszeit erzielte. Weitere Möglichkeiten der gezielten Krebstherapie (sog. „targeted therapie“) wie

CDK4/6 Inhibitoren oder PARP Inhibitoren wurden in den letzten Jahren insbesondere für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit aufgenommen (Waks & Winer, 2019).

6.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Therapie der venösen Thromboembolie

6.2.1 Epidemiologie der venösen Thromboembolie

Unter dem Begriff der venösen Thromboembolie (VTE) werden das Auftreten von tiefen Venenthrombosen und das Krankheitsbild der Lungenembolie zusammengefasst. Beiden gemeinsam ist die Entstehung eines sogenannten Thrombus (zu deutsch auch „Klumpen“ oder „Pfropf“) in einem venösen Gefäß, durch das er ins rechte Herz und von dort in die Pulmonalarterien gelangen kann (Goldhaber & Morrison, 2002). Häufigste Lokalisationen von Thrombosen stellen die großen Beinvenen und die Venen des Beckens dar (Kesieme & Kesieme, 2011).

Die venöse Thrombose steht nach Herzinfarkt und Schlaganfall an dritter Stelle der am häufigsten auftretenden kardiovaskulären Krankheitsbilder in der kaukasischen Bevölkerung (Næss et al., 2007). Sie übt großen Einfluss aus bei der Genesung von chirurgischen, wie auch nicht chirurgischen Patienten und stellt so unter anderem auch eine Belastung des öffentlichen Gesundheitssystems dar (Gibbs et al., 2011). Die jährliche VTE Inzidenz liegt bei Personen europäischer Abstammung zwischen 104 und 183 auf 100.000 Personenjahre (Heit et al., 2016) und steigt merklich mit dem Alter an. Während in der Gruppe der 30- bis 50-jährigen eine Inzidenzrate von zwei bis drei venösen Thromboembolien auf 10.000 Personen vorliegt, sind es in der Gruppe der 60- bis 70-jährigen zehn auf 10.000 und in der Gruppe der 70- bis 80-jährigen 20 auf 10.000 Personen (Fowkes et al., 2003).

Circa 5 % der PatientInnen mit tiefer Venenthrombose versterben in den darauffolgenden 90 Tagen nach dem Ereignis. Unbehandelte proximale tiefe Venenthrombosen stellen für die PatientInnen ein 50 % Risiko dar, in den nächsten drei Monaten eine symptomatische Lungenembolie zu entwickeln. Ein Viertel der von einer Lungenembolie betroffenen PatientInnen verstirbt plötzlich (Moheimani & Jackson, 2011).

Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, dem Krankheitsbild der venösen Thromboembolie besondere Aufmerksamkeit auch hinsichtlich einer wirksamen Prophylaxe bei Risikopatienten zukommen zu lassen.

6.2.2 Risikofaktoren der venösen Thromboembolie

Drei Hauptrisikofaktoren der venösen Thromboembolie wurden unter der nach dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow benannten Virchow Trias zusammengefasst. Dazu gehören eine Schädigung der Gefäßwand, Verlangsamung oder Stase des venösen Blutflusses und Hyperkoagulabilität des Blutes (Anderson & Spencer, 2003).

Große operative Eingriffe stellen Risikofaktoren dar, genauso wie eine Immobilität der PatientInnen. Des Weiteren sind Gerinnungsstörungen wie ein Antithrombin Mangel, Protein C und Protein S Mangel oder die APC Resistenz zu nennen. Eine vorausgehende VTE lässt ebenfalls auf ein erhöhtes Risiko schließen. Ein höheres Alter des Patienten, eine bestehende Adipositas und männliches Geschlecht sind weiterhin als

Risikofaktoren zu nennen. Es bestehen weiterhin Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien (Anderson & Spencer, 2003).

Zudem stellt eine maligne Erkrankung einen entscheidenden Risikofaktor dar. Fest steht, dass Krebspatienten allgemein ein vier- bis sechsfach höheres Thromboserisiko aufweisen als die Normalbevölkerung (J. W. Blom et al., 2006; Jeanet W Blom et al., 2005; Sutherland et al., 2003). Venöse Thromboembolien werden als schwerwiegende Komplikationen angesehen, die sich zu 4 % bis 20 % klinisch manifestieren (A. Y. Y. Lee, 2003; Otten et al., 2000) und erhebliche Bedeutung in Bezug auf die Mortalität der TumorpatientInnen besitzen. So wurden in einer Studie der *Heparine Prophylaxis Study Group* bei knapp 50 % der im Krankenhaus verstorbenen Tumorpatienten in der Autopsie eine Thrombose und/oder Lungenembolie nachgewiesen (Gardlund, 1996).

Die Pathophysiologie der Thromboseentstehung ist durch ein Ungleichgewicht von pro- und antithrombotischen Faktoren des körpereigenen Gerinnungssystems oder Schäden oder Fehlfunktionen des Gefäßendothels bedingt, die zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade führen. Gerinnungsfaktoren sind meist inaktive Enzyme, die durch den Ablauf der Gerinnungskaskade erst aktiviert werden. Dabei unterscheidet man zwischen einem extrinsischen und einem intrinsischen Pathway. Der extrinsische Pathway wird von dem von Endothelzellen ausgeschütteten Tissue Faktor initiiert. Der intrinsische Pathway beinhaltet eine Interaktion der Faktoren XII, XI, IX und VIII.

Gemeinsam ist beiden Wegen, dass sie zu einer Aktivierung von Faktor X führen, der zusammen mit Faktor V einen Komplex bildet und so zur Entstehung von Thrombin durch Aufspaltung des Prothrombins führt. Thrombin spaltet Fibrinogen zu Fibrin Monomeren, die ein festes Fasernetz bilden, an das sich Thrombozyten und Erythrozyten anheften, makroskopisch als Thrombus erkennbar (Phillippe, 2017).

Bei KrebspatientInnen ist das Gerinnungssystem oft verändert. Diese malignombedingte Hyperkoagulabilität resultiert aus der Fähigkeit von Krebszellen, die Blutgerinnung zu aktivieren, einmal direkt durch die Herstellung von Thrombin, andererseits indirekt durch Stimulation von Endothelzellen und die daraus folgende Produktion von Tissue faktor und anderen gerinnungsfördernden Faktoren (Agnelli & Verso, 2005). Die Pathogenese des prokoagulatorischen Zustandes bei Krebspatienten ist komplex und wird heute als multifaktoriell betrachtet (De Cicco, 2004).

Von der Tumorzelle produzierte prokoagulatorische Substanzen

Es wird eine große Gruppe von Substanzen beschrieben, die von Tumorzellen produziert werden. Als eine der wichtigsten sind tissue factor und cancer procoagulant zu nennen (Gordon et al., 1975; Kakkar et al., 1995).

Tissue factor kann durch die Tumorzelle selbst gebildet oder durch Binden an Makrophagen oder Monozyten stimuliert werden (Semeraro et al., 1990). Er führt über eine Aktivierung des extrinsischen Pfades der Gerinnung mit Aktivierung von Faktor VII zur Spaltung von Faktor X, welcher Prothrombin in Thrombin umwandelt. Gleichzeitig wird meist eine vermehrte Produktion von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) beobachtet, was die Angiogenese fördert (Zhang et al., 1994).

Cancer proagulant stellt eine weitere Substanz dar, die bei Brustkrebspatientinnen beobachtet wurde. Man geht davon aus, dass die Cystein Protease Faktor X direkt aktivieren kann und möglicherweise auch Thrombozyten Aktivierung bewirken kann (Falanga & Rickles, 1999; Gordon et al., 1975). Auch inflammatorische Zytokine können von Tumorzellen produziert werden, wie beispielsweise Tumor Necrosis Factor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) (Rickles & Falanga, 2001).

Interaktion zwischen Tumorzellen und Makrophagen und T Zellen

Aber nicht nur der Tumor stellt Zytokine wie TNF und IL-1 her. Auch das körpereigene Immunsystem, insbesondere Makrophagen und T-Zellen reagieren auf Produkte der Tumorzelle und tumorspezifische Antigene mit einer inflammatorischen Reaktion und unter anderem mit einer Zytokinausschüttung, die den prokoagulatorischen Zustand begünstigt (Rickles & Falanga, 2001).

Interaktion der Tumorzelle und Thrombozyten

Es existiere mehrere Möglichkeiten der Thrombozytenaktivierung durch die Tumorzelle. So besteht die Möglichkeit des Abschnürens von Glykolipid haltigen Vesikeln, die auch bei der Metastasierung eine Rolle zu spielen scheinen (Karparkin & Pearlstein, 1981). Tumor Zellen können außerdem Endothel Zellen durch Produktion von vascular permeability factor schädigen, was zu deren Funktionsverlust hinsichtlich ihrer inhibierenden Wirkung auf die Plättchenaggregation führt (Bastida & Ordinas, 1988). Schließlich gibt es noch die Aktivierung durch vom Tumor oder vom Wirt produzierte Zytokine (Rickles & Falanga, 2001) und die Form der direkten Aktivierung durch Eicosanoid Metabolite (Honn et al., 1987).

Eingriff in die Fibrinolyse

Schließlich nimmt die Tumorzelle auch Eingriff in die Fibrinolyse und regelt diese herab. Die Spaltung des Fibrins erfolgt durch Plasmin, welches aus Plasminogen hervor geht. Letzteres wird durch Plasminogen activator inhibitor type-1 verhindert. Der Inhibitor kann nicht nur von Thrombozyten und Endothelzellen hergestellt werden, sondern auch von Tumorzellen (Rijken & Lijnen, 2009).

6.2.3 Therapie der venösen Thromboembolie

Neben der interventionellen Therapie der tiefen Venenthrombose, die als chirurgische oder kathetergestützte Thrombektomie stattfinden kann, und Allgemeinmaßnahmen wie der Kompressionsbehandlung, besteht die

Möglichkeit der medikamentösen Antikoagulation zur Lyse des Thrombus. Als Mittel der ersten Wahl gilt hier niedermolekulares Heparin, das auch zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen zur Anwendung kommt (Gray et al., 2008).

Heparine sind veresterte Glykosaminoglykane, mit negativ geladenen Seitengruppen wie Sulfatgruppen, die an Antithrombin binden. Antithrombin wirkt inhibitorisch auf die aktivierten Faktoren XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa und IIa, die alle Serinproteasen sind. Die Heparinbindung verstärkt durch eine Konformationsänderung des Antithrombins mit erhöhter einhergehender Exposition des reaktiven Zentrums dessen Wirksamkeit. Bei der Reaktion findet kein Verbrauch des Heparins statt, es wirkt somit als Katalysator (Mulloy et al., 2015).

6.3 Epidemiologie venöser Thromboembolien bei Brustkrebspatientinnen

Bezugnehmend auf eine große Kohortenstudie von 2006, in der unter anderem 10.566 Brustkrebspatientinnen erfasst wurden, kann man im ersten halben Jahr nach Diagnose der Krebserkrankung von einer VTE Inzidenz von 0,8 % ausgehen, beziehungsweise von 2,5 % bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (J. W. Blom et al., 2006). Vergleichsweise wird das Risiko der Allgemeinbevölkerung für eine symptomatische VTE von der AWMF nach Auswertung verschiedener Studien bei 0,1 % angegeben (Anderson et al., 1991; Glynn et al., 2007; Næss et al., 2007; Nordström et al., 1992; Oger, 2000; Silverstein et al., 1998; White et al., 2005).

Nach einem Beobachtungszeitraum von knapp elf Jahren, was dem mittleren Überlebenszeitraum einer Brustkrebspatientin entspricht, kam es bei 3,5 % der Patientinnen zu einem thromboembolischen Ereignis (J. W. Blom et al., 2006).

6.4 Spezielle Risikofaktoren von Brustkrebspatientinnen für venöse Thromboembolien

6.4.1 VTE Risiko nach Brustkrebsoperation

Die von Cameron und Azmy (2001) befragten Chirurgen gaben an, dass es bei 24 Patientinnen von geschätzt 3.000 operierten Patientinnen, innerhalb eines Jahres nach der OP zu einem thrombotischen Ereignis kam, was ebenfalls einer Inzidenz von 0,8 % entspricht (Cameron & Azmy, 2001). Dies deckt sich weiterhin mit den Ergebnissen einer früheren Studie der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, mit einer niedrigen VTE Inzidenz von 0,8 % innerhalb von sechs Wochen nach der Mammakarzinom-Operation bei Frauen in einem frühen Stadium der Erkrankung und ohne zusätzliche Behandlung mit Chemotherapeutika. (Clahsen et al., 1994)

In einer großen retrospektiven Analyse wurde der Nutzen einer rein physikalischen Prophylaxe nach erfolgter Operation untersucht. Es zeigte sich eine niedrige VTE Inzidenz von 0,16 % in 60 Tagen nach der Operation. Die Patientinnen wurden früh mobilisiert und erhielten intermittierende pneumatische Kompression und Stützstrümpfe. Die Autoren empfehlen wegen des seltenen Auftretens von thrombotischen Ereignissen nicht generell eine medikamentöse Prophylaxe zu verabreichen (Andtbacka et al., 2006).

Darüber hinaus ist eine Metaanalyse mit insgesamt 13.202 Patientinnen mit zwischen 1997 und 2006 neu diagnostiziertem Brustkrebs bekannt, von denen 4,6 % eine Thrombose in der Folgezeit entwickelten. Wenn möglich wurden die Patientinnen hier bis zum Versterben beobachtet. 10.109 Patientinnen davon wurden operativ behandelt, davon erlitten 5,0 % eine VTE (Khan et al., 2017).

Nach einer weiteren Studie zeigte sich bloß im ersten Monat nach der Brustoperation ein doppelt so hohes Risiko wie das der Vergleichsgruppe, die nicht operiert wurde. In der Folgezeit ist keine signifikante Erhöhung des Risikos bekannt. Dieser eher geringe Effekt der Operation wird von den Autoren damit begründet, dass es sich bei Brustkrebsoperationen oft um minimal invasive Chirurgie handelt, die beispielsweise kein Eindringen in Körperhöhlen erfordert. Es wird vermerkt, dass das Patientenkollektiv aus der Studie zwischen 1997 und 2006 behandelt wurde und zu dieser Zeit aufwändige Operationen mit Rekonstruktion eher die Ausnahme waren. Die Risikoerhöhung einen Monat nach Operation variierte nicht bei Patientengruppen mit unterschiedlichem Tumorstadium (Walker et al., 2016).

Auch Operationsdauer und Art der Operation müssen berücksichtigt werden. Im Vergleich Mastektomie zu Tumorektomie trat bei 2,3 % bzw. bei 0,7 % der Frauen ein thromboembolisches Ereignis auf (Clahsen et al., 1994). Man geht davon aus, dass bei einer bestehenden malignombedingten Hyperkoagulabilität und einer Operationsdauer über einer Stunde ein erhöhtes Risiko besteht (Akl et al., 2007).

6.4.2 VTE Risiko unter Chemotherapie

Bekannt ist, dass die Chemotherapie einen erheblichen Risikofaktor in Bezug auf das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen darstellt. Unter anderem trägt dazu auch die Anlage eines für die Chemotherapie notwendigen zentralen Venenkatheters bei (Kahale et al., 2018). Quellen berichten von einem erhöhten VTE-Risiko von 4 % bis 15 % unter Chemotherapie und bei vorhandenen Metastasen höher (G Agnelli & Verso, 2005; J. W. Blom et al., 2006). Eine Chemotherapie mit Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid beispielsweise zeigte ein verdreifachtes Risiko für die Patientin, eine Thromboembolie zu erleiden (Clahsen et al., 1994). In der bereits oben erwähnten Metaanalyse von Khan et al. (2017) entwickelten von 2.773 Patientinnen unter Chemotherapie 6,8 % eine VTE (Khan et al., 2017).

Eine weitere Metaanalyse von 2016 zeigt, wie sich das VTE Risiko der Patientinnen im Verlauf der Erkrankung zur Zeit der Chemotherapie verzehnfacht und bis einen Monat nach Therapie hoch bleibt, dann jedoch absinkt, bis es drei Monate nach Chemotherapie nicht höher ist wie vor der Behandlung (Walker et al., 2016).

6.4.3 VTE Risiko nach Chemotherapie und Operation

Für ein kleines Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass eine Operation, die innerhalb von zwei Monaten nach erfolgter Chemotherapie stattfindet, das Auftreten von Thrombosen begünstigt (Walker et al., 2016). Jedoch finden sich kaum weitere Studien, die das VTE Risiko für Brustkrebspatientinnen mit sowohl Chemotherapie als auch Operation beleuchten.

6.4.4 VTE Risiko unter Hormontherapie

Von Tamoxifen ist bekannt, dass in den ersten drei Monaten nach Beginn der Therapie ein fünffach erhöhtes Risiko besteht und dass die Patientinnen auch nach dem genannten Zeitraum weiterhin ein doppelt so hohes VTE Risiko haben. Dies wurde an einem Patientenkollektiv von über 5.000 Patientinnen gezeigt, die ausschließlich Tamoxifen und keine weitere Chemotherapie erhielten (Walker et al., 2016).

Aromataseinhibitoren bewirkten keine vergleichbare Risikoerhöhung. Interessant ist allerdings, dass bei einsetzendem Klimakterium und damit verbundener Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor das Risiko im Vergleich zum Zeitraum vor der Umstellung nicht absinkt, sondern erhöht bleibt (Walker et al., 2016).

6.4.5 Weitere Risikofaktoren

Selbstverständlich spielen Tumorstadium und die Tatsache, ob es sich um eine regional begrenzte oder bereits metastasierte Erkrankung handelt eine Rolle bei der Entstehung von Thrombosen. Dieser Effekt wird

weiter dadurch verstärkt, dass zuletzt genannte Gruppe meist älter ist und die Patientinnen öfter eine Chemotherapie benötigen (Walker et al., 2016).

Wie zu erwarten, besteht auch eine Abhängigkeit vom Alter der Patientin. Beispielsweise konnte für eine über 1.000 Personen umfassende Patientengruppe von über Achtzigjährigen ein zum Diagnosezeitpunkt fünffach erhöhtes Risiko festgestellt werden, verglichen mit dem jüngerer Frauen. Adipositas stellt ein weiteres Kriterium da. Ein krankhaftes Übergewicht mit einem BMI größer 40 kg/m^2 bedeutet ein verdreifachtes Thromboserisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen (Walker et al., 2016).

Zu weiteren Risikofaktoren zählt der Hormonstatus der Frau. Bei postmenopausalen Frauen besteht ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu prämenopausalen Frauen (VTE Inzidenz 2,0 % bzw. 0,6 %) (Clahsen et al., 1994).

6.5 Einfluss von thromboembolischen Ereignissen auf die Mortalität

Brustkrebspatientinnen mit VTE wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, in der sich keine VTE entwickelt hatten. Es zeigte sich, dass die Mortalität der VTE Gruppe nach dem Ereignis mehr als doppelt so hoch war wie die der Kontrollgruppe. Die Langzeitmortalität wurde allerdings dadurch kaum beeinflusst (Khan et al., 2017).

6.6 Stand der Wissenschaft zur VTE Prophylaxe bei Brustkrebspatientinnen

6.6.1 VTE Prophylaxe mit niedrig dosiertem Warfarin

Es ist eine randomisierte doppel-blind Studie an 311 Patientinnen mit Stadium 4 Brustkrebs bekannt, die eine positive Wirkung von niedrig dosiertem Warfarin im Hinblick auf eine verminderte VTE-Inzidenz zeigt. Die Patienten erhielten unter Chemotherapie sechs Wochen lang 1 mg Warfarin pro Tag oder ein Placebo. In der Placebo Gruppe ereigneten sich sechs tiefe Venenthrombosen und eine Lungenembolie, während es in der Warfarin Gruppe nur zu einer Lungenembolie kam. Das bedeutet eine relative Risikoreduktion um 85 %.

Blutungen traten in der Placebo-Gruppe zweimal, in der Warfarin Gruppe einmal auf. Somit bezeichnen die Autoren der Studie die genannte Therapie sowohl als sicher, als auch effektiv zum Vorbeugen von VTE bei Patientinnen, die an metastasiertem Brustkrebs erkrankt sind und eine Chemotherapie erhalten (Levine et al., 1994).

Allerdings handelt es sich dabei um die einzige bekannte Studie dieser Art und es sollte die geringe Gruppengröße der Interventions- und Kontrollgruppe bedacht werden, weshalb von der AWMF keine allgemeingültige Empfehlung zur Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten gegeben werden kann.

6.6.2 VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin

Eine doppel-blind Studie mit NMH von 2012 zeigte keinen vergleichbaren Erfolg. Das Auftreten von VTE in Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs und unter Chemotherapie konnte durch Certoparin im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht verringert werden, möglicherweise wegen der zu gering gewählten Dosierung, wie die Autoren der Studie anmerken (Haas et al., 2012). Eine frühere Studie an PatientInnen mit metastasiertem Krebs, an der unter anderem Brustkrebspatientinnen teilnahmen, zeigte eine verringerte VTE-Inzidenz von 2,0 % unter Therapie mit NMH, was in etwa einer Halbierung des relativen Risikos entspricht (Agnelli et al., 2009). Weitere Studien, die einen Vergleich zwischen einer Placebo-Gruppe und einer Gruppe von PatientInnen, die Injektionen mit NMH erhalten sind für speziell Brustkrebspatientinnen nicht bekannt und werden vermehrt von Studiengruppen gefordert, um verschiedene Risikogruppen zu identifizieren (Patiar et al., 2007).

Allgemein ist der Nutzen von NMH als VTE-Prophylaxe nach chirurgischen Eingriffen in zahlreichen Publikationen belegt (Oster et al., 1987) (Jørgensen et al., 1993) und zum heutigen Zeitpunkt, wie von der AWMF empfohlen, auch gängige Praxis bei Mammakarzinom-Operationen.

In neueren Publikationen wird vermehrt auch ein Fokus auf den therapeutischen Nutzen von NMH in der Krebstherapie gelegt (Sumanasekera, 2018). So konnten Interaktionen von NMH (in teilweise modifizierter Form) in der Proliferation (Carmazzi et al., 2012), Apoptose (E. Lee et al., 2009), Angiogenese (Folkman

et al., 1989) und Metastasierung (Folkman et al., 1989) von Krebszellen gefunden werden und Einwirkungen auf die malignombedingte Hyperkoagulabilität (Falanga & Rickles, 1999).

Allerdings weisen KrebspatientInnen unter Therapie mit NMH oder oralen Antikoagulantien auch ein erhöhtes Blutungsrisiko auf als die Normalbevölkerung (Palareti et al., 2000; Prandoni et al., 2002). Deshalb sollte die Dauer der VTE-Prophylaxe nicht länger als nötig gewählt sein.

Vermehrt fordern Autoren, Brustkrebspatientinnen nicht als homogene Gruppe zu betrachten, sondern ein genaueres Augenmerk auf Einflussfaktoren wie Krebsstadium, Alter der Patientin, Art der Therapie (chirurgisch, Chemo- oder Hormontherapie), etc. zu legen, um spezifische Gruppen von Patienten zu finden, die von einer VTE-Prophylaxe profitieren können (Khan et al., 2017).

7. Ergebnisse

7.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Es wurden insgesamt 277 Patientinnen erfasst, die sich im Jahr 2017 in der Klinik für Frauenheilkunde einer Brustkrebs Operation unterzogen haben. Es wurden keine männlichen Patienten erfasst.

198 Patientinnen erfüllten alle Kriterien:

- Primäre Mammakarzinom Operation
- Keine vorliegende Gerinnungsstörung
- Keine Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das Gerinnungssystem
- Postoperativ erhaltene Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin

7.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der erfassten Patientinnen war zum Zeitpunkt der Operation 60,34 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,668 Jahren. Der Median liegt bei 61,00 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 23 Jahre alt, die älteste 86 Jahre alt.

Die 60- bis 69-Jährigen machten mit knapp über 30 % die größte Altersgruppe unter den Brustkrebspatientinnen aus, dicht gefolgt von den 50- bis 59-Jährigen, deren Anteil bei 25 % lag. 4 % der Patientinnen war zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung jünger als 40 Jahre. Konkret waren drei Patientinnen unter den Zwanzigjährigen und fünf unter den Dreißigjährigen betroffen. Die Achtzigjährigen machten 6 % der Patientinnen mit Brustkrebsoperation aus.

Alter zum Zeitpunkt der Operation

N	<u>Gültig</u>	198
	Fehlend	0
Mittelwert		60,34
Median		61,00
Modus		50 ^a
Std.-Abweichung		12,668
Varianz		160,491
Minimum		23
Maximum		86

Tab.1: Altersverteilung

a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.

Verteilung nach Altersgruppe

		Häufigkeit	Prozent
Alters- gruppe (Jahre)	20-29	3	1,5
	30-39	5	2,5
	40-49	31	15,7
	50-59	50	25,3
	60-69	62	31,3
	70-79	35	17,7
	80-89	12	6,1
	Gesamt	198	100,0

Tab.2: Einteilung nach Altersgruppen

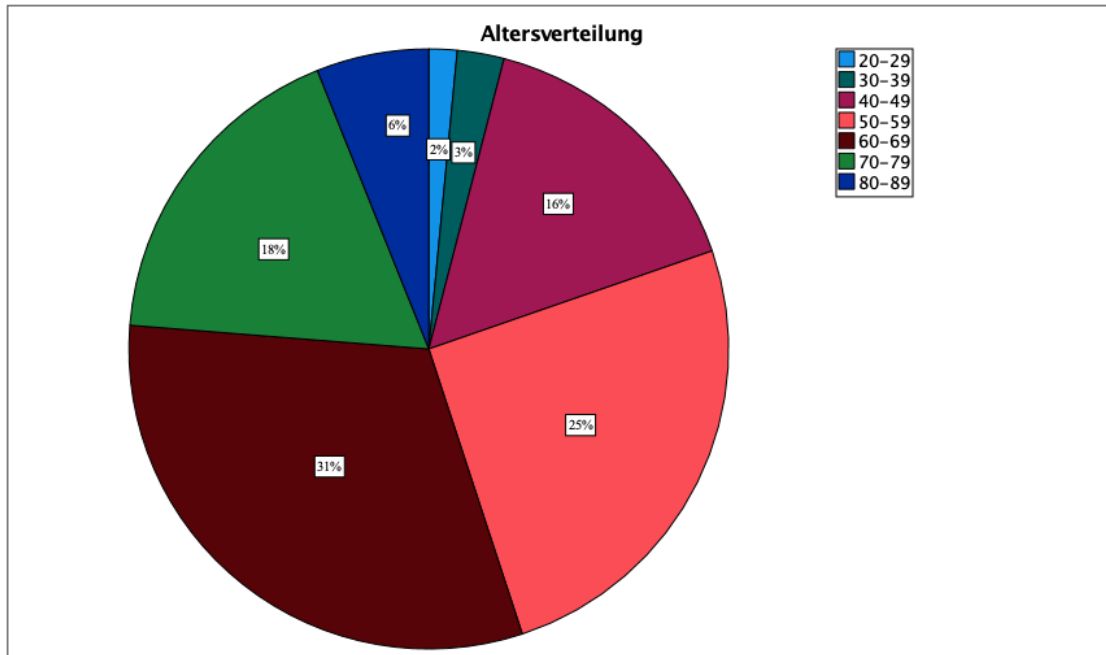


Abb. 1: Altersgruppen im Kreisdiagramm

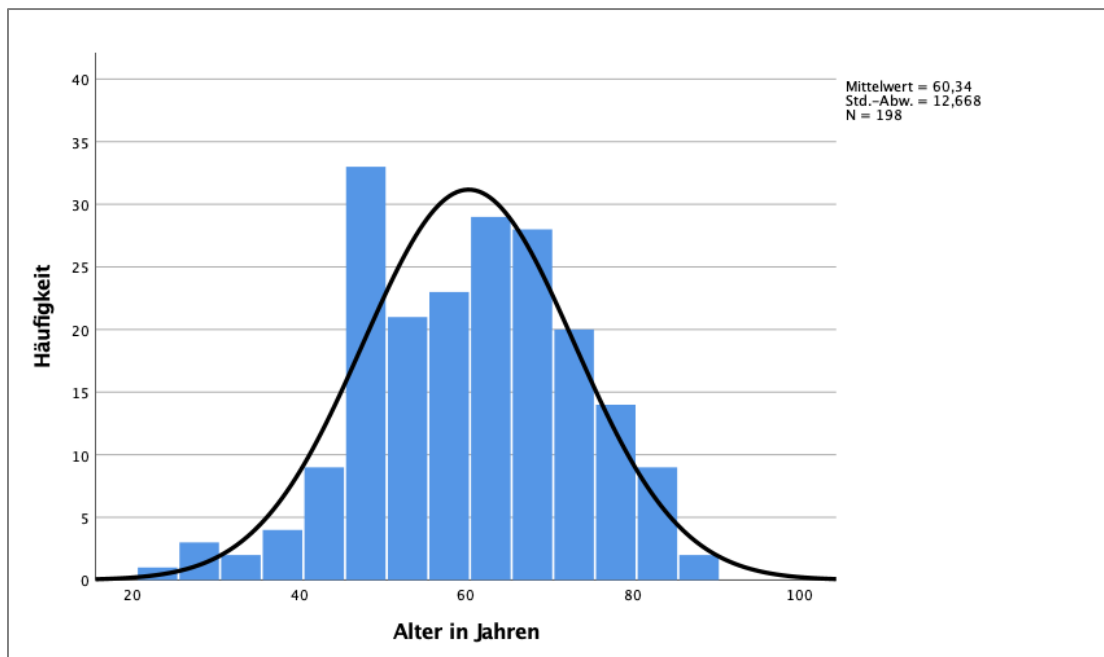


Abb. 2: Histogramm Altersverteilung

7.1.2 Body Mass Index

Der Body Mass Index der Patientinnen zeigte sich mit einem Mittelwert von 26,2 kg/m² und einer Standardabweichung von 6,17 kg/m² leicht in den übergewichtigen Bereich verschoben (BMI > 25 kg/m²). Bei 38 Patientinnen lag eine Adipositas (BMI > 30 kg/m²) vor, dies entspricht einem Anteil von knapp 20 % adipöser Patientinnen. Davon lag bei 10 % der Patientinnen eine Adipositas des Grades III vor. Der BMI der meisten Patientinnen (41,4 %) befand sich im Normalgewicht (18,5 - 25 kg/m²), jedoch lag er bei knapp über einem Drittel der Patientinnen im Bereich der Präadipositas. Mit einem Body Mass Index von kleiner als 18,5 kg/m² waren 4,5 % der Patientinnen untergewichtig.

Body Mass Index

	Gültig	
N		195
	Fehlend	3
Mittelwert		26,1932
Median		25,3906
Modus		25,71
Std.-Abweichung		6,16757
Varianz		38,039
Schiefe		1,938
Standardfehler der Schiefe		,174
Kurtosis		9,656
Standardfehler der Kurtosis		,346
Minimum		7,81
Maximum		66,02

Tab.3: Verteilung des Body Mass Index

Körpergewicht

	N	%
Untergewicht	9	4,5%
Normalgewicht	82	41,4%
Präadipositas	66	33,3%
Adipositas	38	19,2%
Fehlend	3	1,5%
Gesamt	198	100,0%

Tab.4: Einteilung nach Körpergewicht

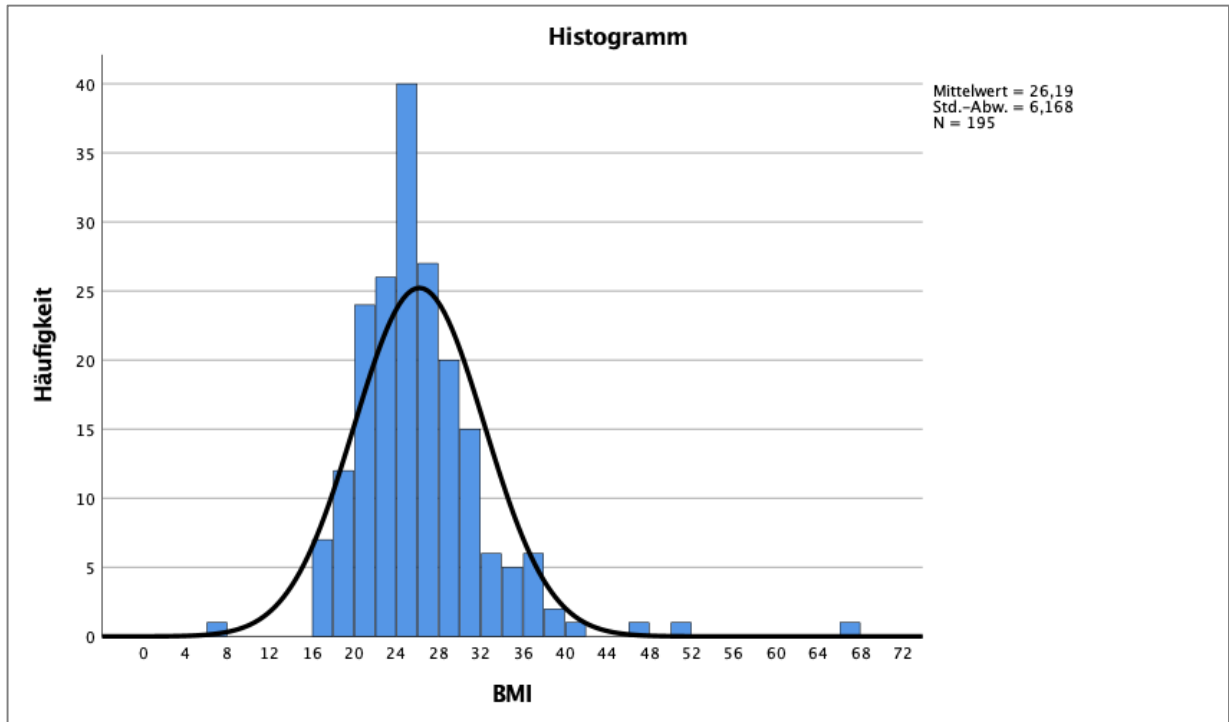


Abb. 3: Histogramm Body Mass Index

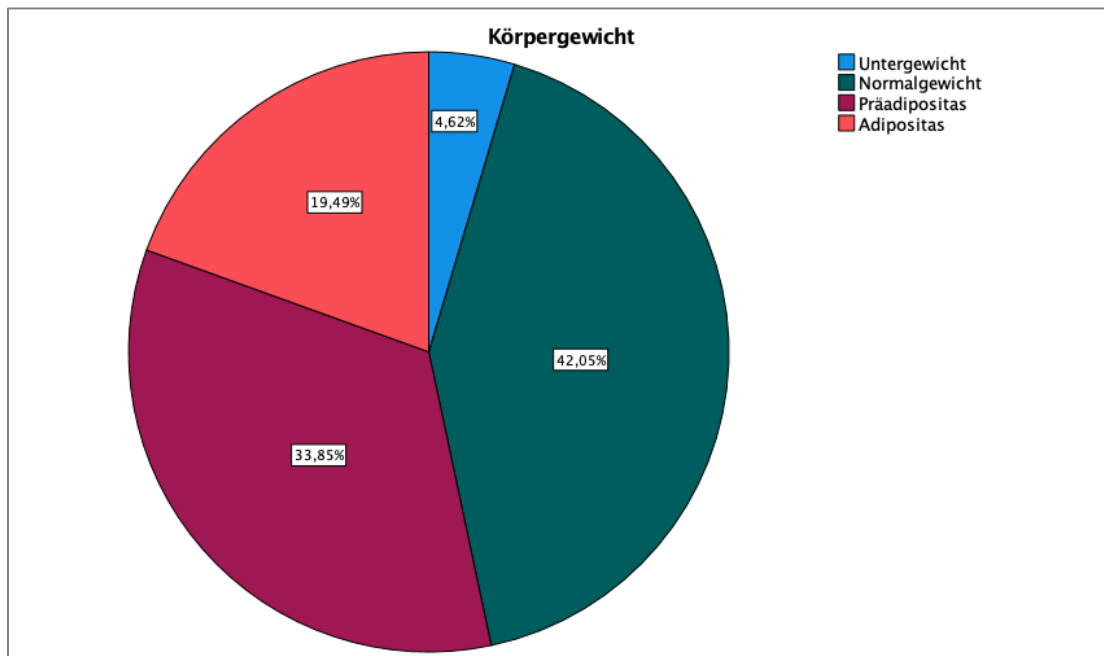


Abb. 4: Gewichtsgruppen im Kreisdiagramm

7.1.3 Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen

102 Patientinnen, was etwa der Hälfte der Patientinnen entspricht, wurden wegen eines T1 Tumors operiert. Dies bedeutet eine Tumor-Größe von unter 2 cm. 17,2 % der Patientinnen waren von sogenannten Risikoläsionen betroffen (Tis). Hierunter fasst man das duktales, sowie das lobuläre Carcinoma in situ (DCIS bzw. LCIS), sowie den Morbus Paget der Mamille auch ohne nachweisbaren Tumor.

Bei 22,7 % der Patientinnen lag ein T2 Stadium vor, was eine Tumorgröße zwischen 2 und 5cm bedeutet. Bei 5,4 % der Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Infiltration der Haut oder Brustwand, was einem T4 Stadium entspricht.

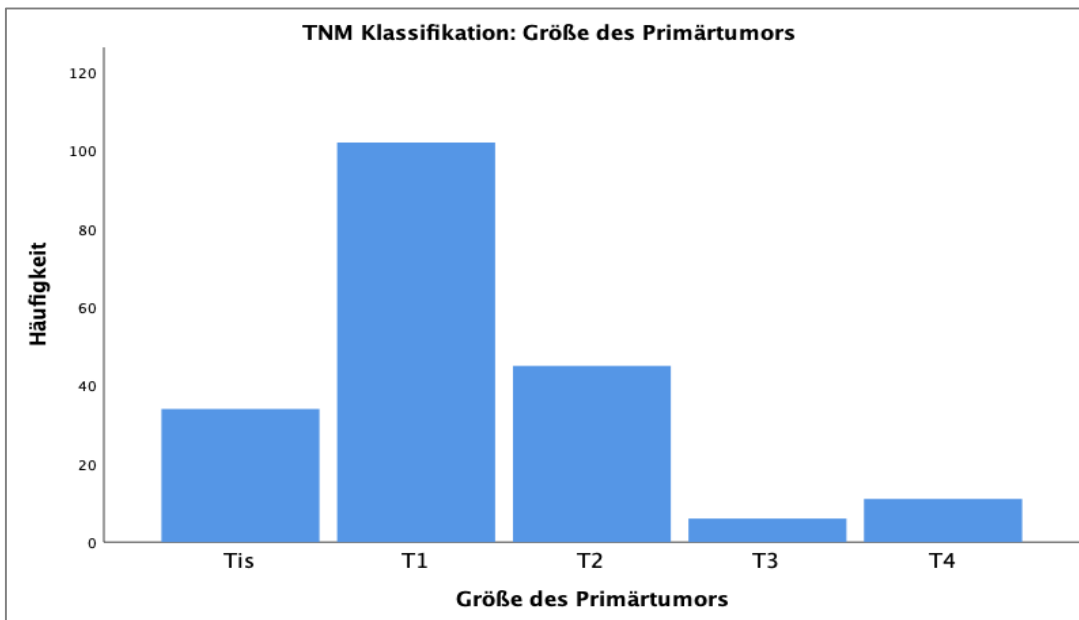


Abb. 5: Histogramm T-Stadium

Größe des Primärtumors

	N	%
Tis	34	17,2%
T1	102	51,5%
T2	45	22,7%
T3	6	3,0%
T4	11	5,6%

Tab.5: Einteilung nach T-Stadium

Bei über 70 % der Betroffenen lagen zum Zeitpunkt der Operation keine Lymphknotenmetastasen vor. 21,2 % befanden sich im Stadium N1, was einen Befall beweglicher axillärer Lymphknoten des Levels I bis II bedeutet. Bei 9 Patientinnen, was 4,4 % aller Patientinnen entspricht, lag ein N2 Stadium vor. Hierunter versteht man einen Befall fixierter axillärer Lymphknoten des Levels I bis II oder Befall von Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna ipsilateral. Beim Stadium N3 wären zusätzlich dazu noch supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten (Level III) betroffen, dies kam jedoch nicht vor.

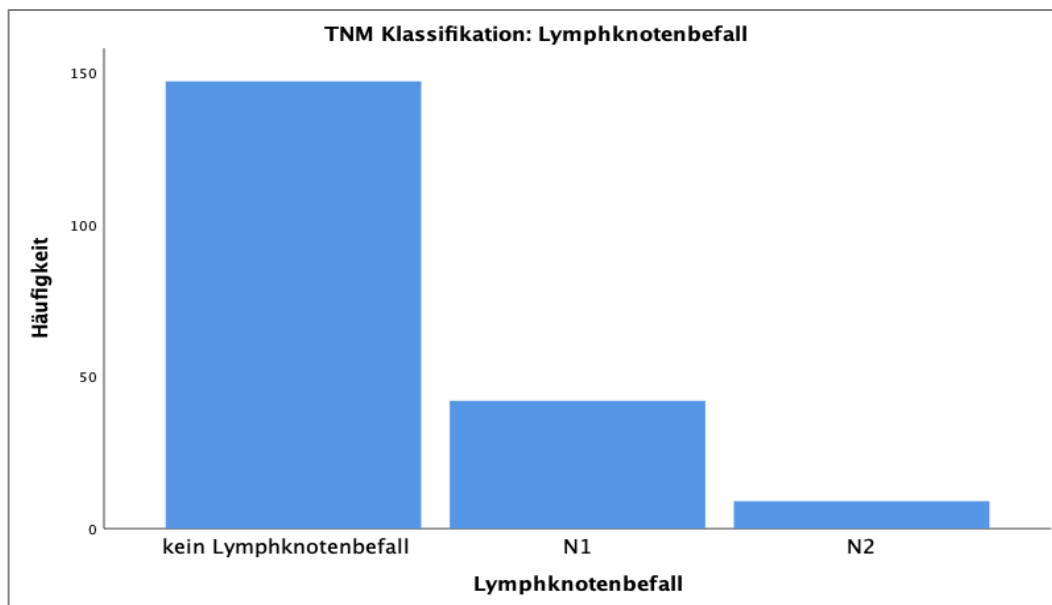


Abb. 6: Histogramm N-Stadium

<i>Lymphknotenbefall</i>		
	N	%
kein Lymphknotenbefall	147	74,2%
N1	42	21,2%
N2	9	4,5%

Tab.6: Einteilung nach N-Stadium

Unter den Frauen, die von einem Carcinoma in situ betroffen waren, kam es nur in zwei Fällen zu einer lymphogenen Infiltration, dies entspricht 5,9 % dieser Subgruppe. Vergleichsweise hatte bei den Frauen mit T1 Tumor bereits in 20,6 % der Fälle eine lymphogene Infiltration stattgefunden.

Der prozentuale Anteil von Frauen mit positivem Lymphknotenstatus steigt mit dem Tumorstadium an, so sind unter den Frauen mit T2 Tumor 42,2 %, unter den Frauen mit T3 Tumor 50,0 % und 63,6 % der Frauen mit T4 Tumor betroffen. Jedoch existieren absolut gesehen weniger Daten von Patientinnen in weit

fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung (z.B. T3 oder T4), weshalb der Gesamtanteil der Patientinnen mit lymphogener Infiltration bei 25,7 % liegt.

Von den neun Patientinnen mit fortgeschrittener lymphogener Infiltration hatte ein Drittel ein T4-Karzinom als Grunderkrankung, vier Patientinnen hatten einen T2-Tumor und zwei Patientinnen einen T3-Tumor.

Somit stellen Patientinnen mit T1-Tumor ohne Lymphbeteiligung mit 40,9 % der Patientinnen die größte Subgruppe dar, gefolgt von den Patientinnen mit Carcinoma in situ ohne Lymphbeteiligung (16,1 %), den Patientinnen mit T2-Tumor ohne Lymphbeteiligung (13,1 %) und schließlich an vierter Stelle die Gruppen der Patientinnen mit T1- oder T2-Tumor und N1-Lymphknotenstatus (jeweils 8,6 %). Patientinnen mit lokal oder lymphogen weiter fortgeschrittener Erkrankung (T3/T4 oder L2) machen zusammen 11,6 % der untersuchten Patientinnen aus.

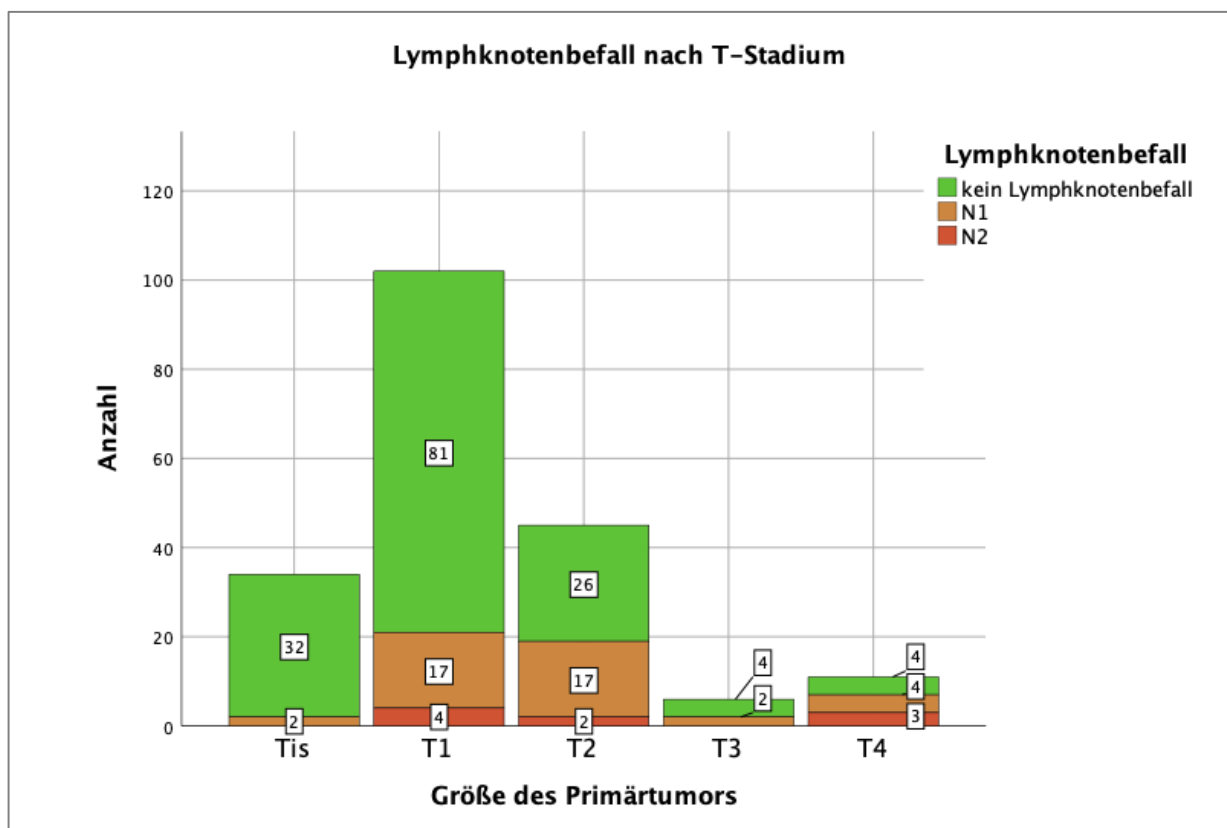


Abb. 7: T- und N-Stadium im Balkendiagramm

Lymphknotenbefall nach T-Stadium

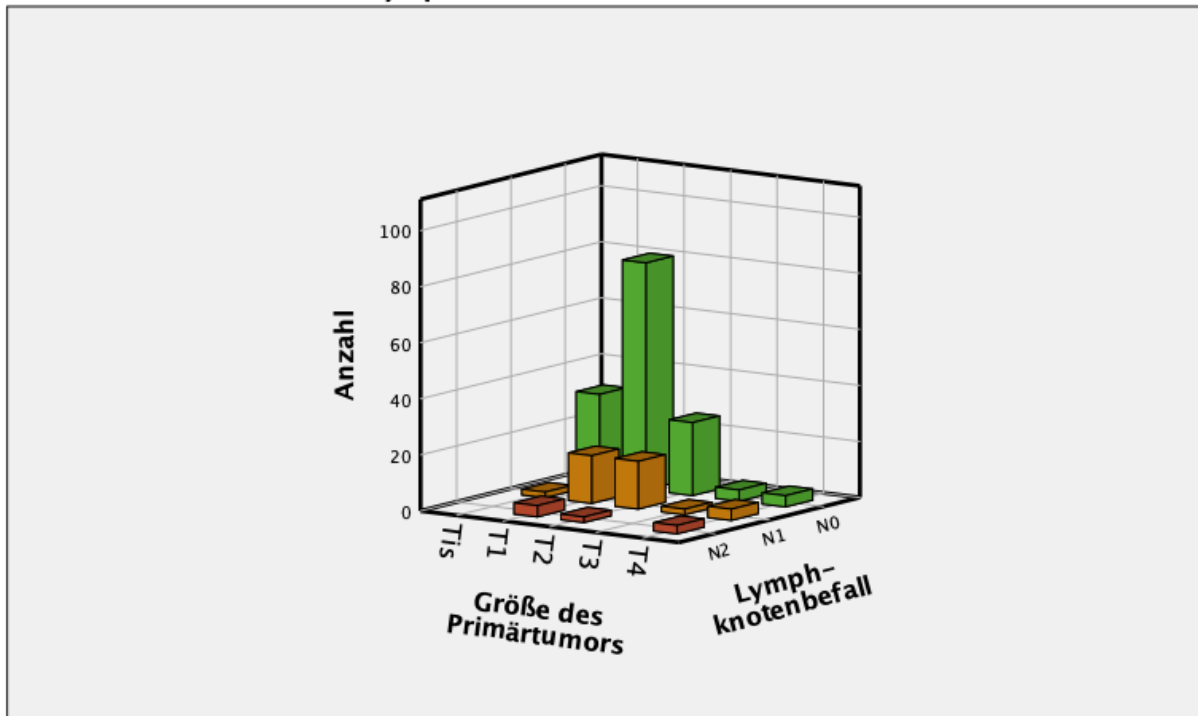


Abb. 8: T- und N-Stadium im 3D-Diagramm

Es wurden im Durchschnitt 5,61 Lymphknoten pro Patientin entnommen, der Median liegt bei 3,0 Lymphknoten. Bei 13,6 % der Patientinnen wurde eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt, wobei nur ein einziger sogenannter Wächterlymphknoten untersucht wird. Maximal wurden 38 Lymphknoten entnommen. Dabei kommen auf eine Patientin im Durchschnitt 0,74 positive Lymphknoten. Bei 118 Patientinnen, was knapp 60 % der Patientinnen entspricht, wurden keine vom Mammakarzinom infiltrierten Lymphknoten gefunden. Maximal wurden 15 positive Lymphknoten bei einer Patientin nachgewiesen.

Bekannte Fernmetastasen lagen zum Zeitpunkt der Operation bei 2 Patientinnen vor, bei beiden war ein T4-Tumor bekannt. Darunter werden auch alle nicht regionalen Lymphknoten und kontralaterale Lymphknoten gefasst.

Lymphknotenstatus

		Zahl der entnommenen Lymphknoten	Zahl der positiven Lymphknoten
N	Gültig	165	168
	Fehlend	33	30
Mittelwert		5,61	,74
Median		3,00	,00
Std.-Abweichung		5,597	1,765
Varianz		31,326	3,114
Minimum		1	0
Maximum		38	15

Tab.7: Übersicht zu entnommenen und positiven Lymphknoten

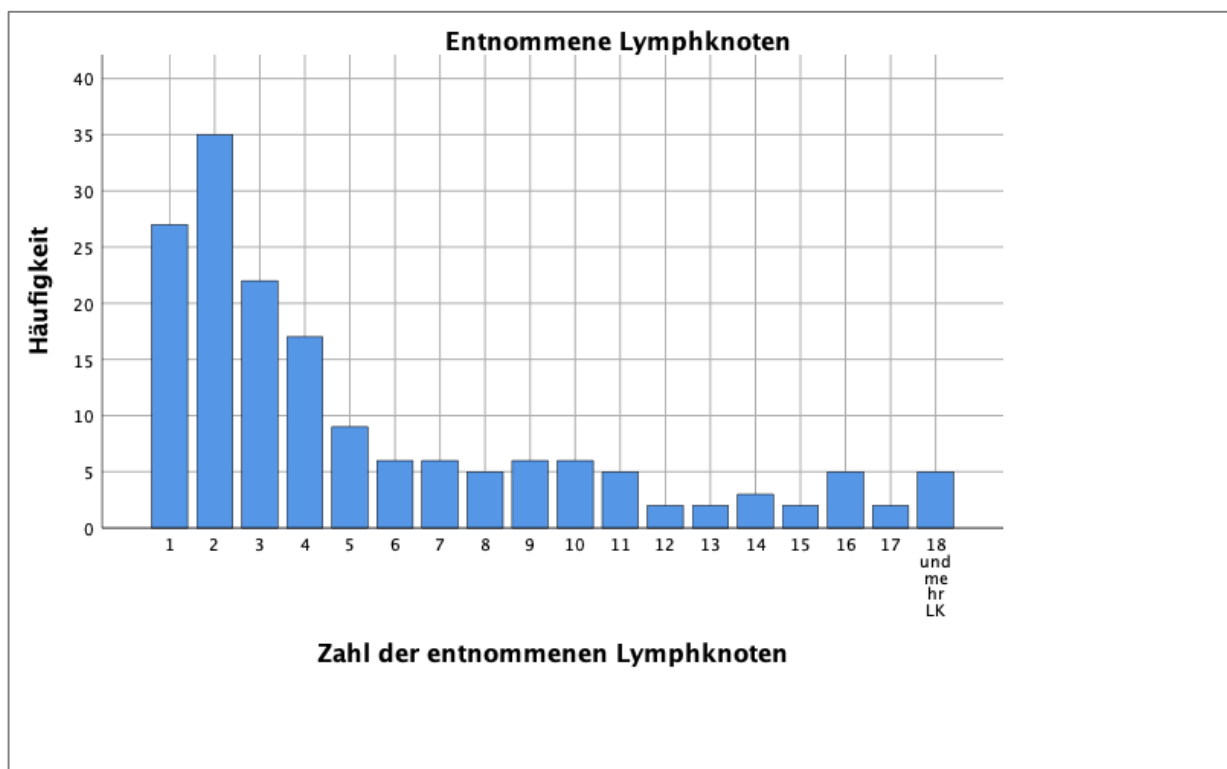


Abb. 9: Balkendiagramm zu entnommenen Lymphknoten

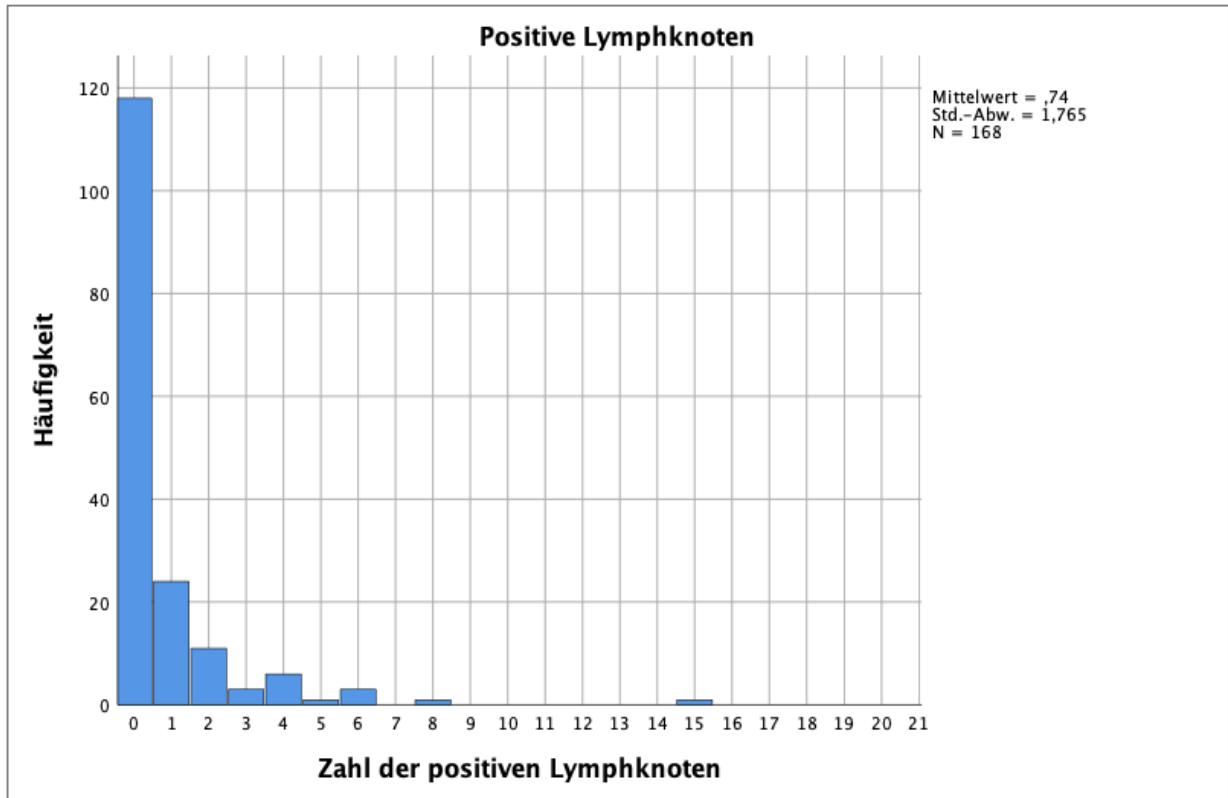


Abb. 10: Balkendiagramm zu positiven Lymphknoten

7.1.4 Grading

Überwiegend lag ein Grading vom Typ G2 vor, was eine mäßige Differenzierung, sowie einen mäßigen Malignitätsgrad des Karzinoms beschreibt. Dies war bei 44,9 % der Patientinnen der Fall. 24,2 % der Patientinnen waren von einem Karzinom mit schlechter Differenzierung und hohem Malignitätsgrad (G3) betroffen und 10,1 % von einem prognostisch günstigem G1 Grading mit guter Differenzierung und geringem Malignitätsgrad.

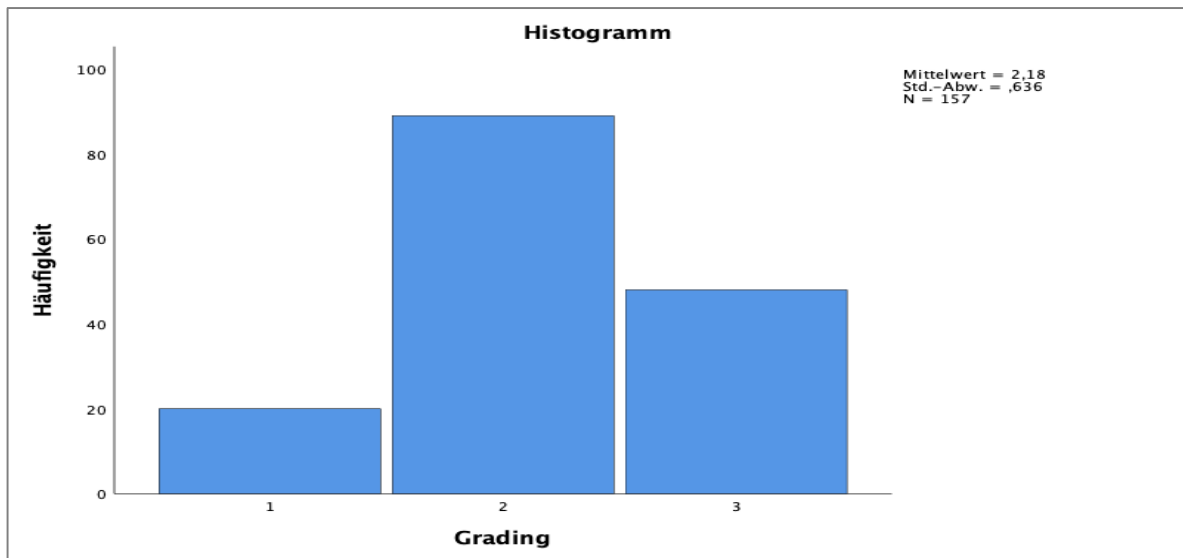


Abb. 11: Histogramm zum histologischen Grading

Histologisches Grading

	N	%
1	20	10,1%
2	89	44,9%
3	48	24,2%
Fehlend	41	20,7%
Gesamt	198	100,0%

Tab.8: Einteilung nach histologischem Grading

7.1.5 Hormonrezeptorstatus

Im Mittel erreichten die Patientinnen 9,00 von 12 möglichen Punkten im Score für Expression des Östrogenrezeptors und 5,16 von 12 Punkten für die Expression des Progesteronrezeptors. Der Median liegt bei 12 für Östrogen- beziehungsweise bei 4 für Progesteronrezeptor Expression.

Über 60 % der Karzinome wiesen eine hohe Dichte von Östrogenrezeptoren auf (im Score 10/12 oder mehr). 21,2 % der Karzinome waren weitgehend Östrogenrezeptor negativ (3/12 oder weniger). Davon zeigten sich über 95 % auch weitgehend Progesteronrezeptor negativ. Die übrigen Patientinnen wiesen Karzinome mit mäßiger Expression des Östrogenrezeptors auf.

Knapp 20 % der Tumore waren hoch positiv für Progesteronrezeptoren. 42,4 % der Patientinnen, und damit die Mehrheit der Karzinome, waren schwach positiv für Progesteronrezeptoren. Knapp die Hälfte dieser Progesteronrezeptor negativer Mammakarzinome war jedoch positiv für Östrogenrezeptoren. Die übrigen Patientinnen zeigten wiederum eine mäßige Expression.

Konkret lag in 39 Fällen ein Tumor vor, der schwach, bis gar nicht Östrogenrezeptoren oder Progesteronrezeptoren exprimierte. Davon waren 27 Patientinnen von einem Karzinom betroffen, dass sich überhaupt nicht hormonsensitiv zeigte (im Score 0/12 sowohl für Progesteron-, als auch für Östrogenrezeptor Expression). Diese Subgruppe von Patientinnen kann nicht oder nur wenig von Formen der Hormontherapie profitieren, die darauf abzielt, dass durch Unterbindung der hormonellen Stimulation des Karzinoms der daraus resultierende Wachstumsreiz wegfällt.

Hormonrezeptorstatus

		ER-Rez. Status	PR-Rez. Status
N	Gültig	194	193
	Fehlend	4	5
Mittelwert		9,00	5,16
Median		12,00	4,00
Std.-Abweichung		4,743	4,595
Varianz		22,497	21,115
Minimum		0	0
Maximum		12	12

Tab.9: Übersicht Hormonrezeptorstatus

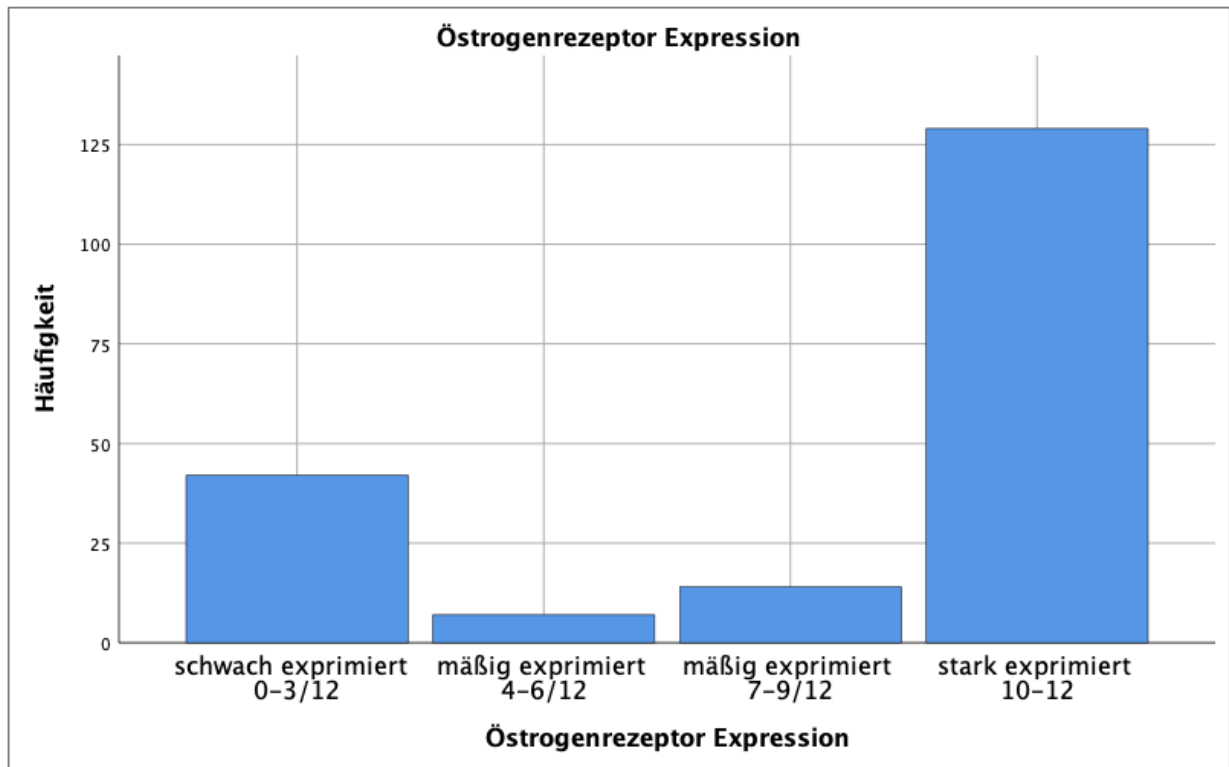


Abb. 12: Balkendiagramm zur ER-Expression

Östrogenrezeptor Expression

	N	%
schwach exprimiert 0-3/12	42	21,2%
mäßig exprimiert 4-6/12	7	3,5%
mäßig exprimiert 7-9/12	14	7,1%
stark exprimiert 10-12/12	129	65,2%
Fehlend	6	3,0%
Gesamt	198	100,0%

Tab.10: Östrogenrezeptor Expression

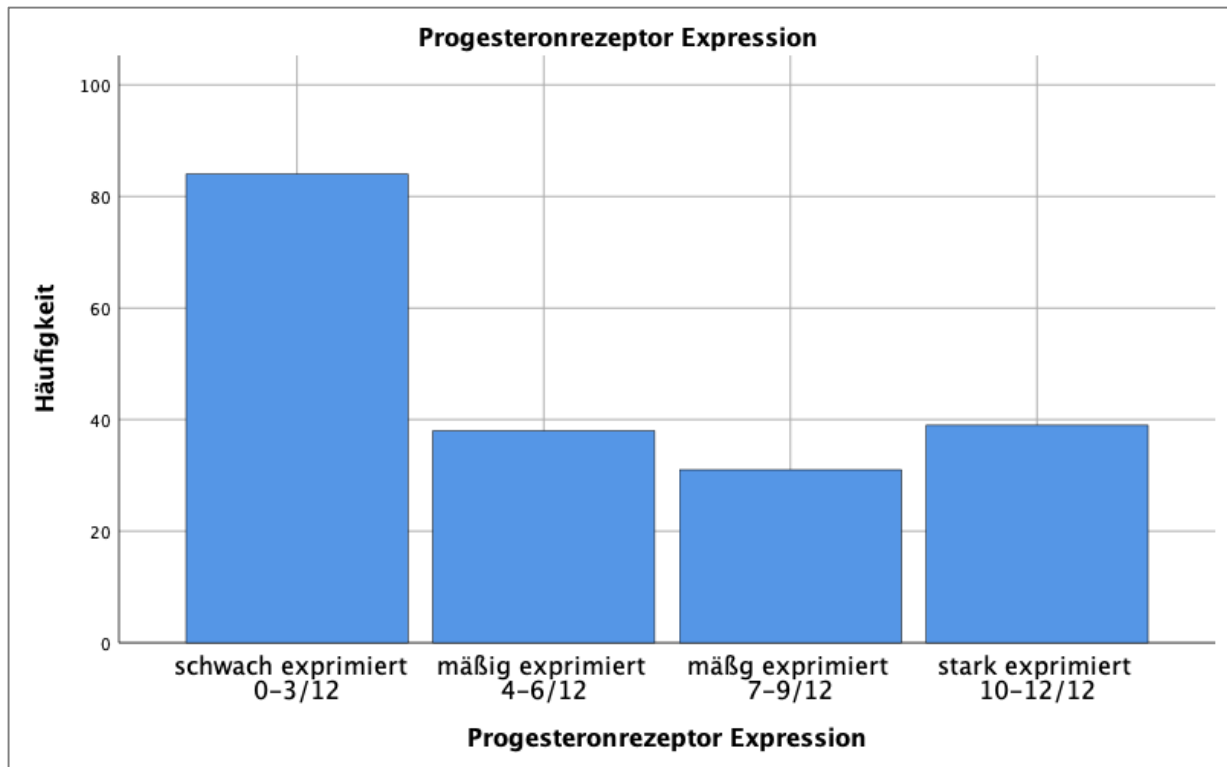


Abb. 13: Balkendiagramm zur PR-Expression

Progesteronrezeptor Expression

	N	%
schwach exprimiert 0-3/12	84	42,4%
mäßig exprimiert 4-6/12	38	19,2%
mäßig exprimiert 7-9/12	31	15,7%
stark exprimiert 10-12/12	39	19,7%
Fehlend	6	3,0%
Gesamt	198	100,0%

Tab.11: Progesteronrezeptor Expression

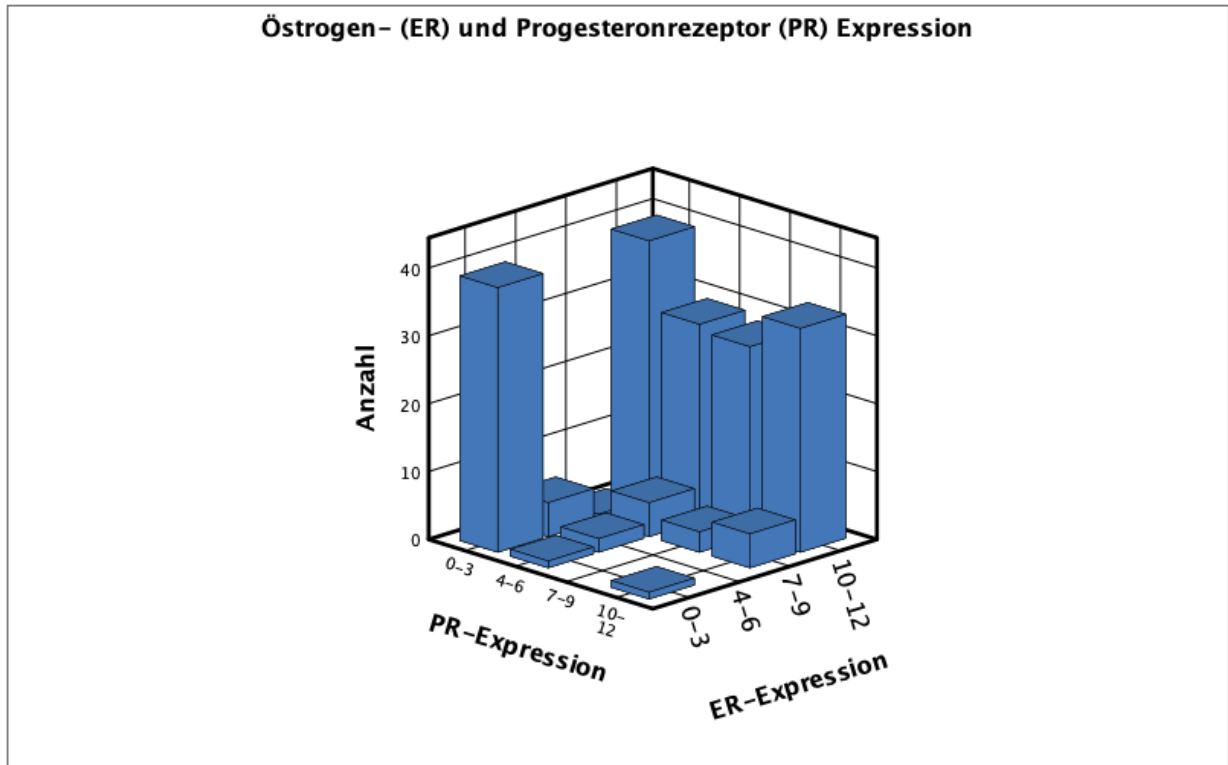


Abb. 14: ER- und PR-Expression im 3D-Diagramm

Kreuztabelle: Hormonrezeptorexpression

Anzahl

		Progesteronrezeptor Expression				Gesamt
		schwach exprimiert 0-3/12	mäßig exprimiert 4-6/12	mäßig exprimiert 7-9/12	stark exprimiert 10-12/12	
Östrogen- rezeptor Expression	schwach exprimiert 0-3/12	39	1	0	1	41
	mäßig exprimiert 4-6/12	5	2	0	0	7
	mäßig exprimiert 7-9/12	1	5	3	5	14
	stark exprimiert 10-12/12	39	29	28	33	129
Gesamt		84	37	31	39	191

Tab.12: Kreuztabelle Hormonrezeptorexpression

7.1.6 HER2/neu Überexpression

128 Patientinnen waren HER2/neu negativ (im Score 0 oder 1). Die anderen 49 Patientinnen überexprimierten HER2/neu mittelgradig (15,2 %) bis hochgradig (9,6 %). Dies entspricht knapp einem Viertel HER2/neu positiver Patientinnen.

Mit Hilfe der unten abgebildeten Kreuztabelle (siehe Tab. 14) wurde die Anzahl von Patientinnen ermittelt, die von einem sogenannten triple negativen Karzinom betroffen sind, das bedeutet, dass es HER2/neu negativ und außerdem weder Östrogen noch Progesteron sensibel ist. Dies ist bei 23 Patientinnen der Fall. Diese Patientinnen sind wegen eingeschränkter Auswahlmöglichkeiten von Therapieformen gegenüber Patientinnen mit hormonsensiblen oder HER2/neu positivem Karzinom benachteiligt, da sie nicht oder nur wenig von Formen der Hormontherapie oder HER2/neu-Inhibitoren profitieren können.

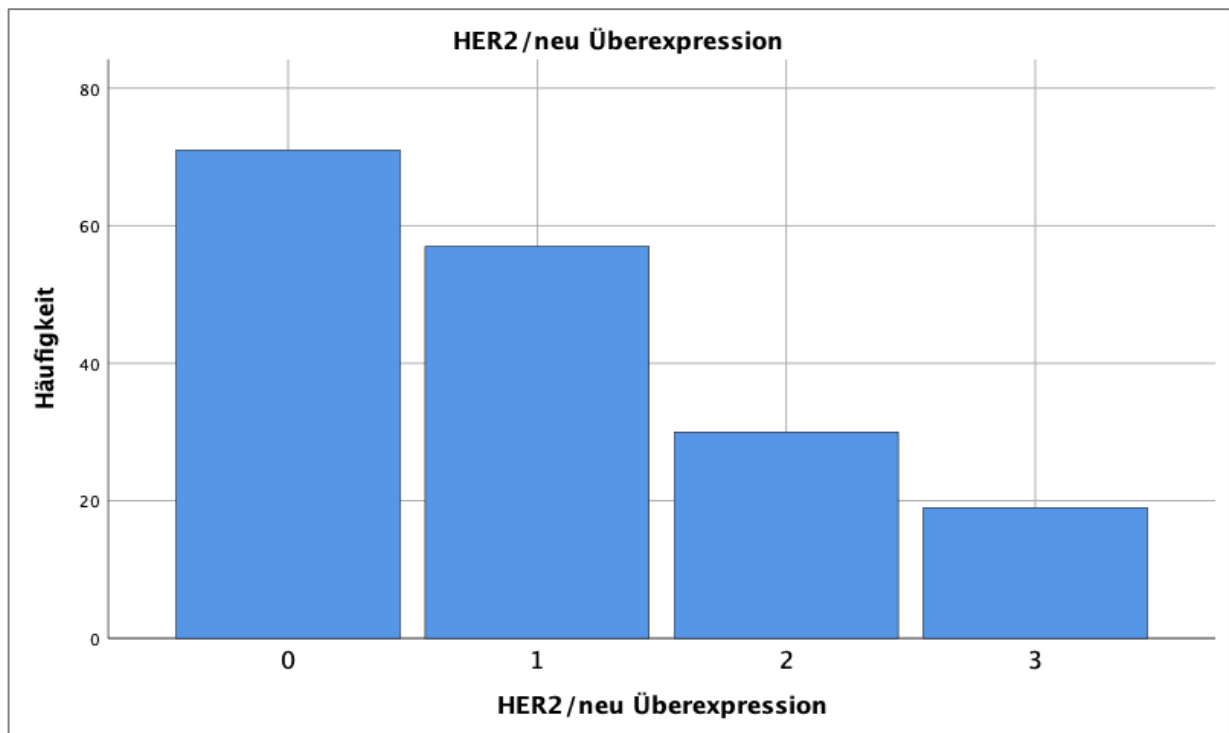


Abb. 15: Balkendiagramm zur HER2/neu Überexpression

<i>HER2/neu Überexpression</i>		
	N	%
0	71	35,9%
1	57	28,8%
2	30	15,2%
3	19	9,6%
Fehlend	21	10,6%
Gesamt	198	100,0%

Tab.13: HER2/neu Überexpression

Kreuztabelle: Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus und HER2/neu Überexpression

Anzahl

			Progesteronrezeptor			
			schwach exprimiert 0-3/12	mäßig exprimiert 4-6/12	mäßig exprimiert 7-9/12	stark exprimiert 10-12/12
HER2/neu Überexpression						
0	Östrogen- rezeptor	schwach exprimiert 0-3/12	19	1	0	1
		mäßig exprimiert 4-6/12	2	0	0	0
		mäßig exprimiert 7-9/12	0	1	2	2
		stark exprimiert 10-12	11	9	10	11
	Gesamt		32	11	12	14
1	Östrogen- rezeptor	schwach exprimiert 0-3/12	4	0	0	0
		mäßig exprimiert 4-6/12	1	1	0	0
		mäßig exprimiert 7-9/12	0	3	0	0
		stark exprimiert 10-12	17	10	8	13
	Gesamt		22	14	8	13
2	Östrogen- rezeptor	schwach exprimiert 0-3/12	3	0	0	0
		mäßig exprimiert 4-6/12	0	1	0	0
		mäßig exprimiert 7-9/12	0	0	1	1
		stark exprimiert 10-12	7	4	4	7
	Gesamt		10	5	5	8
3	Östrogen- rezeptor	schwach exprimiert 0-3/12	8	0	0	0
		mäßig exprimiert 4-6/12	1	0	0	0
		mäßig exprimiert 7-9/12	0	1	0	1
		stark exprimiert 10-12	2	3	2	1
	Gesamt		11	4	2	2
Gesamt	Östrogen- rezeptor	schwach exprimiert 0-3/12	34	1	0	1
		mäßig exprimiert 4-6/12	4	2	0	0
		mäßig exprimiert 7-9/12	0	5	3	4
		stark exprimiert 10-12	37	26	24	32
	Gesamt		75	34	27	37

Tab.14: Kreuztabelle ER, PR und HER2/neu Expression

7.1.7 Ki-67 Proliferationsindex

Der Ki-67 Proliferationsindex lag im Mittel bei 24,84 % (Median 20 %). Die Mehrheit der Patientinnen (65,2 %) wies ein Karzinom auf, dessen Ki-67 Proliferationsindex zwischen 0 und 30 % lag. Bei 29,3 % der Patientinnen lag der Ki-67 Proliferationsindex bei 10 % oder darunter. 8,5 % der Karzinome weisen einen Proliferationsindex von größer 50 % auf. In drei Fällen lag ein Proliferationsindex über 80 % vor.

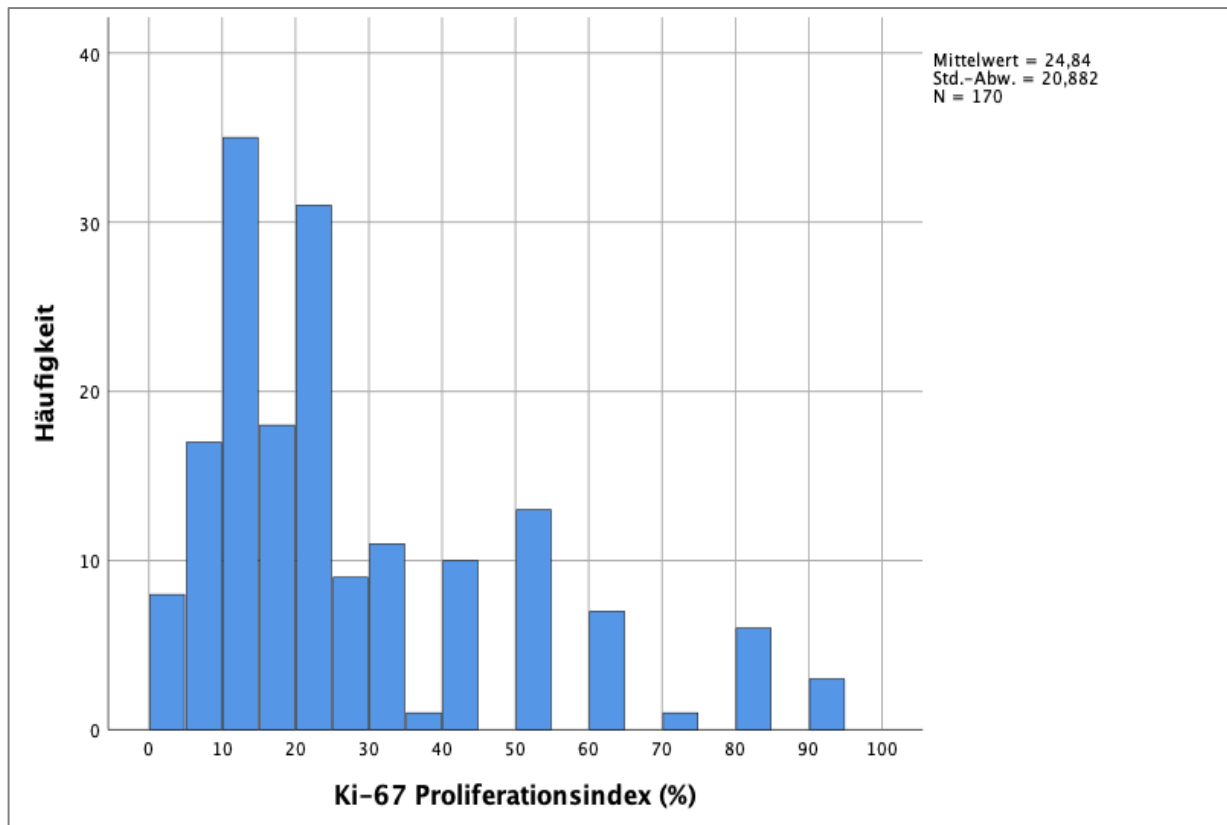


Abb. 16: Histogramm Ki-67 Proliferationsindex

Ki-67 Proliferationsindex (%)

	N	%
0-10	58	29,3%
11-20	51	25,8%
21-30	20	10,1%
31-40	11	5,6%
41-50	13	6,6%
51-60	7	3,5%
61-70	1	0,5%
71-80	6	3,0%
81-100	3	1,5%
Fehlend	28	14,1%
Gesamt	198	100,0%

Tab.16: Einteilung nach Ki-67 Proliferationsindex

Ki-67 Proliferationsindex (%)

N	Gültig	170
	Fehlend	28
Mittelwert		24,84
Median		20,00
Std.-Abweichung		20,882
Varianz		436,044
Minimum		0
Maximum		90

Tab.15: Übersicht Ki-67 Proliferationsindex

7.2 Beschreibung der vorkommenden Therapieformen

7.2.1 Chemotherapie

Chemotherapie stellt eine Grundsäule der Brustkrebstherapie dar. Von insgesamt 198 Patientinnen erhielten 87 Patientinnen eine Chemotherapie, dies entspricht 43,9 % der Erkrankten. Dabei handelte es sich in 53 Fällen um eine neoadjuvante Therapie, die der Operation vorausging. 35 Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie, die auf die Operation folgte. Dabei erhielt Eine Patientin sowohl vor als auch nach der Operation Chemotherapie.

Übersicht Chemotherapie

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Chemotherapie erhalten	87	43,9
	Neoadjuvant	53	26,8
	Adjuvant	35	17,7
	Keine Chemotherapie	111	56,1
Gesamt		198	100,0

Tab.17: Übersicht Chemotherapie

Dauer Chemotherapie

		Dauer Chemo neoadjuvant (Tage)	Dauer Chemo adjuvant (Tage)	Zeit zw. OP und adjuvanter Chemo (Tage)
N	Gültig	45	28	28
	Fehlend	153	170	170
Mittelwert		124,22	160,00	46,71
Median		119,00	161,50	45,00
Std.-Abweichung		33,633	31,919	20,144
Varianz		1131,177	1018,815	405,767
Minimum		49	49	13
Maximum		173	214	112

Tab.18: Dauer der Chemotherapie

Vor allem jüngere Patientinnen wurden mit Hilfe einer Chemotherapie behandelt. So überwiegt der Anteil der mit Chemotherapie behandelten Frauen in den Altersgruppen der 20- bis 29-Jährigen, 30- bis 39-Jährigen, 40- bis 49-Jährigen und 50- bis 59-Jährigen. In der Subgruppe der jüngsten Patientinnen wurden 100 % (drei Patientinnen) mit Chemotherapie behandelt, in der Gruppe der Dreißigjährigen 80 %. Dieser Anteil nimmt mit dem Alter ab.

In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen überwiegt erstmals der Anteil von Frauen, die nicht mit Chemotherapie behandelt werden. In der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen macht er 74 % und in der Gruppe der 80- bis 89-Jährigen 91,7 % aus.

Vergleicht man das mittlere Alter beider Gruppen, fällt auf, dass die Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, durchschnittlich zehn Jahre jünger sind. Der Median liegt dabei bei 54 Jahren, während er in der Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie Behandlung bei 66 Jahren liegt.

Altersverteilung von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie

Alter (in Jahren)

Chemotherapie	N	Mittelwert	Std.-Abw.	Varianz	Median	Minimum	Maximum
erhalten	87	54,84	12,081	145,951	54,00	23	81
nicht erhalten	111	64,66	11,427	130,573	66,00	38	86
Insgesamt	198	60,34	12,668	160,491	61,00	23	86

Tab.19: Altersunterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Chemotherapie

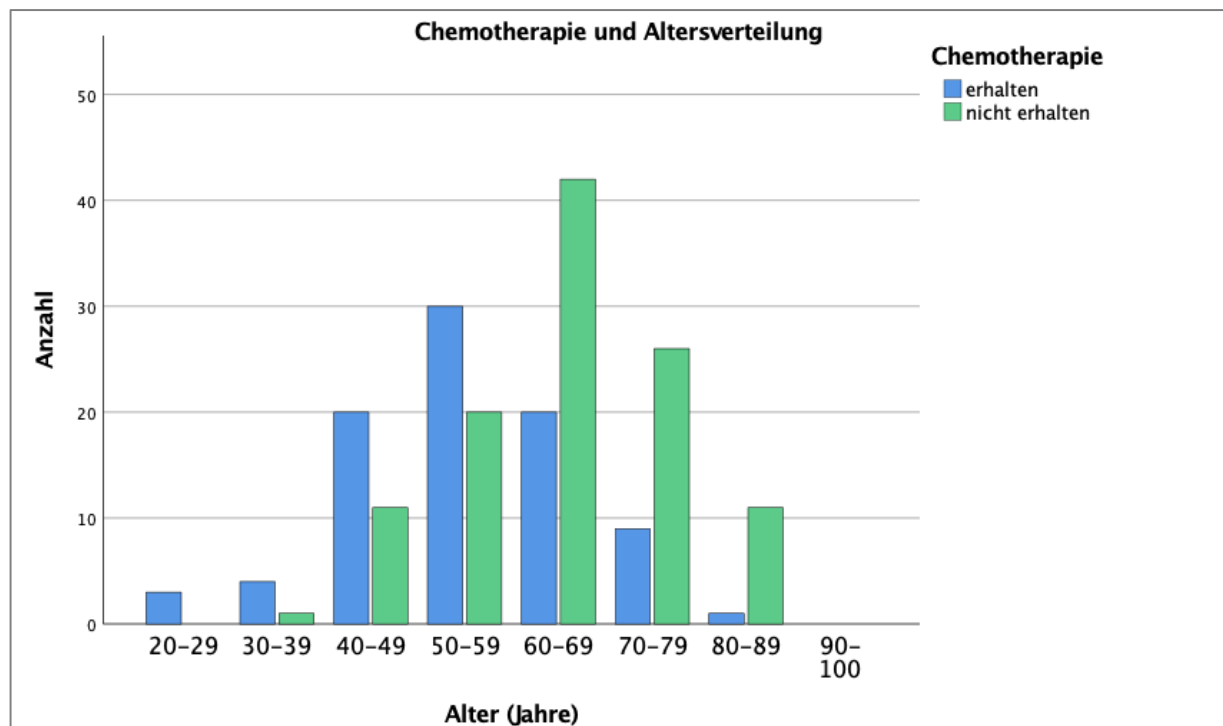


Abb. 17: Balkendiagramm zu Chemotherapie und Altersverteilung

Chemotherapie und Altersverteilung

		Chemotherapie		Gesamt	
		erhalten	nicht erhalten		
Alter (Jahre)	20-29	Anzahl	3	0	3
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	1,5%	0,0%	1,5%
30-39	Anzahl	4	1	5	
	%	80,0%	20,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	2,0%	0,5%	2,5%	
40-49	Anzahl	20	11	31	
	%	64,5%	35,5%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	10,1%	5,6%	15,7%	
50-59	Anzahl	30	20	50	
	%	60,0%	40,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	15,2%	10,1%	25,3%	
60-69	Anzahl	20	42	62	
	%	32,3%	67,7%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	10,1%	21,2%	31,3%	
70-79	Anzahl	9	26	35	
	%	25,7%	74,3%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	4,5%	13,1%	17,7%	
80-89	Anzahl	1	11	12	
	%	8,3%	91,7%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	0,5%	5,6%	6,1%	
Gesamt	Anzahl	87	111	198	
	%	43,9%	56,1%	100,0%	

Tab.20: Altersverteilung und Chemotherapie

Neoadjuvante Chemotherapie

Der Mittelwert für die durchschnittliche Dauer einer neoadjuvanten Chemotherapie beträgt 124 Tage mit einer Standardabweichung von 33,6 Tagen. Der Median liegt bei 119 Tagen. Die kürzeste neoadjuvante Therapie dauerte 49 Tage, die längste war nach 173 Tagen zu Ende. Die Mehrheit (44,2 %) der neoadjuvanten Therapien dauerte länger als 150 Tage. Knapp ein Drittel (32,7 %) lag zwischen 100 und 150 Tagen.

Dauer der neoadjuvanten Chemotherapie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	unter 50 Tagen	1	,5	1,9
	50 bis 99 Tage	11	5,6	21,2
	100 bis 149 Tage	17	8,6	32,7
	150 Tage und länger	23	11,6	44,2
	Gesamt	52	26,3	100,0
Fehlend		146	73,7	
Gesamt		198	100,0	

Tab.21: Dauer neoadjuvanter Chemotherapie

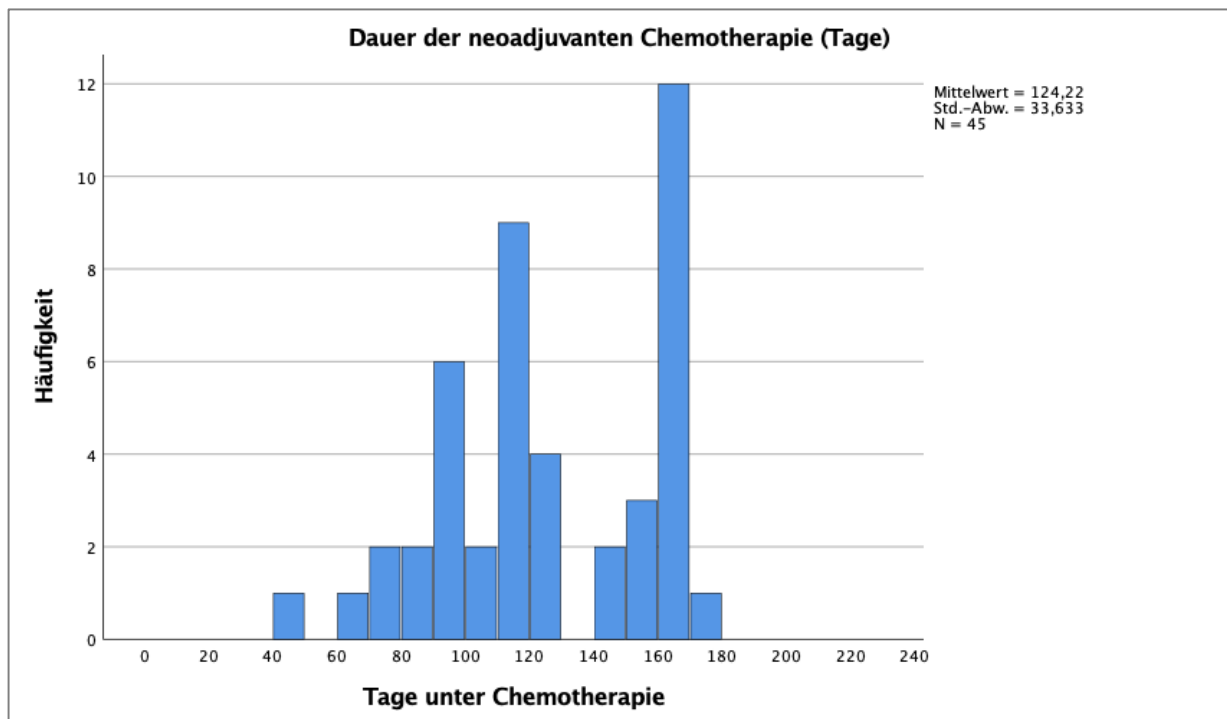


Abb. 18: Dauer der neoadjuvanten Chemotherapie im Histogramm

Bei den neoadjuvanten Chemotherapieformen dominieren Substanzen aus der Stoffgruppe der Taxane und Anthracycline, sowie Cyclophosphamid, die auch zusammen mit HER2/neu Inhibitoren gegeben werden können.

Am häufigsten wurde das Schema mit vier Zyklen Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid alle zwei Wochen und anschließend zwölf wöchentlichen Gaben von Nabpaclitaxel oder Paclitaxel verwendet, das bei knapp der Hälfte (49,1 %) der Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie zur Anwendung kam. Davon erhielten sieben Patientinnen mit HER2/neu positivem Brustkrebs zusätzlich einen HER2/neu-Inhibitor. Vier Patientinnen erlitten während der Therapie eine Zustandsverschlechterung, weshalb sie die Chemotherapie nicht komplett erhalten konnten. Bei fünf Patientinnen mit präoperativer Chemotherapie wurde dieses Schema mit Carboplatin ergänzt, das zwölfmal zusammen mit Paclitaxel verabreicht wurde. Die zweithäufigste neoadjuvante Therapie, die bei 17,0 % der Patientinnen gegeben wurde, waren je drei Zyklen Epirubicin, Nabpaclitaxel und Cyclophosphamid mit zweiwöchentlichem Abstand. 13,2 % der Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Therapie mit viermal Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid alle zwei Wochen und anschließend viermal Docetaxel in zweiwöchentlichem Abstand.

Insgesamt brachen sieben Patientinnen die neoadjuvante Chemotherapie im Verlauf ab, zwei davon bereits nach dem ersten Zyklus. Gründe hierfür waren unerwünschte Nebenwirkungen wie Thrombozytopenien, starke Zunahme von Polyneuropathien oder Allgemeinzustandsverschlechterung der Patientin. Die übrigen Patientinnen erhielten das vollständige, für sie vorgesehene Schema.

Eine kleine Gruppe von vier Patientinnen erhielt eine an den Grad ihrer Erkrankung angepasste oder abgeänderte neoadjuvante Therapie und wurde unter „Sonstige“ in der Tabelle zusammengefasst. Zumeist handelte es sich dabei um Therapien mit Taxanen in Kombination mit Antikörpertherapien.

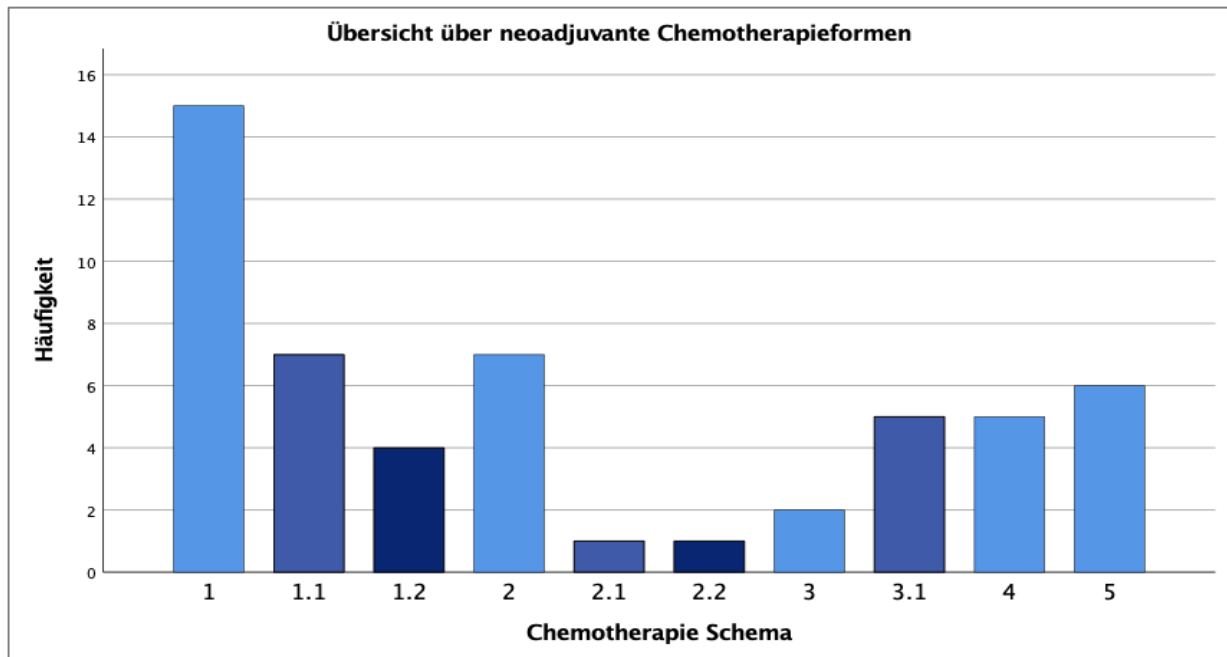


Abb. 19: Neoadjuvante Chemotherapieformen im Balkendiagramm

Übersicht über vorkommende neoadjuvante Chemotherapieformen

Nr.		Häufigkeit	Prozent
1	4x Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid q2w, 12x (Nab-)Paclitaxel qw	26	49,1
1.1	○ davon zusätzlich Pertuzumab / Trastuzumab	7	
1.2	○ davon Therapieabbrüche	4	
2	3x Epirubicin q2w, 3x Nabpaclitaxel q2w, 3x Cyclophosphamid q2w	9	17,0
2.2	○ davon zusätzlich Pertuzumab /Trastuzumab	1	
2.3	○ davon Therapieabbrüche	1	
3	4x Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid q2w, 4x Docetaxel q2w	7	13,2
3.1	○ davon zusätzlich Pertuzumab /Trastuzumab	5	
4	4x Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid q2w, 12x Carboplatin in Kombination mit (Nab-) Paclitaxel qw	5	9,4
5	Sonstige	6	11,3
	○ Abbruch nach dem ersten Zyklus	2	
	○ Andere als oben genannte Chemotherapien	4	
Gesamt		53	100,0

Tab.22: Neoadjuvante Chemotherapieformen

Adjuvante Chemotherapie

Der Mittelwert für die durchschnittliche Dauer einer adjuvanten Chemotherapie beträgt 160,0 Tage mit einer Standardabweichung von 31,9 Tagen. Der Median liegt bei 161,5 Tagen. Die kürzeste adjuvante Therapie dauerte 49 Tage, die längste war nach 214 Tagen zu Ende. Bei über 80 % der Patientinnen dauerte die Chemotherapie länger als 150 Tage. Somit zeigt sich, dass diese Subgruppe im Vergleich zu Frauen mit neoadjuvanter Chemotherapie eher länger unter Therapie ist. Die Differenz der Mittelwerte für die durchschnittliche Dauer beider Therapieformen beträgt dabei 35,8 Tage.

Die adjuvante Chemotherapie wurde meist nach circa eineinhalb Monaten nach der Operation begonnen. Der Mittelwert lag hierfür bei 46,7 Tagen mit einer Standardabweichung von 20,1 Tagen, der Median bei 45 Tagen.

Dauer der adjuvanten Chemotherapie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	unter 50 Tagen	1	,5	3,1
	50 bis 99 Tage	1	,5	3,1
	100 bis 149 Tage	3	1,5	9,4
	150 Tage und länger	27	13,6	84,4
	Gesamt	32	16,2	100,0
Fehlend		166	83,8	
Gesamt		198	100,0	

Tab.23: Dauer adjuvanter Chemotherapie

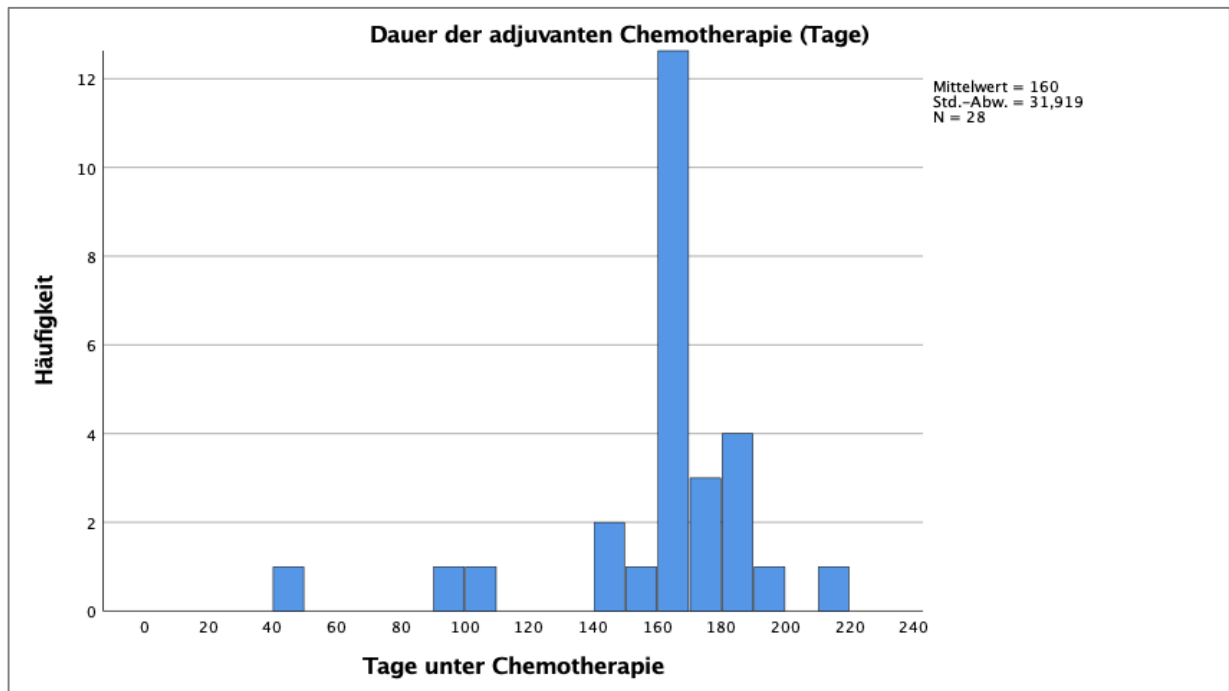


Abb. 20: Dauer der adjuvanten Chemotherapie im Histogramm

Zeitraum zwischen Operation und Start der adjuvanten Chemotherapie

	N	%
unter 20 Tage	3	10,7%
21 bis 40 Tage	6	21,4%
41 bis 60 Tage	13	46,4%
61 bis 80 Tage	5	17,9%
über 100 Tage	1	3,6%
Gesamt	28	100,0%

Tab.24: Beginn der adjuvanten Chemotherapie

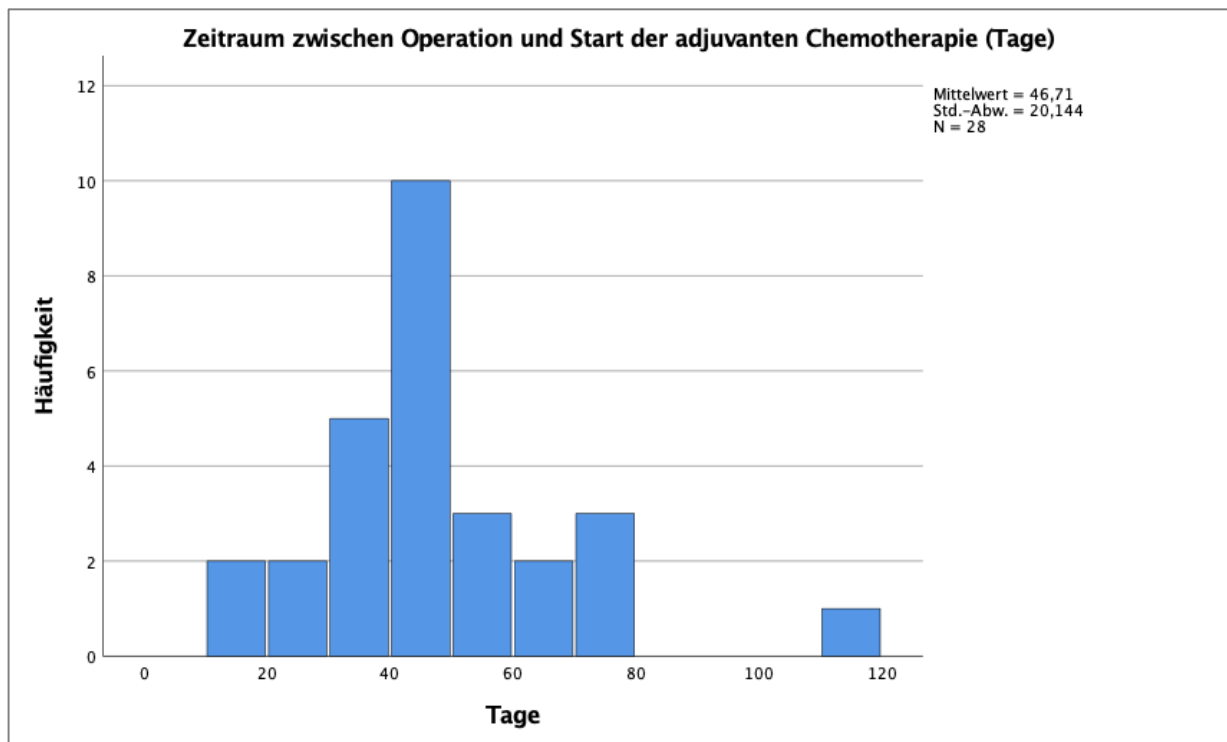


Abb. 21: Zeit zwischen OP und Start der adj. Chemotherapie im Histogramm

Auch bei den adjuvanten Therapien kommen Taxane und Anthracycline, sowie Cyclophosphamid zum Einsatz. Es wurde ebenfalls besonders oft das Schema mit viermal Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid alle zwei Wochen und zwölfmal wöchentlich (Nab-) Paclitaxel verordnet. Dies war bei 80,0 % der Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie der Fall. Sechs Patientinnen dieser Gruppe erhielten zusätzlich einen HER2/neu Inhibitor. Drei Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie erhielten gerade genanntes Schema mit zusätzlich zwölfmal Carboplatin, das zusammen mit Paclitaxel verabreicht wurde.

Eine Patientin erhielt sechsmal Docetaxel in Kombination mit Carboplatin und Trastuzumab in dreiwöchentlichem Turnus. Zwei weitere Patientinnen wurden mit je drei Zyklen Epirubicin, Nabpaclitaxel und Cyclophosphamid in Folge alle zwei Wochen behandelt. Insgesamt kam es unter den mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Frauen zu sechs Abbrüchen, davon einer nach dem ersten Zyklus.

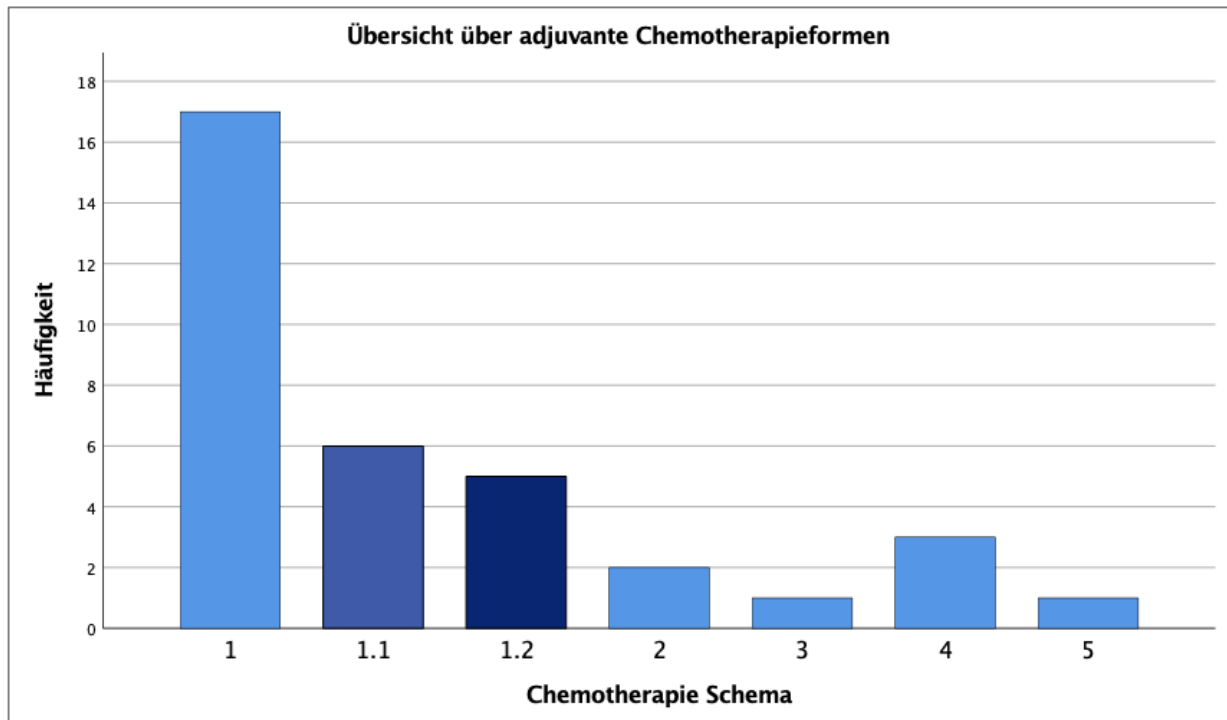


Abb. 22: Adjuvante Chemotherapieformen im Balkendiagramm

Übersicht über vorkommende adjuvante Chemotherapieformen

		Häufigkeit	Prozent
1	4x Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid q2w, 12x (Nab-)Paclitaxel weekly	28	80,0
1.1	○ davon zusätzlich Pertuzumab / Trastuzumab	6	17,1
1.2	○ davon Therapieabbrüche	5	14,3
2	3x Epirubicin q2w, 3x Nabpaclitaxel q2w, 3x Cyclophosphamid q2w	2	5,7
3	6x Docetaxel in Kombination mit Carboplatin und Trastuzumab q3w	1	2,9
4	4x Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid q2w, 12x Carboplatin in Kombination mit (Nab-)Paclitaxel qw	3	8,5
5	Sonstige: Abbruch nach dem ersten Zyklus	1	2,9
Gesamt		35	100,0

Tab.25: Adjuvante Chemotherapieformen

7.2.2 Antikörpertherapie

In 21 Fällen wurde bei HER2/neu positiven Patientinnen neben einer Taxan-haltigen Chemotherapie eine HER2/neu Blockade in Form humanisierter monoklonaler Antikörper verabreicht. Dabei erhielten 13 Patientinnen Trastuzumab allein und acht Patientinnen in Kombination mit Pertuzumab. Bei 15 Patientinnen wurde die Antikörpertherapie zusammen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt, bei sieben Patientinnen im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie. Genauere Informationen können in den Tabellen zur Übersicht über die verschiedenen Chemotherapieformen nachgeprüft werden (siehe Tab. 22 & Tab. 25). Eine 48-jährige Patientin mit T4N2aM1 Tumor wurde mit Bevacicumab und Nabpaclitaxel behandelt.

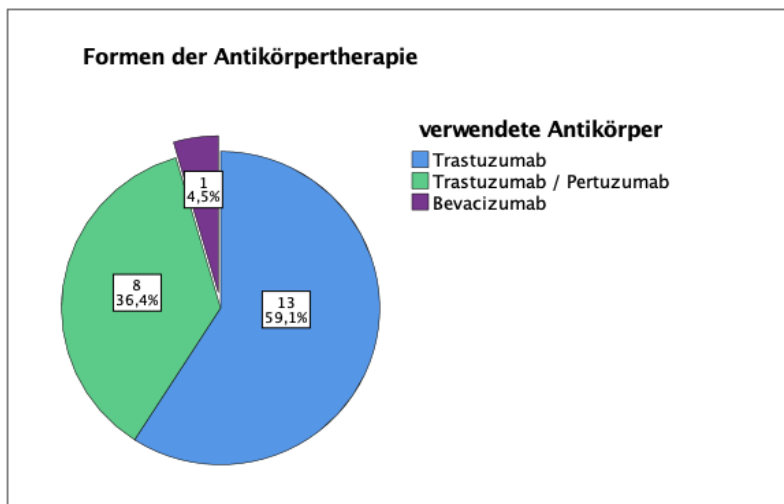


Abb. 23: Formen der Antikörpertherapie im Kreisdiagramm

Formen der Antikörpertherapie

	Häufigkeit	Prozent
keine Antikörpertherapie	176	88,9
Trastuzumab	13	6,6
Trastuzumab / Pertuzumab	8	4,0
Bevacizumab	1	,5
Antikörpertherapie gesamt	22	11,1
Gesamt	198	100,0

Tab.26: Übersicht Antikörpertherapie

7.2.3 Endokrine Therapie

176 Patientinnen mit Östrogen- oder Progesteron sensiblen Mammakarzinom wurden mit einer adjuvanten, also nach der Operation beginnenden, Antihormontherapie behandelt. Der überwiegende Anteil der Patientinnen (60,1 %) erhielt einen Aromataseinhibitor (beispielsweise Letrozol). 42 Patientinnen (21,2 %) erhielten den selektiven Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen. In diese Zahl inkludiert sind außerdem alle Patientinnen, die zunächst Tamoxifen einnahmen und mit sich veränderndem Hormonstatus dann zu einem Aromataseinhibitor wechselten. Vom Thromboserisiko dieser Patientinnen ist aus früheren Arbeiten bekannt, dass es ähnlich hoch ist, wie das der Patientinnen, die Tamoxifen weiterhin einnehmen (Walker et al., 2016). Sie werden deshalb weiterhin zu dieser Gruppe gezählt.

Einer 29-jährigen Patientin mit lymphogen metastasiertem T4-Tumor wurde ein GnRH-Analogon verordnet. Bei 14 Patientinnen ist bekannt, dass sie eine Form der endokrinen Therapie erhielten, jedoch wurde in der Patientenakte nicht genau ersichtlich welche.

106 Patientinnen erhielten die Antihormontherapie als alleinige Form der systemischen Therapie. Bei 70 Patientinnen wurde zusätzlich eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie durchgeführt, darunter bei 17 Patientinnen auch in Kombination mit einer HER2/neu-Blockade.

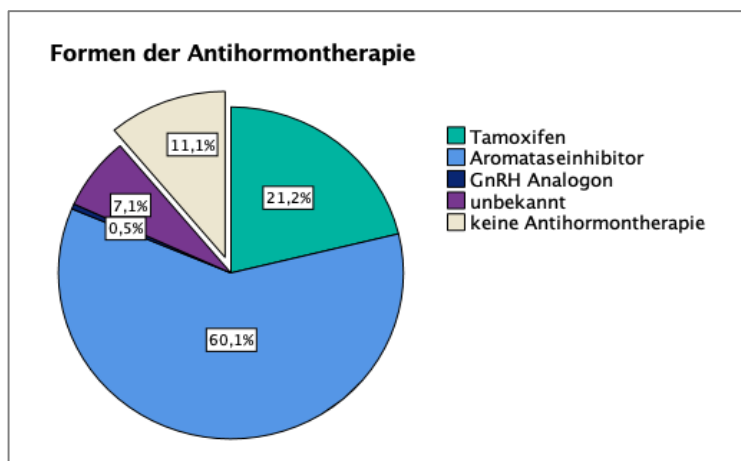


Abb. 24: Formen der Antihormontherapie im Kreisdiagramm

Formen der endokrinen Therapie

	Häufigkeit	Prozent
keine endokrine Therapie	22	11,1
Tamoxifen	42	21,2
Aromataseinhibitor	119	60,1
GnRH Analogon	1	0,5
unbekannt	14	7,1
Endokrine Therapie gesamt	176	88,9
Gesamt	198	100,0

Tab.27: Übersicht zur endokrinen Therapie

7.2.4 Strahlentherapie

Bei 88,9 % der Patientinnen folgte auf die Operation eine Strahlentherapie. 22 Patientinnen erhielten keine Strahlentherapie. Darunter wurde bei sieben Patientinnen eine Ablation und gleichzeitig ein plastischer Wiederaufbau der Brust mit Implantaten durchgeführt, was im Falle einer Strahlentherapie ein höheres Risiko für Komplikationen bedeutet. Zehn der Patientinnen unterzogen sich einer Mastektomie und fünf einer Brust erhaltenden Operation.

Strahlentherapie

	N	%
erhalten	176	88,9%
nicht erhalten	22	11,1%

Tab.28: Übersicht Strahlentherapie

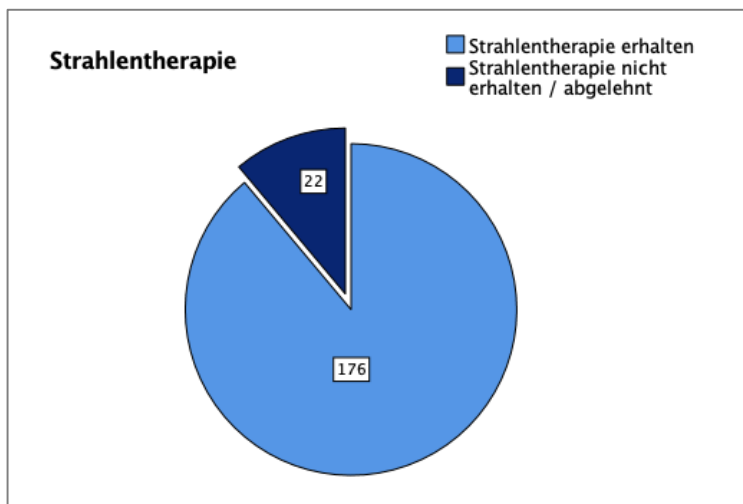


Abb. 25: Strahlentherapie im Kreisdiagramm

7.2.5 Operative Therapie

70 % der Patientinnen wählten eine Brust erhaltende Operation (BET). Bei 58 Patientinnen wurde eine Ablatio mammae durchgeführt, darunter 19 Frauen, bei denen im gleichen Schritt eine plastische Rekonstruktion der Brust stattfand.

Eine Brust erhaltende Operation dauerte im Durchschnitt 53 Minuten und stellt somit das schnellste Operationsverfahren dar. Die Ablatio oder auch Mastektomie dauerte im Durchschnitt knapp 20 Minuten länger. Wurde gleichzeitig auch eine Rekonstruktion durchgeführt, lag die durchschnittliche Dauer bei circa zwei Stunden.

Übersicht der durchgeführten Operationen

	N	%
BET	138	69,7%
Ablatio	39	19,7%
Ablatio mit Rekonstruktion	19	9,6%
Operationsverfahren unbekannt	2	1,0%
Gesamt	198	100,0%

Tab.29: Übersicht operative Therapie

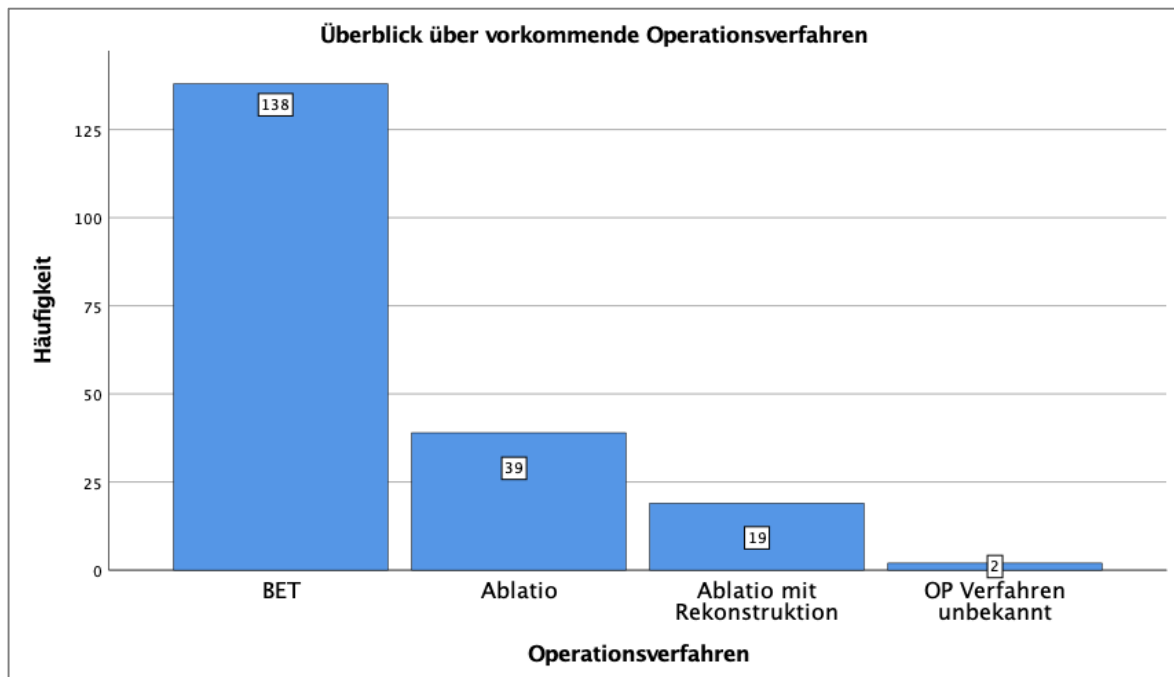


Abb. 26: Vorkommende Operationsverfahren im Balkendiagramm

Durchschnittliche Dauer der Operationsverfahren

OP-Dauer (in min)

Operationsverfahren	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Varianz	Min.	Max.
BET	53,10	135	22,491	505,840	15	157
Ablatio	70,87	38	27,841	775,144	43	164
Ablatio mit Rekonstruktion	118,84	19	46,218	2136,140	51	225
OP-Verfahren unbekannt	37,50	2	3,536	12,500	35	40
Insgesamt	62,86	194	33,068	1093,499	15	225

Tab.30: Operationsverfahren und -dauer

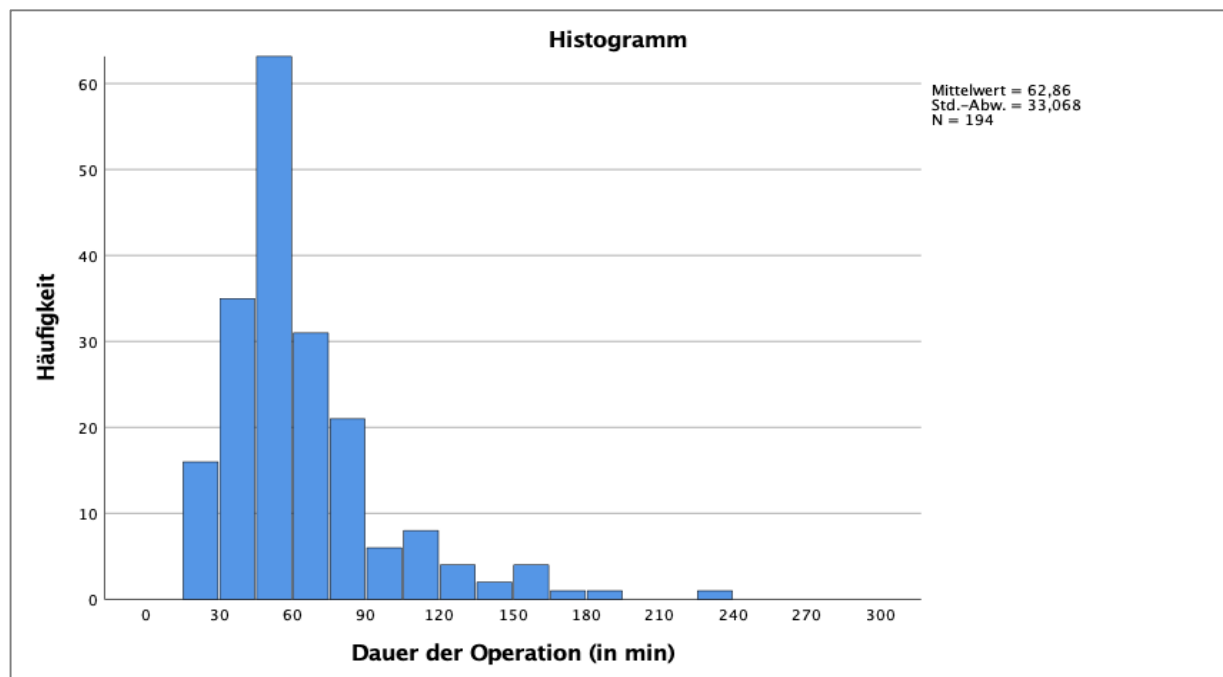


Abb. 27: Histogramm zur OP-Dauer

Bei einer Größenausdehnung des Tumors bis einschließlich Stadium T2, zeigte sich die Brust erhaltende Operation als häufigste operative Therapieoption, für die sich je nach Stadium zwischen 60 bis 80 % der Patientinnen entschieden. Bei höheren Tumorstadium T3 und T4 wurde von der Mehrheit eine Mastektomie gewählt.

Unter den Patientinnen ohne bekannten Lymphknotenbefall entschieden sich 110 Frauen für eine Brust erhaltende Operation, was einem Anteil von 75 % dieser Subgruppe entspricht. Dies ist auch die favorisierte Option der Patientinnen im Stadium N1, für die sich hier knapp über 60 % entschieden. Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Erkrankung im Stadium N2 bevorzugten wiederum die Ablatio.

Tumorgröße und gewähltes Operationsverfahren

		Operationsverfahren				Gesamt	
		BET	Ablatio	Ablatio mit Rekonstruktion	OP-Verfahren unbekannt		
Größe des	Tis	Anzahl	24	6	4	0	34
		%	70,6%	17,6%	11,8%	0,0%	100,0%
Primär- tumors	T1	Anzahl	81	12	8	1	102
		%	79,4%	11,8%	7,8%	1,0%	100,0%
	T2	Anzahl	28	11	5	1	45
		%	62,2%	24,4%	11,1%	2,2%	100,0%
	T3	Anzahl	1	5	0	0	6
		%	16,7%	83,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	T4	Anzahl	4	5	2	0	11
		%	36,4%	45,5%	18,2%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	138	39	19	2	198
		%	69,7%	19,7%	9,6%	1,0%	100,0%

Tab.31: T-Stadium und gewähltes Operationsverfahren

Lymphknotenstatus und gewähltes Operationsverfahren

		Operationsverfahren				Gesamt	
		BET	Ablatio	Ablatio mit Rekonstruktion	OP-Verfahren unbekannt		
Lymph- knoten- befall	kein LK Befall	Anzahl	110	21	14	2	147
		%	74,8%	14,3%	9,5%	1,4%	100,0%
	N1	Anzahl	26	12	4	0	42
		%	61,9%	28,6%	9,5%	0,0%	100,0%
	N2	Anzahl	2	6	1	0	9
		%	22,2%	66,7%	11,1%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	138	39	19	2	198
		%	69,7%	19,7%	9,6%	1,0%	100,0%

Tab.32: N-Stadium und gewähltes Operationsverfahren

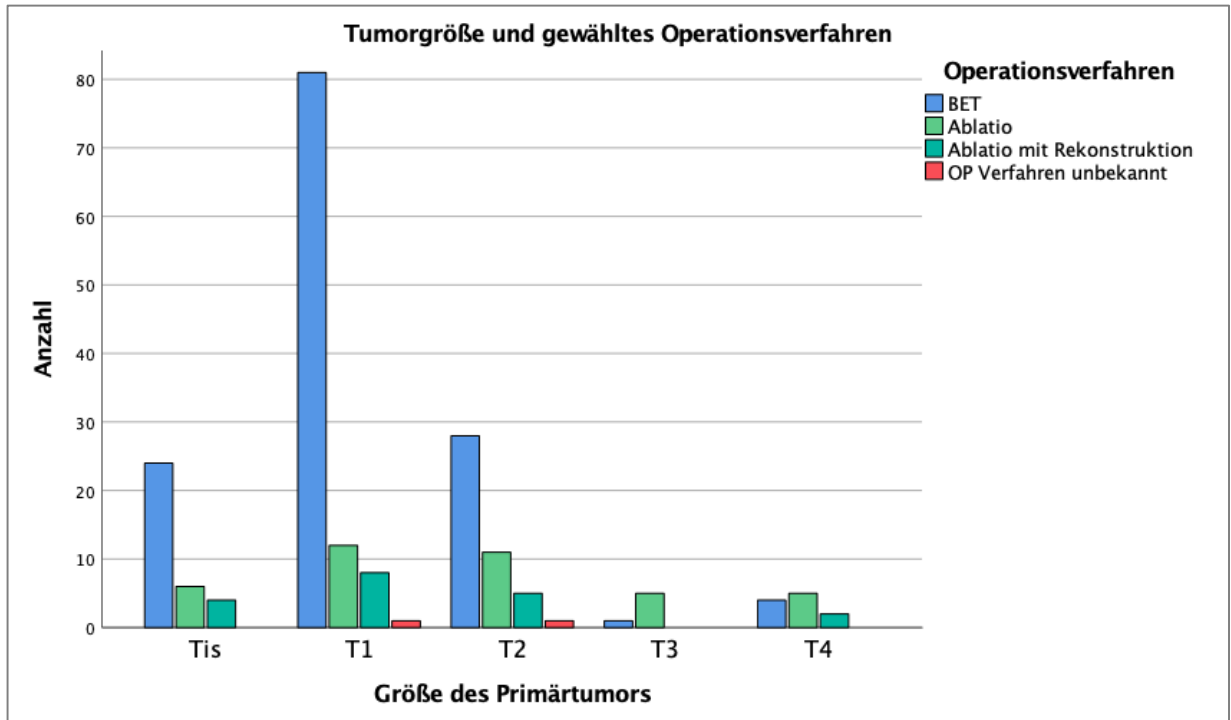


Abb. 28: T-Stadium und gewähltes OP-Verfahren

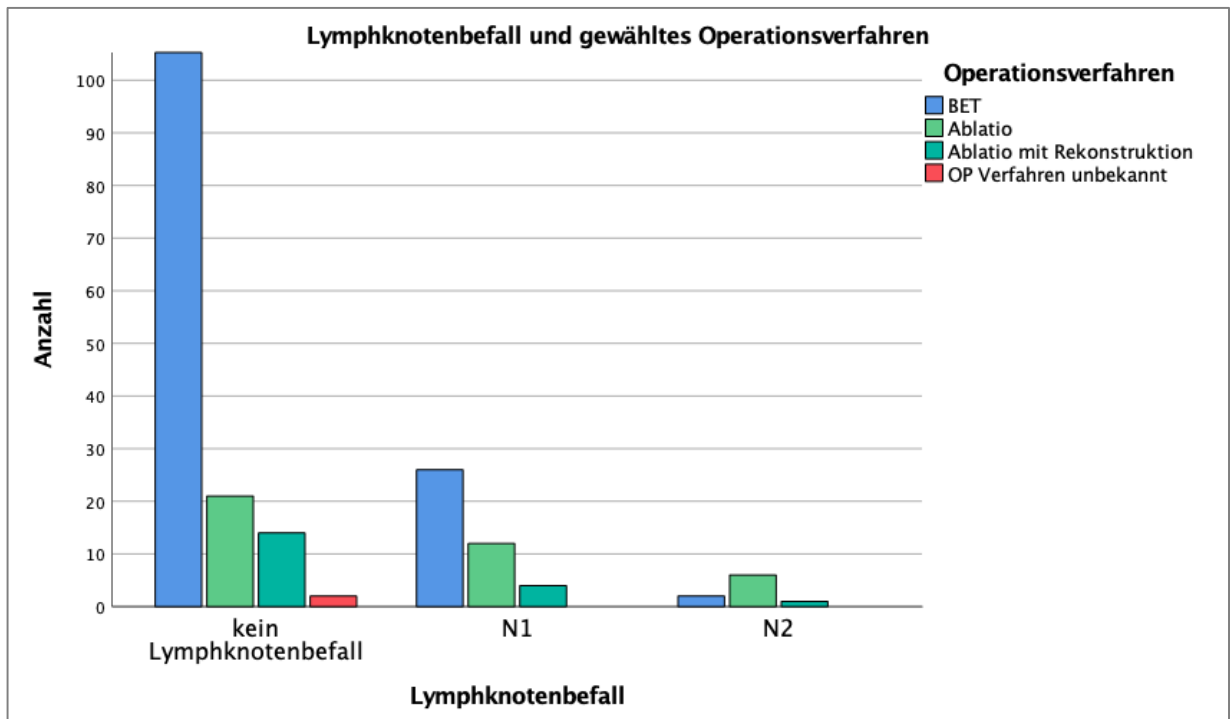


Abb. 29: N-Stadium und gewähltes OP-Verfahren

7.3 Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin

Wie im untenstehenden Diagramm (siehe Abb. 30) zu erkennen haben 23 Patientinnen eine verlängerte Thromboseprophylaxe erhalten, die auf 30 Tage festgelegt war. Alle übrigen Patientinnen (N=175) erhielten eine Thromboseprophylaxe, die der Dauer ihres Krankenhausaufenthalts angepasst war, da dieser Zeitraum nach der Operation als Zeit betrachtet wird, in der das Thromboserisiko durch Immobilität der Patientin am meisten erhöht ist.

Für die Gruppe mit angepasster Prophylaxe lag der Mittelwert bei 4,80 Tagen unter niedermolekularem Heparin, mit einer Standardabweichung von 2,059 Tagen. Die kürzeste Prophylaxe betrug zwei Tage. Dies war bei fünf Patientinnen mit früher Entlassung der Fall. Sechs Patientinnen waren länger als zehn Tage hospitalisiert, wobei die längste Thromboseprophylaxe für 14 stationäre Tage gegeben wurde. Die Hälfte der Patientinnen (54 %) erhielt eine drei bis viertägige Thromboseprophylaxe.

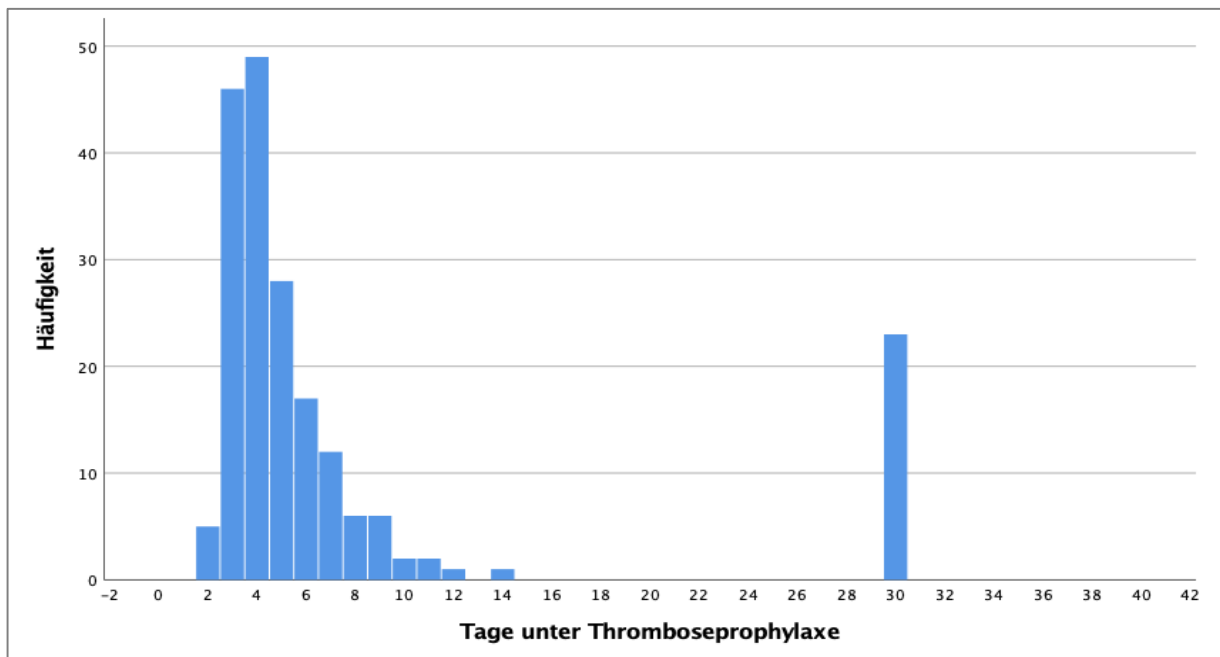


Abb. 30: Histogramm zur Dauer der VTE-Prophylaxe

Dauer der Thromboseprophylaxe

Tage	N	%	Tage	N	%
2	5	2,5%	9	6	3,0%
3	46	23,2%	10	2	1,0%
4	49	24,7%	11	2	1,0%
5	28	14,1%	12	1	0,5%
6	17	8,6%	14	1	0,5%
7	12	6,1%	30	23	11,6%
8	6	3,0%			

Tab.33: Dauer der VTE-Prophylaxe

Durch die folgenden Tabellen ist es möglich, einen genaueren Blick darauf zu werfen, welche Patientensubgruppen dabei eher eine verlängerte oder eine verkürzte Thromboseprophylaxe erhalten, je nachdem wie lange eine Patientin auf Grund individueller Risikofaktoren und Allgemeinzustand nach der Operation hospitalisiert blieb.

Wie zu erwarten ist, bleiben jüngere Patientinnen für einen kürzeren Zeitraum stationär als ältere Patientinnen. So dauert eine durchschnittliche VTE-Prophylaxe bei den unter 30-Jährigen mit 3,0 Tagen weniger als halb so lang wie eine durchschnittliche Prophylaxe bei den über 80-Jährigen (6,4 Tage). Eine mit durchschnittlich 5,5 Tagen eher längere Prophylaxe erhielten auch 34 adipöse Patientinnen gegenüber Patientinnen mit niedrigerem Body Mass Index (Mittelwert für Normalgewichtige: 4,6 Tage).

Patientinnen mit größerem Primärtumor oder Lymphknotenbefall wiesen ebenfalls längere Prophylaxe-Zeiträume auf. Lag ein Carcinoma in situ vor, bekam die Patientin durchschnittlich 4,2 Tage lang eine VTE-Prophylaxe, während die Prophylaxe Dauer von Frauen mit T3 oder T4 Tumor deutlich über sechs Tagen liegt. Dies gilt auch für Frauen mit Lymphknotenbefall im Stadium L2, deren Mittelwert bei 6,6 Prophylaxe-Tagen liegt.

Zudem zeigte sich, dass verschiedene Operationsverfahren mit unterschiedlich langer Dauer der VTE-Prophylaxe einhergingen. Patientinnen mit BET wurden im Mittel nach 4,1 Tagen entlassen und erhalten so durchschnittlich eine kürzere Prophylaxe als Frauen mit Mastektomie, die im Mittel 6,7 Tage stationär bleiben. Davon weichen die Patientinnen, die zusätzlich eine Rekonstruktion durchliefen mit durchschnittlich 6,4 Prophylaxe-Tagen nur geringfügig ab.

Geringfügige Unterschiede gibt es beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne Chemotherapie. Patientinnen, die im Laufe ihrer Erkrankung eine Chemotherapie erhalten, hatten durchschnittlich eine um 0,36 Tage längere Thromboseprophylaxe. Dabei liegen die Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie mit durchschnittlich 4,9 Tagen VTE-Prophylaxe nur sehr knapp über dem allgemeinen Mittelwert von 4,8 Tagen. Stärker heben sich die Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie ab, die durchschnittlich an 5,2 Tagen niedermolekulares Heparin injiziert bekamen.

Dauer der VTE-Prophylaxe und Alter

Tage						
Alter (in Jahren)	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
20-29	3,00	3	,000	3	3	3,00
30-39	5,25	4	2,630	3	9	4,50
40-49	4,86	28	1,557	2	8	5,00
50-59	4,53	45	2,537	2	14	4,00
60-69	4,53	55	1,386	2	9	4,00
70-79	5,23	30	2,315	2	10	4,50
80-89	6,40	10	2,591	3	11	6,00
Insgesamt	4,80	175	2,059	2	14	4,00

Tab.34: Prophylaxedauer und Altersverteilung

Dauer der VTE-Prophylaxe und Gewicht

Tage

Gewicht	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
Untergewicht	4,11	9	1,453	3	7	3,00
Normalgewicht	4,57	74	2,035	2	14	4,00
Präadipositas	4,79	57	1,830	2	11	4,00
Adipositas	5,50	34	2,502	2	12	4,50
Insgesamt	4,80	174	2,065	2	14	4,00

Tab.35: Prophylaxedauer und Gewichtsverteilung

Dauer der VTE-Prophylaxe und Tumorgroße

Tage

Größe des Primärtumors	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
Tis	4,23	31	1,707	2	9	4,00
T1	4,72	92	2,185	2	14	4,00
T2	4,78	37	1,843	3	9	4,00
T3	6,67	6	,816	6	8	6,50
T4	6,44	9	2,068	3	9	6,00
Insgesamt	4,80	175	2,059	2	14	4,00

Tab.36: Prophylaxedauer und T-Stadium

Dauer der VTE-Prophylaxe und Lymphknotenbefall

Tage

Lymphknotenbefall	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
N0	4,47	129	1,912	2	14	4,00
N1	5,54	37	2,243	2	10	5,00
N2	6,56	9	1,810	5	11	6,00
Insgesamt	4,80	175	2,059	2	14	4,00

Tab.37: Prophylaxedauer und N-Stadium

Dauer der VTE-Prophylaxe und Operationsverfahren

Tage

Operations- verfahren	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
BET	4,14	125	1,433	2	10	4,00
Ablatio	6,69	32	1,908	3	11	6,50
Ablatio mit Rekonstruktion	6,44	16	3,183	3	14	5,50
Insgesamt	4,82	173	2,062	2	14	4,00

Tab.38: Prophylaxedauer und OP- Verfahren

Dauer der VTE-Prophylaxe und Chemotherapie

Tage

Chemotherapie	Mittelwert	N	Std.-Abw.	Min.	Max.	Median
erhalten	5,00	77	2,090	3	12	4,00
neoadjuv.	4,87	47	1,872	3	10	4,00
adjuvant	5,23	31	2,376	3	12	4,00
nicht erhalten	4,64	98	2,032	2	14	4,00
Insgesamt	4,80	175	2,059	2	14	4,00

Tab.39: Prophylaxedauer und Chemotherapie

7.4 Nachbeobachtungszeitraum

Wie Abbildung 31 zeigt, ergaben sich für die Patientinnen unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume, in denen das regelmäßige Erscheinen der Patientin in der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes anhand von Dokumentationen in der Patientenakte nachvollzogen werden konnte und wodurch entweder der Nachweis oder der Ausschluss von thromboembolischen Ereignissen erfolgen konnte.

Bei 21 Patientinnen war keine Nachbeobachtung möglich. Oft handelte es sich hierbei um Patientinnen mit weit entferntem Wohnort, die nur zur Operation die Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes aufsuchten. Von diesen Patientinnen war lediglich der postoperative stationäre Aufenthalt dokumentiert. Aus den Akten geht hervor, dass bei keiner Patientin während ihrer Hospitalisierung ein thromboembolisches Ereignis stattfand.

Circa 90 % der Patientinnen konnten nachbeobachtet werden, darunter 87,4 % mit einem Nachbeobachtungszeitraum von über einem Monat. Bei fast der Hälfte der Patientinnen konnten auch nach mehr als einem Jahr noch Eintragungen in der Patientenakte nachverfolgt werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 517,89 Tage mit einer Standardabweichung von 379,07 Tagen und einem Median von 431,00 Tagen.

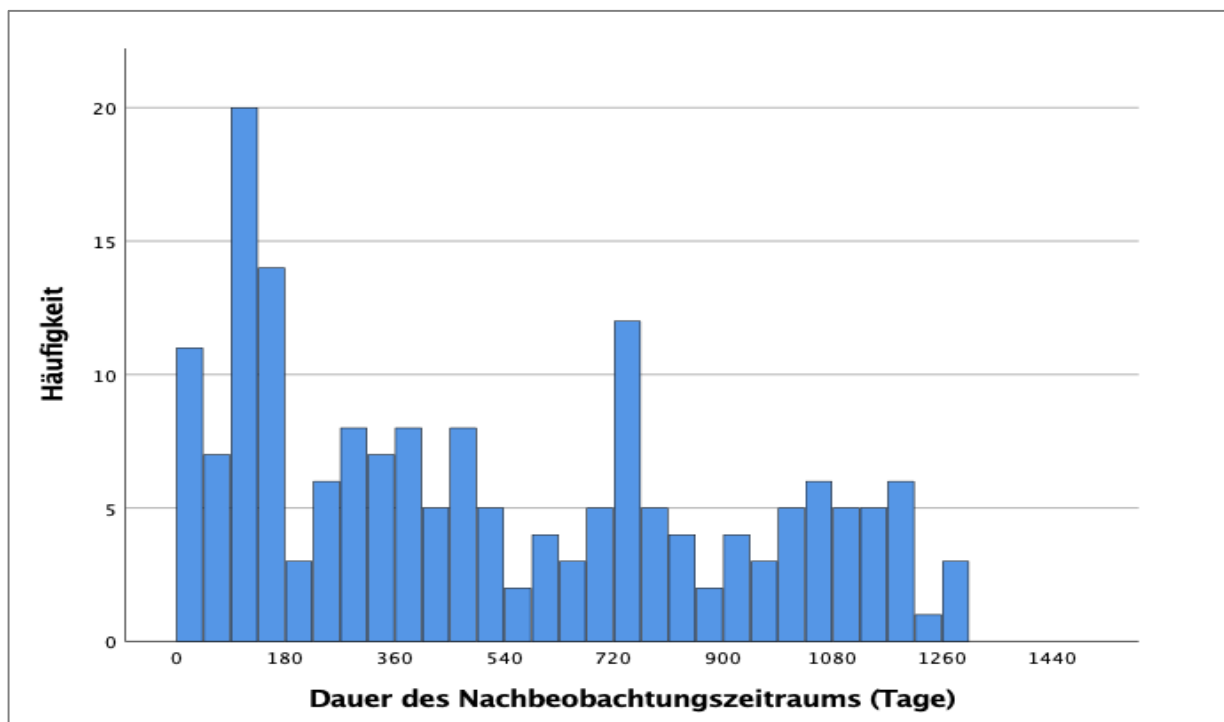


Abb. 31: Balkendiagramm Nachbeobachtung

*Dauer des Nachbeobachtungszeitraums
(Tage)*

N	Gültig	177
	Fehlend	21
Mittelwert		517,89
Median		431,00
Std.-Abweichung		379,068
Minimum		14
Maximum		1279

Tab.40: Übersicht Nachbeobachtung

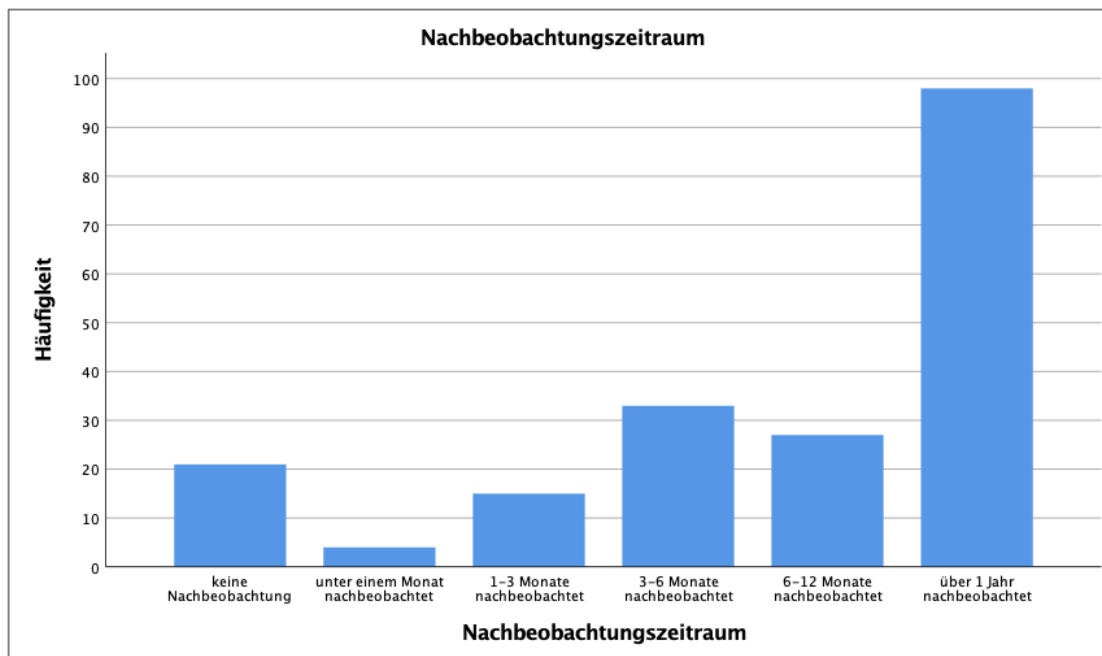


Abb. 32: Übersicht Nachbeobachtungszeitraum

Nachbeobachtungszeitraum

	N	%
unter einem Monat nachbeobachtet	4	2,0%
1-3 Monate nachbeobachtet	15	7,6%
3-6 Monate nachbeobachtet	33	16,7%
6-12 Monate nachbeobachtet	27	13,6%
über 1 Jahr nachbeobachtet	98	49,5%
keine Nachbeobachtung	21	10,6%

Tab.41: Dauer der Nachbeobachtung

7.5 Auftreten von thrombotischen Ereignissen

Keine der 198 untersuchten Patientinnen erlitt während ihres stationären Aufenthalts im Rahmen der Brustkrebsoperation eine venöse Thromboembolie. 87,4 % der Patientinnen, die während ihrer Hospitalisierung eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhielten, konnten sicher anhand der Patientenakte für mindestens einen Monat nach der Operation nachbeobachtet und eine Thrombose innerhalb dieses Zeitraums ausgeschlossen werden. Von 62,6 % der Patientinnen sind ärztliche Dokumentationen bekannt, die belegen, dass sie auch nach mehr als sechs Monaten nach der Operation keine symptomatische Thrombose entwickelt haben.

Es sind drei Fälle bekannt, in denen es zu einem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach der Operation kam. Außerdem ist ein thrombotisches Ereignis bekannt, das mehr als zwei Jahre nach der Operation auftrat.

Wie bereits im Kapitel „Nachbeobachtungszeitraum“ erörtert, ist die Möglichkeit, die individuelle Krankengeschichte einer Patientin nachzuvollziehen, in manchen Fällen limitiert. Fest steht, dass in diesen Fällen keinerlei Rückmeldung von potenziell aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen an die Klinik für Frauenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes erfolgte und auch Klinik intern keine Thrombose therapiert wurde.

Jedoch liegen auch keine Dokumentationen von regelmäßigen Patientenkontakten vor, anhand derer eine venöse Thromboembolie sicher ausgeschlossen werden kann. Beispielsweise liegt der Nachbeobachtungszeitraum von 35,9 % der aufgenommenen Patientinnen unter sechs Monaten.

Bei 111 Patientinnen, die keine Chemotherapie durchliefen, darunter 81,1 % mehr als einen Monat anhand der Patientenakte nachverfolgbar, wurden keinerlei thrombotische Komplikationen in Form von externen Arztbriefen, Ambulanzbriefen oder Operationsberichten dokumentiert.

Alle aufgetretenen Thrombosen betrafen Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten. Bei drei Patientinnen ist bekannt, dass sich die Thrombose im Bereich der Hals- und Armvenen auf der Seite des Ports entwickelte. Teilweise war dieser ebenfalls vom Thrombus betroffen. Jedoch ereigneten sich bei 83 Patientinnen mit Chemotherapie, davon 95,1 % mindestens einen Monat nachbeobachtet, keine postoperativen Thrombosen.

Bezogen auf eine Gesamtzahl von 128 Brustkrebspatientinnen mit VTE-Prophylaxe für die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts und mit mindestens sechs Monaten Nachbeobachtungszeit, in der eine symptomatische Thrombose sicher ausgeschlossen werden kann, ergibt sich eine Inzidenz von 2,34 % für das Auftreten eines thrombotischen Ereignisses im Zeitraum von sechs Monaten nach der Operation.

7.5.1 Beschreibung der Risikopatientinnen

Im Folgenden sollen die Patientinnen mit aufgetretener Thrombose ausführlicher betrachtet werden.

Patientin 1 ist zum Zeitpunkt der Operation 53 Jahre alt. Ihr Body Mass Index liegt mit 20 kg/m^2 im Normalgewicht. Die Patientin gibt weder Nikotinkonsum noch eine vorhergehende Hormontherapie wie zum Beispiel mit oralen Kontrazeptiva an. Bis auf eine Hypothyreose sind keine weiteren Erkrankungen bekannt. Auch sind speziell keine Gerinnungsstörungen oder vorausgehende Thrombosen vorbekannt.

Es handelt sich um einen T2 Tumor mit einem Lymphknotenbefall im Stadium N1. Von zehn entnommenen Lymphknoten stellten sich vier Lymphknoten als positiv heraus. Fernmetastasen sind nicht bekannt. Der Tumor zeigt sich hormonsensibel mit einem Östrogenrezeptorstatus von 12/12 und einem Progesteronrezeptorstatus von 9/12. Er ist HER2/neu negativ, wurde mit einem G3 Grading bewertet und verfügt über einen Ki-67-Proliferationsindex von 25 %.

Die Patientin erhielt eine brusterhaltende Operation am 11.10.2017. Diese dauerte 63 Minuten. Der Verlauf der Operation sowie die Folgezeit auf Station verliefen komplikationslos. Die Patientin erhielt am Tag der Operation (nach der Operation) und an zwei darauffolgenden Tagen Enoxaparin-Natrium 20mg, ein niedermolekulares Heparin zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie. Am 13.10.2017 wurde die Patientin entlassen. Zusammenfassend ergibt dies drei Tage unter VTE-Prophylaxe.

Von Dezember 2017 bis Juni 2018 unterzog sich die Patientin einer adjuvanten Chemotherapie, bei der viermal alle zwei Wochen Epirubicin mit Cyclophosphamid in Kombination gegeben wurde und anschließend zwölf wöchentliche Zyklen Paclitaxel verabreicht wurden. Im Januar 2018 wurde eine Thrombose der Vena jugularis beschrieben.

Da sowohl die Chemotherapie als auch die Behandlung der Thrombose außer Haus durchgeführt wurden, fehlen gewisse Details zur Behandlung der Patientin. Der genaue Beginn der Chemotherapie ist unbekannt. Des Weiteren ist auch der genaue Tag unbekannt, an dem sich die Thrombose ereignete, da im externen Arztbrief nur der Monat Januar 2018 vermerkt ist. Dies bedeutet, die Thrombose hat sich zwischen zwölf und sechzehn Wochen nach der Operation entwickelt. Das Karzinom befand sich in der rechten Brust, weshalb der Port auf der linken Seite lag. Unbekannt ist jedoch, auf welcher Seite die Vena jugularis von der Thrombose betroffen war und ob ein Bezug zum Port hergestellt werden kann.

Nach der Thrombose wurde die Chemotherapie fortgesetzt und endete im Juni 2018. Es wurde anschließend gemäß des Hormonstatus der Patientin eine Therapie mit Aromataseinhibitor begonnen. Außerdem wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Patientin 2 ist zum Zeitpunkt der Operation 60 Jahre alt. Ihr Body Mass Index ist mit 26 kg/m² in den Bereich der Präadipositas verschoben. Unter ihren Nebendiagnosen finden sich eine arterielle Hypertonie, wegen derer die Patientin in Behandlung ist, und eine Hypercholesterinämie. Auch Patientin 2 gibt keinen Nikotinkonsum oder eine vorhergehende Hormontherapie an. Eine Gerinnungsstörung sowie vorausgehende Thrombosen sind nicht bekannt.

Es besteht ein T2 Tumor mit Lymphknotenbefall im Stadium N2a. Von sieben entnommenen Lymphknoten waren vier befallen. Fernmetastasen sind nicht bekannt. Der Tumor zeigt eine hohe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (beides im Score 12/12), ist HER2/neu negativ und wurde mit einem G2 Grading bewertet. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt bei 5 %.

Am 13.09.2017 wurde eine Mastektomie der betroffenen Brust durchgeführt. Diese dauerte 80 Minuten. Der Verlauf der Operation und die Zeit auf Station verliefen auch hier komplikationslos. Die Patientin erhielt postoperativ an fünf Tagen 20mg Enoxaparin-Natrium subkutan. Am 17.09.2017 konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

Eine adjuvante Chemotherapie wurde vom 16.10.2017 bis zum 13.03.2018 durchgeführt und somit 21 Wochen nach der Operation begonnen. Es wurden in Folge alle zwei Wochen dreimal Epirubicin, dreimal Paclitaxel in Dosis reduzierter Form und dreimal Cyclophosphamid verabreicht. Unter der Chemotherapie verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Neben Leberwerterhöhungen und Auftreten einer Polyneuropathie ereignete sich auch die Thrombose während der Chemotherapie Behandlung.

Die Thrombose trat am 14.02.2018 auf und somit 22 Wochen nach der OP. Konkret wurde diese bemerkt, als die Patientin sich für den 2. Zyklus Cyclophosphamid vorstellte. Betroffene Gefäße waren von der Vena jugularis links ausgehend die Vena subclavia und Vena axillaris bis hinunter zur Vena brachialis des linken Arms. Wie in der Patientenakte notiert, befand sich der Port ebenfalls auf der linken Seite und blieb dabei scheinbar einen Monat weiter nutzbar. Eine Therapie mit Enoxaparin 60 mg zweimal täglich wurde eingeleitet. Auch Patientin 2 erhielt nach abgeschlossener Chemotherapie einen Aromataseinhibitor als fortlaufende Therapie sowie eine angebundene Strahlentherapie.

Patientin 3 ist zum Zeitpunkt der Operation 43 Jahre alt und normalgewichtig. Ihr Body Mass Index liegt bei 23 kg/m². Wie auch Patientin 1 leidet Patientin 3 unter einer Hypothyreose und hat sonst keine weiteren Nebendiagnosen. Sie gibt ebenfalls keinen Nikotinkonsum an und Gerinnungsstörungen sowie vorausgehende Thrombosen sind nicht bekannt. Sie nahm 0,1mg Levonorgestrel und 0,02mg Ethinylestradiol („Miranova“) zur oralen Kontrazeption ein, dies wurde allerdings vor Beginn der Mammakarzinom Therapie beendet.

Es besteht ein T1c N1a Tumor. Von zwölf entnommenen Lymphknoten waren zwei Lymphknoten befallen. Fernmetastasen sind keine bekannt. Es handelt sich um ein sogenanntes triple negatives Karzinom, das sich weder hormonsensibel noch HER2/neu positiv zeigt. Dies bedeutet, dass Patientin 3 weder von einer Hormontherapie noch von einer HER2/neu Blockade profitiert. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt bei 80 %, was die Aggressivität des Tumors unterstreicht.

Die Brust erhaltende Operation fand am 10.08.2017 statt und dauerte 89 Minuten. Der Verlauf der Operation und die Zeit auf Station waren auch in diesem Fall komplikationslos. Nach fünf Tagen unter VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin, konnte die Patientin am 14.08.2017 entlassen werden.

Anschließend folgte eine adjuvante Chemotherapie nach dem Schema vier Zyklen Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid alle zwei Wochen und dann zwölf Mal Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin wöchentlich. Die Chemotherapie erfolgte ambulant und es bestehen Lücken in den Aufzeichnungen, sodass der genaue Zeitraum nicht vermerkt werden kann. Bekannt ist allerdings, dass sich die Thrombose wie im Arztbrief vermerkt, am 17.01.2018, nach dem achten Zyklus Paclitaxel/Carboplatin ereignete. Dies entspricht einem Auftreten der Thrombose von 22 Wochen nach der Operation. Betroffen war die rechte Vena subclavia im Verlauf des Port Katheters, bis in die Vena brachiocephalica. Eine Therapie mit Enoxaparin 60 mg – 0 – 40 mg wurde begonnen. Die Chemotherapie wurde zum 22.01.2018 wieder aufgenommen und vier Wochen später beendet. Ebenfalls erfolgte eine Bestrahlung der operierten Brust.

Patientin 4 ist zum Zeitpunkt der Operation 23 Jahre alt. Sie ist stark übergewichtig, es besteht eine Adipositas vom Grad 3. Weitere Nebendiagnosen sind nicht bekannt. Die Patientin gibt außerdem keinen Nikotinkonsum, keine vorausgehende Hormontherapie, sowie keine Gerinnungsstörungen oder vorausgehende Thrombosen an.

Es besteht ein T1c Tumor. Es wurde der Sentinel Lymphknoten biopsiert. Dieser zeigte sich negativ, weshalb man von einem N0 Stadium ausgeht. Es liegen keine Fernmetastasen vor. Das Grading wird mit G3 beschrieben, das Gewebe zeigte sich mit einem Ansprechen von 12/12 für Östrogenrezeptoren stark positiv. Progesteronrezeptoren werden weniger stark exprimiert (2/12). Außerdem überexprimiert das Karzinom HER2/neu mäßig stark. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt bei 50 %.

Vor der brusterhaltenden Operation fand eine neoadjuvante Chemotherapie statt. Dabei wurden drei Mal Epirubicin und Cyclophosphamid alle zwei Wochen in Kombination gegeben. Die erste Gabe Paclitaxel wurde schlecht vertragen und deshalb anschließend auf Nabpaclitaxel gewechselt, welches dann zwölf Mal einmal wöchentlich in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab verabreicht wurde.

Die brusterhaltende Operation fand am 23.01.2017 statt und dauerte 24 Minuten. Der Verlauf der Operation und die Zeit auf Station waren komplikationslos. Am 25.01.2017 konnte die Patientin nach insgesamt drei Tagen unter VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin beschwerdefrei entlassen werden.

Postoperativ wurde eine fortlaufende Therapie mit Aromataseinhibitor und GnRH Analogon begonnen. Zusätzlich erhielt Patientin 4 die Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab weiterhin zur HER2/neu Blockade. Auch eine postoperative Strahlentherapie erfolgte.

Die Thrombose ereignete sich am 23.01.2019 und somit zwei Jahre nach der Operation. Die Patientin hatte bis zu diesem Zeitpunkt keine Explantation des Ports gewünscht. Neben dem Port waren die Vena jugularis des Portarms und die Vena brachiocephalica der gleichen Seite betroffen.

Patientin 4 wird hier der Vollständigkeit halber erwähnt, sie wird allerdings nicht in Analysen mit einbezogen, die sich, da der Fokus dieser Arbeit auf dem Einfluss der VTE-Prophylaxe liegt, auf den Zeitraum unmittelbar nach der Operation bis sechs Monaten danach beziehen. Das Thrombosieren des Ports beim Verbleib im Körper auch Jahre nach erfolgter Therapie stellt einen bekannten Risikofaktor dar und wird wegen des großen zeitlichen Abstands nicht als Folge einer mangelnden Prophylaxe zur Zeit der OP gewertet (Tan et al., 2019).

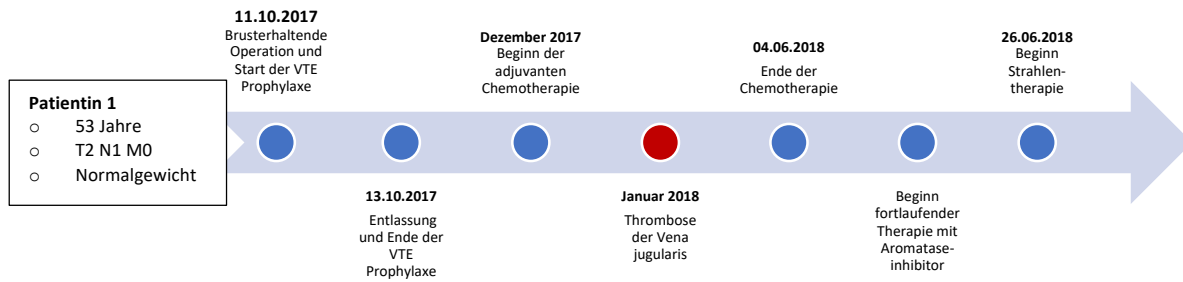


Abb. 33: Patientengeschichte Patientin 1

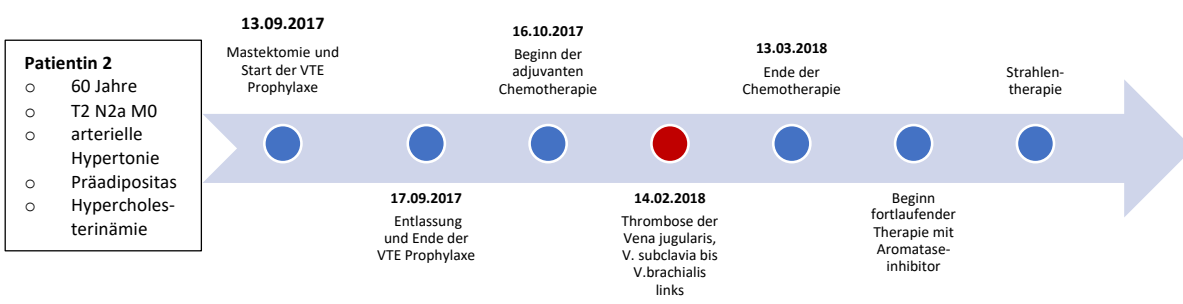


Abb. 34: Patientengeschichte Patientin 2

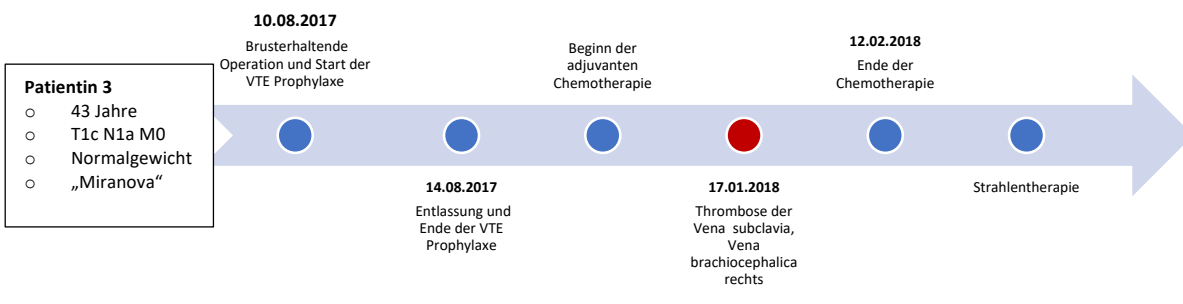


Abb. 35: Patientengeschichte Patientin 3

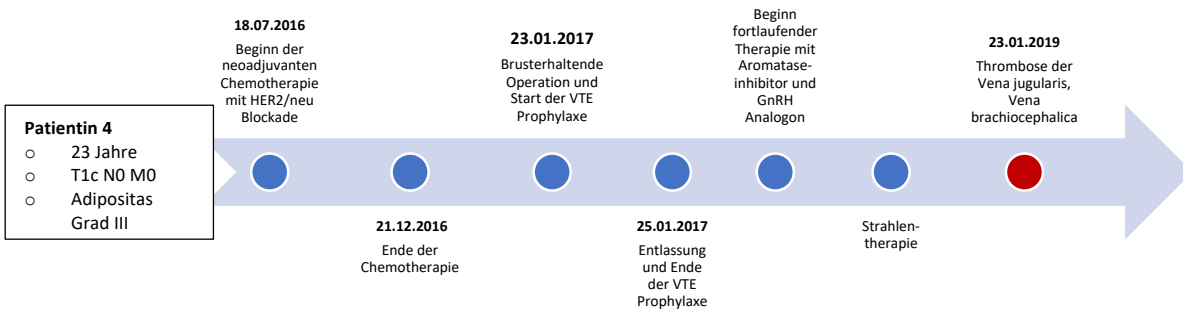


Abb. 36: Patientengeschichte Patientin

7.5.2 Analyse gemeinsamer Risikofaktoren

Zusammenfassend lässt sich sagen, die Thrombose reichte in zwei Fällen von der Vena subclavia bzw. von der Vena jugularis bis in die Vena brachiocephalica. Bei einer Patientin war von der Vena jugularis ausgehend der Verlauf bis zur Vena brachialis thrombosiert. Eine Patientin wurde außer Haus behandelt, weshalb über die genaue Seitenlokalisation der Thrombose und über den genauen Zeitpunkt des Auftretens keine genauen Informationen vorliegen. Fest steht, dass auch hier die Vena jugularis betroffen war.

Eine Thrombose ereignete sich zwischen der zwölften und 16. postoperativen Woche. Zwei Thrombosen ereigneten sich in der 22. Woche nach dem operativen Eingriff. Somit kann für den Bereich zwischen dem dritten und sechsten postoperativen Monat möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thrombotischer Ereignisse angenommen werden. Weitere Analysen beziehen sich deshalb auf Patientinnen, für die eine mindestens sechs Monate umfassende Nachbeobachtungszeit gegeben ist. Die vierte Thrombose ereignete sich zwei Jahre nach der Operation und wird für Analysen, die das Auftreten von Thrombosen bis zu einem halben Jahr nach Operation in Zusammenhang mit der VTE-Prophylaxe untersuchen nicht berücksichtigt.

Gemeinsamer Risikofaktor von Patientin 1 bis 3 stellt eine adjuvante Chemotherapie dar, während der die Patientinnen die Thrombosen entwickelten. Bei Patientin 1 zeigte sich die Thrombose einen Monat nach Beginn der Chemotherapie. Bei Patientin 2 und 3 ist bekannt, dass die Thrombosen eher gegen Ende der Chemotherapie auftraten, so waren je noch zwei bis vier Therapiezyklen ausstehend. Patientin 4, die ihre Thrombose zwei Jahre postoperativ entwickelte, hatte eine präoperative Chemotherapie erhalten und bis zum Auftreten der Thrombose keine Explantation des Ports gewünscht. Alle Chemotherapien, sowohl adjuvante wie neoadjuvante, beinhalteten Epirubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel oder Nabpaclitaxel.

Die drei Patientinnen, die eine Thrombose innerhalb eines halben Jahres entwickelten, waren zum Zeitpunkt der Operation 43, 53 und 60 Jahre alt. Der Body Mass Index lag in zwei Fällen im Normalgewicht, bei Patientin 2 lag eine Präadipositas vor. Weiterhin war bei Patientin 2 eine Hypercholesterinämie und eine arterielle Hypertonie vorbekannt. Bei Patientin 1 und 3 lagen keine weiteren relevanten Nebendiagnosen vor. Auch speziell Gerinnungsstörungen waren nicht bekannt. Patientin 3 nahm vor der Diagnose des Mammakarzinoms ein orales Kontrazeptivum ein. Es waren keine bekannten Raucherinnen unter den Patientinnen.

Es lagen ein T1c Tumor und zwei T2 Tumore vor und bei allen drei Patientinnen war ein Befall der Lymphknoten dokumentiert (N1a bis N2a). Fernmetastasen hatte keine Patientin. Es handelte sich um ein triple negatives Karzinom bei Patientin 3, die beiden anderen waren hormonsensitiv. Diese Patientinnen

nahmen einen Aromataseinhibitor ein. HER2/neu Inhibitoren kamen bei Patientin 1 bis 3 nicht zum Einsatz. Alle Patientinnen erhielten eine postoperative Strahlentherapie.

In zwei Fällen wurde eine brusterhaltende Operation durchgeführt. Patientin 2 wurde mit einer Mastektomie behandelt. Die Dauer der Operationen lag zwischen einer Stunde und eineinhalb Stunden. Es wurden sowohl in Bezug auf die Operation als auch auf die VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin keinerlei Komplikationen beobachtet. Für Patientin 1 wurde eine Thromboseprophylaxe von drei Tagen nachbeobachtet, für die Patientinnen 2 und 3 für fünf Tage während ihres stationären Aufenthaltes.

7.5.3 Weiterführende statistische Analysen

Bei einer geringen Fallzahl von nur drei aufgetretenen thrombotischen Komplikationen innerhalb eines halben Jahres sind die Möglichkeiten zu weiterführenden statistischen Verfahren und deren Aussagekraft begrenzt. In einer durchgeführten binär logistischen Regression konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der VTE-Prophylaxe und dem Auftreten einer thrombotischen Komplikation festgestellt werden. Dies bezieht sich auf ein Signifikanzniveau von 5 %. Gleiches gilt auch für alle anderen aufgenommenen Merkmale. Auch hier war kein Zusammenhang zum Auftreten von Thrombosen ersichtlich.

8. Diskussion

8.1 Vergleich der Ergebnisse mit Literaturquellen

Für ein Kollektiv von 128 Patientinnen mit primärer Brustkrebsoperation, die sechs Monate oder länger nachbeobachtet werden konnten, zeigte sich eine Inzidenz von 2,34 % für thrombotische Komplikationen innerhalb der ersten sechs Monate nach dem operativen Eingriff. Alle dieser Patientinnen hatten bis zum Tag ihrer stationären Entlassung eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten.

Dies erscheint verglichen mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen für eine etwas erhöhte Thromboseinzidenz zu sprechen. So berichten Clahsen (1994), Blom (2006) und Cameron und Azmy (2001) bei Nachbeobachtungszeiten von je sechs Wochen, sechs Monaten und einem Jahr von einer Thromboseinzidenz von 0,8 %. Andtbacka (2006) berichtet sogar von unter 0,2-prozentiger VTE Inzidenz in zwei Monaten unter Therapie mit Stützstrümpfen und Frühmobilisation. Dabei beziehen sich bis auf Blom (2006), in dessen Forschung ein Patientenkollektiv von über 10.000 Frauen vom Zeitpunkt der Diagnose bis sechs Monate danach betrachtet wird, alle Autoren auf Gruppen zwischen 1.000 bis 5.000 Patientinnen mit Brustkrebsoperation.

Nach neueren Analysen von Khan (2017) und Walker (2016) über den *Clinical Practice Research Datalink*, wurden über 10.000 britische Patientinnen identifiziert, die zwischen 1997 und 2006 behandelt wurden und eine VTE Inzidenz von 4,6 % innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich fünf Jahren nach Diagnose ermittelt. Dabei wurden über 70 % der Patientinnen operiert und 20 % der Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Speziell für die Subgruppe von 2.773 Patientinnen mit Chemotherapie liegt eine erhöhte Thromboseinzidenz von 6,8 % vor.

Wie oben beschrieben, gewährleiten nicht alle Studien eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem halben Jahr, weshalb möglicherweise später auftretende thrombotische Ereignisse nicht erfasst wurden. Ebenso ist erwähnenswert, dass in den meisten Studien Patientinnen mit Operation, allerdings keine Patientinnen mit Chemotherapie eingeschlossen wurden, die nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Risiko für Thrombosen aufweisen (Khan 2017; Walker 2016) und am hier untersuchten Patientenkollektiv 44 % der Patientinnen ausmachen.

Autoren	Tan et al.	Walker et al.	Andtbacka et al.	Clahsen et al.	Cameron und Azmy	Blom et al.
Jahr	2019	2016	2006	1994	2001	2006
Fallzahl	209	13.202	3.898	2.624	ca. 3.000	10.566
Pat. mit Operation	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Pat. mit Chemo-therapie	✓	✓	✓	✓ (adjuvant)	✗	✓
VTE-Inzidenz	<ul style="list-style-type: none"> mit Ultraschall detektiert: 15,7 % symptomatische: 1,0 % 	<ul style="list-style-type: none"> gesamt 4,6 % mit OP: 5,0 % mit Chemo: 6,8 % 	0,2 %	<ul style="list-style-type: none"> mit OP: 0,8 % mit OP und Chemo: 2,1 % 	geschätzt unter 1 %	0,8 %
Beobachtungszeitraum	eineinhalb Jahre nach OP	durchschnittlich ca. fünf Jahre nach Diagnose	zwei Monate nach OP	sechs Wochen nach OP	ein Jahr nach OP	sechs Monate nach Diagnose
Weitere Schlagworte	Hepatitis B; ohne Prophylaxe		Frühmobilisation; mechanische Prophylaxe	Brustkrebs im Frühstadium		

8.2 Herausforderungen der Patientennachverfolgung

Es muss beachtet werden, dass von den initial 198 Patientinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllten und in den Datensatz aufgenommen wurden, nur circa 60 % der Patientinnen im kompletten ersten Halbjahr nach der Operation weiterhin regelmäßig zur Nachsorge am Universitätsklinikum des Saarlandes erschienen. Um der Anforderung gerecht werden zu können, jede symptomatische thrombotische Komplikation sicher ausschließen oder erfassen zu können, wurde sich auf Patientinnen konzentriert, deren Thromboseanamnese für mehr als sechs Monate nach der Operation nachvollziehbar war.

Als ideales Vorgehen sei hier ein prospektives, möglicherweise multizentrisches Studiendesign mit vergrößerter Teilnehmerzahl genannt, bei dem Patientinnen bestmöglich im Verlauf der postoperativen Brustkrebsnachsorge befragt und nachbeobachtet werden können. Da es retrospektiv jedoch möglich ist, ohne Zusatzaufwand für die Patientin, große Mengen, bereits vorliegender Daten auszuwerten, besteht auch die Möglichkeit, den vorliegenden Datensatz durch das Zusenden eines Fragebogens zu ergänzen. Wie initial vorgesehen, sollte dieser den bestehenden Datensatz durch Befragung von Patientinnen ohne oder bloß kurzer Nachbeobachtung erweitern. Da alle relevanten medizinischen Daten dieser Patientinnen bereits aufgenommen wurden, handelt es sich dabei vor allem um die grundlegende Information, ob eine Thrombose aufgetreten ist oder nicht. Wie bereits im Kapitel „Methodik“ erläutert, konnte dies jedoch wegen datenschutzrechtlicher Gründe nicht durchgeführt werden. Ein Beispiel für einen vorbereiteten Fragebogen findet sich in der Anlage (siehe Seite 93).

Ein weiterer Diskussionspunkt betrifft die Behandlung der Patientinnen, für die kein absoluter Thromboseausschluss existiert. Der Aspekt, ob den gynäkologischen Chirurgen die Nachricht vom Auftreten einer Thrombose bei einer operierten Patientin weitergegeben wird, wurde in anderen Studien vernachlässigt, wie beispielsweise in der Arbeit von Cameron und Azmy (2001), in der die Autoren selbst kritisieren, dass möglicherweise durch mangelnde Weiterleitung nicht alle Thrombosen erfasst wurden.

Üblicherweise wird eine Thrombose, auch wenn die Patientin außer Haus behandelt wird, an die behandelnden Ärzte des Universitätsklinikums des Saarlandes weitergeleitet, wie es in einem Fall auch geschehen ist. Außerdem ist es naheliegend, dass eine Patientin im Falle einer Thrombose zur Behandlung ans Universitätsklinikum zurückkehrt, wie es ebenfalls über 60 % der Patientinnen zur Brustkrebsnachsorge tun. Jedoch wäre, um das bleibende Restrisiko auszuschließen, eine Thrombose durch mangelnde Dokumentation zu übersehen, eine bessere Möglichkeit zur Nachbeobachtung der Patientinnen dennoch wünschenswert.

8.3 Wahl des Nachbeobachtungszeitraums

Ebenfalls hinterfragt werden kann die Auswahl des Nachbeobachtungszeitraums, während dem die auftretenden Thrombosen dokumentiert werden. Wie bereits erwähnt, wurde auch eine Thrombose zwei Jahre nach der Operation erfasst, diese lässt sich allerdings mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf die lange zurück liegende Brustkrebsoperation zurückführen oder durch die damals gegebene VTE-Prophylaxe beeinflussen, sondern stellt eine bekannte Komplikation dar, wenn eine Patientin wünscht, den Katheter nach der Chemotherapie im Körper zu belassen (Tan et al., 2019). Fraglich ist, wie lange die Brustkrebsoperation eine deutliche Wirkung auf das Thromboserisiko einer Patientin hat. Laut Ergebnissen von Walker et al. (2016) zeigte sich das VTE-Risiko nur im ersten Monat nach der Brustkrebsoperation merklich erhöht und ist hier etwa doppelt so hoch wie das der Patientinnen, die nicht operiert wurden (Walker et al., 2016).

Am hier untersuchten Patientenkollektiv ereigneten sich keine Thrombosen innerhalb des ersten postoperativen Monats. Dies bezieht sich auf eine Zahl von 173 Patientinnen, die alle über mindestens 30 Tage nachbeobachtet werden konnten und eine Thrombose explizit ausgeschlossen werden konnte. Somit scheint die verabreichte VTE-Prophylaxe bei den beobachteten Patientinnen auszureichen, um sie zur Zeit der größten Risikoerhöhung durch die Operation vor thrombotischen Komplikationen zu schützen.

8.4 Zusammenhang zum Portkatheter

Weiterhin sollten die thrombotischen Komplikationen kritisch betrachtet werden. Es sei erwähnt, dass sich bei keiner Patientin eine schwerwiegende Komplikation wie eine Lungenembolie entwickelte oder es zu Folgekomplikationen kam. Zwei Thrombosen waren in unmittelbarer Nähe zum Portkatheter lokalisiert und betrafen die angrenzenden tiefen Hals- und Armvenen. Auch bei der dritten Patientin scheint dies wahrscheinlich zu sein, da das betroffene Gefäß die Vena jugularis war. Um die behandelnde Klinik für weitere Informationen, wie insbesondere die Seitenlokalisation, zu kontaktieren, wäre auch hier das Einverständnis der betroffenen Patientin von Vorteil gewesen. Alle Patientinnen wurden komplikationslos behandelt und nach Portexplantation bestanden keine bleibenden Beschwerden.

Gemeinsamer Risikofaktor bei Patientin 1, 2 und 3 war, neben einer Lymphinfiltration der axillären Lymphknoten der Level I und II, eine adjuvante Chemotherapie mit unter anderem Epirubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel, während der sich die Portthrombose ereignete. Die Patientinnen wurden nach der Operation nach drei bis fünf Tagen unter Thromboseprophylaxe nach Hause entlassen und die Portthrombosen ereigneten sich zwischen zwölf und 22 Wochen nach der Operation.

Insbesondere im direkt auf die Operation folgenden Zeitraum, bevor die adjuvanten Chemotherapien begannen, ereigneten sich keine thrombotischen Komplikationen beim untersuchten Patientenkollektiv, was die Annahme unterstützt, dass eine den Krankenhausaufenthalt umfassende Thromboseprophylaxe ausreicht, um die Patientin in den ersten Wochen nach der Operation, beziehungsweise bis zum Einsetzen einer möglichen Chemotherapie, vor thrombotischen Komplikationen zu schützen.

Die adjuvanten Chemotherapien wurden im Mittel eineinhalb Monate nach der Operation begonnen. Fast alle Patientinnen (99 %) begannen die adjuvante Chemotherapie spätestens drei Monate nach der Operation. Patientinnen unter Chemotherapie konnten zu einem großen Teil nachbeobachtet werden. So konnte für 83 Patientinnen mit Chemotherapie (95,4 %) eine Thrombose innerhalb des ersten Monats nach der Operation sicher ausgeschlossen werden und für 78 Patientinnen mit Chemotherapie (90,0 %) konnte eine Thrombose innerhalb der ersten drei Monate nach der Operation ausgeschlossen werden.

Nach der bereits erwähnten Studie von Walker et al. (2016) erhöhte eine Chemotherapie das Thromboserisiko um mehr als das zehnfache und auch im ersten Monat nach der Chemotherapie zeigte sich das VTE-Risiko noch deutlich erhöht. Die Brustkrebsoperation im Vergleich verdoppelte das Risiko nur in etwa. Das erhöhte Thromboserisiko der Patientinnen sollte deshalb insbesondere bei der Betreuung der Patientinnen während der Chemotherapie beachtet werden.

Erkenntnisse einer Studie an einem gemischten Kollektiv gynäkologischer Patientinnen unter Chemotherapie mit unter anderem 104 Brustkrebspatientinnen zeigen, dass jegliche Operationen zusätzliche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse darstellen. Eine medikamentöse VTE-Prophylaxe wird hier für Chemotherapie-Patientinnen eindeutig empfohlen, da ein Zusammenhang zwischen ihrem Fehlen und dem Auftreten von Thrombosen unter Chemotherapie belegt wurde (Nezi-Cahn et al., 2019).

Neben bereits oben genannten Ergebnissen ist eine Studie an 209 chinesischen Brustkrebspatientinnen ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe bekannt, in der explizit mittels Ultraschall auf Thrombosen der Portkatheters und umgebener tiefer Venen kontrolliert wurde und die Autoren auf eine Inzidenz von 15,8 % für asymptomatische Katheter assoziierter Thrombosen stießen (Tan et al., 2019). Symptomatisch zeigten sich allerdings davon nur zwei Patientinnen (0,9 %). Ob diese Ergebnisse auf eine europäische Population übertragbar sind, ist fraglich, sie könnten allerdings auf eine hohe Dunkelziffer von asymptomatischen thrombotischen Komplikationen hinweisen.

Allgemein sind für KrebspatientInnen unter Chemotherapie Studien bekannt, unter anderem von Lavau-Denes et al. (2013), die an einer gemischten Gruppe von 420 KrebspatientInnen zeigen, dass durch eine medikamentösen Thromboseprophylaxe sowohl mit Warfarin, als auch mit niedermolekularem Heparin, das Auftreten Katheter assoziierter Thrombosen signifikant verringert werden kann, ohne das Risiko für negative Nebeneffekte zu erhöhen (Lavau-Denes et al., 2013). Forschung speziell zu Brustkrebspatientinnen und dem Auftreten von Portthrombosen unter Chemotherapie sollte erfolgen, da für diese Patientengruppe

noch nicht ausreichend Erkenntnisse vorliegen, aber sie wie oben beschrieben möglicherweise von einer längeren VTE-Prophylaxe profitieren könnten. Durch sich weiter herauskristallisierende Risikofaktoren kann so Patienten individuell über eine VTE-Prophylaxe entschieden werden.

Einen weiteren möglichen Ansatz könnte es darstellen, wie andere Forschungsgruppen ein Score-System wie beispielsweise den Khorana Score zur Abschätzung des Risikos für thromboembolische Komplikationen für Chemotherapiepatientinnen zu etablieren, wie beispielsweise Tan et al. (2019), bei denen dieser zur Anwendung kam (Tan et al., 2019). Dies bedeutet auch, nicht nur Brustkrebs spezifische Risikofaktoren zu beleuchten, sondern auch laborchemische Faktoren wie Hb, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl zu berücksichtigen, die in diese Studie nicht mit eingingen.

8.5 Vorgehen für Patientinnen ohne Chemotherapie

Für 111 Patientinnen, die keine Chemotherapie durchliefen, wurden keinerlei Thrombosen, ebenso wie keinerlei Komplikationen durch das niedermolekulare Heparin rückgemeldet. Weiterhin erwähnenswert ist, dass die VTE-Prophylaxe an den Zustand der Patientin nach der Operation angepasst wurde. Patientinnen höheren Alters, mit Übergewicht, in fortgeschrittenem Stadium der Krankheit oder mit umfangreicherer Operation erholten sich langsamer, wurden später entlassen und erhielten somit automatisch eine verlängerte VTE-Prophylaxe. Dabei sind viele der Faktoren, die zu einer längeren Hospitalisierung führen, meist ebenfalls Risikofaktoren für das Entwickeln einer Thrombose, denen so durch die etwas längere Prophylaxe entgegengewirkt wird.

Für dieses Kollektiv spricht somit nichts dagegen, mit der VTE Prophylaxe weiterhin so zu verfahren wie beschrieben und sich auf den Zeitraum der Hospitalisierung zu konzentrieren, in dem die Patientinnen am meisten durch Immobilität gefährdet sind. Es sollte bedacht werden, dass es sich hier vor allem um Brustkrebspatientinnen in einem Frühstadium der Erkrankung handelt. Drei Viertel der Patientinnen waren von einem Carcinoma in situ oder einem Tumor betroffen, der nicht größer als 2 cm war und 87 % hatten keine Lymphmetastasen. In über 80% der Fälle wurden Brust erhaltende Operationen durchgeführt.

Brustkrebspatientinnen erholen sich, wie die erhobenen Daten zeigen, relativ schnell vom operativen Eingriff, können früh mobilisiert und oft auch früh entlassen werden, was sich günstig auf das Thromboserisiko auswirkt. Die Hälfte der hier beobachteten Patientinnen bleibt so weniger als fünf Tag hospitalisiert. In circa 90 % der Fälle handelt es sich um eine kurze Prophylaxedauer von unter einer Woche. Die Wichtigkeit der Frühmobilisation und früher ambulanter Führung der Patientinnen findet sich auch in der Studie von Andtbacka et al. (2006) wieder, in der die Autoren sogar zu dem Entschluss kommen, dass eine systemische Prophylaxe generell nicht zwingend erfolgen muss. Den Leitlinien gemäß ist das

Verabreichen einer medikamentösen Prophylaxe jedoch dennoch empfohlen. Bei unterschiedlich hohen VTE-Inzidenzen der verglichenen Forschungsgruppen, die von unter 1 % bis 5 % rangieren, kann eine VTE-Prophylaxe während des Hospitalisierungszeitraums somit einen Kompromiss darstellen, mit dem Thromboserisiko der Brustkrebspatientinnen umzugehen.

Literaturverzeichnis

1. Agnelli, G., & Verso, M. (2005). Thrombosis and cancer: clinical relevance of a dangerous liaison. *Haematologica*, *90*(2), 154 LP – 156. <http://www.haematologica.org/content/90/2/154.abstract>
2. Agnelli, Giancarlo, Gussoni, G., Bianchini, C., Verso, M., Mandalà, M., Cavanna, L., Barni, S., Labianca, R., Buzzi, F., Scambia, G., Passalacqua, R., Ricci, S., Gasparini, G., Lorusso, V., Bonizzoni, E., & Tonato, M. (2009). Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Oncology*, *10*(10), 943–949. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3)
3. Akl, E. A., Karmath, G., Yosucio, V., Kim, S. Y., Barba, M., Sperati, F., Cook, D., Schünemann, H. J., Ea, A., Kamath, G., Ved, Y., Sy, K., Barba, M., Sperati, F., Cook, D., Schünemann, H. J., Ea, A., Kamath, G., Ved, Y., ... Schünemann, H. J. (2007). Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006468.pub2>
4. Anderson, F. A., & Spencer, F. A. (2003). *Risk Factors for Venous Thromboembolism*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
5. Anderson, F. A., Wheeler, H. B., Goldberg, R. J., Hosmer, D. W., Patwardhan, N. A., Jovanovic, B., Forcier, A., & Dalen, J. E. (1991). A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Archives of Internal Medicine*, *151*(5), 933–938. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400050081016>
6. Andtbacka, R. H. I., Babiera, G., Singletary, S. E., Hunt, K. K., Meric-Bernstam, F., Feig, B. W., Ames, F. C., Ross, M. I., Dejesus, Y., & Kuerer, H. M. (2006). Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Annals of Surgery*, *243*(1), 96–101. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193832.40178.0a>
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf; letzter Aufruf: 25.08.2021
8. Bastida, E., & Ordinas, A. (1988). Platelet contribution to the formation of metastatic foci: The role of cancer cell-induced platelet activation. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, *18*(1), 29–36. <https://doi.org/10.1159/000215780>
9. Blom, J. W., Vanderschoot, J. P. M., Oostindiër, M. J., Osanto, S., Van Der Meer, F. J. M., & Rosendaal, F. R. (2006). Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: Results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(3), 529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>
10. Blom, Jeanet W, Doggen, C. J. M., Osanto, S., & Rosendaal, F. R. (2005). Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *Jama*, *293*(6), 715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
11. Cameron, I. C., & Azmy, I. A. F. (2001). Thromboprophylaxis in patients undergoing surgery for breast cancer. *Breast*, *10*(6), 535–537. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0252>
12. Carmazzi, Y., Iorio, M., Armani, C., Cianchetti, S., Raggi, F., Neri, T., Cordazzo, C., Petrini, S., Vanacore, R., Bogazzi, F., Paggiaro, P., & Celi, A. (2012). The mechanisms of nadroparin-mediated inhibition of proliferation of two human lung cancer cell lines. *Cell Proliferation*, *45*(6), 545–556.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2012.00847.x>

13. Castaneda, S. A. (2017). *Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy*. 26, 3207.
14. Clahsen, P. C., Van De Velde, C. J. H., Julien, J. P., Floiras, J. L., & Mignolet, F. Y. (1994). Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: A European Organization for research and treatment of cancer breast cancer cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology*, 12(6), 1266–1271. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.6.1266>
15. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A., Arcelus, J. I., Bergqvist, D., Brecht, J. G., Greer, I. A., Heit, J. A., Hutchinson, J. L., Kakkar, A. K., Mottier, D., Oger, E., Samama, M. M., & Spannagl, M. (2007). Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, 98(4), 756–764. <https://doi.org/10.1160/TH07-03-0212>
16. De Cicco, M. (2004). The prothrombotic state in cancer: Pathogenic mechanisms. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 187–196). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.10.003>
17. Falanga, A., & Rickles, F. R. (1999). Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 25, Issue 2, pp. 173–182). Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994919>
18. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
19. Folkman, J., Weisz, P. B., Joullié, M. M., Li, W. W., & Ewing, W. R. (1989). Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science*, 243(4897), 1490–1493. <https://doi.org/10.1126/science.2467380>
20. Fowkes, F. J. I., Price, J. F., & Fowkes, F. G. R. (2003). Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 25(1), 1–5. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1778>
21. Gardlund, B. (1996). Low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Journal of the American Osteopathic Association*, 96(6), 335. <https://doi.org/10.7556/jaoa.1996.96.6.335b>
22. Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., & Salehiniya, H. (2016). Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(S3), 43–46. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.S3.43>
23. Gibbs, H., Fletcher, J., Blombery, P., Collins, R., & Wheatley, D. (2011). Venous thromboembolism prophylaxis guideline implementation is improved by nurse directed feedback and audit. *Thrombosis Journal*, 9(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-9-7>
24. Glynn, R. J., Ridker, P. M., Goldhaber, S. Z., & Buring, J. E. (2007). Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(8), 525–533. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00004>
25. Goldhaber, S. Z., & Morrison, R. B. (2002). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Circulation*, 106(12), 1436–1438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000031167.64088.F6>
26. Gordon, S. G., Franks, J. J., & Lewis, B. (1975). Cancer procoagulant A: A factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thrombosis Research*, 6(2), 127–137. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(75\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0049-3848(75)90018-3)
27. Gray, E., Mulloy, B., & Barrowcliffe, T. W. (2008). Heparin and low-molecular-weight heparin.

Thrombosis and Haemostasis, 99(5), 807–818. <https://doi.org/10.1160/TH08-01-0032>

28. Haas, S. K., Freund, M., Heigener, D., Heilmann, L., Kemkes-Matthes, B., Tempelhoff, G. F. Von, Melzer, N., & Kakkar, A. K. (2012). Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18(2), 159–165. <https://doi.org/10.1177/1076029611433769>
29. Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
30. Honn, K. V., Steinert, B. W., Moin, K., Onoda, J. M., Taylor, J. D., & Sloane, B. F. (1987). The role of platelet cyclooxygenase and lipoxygenase pathways in tumor cell induced platelet aggregation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 145(1), 384–389. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(87\)91333-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(87)91333-7)
31. Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Bertz, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., & Wolf, U. (2010). *Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.25646/3152>
32. Jonczyk, M. M., Jean, J., Graham, R., & Chatterjee, A. (2019). Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 173, Issue 2, pp. 267–274). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5018-1>
33. Jørgensen, L. N., Wille-Jørgensen, P., & Hauch, O. (1993). Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. In *British Journal of Surgery* (Vol. 80, Issue 6, pp. 689–704). <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800607>
34. Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., & Luttmann, S. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015 / 2016* (12th ed., Issue 12, p. 160). Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. <https://doi.org/10.25646/5977.2>
35. Kahale, L. A., Tsolakian, I. G., Hakoum, M. B., Matar, C. F., Barba, M., Yosuico, V. E. D., Terrenato, I., Sperati, F., Schünemann, H., & Akl, E. A. (2018). Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006468.pub6>
36. Kakkar, A. K., DeRuvo, N., Chinswangwatanakul, V., Tebbutt, S., & Williamson, R. C. N. (1995). Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *The Lancet*, 346(8981), 1004–1005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91690-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91690-3)
37. Karpatkin, S., & Pearlstein, E. (1981). Role of platelets in tumor cell metastases. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 95, Issue 5, pp. 636–641). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-5-636>
38. Kesieme, & Kesieme. (2011). Deep vein thrombosis: a clinical review. *Journal of Blood Medicine*, 2, 59. <https://doi.org/10.2147/jbm.s19009>
39. Khan, U. T., Walker, A. J., Baig, S., Card, T. R., Kirwan, C. C., & Grainge, M. J. (2017). Venous thromboembolism and mortality in breast cancer: Cohort study with systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 17(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3719-1>
40. Lavau-Denes, S., Lacroix, P., Maubon, A., Preux, P. M., Genet, D., Vénat-Bouvet, L., Labourey, J. L., Martin, J., Slaouti, P., & Tubiana-Mathieu, N. (2013). Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: A randomized, controlled, phase III study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 72(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2169-y>
41. Lee, A. Y. Y. (2003). Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation*, 107(90231), 17I–21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>

42. Lee, E., Kim, Y. S., Bae, S. M., Kim, S. K., Jin, S., Chung, S. W., Lee, M., Moon, H. T., Jeon, O. C., Park, R. W., Kim, I. S., Byun, Y., & Kim, S. Y. (2009). Polyproline-type helical-structured low-molecular weight heparin (LMWH)-taurocholate conjugate as a new angiogenesis inhibitor. *International Journal of Cancer*, *124*(12), 2755–2765. <https://doi.org/10.1002/ijc.24239>
43. Levine, M., Hirsh, J., Arnold, A., Gent, M., Levine, M., Arnold, A., Bramwell, V., Pritchard, K. I., Stewart, D., Warr, D., Goodwin, P., Samosh, M., & Falanga, A. (1994). Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *The Lancet*, *343*(8902), 886–889. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90008-6)
44. Moheimani, F., & Jackson, D. E. (2011). Venous Thromboembolism: Classification, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *ISRN Hematology*, *2011*, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2011/124610>
45. Mulloy, B., Hogwood, J., Gray, E., Lever, R., & Page, C. P. (2015). Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacological Reviews*, *68*(1), 76–141. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011247>
46. Næss, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., & Hammerstrøm, J. (2007). Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *5*(4), 692–699. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>
47. Nezi-Cahn, S., Sicking, I., Almstedt, K., Battista, M., Heimes, A. S., Krajnak, S., Steetskamp, J., Hasenburger, A., & Schmidt, M. (2019). Risk Factors for Chemotherapy-Associated Venous Thromboses in Gynaecological Oncology Patients. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, *79*(10), 1100–1109. <https://doi.org/10.1055/a-0834-6468>
48. Nordström, M., Lindblad, B., Bergqvist, D., & Kjellström, T. (1992). A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of Internal Medicine*, *232*(2), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00565.x>
49. Oger, E. (2000). Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western France. *Thrombosis and Haemostasis*, *83*(5), 657–660. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613887>
50. Oster, G., Tuden, R. L., & Colditz, G. A. (1987). Prevention of venous thromboembolism after general surgery: Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *The American Journal of Medicine*, *82*(5), 889–899. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90149-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90149-5)
51. Otten, H. M. M. B., Prins, M. H., Smorenburg, S. M., & Hutten, B. A. (2000). Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical patients: Cancer as a risk factor. *Haemostasis*, *30*(SUPPL. 2), 72–76. <https://doi.org/10.1159/000054167>
52. Palareti, G., Legnani, C., Lee, A., Manotti, C., Hirsh, J., D'Angelo, A., Pengo, V., Moia, M., & Coccheri, S. (2000). A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thrombosis and Haemostasis*, *84*(5), 805–810. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614120>
53. Patiar, S., Kirwan, C. C., McDowell, G., Bundred, N. J., McCollum, C. N., & Byrne, G. J. (2007). Prevention of venous thromboembolism in surgical patients with breast cancer. *British Journal of Surgery*, *94*(4), 412–420. <https://doi.org/10.1002/bjs.5782>
54. Phillippe, H. M. (2017). Overview of venous thromboembolism. *The American Journal of Managed Care*, *23*(20), S376–S382. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.FIGURE
55. Prandoni, P., Lensing, A. W. A., Piccioli, A., Bernardi, E., Simioni, P., Girolami, B., Marchiori, A., Sabbion, P., Prins, M. H., Noventa, F., & Girolami, A. (2002). Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, *100*(10), 3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
56. Rickles, F. R., & Falanga, A. (2001). Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thrombosis Research*, *102*(6). [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00285-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00285-7)

57. Rijken, D. C., & Lijnen, H. R. (2009). New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. In *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 7, Issue 1, pp. 4–13). J Thromb Haemost. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03220.x>
58. Semeraro, N., Montemurro, P., Conese, M., Giordano, D., Stella, M., Restaino, A., Cagnazzo, G., & Colucci, M. (1990). Procoagulant activity of mononuclear phagocytes from different anatomical sites in patients with gynecological malignancies. *International Journal of Cancer*, *45*(2), 251–254. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910450208>
59. Silverstein, M. D., Heit, J. A., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O’Fallon, W. M., & Melton, L. J. (1998). Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*, *158*(6), 585–593. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>
60. Sumanasekera, W. K. (2018). Low Molecular Weight Heparin as A Therapeutic Tool for Cancer; Special Emphasis on Breast Cancer. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, *11*(2). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.11.002064>
61. Sutherland, D. E., Weitz, I. C., & Liebman, H. A. (2003). Thromboembolic complications of cancer: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *American Journal of Hematology*, *72*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1002/ajh.10263>
62. Tan, L., Sun, Y., Zhu, L., Lei, X., Liang, D., Rao, N., Su, F., Chen, K., & Li, S. (2019). Risk factors of catheter-related thrombosis in early-stage breast cancer patients: A single-center retrospective study. *Cancer Management and Research*, *11*, 8379–8389. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S212375>
63. Trocchi, P., Kuss, O., Kääb-Sanyal, V., Heidinger, O., & Stang, A. (2019). Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *European Journal of Epidemiology*, *34*(12), 1143–1150. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00570-x>
64. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 321, Issue 3, pp. 288–300). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
65. Walker, A. J., West, J., Card, T. R., Crooks, C., Kirwan, C. C., & Grainge, M. J. (2016). When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? a cohort study using english health care data. *Blood*, *127*(7), 849–857. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-625582>
66. White, R. H., Zhou, H., Murin, S., & Harvey, D. (2005). Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thrombosis and Haemostasis*, *93*(2), 298–305. <https://doi.org/10.1160/TH04-08-0506>
67. Zhang, Y., Deng, Y., Luther, T., Müller, M., Ziegler, R., Waldherr, R., Stern, D. M., & Nawroth, P. P. (1994). Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *Journal of Clinical Investigation*, *94*(3), 1320–1327. <https://doi.org/10.1172/JCI117451>

Anlage

Patienteninformation



Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Patienteninformation

Retrospektive Analyse zur notwendigen Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation

Sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie dazu einladen, die medizinische Forschung am Universitätsklinikum des Saarlandes zu unterstützen, indem Sie einen kurzen Fragebogen ausfüllen und an uns zurück senden.

Sie sind oder waren an Brustkrebs erkrankt und wurden deshalb an der Brust operiert. Durch diese Studie soll herausgefunden werden, wie lange Patientinnen nach ihrer Brustkrebs-Operation eine medikamentöse Thrombose-Prophylaxe erhalten sollten, um das Auftreten von Thrombosen einerseits und Blutungen andererseits möglichst gering zu halten.

Die Studie wird am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin durchgeführt und von Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer geleitet. Es werden insgesamt ca. 300 Patientinnen teilnehmen.

Ihre Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf Ihre medizinische Behandlung, über die Sie bereits von Ihrem behandelnden Arzt aufgeklärt worden sind. Zusätzliche Besuche in der Klinik sind nicht erforderlich.

Im Rahmen der Studie sollen ausschließlich Daten Ihrer Routinebehandlung erfasst und ausgewertet werden. Wir möchten Daten von 2017 bis 2018 für unsere Studie verwenden. Dabei handelt es sich um folgende Daten: Informationen zu Ihrer Therapie, unter anderem zur erhaltenen Thrombose-Prophylaxe, mögliches Auftreten einer Thrombose oder Lungenembolie, mögliches Auftreten von Blutungen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Einwilligung mündlich oder schriftlich widerrufen.

Die Studie wurde der zuständigen Ethikkommission vorgelegt. Sie hat keine Einwände erhoben.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Da im Rahmen unserer Studie nur Daten erhoben werden, sind mit der Teilnahme keine medizinischen Risiken verbunden.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Sie werden durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen Nutzen für Ihre Gesundheit haben. Die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, dass für andere Patienten, die an Ihrer Erkrankung leiden, die Versorgung verbessert wird.

Informationen zum Datenschutz



Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Datenschutz

- Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Ihre freiwillige Einwilligung (Art. 6 Abs. 1 Buchst. c) DSGVO).
- Der Verantwortliche für die Datenverarbeitung ist:

Universitätsklinikum des Saarlandes

Anstalt des öffentlichen Rechts
Kirrberger Straße 100, D-66421 Homburg
Telefon: 0 68 41/16 - 0, E-Mail: info@uks.eu

Frau Svenja Günther - Datenschutzbeauftragte

Kirrberger Straße 100, D-66421 Homburg
Telefon: 0 68 41/16 23 43 0
E-Mail: datenschutz@uks.eu

Die Daten werden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Die Daten werden in pseudonymisierter Form an Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer bzw. von ihm beauftragte Stellen zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung und Verbesserung der medikamentösen Thromboseprophylaxe weitergeleitet. Zugriff auf die personenbezogenen Daten haben nur die zuständigen Personen im jeweiligen Studienzentrum.

Pseudonymisieren bedeutet, dass die personenbezogenen Daten wie der Name und das Geburtsdatum ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer konkreten Person zugeordnet werden können. Die personenbezogenen Daten werden durch einen Nummern- und/oder Buchstabencode ersetzt; die Angabe des Geburtsdatums wird auf das Geburtsjahr beschränkt. Im Studienzentrum ist eine Liste hinterlegt, auf der die Namen den Nummern- und/oder Buchstabencodes zugeordnet sind. Diese Liste wird im Studienzentrum gesondert aufbewahrt und unterliegt dort technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten Ihnen durch unbefugte Personen nicht zugeordnet werden können. Eine Entschlüsselung erfolgt nicht.

Die Daten werden nach Beendigung oder Abbruch der Studie aufbewahrt. Sie sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sie werden gelöscht, wenn sie nicht mehr benötigt werden.

Zuständige und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Initiators der Studie oder von ihm zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung beauftragter Unternehmen (Näheres dazu in der datenschutzrechtlichen Einwilligungserklärung) können, auch nachdem alle relevanten Daten bereits übermittelt wurden, Einsicht in die beim Studienzentrum vorhandenen Behandlungsunterlagen nehmen, um die Datenübertragung zu überprüfen. Durch Ihre Unterschrift entbinden Sie zu diesem Zweck Ihre Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht.

Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden?

Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Der Initiator der Studie versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden. Ihre Daten werden nicht weitergegeben.

Studie (Notwendige Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation)
Patienteninformation, Einwilligungserklärung, Fragebogen, Versions-Nr. 1, 16.05.2020



Kann ich meine Einwilligung widerrufen?

Sie können Ihre jeweilige Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig.

Sie können im Fall des Widerrufs auch die Löschung Ihrer Daten verlangen.

Welche weiteren Rechte habe ich bezogen auf den Datenschutz?

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten (einschließlich der kostenlosen Überlassung einer Kopie der Daten) zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie gegebenenfalls eine Übertragung der von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten und die Einschränkung ihrer Verarbeitung verlangen.

Bitte wenden Sie sich im Regelfall an das Studienzentrum, denn allein das Studienzentrum kann aufgrund des Pseudonymisierungsprozesses vollumfänglich auf Ihre Daten zugreifen bzw. entsprechende Auskünfte geben. Der Initiator der Studie kann vor diesem Hintergrund nur sehr begrenzt helfen.

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich auch an folgende Datenschutzbeauftragte wenden:

Frau Svenja Günther
Kirrberger Straße 100, D-66421 Homburg
Telefon: 0 68 41/16 23 43 0
E-Mail: datenschutz@uks.eu

Sie haben ein Beschwerderecht bei jeder Aufsichtsbehörde für den Datenschutz. Eine Liste der Aufsichtsbehörden in Deutschland finden Sie unter

https://www.bfdi.bund.de/DE/Infothek/Anschriften_Links/anschriften_links-node.html

Ansprechpartner für Fragen zur Studie

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Frau Anna Burger

- Doktorandin der Klinik für Frauenheilkunde -

s8aaburg@stud.uni-saarland.de

Einwilligungserklärung

Retrospektive Analyse zur notwendigen Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation

Name des Patienten in Druckbuchstaben:.....

- Ich bin im Rahmen dieses Schreibens über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich bei Fragen zu erkundigen und mich zu entscheiden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Ansprechpartner der Studie beantwortet.
- Ich weiß, dass ich meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich willige hiermit ein, dass von mir gemachte Angaben und Daten aus dem beiliegenden Fragebogen verarbeitet werden dürfen.

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

Name und Vorname in Druckschrift

Datum

Unterschrift

Fragebogen



Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Fragebogen

1. Hatten Sie <u>nach</u> Ihrer Brustkrebs-Operation eine Thrombose? (Unter einer Thrombose versteht man den Verschluss einer Vene durch ein Blutgerinnsel. Häufig tritt dies in den Beinen auf.)	Bitte ankreuzen! <input type="radio"/> ja, einmal <input type="radio"/> ja, mehrmals <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht bekannt
1.1. Falls Sie Frage 1 mit <u>ja</u> beantwortet haben: In welchem Zeitraum <u>nach Ihrer Entlassung aus der Klinik</u> ist die Thrombose aufgetreten?	Bitte Zeitangabe eintragen! nach ca. _____ Tagen / Wochen / Monaten
2. Hatten Sie <u>nach</u> Ihrer Brustkrebs-Operation eine Lungenembolie? (Bei einer Lungenembolie kommt es zum Verstopfen eines Blut zuführenden Gefäßes der Lunge durch einen Blutpfropf. Typisch dafür sind plötzliche Atemnot und Brustschmerzen.)	Bitte ankreuzen! <input type="radio"/> ja, einmal <input type="radio"/> ja, mehrmals <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht bekannt
2.1. Falls Sie Frage 2 mit <u>ja</u> beantwortet haben: In welchem Zeitraum <u>nach Ihrer Entlassung aus der Klinik</u> ist die Lungenembolie aufgetreten?	Bitte Zeitangabe eintragen! nach ca. _____ Tagen / Wochen / Monaten

Studie (Notwendige Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit primärer Mammakarzinom-Operation)
Patienteninformation, Einwilligungserklärung, Fragebogen, Versions-Nr. 1, 16.05.2020

<p>3. Rauchen Sie oder haben Sie in den letzten zehn Jahren geraucht?</p>	<p>Bitte ankreuzen!</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> keine Angabe</p>
<p>3.1. <u>Falls ja</u>, bitte geben Sie an</p> <p>- wie viele Packungen Sie pro Tag rauchen / geraucht haben.</p> <p>- seit wie vielen Jahren Sie rauchen / wie viele Jahre Sie geraucht haben.</p>	<p>Bitte ausfüllen!</p> <p>_____ Packungen pro Tag</p> <p>_____ Jahre</p>
<p>4. Haben Sie im Laufe Ihres Lebens die sogenannte „Antibabypille“ eingenommen?</p>	<p>Bitte ankreuzen!</p> <p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht bekannt</p>
<p>4.1. <u>Falls ja</u>, wie lange haben Sie die „Antibabypille“ eingenommen?</p>	<p>Bitte eintragen!</p> <p>_____ Monate / Jahre</p>
<p>4.2. <u>Falls ja</u>, wie lautet der Name des Präparats (der Antibabypille) ?</p> <p>_____</p>	

Anschreiben



Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Homburg, 16. Mai 2020

Sehr geehrte Patientin,

falls Sie die medizinische Forschung am Universitätsklinikum des Saarlandes mit Ihrer freiwilligen Mitarbeit unterstützen möchten, senden Sie dazu bitte den **Fragebogen** und die **Einwilligungserklärung** in ausgefüllter Form an das Universitätsklinikum des Saarlandes zurück:

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Leitung: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Kirrberger Straße, Gebäude 9

D-66421 Homburg

z.Hd. Frau Backes / Chefsekretariat

Für Ihre Bemühungen möchte ich mich bereits im Voraus bei Ihnen bedanken. Ihre Teilnahme an beschriebener Studie ist für mich im Rahmen meiner Doktorarbeit überaus hilfreich und liefert Ergebnisse, mit denen die Therapie zukünftiger Patientinnen möglicherweise optimiert werden kann.

Mit freundlichen Grüßen

Anna Burger

- Doktorandin der Klinik für Frauenheilkunde -

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Zunächst möchte ich hier meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Solomayer nennen, der mich bei der Themenauswahl und während des gesamten Arbeitsprozesses unterstützt hat und mir im Rahmen konstruktiver Gespräche immer weiterhelfen konnte.

Dank gilt außerdem dem gesamten Team der Klinik für Frauenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes, besonders den in der Ambulanz tätigen Krankenschwestern und ÄrztInnen, die bei organisatorischen Problemen rund um die Datenrecherche immer ein offenes Ohr hatten und mir schnell und unkompliziert weiterhelfen konnten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Wagenpfeil, die mich sehr gut zu statistischen Fragen und zur Präsentation der gewonnenen Daten beraten hat.

Schlussendlich gilt mein Dank meiner Familie, meinen Eltern und Großeltern, für ihre Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.