

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hämodynamische Veränderungen nach Total- und Teilparazentese
von malignem Aszites beim Ovarialkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mona Susanne Paßler

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Mona Passler, Maximilian Krafft, Eliane Tabea Taube, Jalid Sehouli, Klaus Pietzner; Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites, Springer Verlag - Im Fokus Onkologie, 12/2017.

Die Publikation beinhaltet Daten zu dem Pathomechanismus und den verschiedenen Therapiestrategien des malignen Aszites sowie namentlich den Abbildungen 2, 4 sowie 5, die in dieser Monographie erneut publiziert werden.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| Vorwort | II |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| Kurzfassung auf Deutsch | VIII |
| Abstract in English | X |
| | |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Definition und Pathophysiologie des malignen und benignen Aszites | 1 |
| 1.2 Erscheinungsbilder des malignen Aszites | 4 |
| 1.3 Rolle des malignen Aszites beim Ovarialkarzinom | 6 |
| 1.4 Diagnostik | 6 |
| 1.5 Therapie | 8 |
| 1.6 Teil- und Vollparazentese | 10 |
| 1.7 Fragestellung | 10 |
| | |
| 2 Methodik | 12 |
| 2.1 Einschlusskriterien | 12 |
| 2.2 Ausschlusskriterien | 12 |
| 2.3 Studienablauf | 13 |
| 2.3.1 Studiendesign | 13 |
| 2.3.2 Visite 1 | 14 |
| 2.3.3 Prämonitoring | 14 |
| 2.3.4 Randomisierung | 15 |
| 2.3.5 Parazentese | 15 |
| 2.3.6 Postmonitoring | 17 |
| 2.3.7 Visite 2 | 18 |
| 2.3.8 Sechswöchige Verlaufserhebung | 18 |
| 2.4 Geräte und Materialien | 18 |
| 2.5 Datenverwaltung | 19 |
| 2.6 Statistische Auswertung | 20 |
| 2.7 Literaturrecherche | 21 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 22 |
| 3.1 | Überblick der auswertbaren Daten | 22 |
| 3.2 | Überblick der Patientenstammdaten..... | 23 |
| 3.3 | Erscheinungsbilder des malignen Aszites | 24 |
| 3.4 | Subjektive Symptomverbesserung | 24 |
| 3.5 | Intensives EsCCO Monitoring..... | 25 |
| 3.5.1 | Systolischer und diastolischer Blutdruckverlauf | 25 |
| 3.5.2 | Geschätztes Schlagvolumen und Herzzeitvolumen | 26 |
| 3.6 | Laborauswertung der Nierenretentionsparameter | 28 |
| 3.6.1 | Nierenretentionsparameter im Gruppenvergleich..... | 28 |
| 3.6.2 | Nierenretentionsparameter vor und nach Parazentese | 29 |
| 3.7 | Diurese innerhalb von 24h..... | 30 |
| 3.7.1 | 24h Diurese als klinisches Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion | 30 |
| 3.7.2 | Vorkommen von An- und Oligurie | 30 |
| 3.7.3 | Natrium- und Kaliumwerte aus Serum und Urin im Gruppenvergleich..... | 31 |
| 3.8 | Ablassvolumen innerhalb von 2 und 24h nach Parazentese | 32 |
| 3.9 | 24-h-Blutdruckmessung | 33 |
| 3.10 | Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes | 35 |
| 4 | Diskussion | 36 |
| 4.1 | Diskussion der Ergebnisse | 36 |
| 4.2 | Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraums | 39 |
| 4.3 | Finanzielle Aspekte..... | 40 |
| 4.4 | Limitationen | 40 |
| 4.5 | Zusammenfassung | 42 |
| | Literaturverzeichnis | 44 |
| | Eidesstattliche Versicherung | 48 |
| | Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen | 49 |
| | Lebenslauf | 50 |
| | Publikationsliste | 53 |
| | Danksagung | 54 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------------|---|----|
| Abbildung 1: | Pathomechanismus des malignen Aszites..... | 2 |
| Abbildung 2: | Chylöser Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom..... | 4 |
| Abbildung 3: | Blutiger Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom..... | 5 |
| Abbildung 4: | Seröser Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom..... | 5 |
| Abbildung 5: | Diagnostischer Algorithmus zur Unterscheidung zwischen benignem und malignem Aszites | 7 |
| Abbildung 6: | Darstellung des Studiendesigns der ATLANTIS-Studie | 14 |
| Abbildung 7: | Auswertbare Daten der ATLANTIS-Studie..... | 22 |
| Abbildung 8: | Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der zweistündigen Nachbeobachtungszeit | 25 |
| Abbildung 9: | Geschätztes Schlagvolumen und Herzzeitvolumen während der zweistündigen Nachbeobachtungszeit..... | 27 |
| Abbildung 10: | Mediane der Aszites-Ablassmenge innerhalb von zwei Stunden..... | 32 |
| Abbildung 11: | 24h-Überwachung des systolischen und diastolischen Blutdrucks | 34 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabelle 1: | Geräte und Materialien..... | 18 |
| Tabelle 2: | Überblick der wichtigsten Patientinnendaten | 23 |
| Tabelle 3 | Häufigkeit der verschiedenen Erscheinungsbilder des malignen Aszites..... | 24 |
| Tabelle 4 | Subjektive Verbesserung der Symptome | 24 |
| Tabelle 5 | Laborauswertung der Nierenretentionsparameter..... | 28 |
| Tabelle 6 | Vergleich der Nierenretentionsparameter zwischen Visite 1 (Baseline) und Visite 2 | 29 |
| Tabelle 7 | Gruppenvergleich der 24h-Diurese | 30 |
| Tabelle 8 | Vergleich der klinischen Parameter einer beeinträchtigten Nierenfunktion..... | 31 |
| Tabelle 9 | Vergleich der Retentionsparameter im Serum und Urin..... | 32 |
| Tabelle 10 | Vergleich des Aszites-Ablassvolumens in den ersten 2 und 24h nach Intervention..... | 33 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AG | Arbeitsgruppe |
| AP | Atlantis-Patientin |
| bzw. | beziehungsweise |
| CKD | Cockcroft-Gault-Formel |
| CRF | case report form |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| esCCO | estimated Continuous Cardiac Output |
| esSV | estimated Stroke Volume |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| h | Stunde |
| innerh. | innerhalb |
| IQR | inter-quartil-range |
| MMP | Matrixmetalloproteasen |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NCBI | National Center for Biotechnology Information |
| PRA | Plasma-Renin-Aktivität |
| PICD | paracentesis induced circulatory dysfunction |
| PWTT | pulse wave transit time |
| RR DIA | diastolischer Blutdruck |
| RR SYS | systolischer Blutdruck |
| SOP | standard operating procedure |
| V1 | Visite 1 |
| V2 | Visite 2 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| VPF | vascular permeability factor |

Kurzfassung auf Deutsch

Einführung

Maligner Aszites tritt häufig beim Ovarialkarzinom auf und erfordert für eine Symptomverbesserung Parazentese in regelmäßigen Abständen. Aufgrund fehlender Daten hängt die Entscheidung, ob eine Teil- oder Totalparazentese durchgeführt wird, von dem behandelnden Arzt und der Klinik ab. Eine Totalparazentese ermöglicht im Gegensatz zur Teilparazentese eine ambulante Versorgung. Durch eine ambulante Parazentese steigt die Lebensqualität der Patientinnen, gleichzeitig sinkt der finanzielle und organisatorische Aufwand der Klinik.

Ziel der ATLANTIS-Studie ist es, das vollständige Ablassen des Aszites (Totalparazentese) in Hinblick auf die Sicherheit in Bezug auf hämodynamische Entgleisung und Nierenversagen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu überprüfen und somit gegebenenfalls eine ambulante Behandlung zu ermöglichen.

Methoden

ATLANTIS ist eine randomisierte, prospektive, klinische Observationsstudie. 61 Patientinnen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Ovarialkarzinom wurden in zwei Gruppen randomisiert: Teil- und Vollparazentese-Gruppe. Vor, während und zwei Stunden nach der Parazentese wurde ein detailliertes hämodynamisches Monitoring inklusive nicht-invasiver Bestimmung des Schlagvolumens und Herzminutenvolumens durchgeführt, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Nach dem Monitoring erfolgte eine 24-h-Blutdruckmessung, um auch langfristige hämodynamische Veränderungen festzustellen. Vor und 24h nach der Parazentese erfolgten Urin- sowie Blutabnahmen, um ein Nierenversagen zu erkennen. Eine Kontaktaufnahme zur Nachverfolgung fand über sechs Wochen statt.

Ergebnisse

Zwischen der Teil- und Vollparazentese-Gruppe konnten in Bezug auf die klinisch relevanten Sicherheitsparameter der Hämodynamik und der Nierenfunktion keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ein hämodynamischer Schock, Anurie oder Nierenversagen wurde in keiner der beiden Gruppen peri- oder post-interventionell beobachtet. Es wurden keine Parazentese-bedingten Todesfälle beobachtet

und es konnte keine erhöhte Rate an Todesfällen in der Vollparazentese-Gruppe im Vergleich zur Teilparazentese-Gruppe in der Nachverfolgungs-Periode festgestellt werden.

Diskussion

Die ATLANTIS-Studie stellt unseres Wissens die größte und erstmalig randomisierte Studie zur Evaluation der Sicherheit der Drainage des malignen Aszites dar. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, bestehen naturgemäß Einschränkungen, in erster Linie die begrenzte Patientenzahl. Dennoch handelt es sich bei unserem Kollektiv unseres Wissens nach um das größte bisher untersuchte Kollektiv zu dieser Fragestellung. Insgesamt kann geschlossen werden, dass keine erhöhte Gefährdung durch die Vollparazentese nachweisbar ist. In Hinblick auf diese Ergebnisse wäre somit eventuell auch eine ambulante Vollparazentese möglich. Eine weitere Studie wäre wünschenswert zur Verifizierung unserer Ergebnisse, diese müsste jedoch multi-zentrisch angelegt werden, um entsprechende Fallzahlen zu ermöglichen.

Abstract in English

Background

Malignant ascites is a common phenomenon in ovarian cancer and requires for symptom palliation paracentesis in certain frequencies. As data is scarce, the decision to perform a total or limited paracentesis depends on the practitioner and clinic. A total paracentesis -contrary to a limited paracentesis- can be performed in an outpatient-setting. Through an outpatient paracentesis, the patients' quality of life improves, at the same time the financial and organizational expenditures of the clinic are lowered.

Goal of the ATLANTIS-study is to evaluate the total drainage of ascites (total paracentesis) concerning the safety with regard to hemodynamic derailment and kidney failure in patients with ovarian cancer and through that possibly enable them to receive an outpatient treatment.

Methods

ATLANTIS is a randomized, prospective, clinical observational study. 61 patients with histologically or cytologically confirmed epithelial ovarian cancer were randomized into two groups: limited and total paracentesis group. Before, during and for two hours after the paracentesis, a detailed monitoring including cardiac output and stroke volume was performed to ensure the patients' safety. After the monitoring, the blood pressure was measured for 24 hours to evaluate long-term hemodynamic changes. Before and 24 hours after the paracentesis, urine and blood samples were analyzed to detect a potential acute kidney failure. The follow-up period was conducted over the course of six weeks.

Results

No statistically significant differences between the total and limited paracentesis group could be detected regarding the clinically relevant safety parameters in hemodynamics and kidney function. No hemodynamic shock, anuria or kidney failure was observed in either of the two groups in the peri- or post-interventional setting. No paracentesis-related deaths were reported during follow-up and the number of deaths in the total paracentesis group was not elevated compared to the limited group.

Conclusion

To the best of our knowledge, the ATLANTIS study is the largest and for the first time randomized study to evaluate the safety of total drainage of malignant ascites. As it is a pilot study, there are naturally some restrictions, primarily the limited number of patients. Nevertheless, our collective represents, to the best of our knowledge, the largest study on the safety of total drainage of malignant ascites to date. All in all, one can conclude, that no elevated risk of total paracentesis can be detected. Therefore, in regard to our results, an outpatient total paracentesis could possibly be a treatment option. Further studies would be desirable to confirm our results, but a multi-center approach would be necessary in order to reach a higher number of cases.

1 Einleitung

1.1 Definition und Pathophysiologie des malignen und benignen Aszites

Die Pathogenese des malignen Aszites ist grundsätzlich anders als die des benignen und tritt als Konsequenz einer Krebserkrankung auf.(1,2)

Physiologischerweise wird kontinuierlich peritoneale Flüssigkeit produziert, um eine gute Verschieblichkeit von viszeralem und parietalem Peritoneum zu gewährleisten.(3) Die Befeuchtung der serösen Oberfläche geschieht in erster Linie durch Transsudation von Plasma durch Blutgefäße, was von dem hydrostatischen und onkotischen Druck abhängig ist.(3) Die seröse Flüssigkeit wird von dem lymphatischen System des Peritoneums reabsorbiert und gelangt über den rechten *ductus thoracicus* in die rechte *vena subclavia*.(3) Eine erhöhte intraperitoneale Ansammlung von Flüssigkeit entsteht folglich entweder durch eine erhöhte Produktion oder unzureichende Resorption der serösen Flüssigkeit.(3)

Der sogenannte benigne Aszites kann aufgrund verschiedener Grunderkrankungen entstehen. Hier basiert der Pathomechanismus auf einer Dysbalance von Flüssigkeitsaustritt und -resorption.(1) Beispielsweise die Leberzirrhose führt zu einem erhöhten intrahepatischen Druck bei Portalvenenhypertension und gleichzeitig aufgrund der verringerten Produktion von Proteinen zu einem erniedrigten kolloidosmotischen Druck.(4) Dies wiederum führt zu einem Ungleichgewicht des physiologischen Systems: Aufgrund des erhöhten hydrostatischen bei gleichzeitig erniedrigten onkotischen Druck tritt mehr seröse Flüssigkeit in das Peritoneum als reabsorbiert werden kann.(4)

Die Pathophysiologie des malignen Aszites ist multifaktoriell und tritt immer im Rahmen einer malignen Erkrankung auf. Zu Beginn der Erforschung des malignen Aszites galt ein verminderter peritonealer Lymphabfluss als Hauptursache: Durch Mikrometastasen einer Peritonealkarzinose wurde eine mechanische Blockade des lymphatischen Abflusses der intraperitonealen Flüssigkeit angenommen - mit konsekutiver Akkumulation im Intraperitonealraum.(1–3)

Diese pathophysiologische Erklärung gilt seit der Erforschung des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) nicht mehr als Hauptmechanismus.(1,5,6) Der Wachstumsfaktor

VEGF wird von den Tumorzellen der Peritonealkarzinose kontinuierlich bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung sezerniert und beeinflusst die Pathogenese des malignen Aszites durch folgende Mechanismen:

VEGF führt zu einer pathologischen Erhöhung der Gefäßpermeabilität durch Bindung an den *vascular permeability factor* (VPF).^(7–9) Es kommt zu dem Übertritt kolloidosmotisch aktiver Partikel gemeinsam mit Flüssigkeit aus dem Intravasal- in den Intraperitonealraum. Dieser Mechanismus wird als Hauptentstehungsursache für die Bildung des malignen Aszites angesehen.^(5,6)

Der Entstehungsmechanismus des malignen Aszites

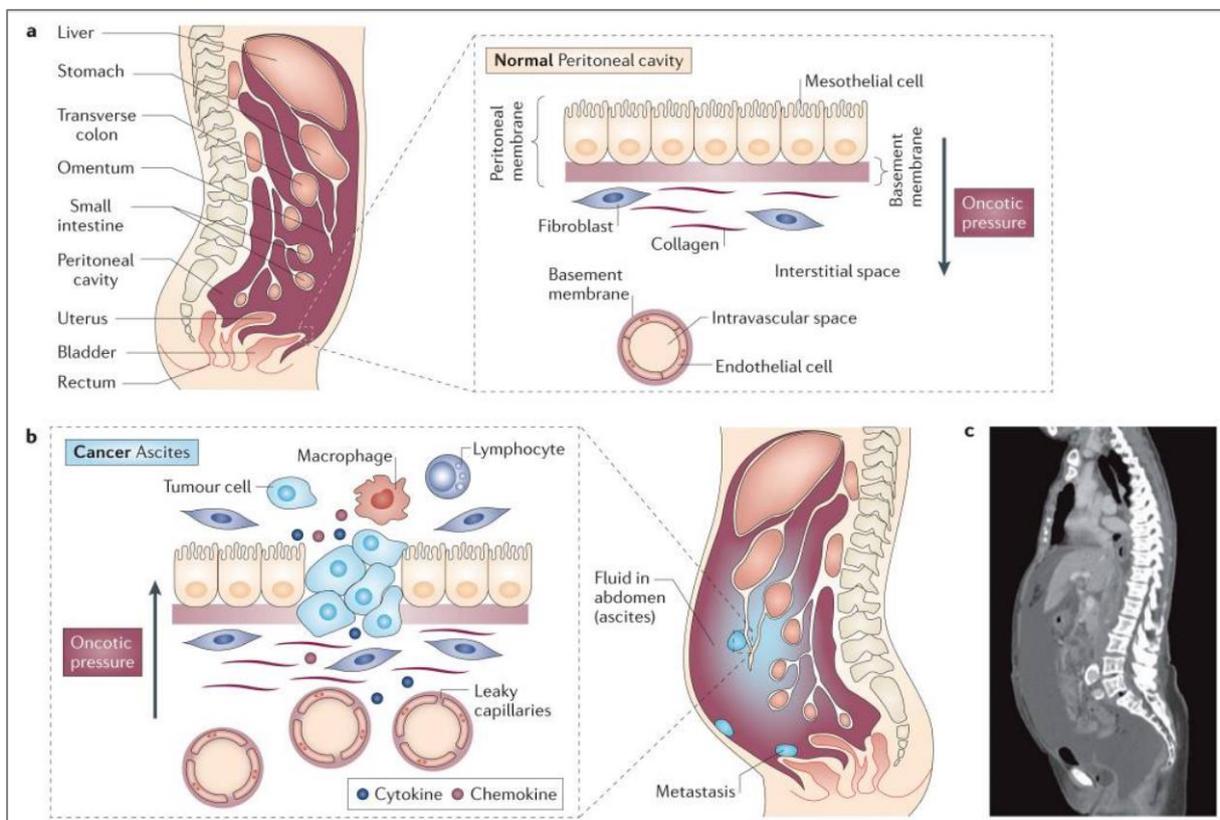


Abbildung 1: Pathomechanismus des malignen Aszites, entnommen aus: Kipps E, Tan DSP, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):273–82.

- Physiologischer Zustand mit einer Balance des onkotischen Drucks und normaler Permeabilität der Gefäßwand
- Pathophysiologie des malignen Aszites aufgrund von erhöhter Gefäßpermeabilität
- CT-Aufnahme einer Ovarialkarzinompatientin mit malignem Aszites und konsekutiver Kompression der intraperitonealen Organe

Zusätzlich bedingt VEGF als Wachstumsfaktor die Neoangiogenese, was zu einem massiven, unkontrolliertem Gefäßwachstum des parietalen Peritoneums führt, um die Versorgung des schnell wachsenden Tumors sicherzustellen.(6)

Aufgrund der tragenden Rolle des VEGF bei der Bildung des malignen Aszites einerseits und der Progression der malignen Erkrankung andererseits, wurden spezielle Antikörper wie beispielsweise *Bevacizumab* entwickelt, die zielgerichtet mit VEGF interagieren.(10–12) So sollen mithilfe nur eines Medikaments die verschiedenen von VEGF ausgehenden Wirkmechanismen zur Bildung des malignen Aszites unterbunden werden: Einerseits die Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors, andererseits die erhöhte Gefäßpermeabilität, die zu übermäßigem Austritt von Flüssigkeit in den intraperitonealen Raum führt.

Positive Resultate konnten bereits 1997 in präklinischen und mittlerweile auch klinischen Untersuchungen gezeigt werden:(11–14)

Im Jahr 2000 konnte am Mausmodell ein positiver Einfluss der VEGF-Inhibition beim Ovarialkarzinom bewiesen werden.(13)

Im Rahmen der Aurelia-Studie wurde eine Abnahme der Punktionsnotwendigkeit der Patientinnen mit malignem Aszites unter Behandlung mit *Bevacizumab* im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie-Gruppe nachgewiesen. Diese Phase-III-Studie untersuchte den Einsatz von *Bevacizumab* in einem Kollektiv mit Carboplatin-resistentem Ovarialkarzinom.(14) Von insgesamt 361 Patientinnen zeigte hier eine Subgruppe von 113 Patientinnen Aszites bei Studienanfang. In dieser Subgruppe benötigte nur eine Patientin unter *Bevacizumab*-Behandlung eine Aszitespunktion, während 9 Patientinnen in der reinen Chemotherapie auf Grund von symptomatischem Aszites eine Punktion benötigten.(14)

Für eine abschließende Bewertung des Overall Survivals unter *Bevacizumab* müssen noch weitere Studien folgen, jedoch konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowohl in der AURELIA-, als auch in der OCEANS-Studie nachgewiesen werden.(11,14,15)

Auch andere Pharmakotherapeutika, die den VEGF-Mechanismus unterbinden, wie *Aflibercept* führten zu einer weniger starken Bildung von malignem Aszites und konnten so die Gesamtanzahl der benötigten Parazentesen vermindern.(16)

Insgesamt hat die Erkenntnis, dass VEGF einer der Hauptmechanismen der Bildung von malignem Aszites ist, die Therapieansätze in den letzten Jahren geprägt und diverse hoffnungsvolle Präparate werden aktuell untersucht.

Als Nebenfaktor des Pathomechanismus des malignen Aszites werden die Matrixmetalloproteasen (MMP) angesehen.(1,6,17) Wenn aufgrund von Tumormetastasen ein erhöhter Portaldruck besteht, kann es zu der Produktion von MMP kommen. Ähnlich wie VEGF werden die MMP von entarteten Zellen produziert und erhöhen die vaskuläre Permeabilität. Dies bedingt eine intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung, die die Resorptionsfähigkeit des lymphatischen Systems übersteigt.

1.2 Erscheinungsbilder des malignen Aszites

Bereits die makroskopische Einschätzung lässt Vermutungen zu der Genese des Aszites zu. Aszites kann in verschiedenen Farben auftreten, die im Folgenden kurz vorgestellt werden.



Abbildung 2: Chylöser Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom, entnommen aus: Passler M, Krafft M, Taube ET, Sehouli J, Pietzner K. Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites. Im Fokus Onkol Springerverlag. 2017;20(12):32–9.

Chylöser Aszites erhält sein milchiges Erscheinungsbild durch die erhöhte Konzentration von Triglyceriden, definiert als Triglyceride von mehr als 200 mg/dl.(1,18,19) Die Akkumulation von Lymphflüssigkeit im abdominellen Raum entsteht bei Verletzungen der Lymphbahn beispielsweise bei aggressiven Interventionen oder invasiven Krebserkrankungen.(18)



Abbildung 3: Blutiger Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom, PD Dr. Klaus Pietzner, Klinik für Gynäkologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Hämorrhagischer Aszites kann aufgrund eines Traumas entstehen, jedoch auch auf eine maligne Grunderkrankung hindeuten oder im Rahmen einer Chemotherapie-Behandlung entstehen.(1)



Abbildung 4: Seröser Aszites einer Patientin mit Ovarialkarzinom, entnommen aus: Passler M, Krafft M, Taube ET, Sehouli J, Pietzner K. Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites. Im Fokus Onkol Springerverlag. 2017;20(12):32–9.

Häufig präsentiert sich Aszites als serös und erscheint -wie auf Abbildung 4 erkennbar- auffallend gelb in makroskopischer Ansicht.(1)

Obwohl der erste Eindruck bereits Vermutungen zulässt, ist eine zytologische Aufarbeitung des Aszites zur endgültigen Diagnosestellung obligat.(20)

1.3 Rolle des malignen Aszites beim Ovarialkarzinom

Nach Brustkrebs stellt Eierstockkrebs die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung dar.(21,22) Häufig wird Eierstockkrebs aufgrund der langen Symptombefreiheit erst in einem späten Stadium (FIGO III-IV) diagnostiziert, wobei die durch Aszites bedingten Symptome oftmals die zur Diagnose führenden Beschwerden darstellen. Neben dem späten Diagnosezeitpunkt begründet sich die besonders schlechte Prognose durch Chemotherapie-Resistenzen und die hohe Heterogenität der Erkrankung.(1)

In 37% aller Fälle wird maligner Aszites durch das Ovarialkarzinom hervorgerufen, somit ist das Ovarialkarzinom unter allen Entitäten die häufigste Ursache für malignen Aszites.(1,23–25) Insbesondere in Anbetracht der intensiven Behandlung und oft palliativen Situation ist die Lebensqualität der Patientinnen durch Symptome aufgrund der massiven Flüssigkeitsansammlung im Abdomen wie abdominelles Völlegefühl, periphere Ödeme, Schmerzen oder Luftnot stark vermindert.(1,2,23,26)

1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung von Aszites im Allgemeinen ist häufig unkompliziert:

Denn obwohl die Symptome des malignen Aszites wie Übelkeit, Bauchumfangzunahme oder Dyspnoe unspezifisch sind, bedarf es zur Abklärung in aller Regel nur eines transabdominalen Ultraschalles oder sogar nur einer Perkussion(1,27). Die Unterscheidung, ob es sich um benignen oder malignen Aszites handelt, kann jedoch durchaus eine Herausforderung darstellen. Eine diagnostische Punktion des Aszites mit zytologischer Untersuchung des Punktats gilt als Goldstandard.(1,28) Die Bestimmung von Tumormarkern ist hier nicht spezifisch genug, um die Diagnose des malignen Aszites zu ermöglichen, kann jedoch Hinweise auf den Primarius geben.(1,28,29)

Zusätzlich kann der Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) mit Hilfe dieser Formel bestimmt werden:(1,5)

$$[\text{Albuminkonzentration im Serum}] - [\text{Albuminkonzentration im Aszites}] = \text{SAAG}$$

Da bei malignem Aszites das Albumin im Aszites deutlich erhöht ist, sinkt der SAAG unter den physiologischen Wert von 1,1 g/dL.(5,30)

Bei weiterer Unklarheit kann VEGF im Aszitespunktat bestimmt werden, was aktuell jedoch noch nicht zu den klinischen Standards zählt.(1,31) Aufgrund der essentiellen Rolle des VEGF bei der Entstehung des malignen Aszites, liegt bei malignem Aszites ein deutlich erhöhter VEGF-Wert vor.(31) Die VEGF-Bestimmung stellt wegen ihrer hohen Spezifität und Sensitivität ein besonders hilfreiches Mittel zur oftmals noch schwierigen Diagnose des malignen Aszites dar und könnte in der Zukunft sogar als unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben dienen.(31)

Therapiealgorithmus des malignen Aszites

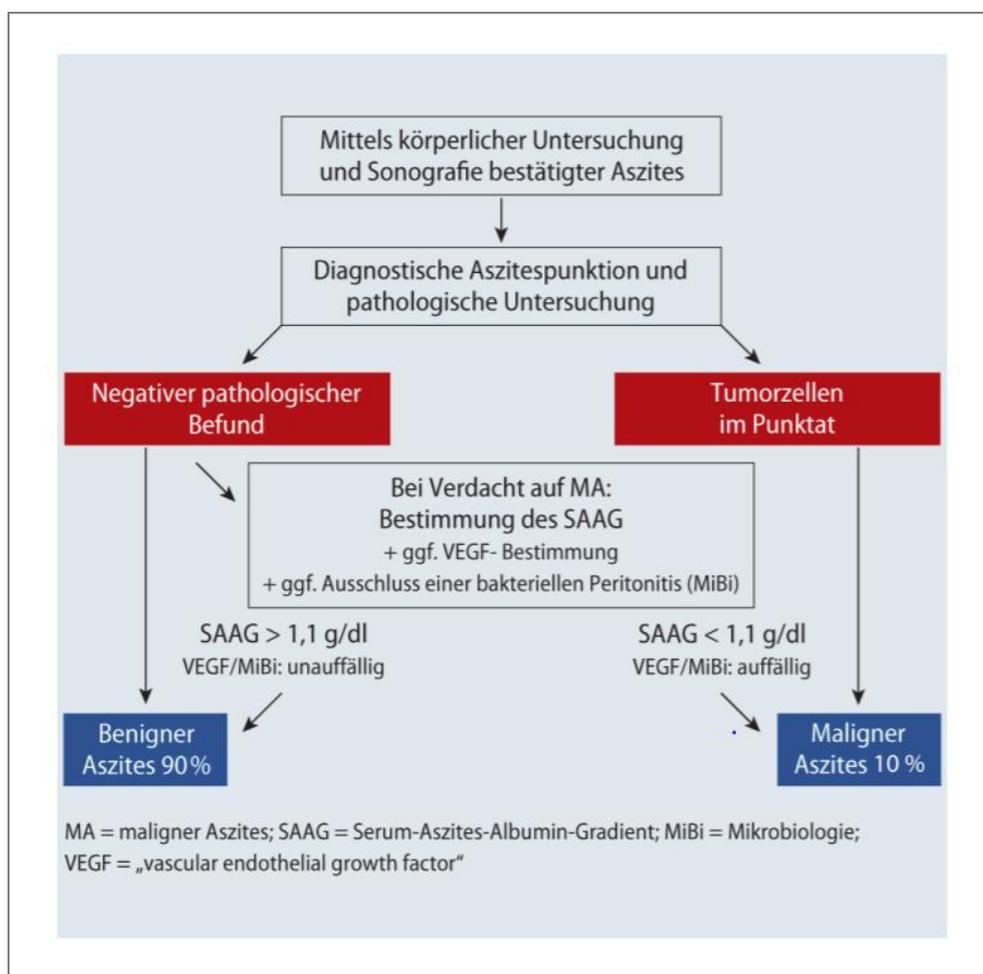


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus zur Unterscheidung zwischen benignem und malignem Aszites aus: Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites, Mona Passler, Maximilian Krafft, Eliane Tabea Taube, Jalid Sehoul, Klaus Pietzner; Springer Verlag, Im Fokus Onkologie, Ausgabe 12/2017

1.5 Therapie

Um die durch den Aszites bedingte Symptomatik zu lindern, müssen sich die Patientinnen symptomabhängig regelmäßig Behandlungen unterziehen. Die Parazentese ist eine kostengünstige und sichere Methode, um eine schnelle und effektive Entlastung sowie Symptombefreiheit zu gewährleisten.(1,26,32,33)

Bei der Parazentese des benignen Aszites kann es zu hämodynamischen Veränderungen beispielsweise der *Paracentesis-induced circulatory dysfunction* (PICD) kommen. PICD ist definiert als ein Plasma-Renin-Anstieg über 50% am 5. oder 6.Tag nach Punktion. (34–36)

In den meisten Fällen handelt es sich um einen milden Verlauf, der ein Schwächegefühl, Schwindel und in einigen Fällen Synkopen einschließt. Gefürchtet ist PICD jedoch trotzdem, da neben der Maximalform eines hämodynamischen Schocks auch Hyponatriämie oder renale Beeinträchtigungen resultieren können.(34,36) Um das Risiko des Auftretens eines PICD zu minimieren, wurden verschiedene Strategien, wie zum Beispiel die intravenösen Gabe von Albumin zur Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks diskutiert.(34,36) Eine Studie von Vila et al. erklärt die effektive Hypovolämie bei Patienten mit benignem Aszites mit einer - bei diesem Patientenkollektiv bereits vorbestehenden - erhöhten Vasodilatation der Arteriolen bei abnehmendem intraperitonealen Druck unter und nach Parazentese.(37) Analog zu dieser Hypothese wurde eine weitere Strategie diskutiert, um das Risiko von PICD, hämodynamischem Schock und prärenalem Nierenversagen zu minimieren: die Restriktion der Ablassmenge. Wenn nur eine Teilmenge des Aszites abgelassen wird, so ist der intraperitoneale Druckabfall begrenzt und dementsprechend auch die konsekutive, peritoneale Vasodilatation sowie der Blutdruckabfall. Somit kann dieser Theorie zufolge das PICD-Risiko durch eine geringere Aszites-Ablassmenge gesenkt werden.(38)

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Pathogenese des malignen und benignen Aszites grundsätzlich verschieden ist, und somit von den Daten zu der Therapie des benignen Aszites nicht ohne Weiteres Rückschlüsse auf die Sachlage bei Vorliegen von malignem Aszites gezogen werden können.(1,6)

Wie bereits beschrieben, existieren für die Therapie des malignen Aszites mehrere verschiedene Ansätze und Strategien, jedoch bisher keine allgemein-gültigen Leitlinien.(1,5,26) Dies lässt sich zum Teil damit begründen, dass diverse verschiedene

Fachrichtungen mit der Problematik des malignen Aszites in Berührung kommen - wie beispielsweise Onkologen, Chirurgen, Gastroenterologen oder Gynäkologen; es jedoch im jeweiligen Feld meist nur eine Nische darstellt.(1) Auf Grund dieser Zusammenhänge ist die Vorgehensweise rund um die Therapie des malignen Aszites sehr breit und heterogen. Große Unterschiede existieren hier zwischen verschiedenen Kliniken und Disziplinen.(1)

Aufgrund der bei malignem Aszites zusätzlich bestehenden erhöhten Permeabilität der Gefäßwand, könnte von einem sogar größeren Risiko für PICD als beim benignen Aszites ausgegangen werden. Die Unklarheit dieses Themengebiets wurde von der Arbeitsgruppe um Keen et al. verdeutlicht, welche sich zum Ziel gesetzt hatten, mit Hilfe eines systematischen Cochrane Reviews mehrere bisher ungeklärte Fragestellungen rund um die Therapie des malignen Aszites zu beantworten(39). Zu diesen Fragen gehörten unter anderem:

1. Wie lange soll die Drainage verweilen?
2. Soll das abgenommene Volumen intravenös ersetzt werden?
3. Soll die Drainage reguliert und nach einem bestimmten Ablassvolumen pausiert werden?
4. Welche Vitalparameter sollen überwacht werden?

Aufgrund fehlender Daten und relevanter Studien konnte der Cochrane Database Review keine einzige der vier Fragen beantworten.(39)

Auch ein 2019 veröffentlichter Cochrane Database Review mit der Fragestellung der optimalen Therapie des Aszites bei malignen gynäkologischen Erkrankungen konnte keine einzige relevante Studie identifizieren, die statistisch klare Daten liefert.(40)

Deshalb gibt es bisher – trotz des häufigen Vorkommens des malignen Aszites bei Ovarialkarzinom - keine evidenzbasierten Leitlinien für die Drainage. Dementsprechend basiert die Entscheidung, ob ein- oder zweizeitig (Total- oder Teilparazentese) drainiert wird, auf der individuellen Überzeugung des behandelnden Arztes und den standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP) der jeweiligen Klinik.(1,39)

1.6 Teil- und Vollparazentese

Momentan wird der maligne Aszites in vielen Kliniken – wie auch an der Charité Universitätsmedizin Berlin – aufgrund der unklaren Datenlage zweizeitig punktiert: Es erfolgt eine stationäre Aufnahme zur Aszites-Teil-Parazentese mit Abklemmen des Drainageschlauches nach dem Abfließen von 3L Aszites und Öffnen zur Drainage des restlichen Aszites am Folgetag.(1) Die stationäre Aufnahme geht naturgemäß mit diversen Nachteilen einher; so erhöht sich die Gefahr nosokomialer Infektionen und der finanzielle sowie administrative Aufwand für alle beteiligten Personen. Des Weiteren wird von den Eierstockkrebspatientinnen, die häufig bereits viel Zeit im Krankenhaus verbracht haben, eine ambulante Versorgung häufig bevorzugt.(41) Vorteile einer Vollparazentese sind außerdem ein Vermeiden von ungewolltem Aszites-Austritt aus der Wunde sowie von Verletzungen durch Hängenbleiben an dem Drainageschlauch bei Bewegungen.

1.7 Fragestellung

Ziel der ATLANTIS-Studie war es, weitere Informationen über die Sicherheit einer Totalparazentese im Vergleich zur Teilparazentese des malignen Aszites beim Ovarialkarzinom bezüglich hämodynamischer Dysregulation sowie Nierenschädigung zu erlangen. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie an 61 Patientinnen wurden interdisziplinär mit der anästhesiologischen und kardiologischen Klinik der Charité folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. intensives, hämodynamisches Monitoring nach der Parazentese über 24 Stunden hinweg mit einem während des Prämonitorings erhobenem, individuellen Vergleichswert
2. Untersuchungen des Serums und Aszites sowie insbesondere Überwachung der Nierenfunktion
3. Befragungen zu dem subjektiven Befinden der Patientinnen
4. mehrere telefonische Follow-up-Interviews über einen sechswöchigen Zeitraum

Wenn die Totalparazentese keine höhere Rate an Komplikationen aufweist als die Teilparazentese, könnte den Patientinnen eine ambulante Behandlung ermöglicht werden, die von der Mehrzahl der Patientinnen bevorzugt wird.(41) Gleichzeitig würde durch eine - idealerweise ambulant durchgeführte - Vollparazentese der organisatorische Aufwand des Krankenhauses und die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems deutlich verringert werden.

2 Methodik

2.1 Einschlusskriterien

In die ATLANTIS-Studie wurden Patientinnen ab 18 Jahre mit malignem, punktionsbedürftigem Aszites aufgrund eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen.

Eine sonographische Schätzung durch den behandelnden Prüfarzt von mehr als 3L Aszitesmenge musste vorliegen, da andernfalls die Einteilung in Teil- und Vollparazentese nicht sinnvoll gewesen wäre.

Zusätzlich zu diesen Kriterien wurde eine Patientenaufklärung bezüglich der Studie durch einen Prüfarzt durchgeführt. Daraufhin war eine schriftliche Einwilligung zur Parazentese und zur Bereitschaft der Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Daten im Rahmen der klinischen Studie notwendig.

2.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien umfassten mangelndes Sprachverständnis sowie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bei Krankenhausaufnahme, da sichergestellt werden musste, dass die Patientin der Aufklärung folgen und der Teilnahme an der Studie rechtskräftig zustimmen kann.

Um Interessenskonflikte auszuschließen, durfte die Patientin keine Mitarbeiterin der Charité sein, gleichzeitig an anderen prospektiven Studien teilnehmen oder sich aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung in Behandlung befinden.

Um die Sicherheit der Patientin sicherzustellen, wurde vor der Parazentese eine Blutungsneigung und eine Thrombozytopenie (definiert als $< 80/nl$) sowie ein laborchemischer Hinweis auf eine vorliegende akute Infektion und eine klinisch bedeutsame Ileus-Symptomatik ausgeschlossen.

Da insbesondere hämodynamische Veränderungen Gegenstand der ATLANTIS-Studie waren, durften bei Studienpatientinnen keine klinisch bedeutsamen Hypo- oder Hypertension (definiert als längerfristig außerhalb des Bereichs zwischen 90-140 mmHg systolisch und 70-90 mmHg diastolisch), chron. Herzinsuffizienz (definiert als $> NYHA II$) oder eine klinisch bedeutsame Niereninsuffizienz (definiert als Basis-Kreatinin $> 1,2 mg/dl$) vorliegen.

Lebermetastasen mussten vor Patienteneinschluss sonographisch ausgeschlossen werden, da es in diesem Fall zu einer zusätzlichen Bildung von benignem Aszites (ähnlich zum Pathomechanismus bei Leberzirrhose) kommen kann.

2.3 Studienablauf

2.3.1 Studiendesign

Die ATLANTIS-Studie wurde auf der gynäkologisch-onkologischen Station des Charité Virchow Klinikums (Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs) statt. Die Studie wurde vor Studienbeginn im August 2016 von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Titel: Evaluation der hämodynamischen Relevanz des Ablassvolumens nach Parazentese bei malignem Aszites – eine randomisierte Pilotstudie; Antragsnummer: EA1/224/16). Seit Mai 2017 war die Doktorandin eng in die Studie eingebunden. Primär erfolgten organisatorische Tätigkeiten wie Rekrutierung und Training von Studienärzten, Erstellung der speziell für die ATLANTIS-Studie entwickelten Frage- und Dokumentationsbögen sowie der Erlernung der technischen Handhabung der verschiedenen Geräte. Des Weiteren wurde die Studie in diesem Zeitraum international registriert (clinicaltrials.gov identifier: NCT04032600). Die Punktionen sowie der nachfolgende sechswöchige Beobachtungszeitraum fanden von September 2017 bis September 2019 statt.

Zu Beginn der Studie erfolgte die Aufklärung, daraufhin die erste Visite inklusive Urin- und Blutentnahme. Nach Visite 1 folgte das Monitoring vor der Aszitespunktion (Prämonitoring). Daraufhin wurde im Anschluss an die Punktion ein intensives zweistündiges Monitoring sowie eine 24-h-Blutdruckmessung durchgeführt. Mit Beendigung der 24-h-Blutdruckmessung fand die zweite Visite und Blutentnahme statt, gefolgt von einem sechswöchigen Beobachtungszeitraum. Auf die einzelnen Punkte wird nun genauer eingegangen.

ATLANTIS-Studiendesign

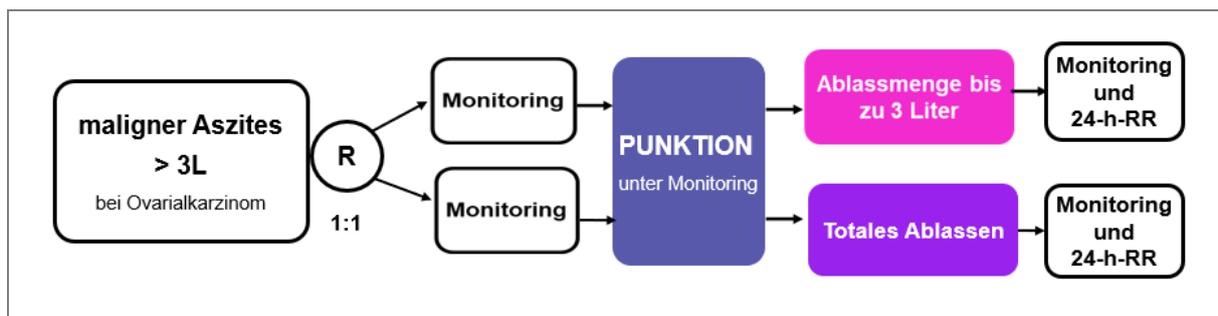


Abbildung 6: Darstellung des Studiendesigns der ATLANTIS-Studie

2.3.2 Visite 1

Sobald eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag, wurden die für die ATLANTIS-Studie erstellten Anamnese- und Fragebögen ausgefüllt. Diese enthielten beispielsweise Fragen zu aktuellen Beschwerden, vorherigen Punktionen sowie Vorerkrankungen. Im Anschluss erfolgte eine Urin- sowie Blutabnahme im Sitzen. Ausgewertet wurden die Natrium- und Kaliumwerte in Urin und Serum sowie Serumkreatinin- und Cystatin-C-Werte. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann über den Kreatininwert mit Hilfe der sogenannten Cockcroft-Gault-Formel (CKD) geschätzt werden, allerdings ist die Auswertung des Kreatinins bei muskellmassen-depletierten Patienten (und somit vielen der Ovarialkarzinompatientinnen) nicht immer aussagekräftig, daher wurde zusätzlich der Cystatin-C-Wert bestimmt.⁽⁴²⁾ Die Bestimmung des Cystatin-C ist weniger störanfällig, allerdings kostenaufwändiger.

Im Rahmen der Blutentnahme erfolgte die Anlage eines peripheren Venenkatheters oder die Vorbereitung eines eventuell bestehenden Portkatheters für die bei allen Studienpatientinnen vorgesehene intravenöse Volumensubstitution nach der Parazentese.

2.3.3 Prämonitoring

Vor jeder Punktion war ein 20-minütiges, nicht-invasives Prä-Parazentese-Monitoring notwendig, um einen individuellen Vergleichswert zu dem Monitoring nach der Parazentese zu haben.

Das *Estimated Continuous Cardiac Output* (EsCCO)-Gerät der Firma Nihon Kohen (Pulse-wave-transit-time Monitor BSM-7363 der Firma Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan) verwendete die kontinuierlich erhobenen Daten von EKG, Pulsoxymeter und

Blutdruckmessgerät, um das Herzzeitvolumen abzuschätzen. Die Berechnung erfolgte durch einen Algorithmus, der die Pulswellentransitzeit (PWTT) verwendete.(43–46)

Vor jedem Prämonitoring wurde das EsCCO-Gerät individuell für jede Patientin kalibriert. Um vergleichbare Daten zu haben, fand die Kalibrierung sowie Messung bei allen Patientinnen im Liegen mit leicht angehobenem Oberkörper statt. Es wurde eine zu dem Armumfang der Patientin passende Blutdruckmanschette sowie ein Pulsoxymeter an jeweils verschiedenen Armen angebracht. Anschließend wurde ein zu dem EsCCO-Gerät gehöriges Dreikanal-Elektrokardiogramm nach offiziellen Richtlinien angeschlossen.

2.3.4 Randomisierung

Kurz vor der Parazentese wurden die Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert. Dafür wurden vor Beginn der Studie 60 Briefumschläge vorbereitet, die jeweils einen Zettel enthielten, der entweder mit „Voll“ für Vollparazentese oder „Teil“ für Teilparazentese beschriftet war. Die Umschläge wurden durchmischt und in einer intransparenten Box aufbewahrt. Nach dem Prämonitoring wurde ein Zettel von der Doktorandin gezogen und die Patientin wurde der im Umschlag enthaltenen Gruppe zugeordnet. Zum Datenschutz wurden die Atlantis-Patientinnen mit „AP“ pseudonymisiert und fortlaufend nummeriert (AP001-AP061).

Eine Patientin (AP032) entschied sich nach dem Prämonitoring - jedoch vor der Randomisierung - gegen die Punktion. Dementsprechend wurden insgesamt 61 Patientinnen eingeschlossen, von denen jedoch nur 60 punktiert und randomisiert wurden.

2.3.5 Parazentese

Vor Beginn wurde die Patientin gebeten, Blase und Darm zu entleeren. Alle Parazentesen fanden in einem der Untersuchungszimmer der gynäkologisch-onkologischen Station des Charité Virchow Klinikums statt, die Patientin wurde mit leicht erhobenem Oberkörper auf dem Rücken ihres Patientenbettes gelagert.

Um die größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten, wurde unter ständiger Ultraschallführung punktiert. Zu Beginn wurde der maligne Aszites sonographisch dargestellt. Falls ein sogenannter gekammerter Aszites im Sinne eines abgegrenzten Reservoirs vorlag, musste dies erkannt und die Lagebeziehung zu anderen Organen dokumentiert

werden. Es erfolgte eine Hautmarkierung an der Stelle mit dem größten Aszites-Reservoir, da dort das Risiko umliegende Strukturen zu verletzen am geringsten ist.

Während der Punktion war stets eine weitere Person anwesend, um ein steriles und sicheres Arbeiten zu ermöglichen. Nach der Hautdesinfektion und dem Anziehen steriler Schutzkleidung erfolgte die sterile Abdeckung mit einem Lochtuch und die Applikation eines Lokalanästhetikums (2% Lidocain, 2-10ml). Zuerst wurde das Anästhetikum in die Haut injiziert und so eine kleine Hautquaddel erzeugt; im zweiten Schritt wurde die Muskelfaszie betäubt. Sobald die Muskelfaszie überwunden war, wurde mit derselben Nadel unter ständiger Aspiration in den Intraperitonealraum eingedrungen. Wenn Aszites aspiriert werden konnte, wurde anhand der Eindringtiefe der Punktionsnadel die Dicke der Bauchwand abgeschätzt.

Daraufhin erfolgte die Einlage des Drainagesystems. Es existieren verschiedene Kathetersysteme, die zur Aszitespunktion verwendet werden können. Das in der ATLANTIS-Studie verwendete *Safe-T-Centesis* System der Firma *ewimed* (Safe-T-Centesis, 8 F, BD, Heidelberg, Deutschland) ist mit einem Sicherheitssystem ausgestattet, das mit Hilfe einer Point-Lock-Nadelschutzvorrichtung das Perforationsrisiko minimieren soll. Durch ein besonders kleines Lumen soll der invasive Eingriff möglichst wenig Beschwerden für die Patientin verursachen. Des Weiteren bietet das System eine Farb-anzeige, die auf rot umschaltet, sobald die scharfe Kanüle nicht mehr von dem Obturator überdeckt wird und somit dem Punkteur eine mögliche Gefahr visualisiert. Zum Einführen des Systems wurde die bereits für die Applikation des Lokalanästhetikums verwendete Einstichstelle mit Hilfe eines Einmalskalpells minimal vergrößert. Es erfolgte die Einführung der Drainagenadel im Lot zu der Haut unter sonographischer Kontrolle. Nachdem mit der Spitze erfolgreich in den Intraperitonealraum eingedrungen wurde, erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsanzeige. Nach Bestätigung, dass das Sicherheits-Inlay aktiviert und damit die Nadel verdeckt war, wurde der Pigtail-Katheter in den Intraperitonealraum geschoben. Anschließend erfolgte die Annah des Drainagesystems.

Das Erscheinungsbild des Aszites (blutig, serös oder chylös) wurde dokumentiert und eine Probe der Aszites-Flüssigkeit wurde für weitere Untersuchungen asserviert.

2.3.6 Postmonitoring

Bei allen Patientinnen erfolgte ein kontinuierliches, zweistündiges Post-Parazentese-Monitoring mit elektronischer, anonymisierter Datenspeicherung unter ständiger Anwesenheit der Doktorandin. Hierfür wurde der bereits im Prämonitoring genutzte Monitor mit individueller Kalibrierung verwendet. Die Patientinnen erhielten direkt nach Punktion über den gesamten zweistündigen Verlauf des Postmonitorings einen Liter Volumensubstitution (NaCl 0,9% Kochsalzlösung von Fresenius SE & Co. KGaA, Else-Kröner-Str. 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Deutschland) über den bereits bei Visite 1 vorbereiteten zentralvenösen Katheter (Port) oder venösen Zugang.

Während des Postmonitorings floss kontinuierlich Aszites in einen Auffangbeutel ab, hierbei wurde die Menge des abgelassenen Aszites zusammen mit den hämodynamischen Messwerten alle vier Minuten dokumentiert. Die Auffangbeutel wurden regelmäßig gewechselt und die Patientin wurde während der zwei Stunden umgelagert, um das Abfließen der gesamten Aszitesmenge zu gewährleisten. Die Patientin wurde gebeten, sich zu melden, sobald eine Symptomverbesserung spürbar war. Der Zeitpunkt, sowie die zu diesem Moment bereits abgeflossene Flüssigkeitsmenge wurden ebenfalls dokumentiert. Im Falle der Teilparazentese wurde die Drainage nach Ablauf von 3L Aszites durch Verschluss des Dreiwegehahns am Safe-T-Syntheseset gestoppt. Ein Ablassen des restlichen Aszites erfolgte in diesem Fall erst wie in der klinischen Routine bei fraktioniertem Ablassen der Aszitesmenge am Folgetag. In wenigen Fällen wurde während des Postmonitorings die Hautnaht an der Punktionsstelle angepasst oder ein neuer venöser Zugang gelegt.

Um nicht nur kurzfristige, sondern auch langfristige hämodynamische Veränderungen zu dokumentieren, erhielten alle Patientinnen nach dem zweistündigen Monitoring eine Blutdruckmessung über 24 Stunden hinweg. Diese Messung erfolgte mit einem tragbaren Blutdruckgerät (*boso TM-2430 PC 2* der Firma Bosch und Sohn, Boso, Jungingen, Deutschland).

Als klinischer Parameter bezüglich eines möglicherweise drohenden Nierenversagens wurde zusätzlich die 24-h-Diurese bestimmt. Die Patientin und das Pflegepersonal wurden gebeten, über 24h hinweg die Urinmenge zu dokumentieren.

2.3.7 Visite 2

24 Stunden nach der Parazentese erfolgte Visite 2. Bei dieser Visite wurde eine weitere Urin- sowie Blutentnahme mit Bestimmung der bereits für Visite 1 aufgelisteten Parameter durchgeführt. Des Weiteren wurde die 24-h-Diurese der Patientin dokumentiert.

2.3.8 Sechswöchige Verlaufserhebung

Eine Verlaufserhebung über das Befinden und die subjektive Einschätzung der Patientin nach Punktion wurde wöchentlich telefonisch durchgeführt. Es wurde insbesondere dokumentiert, wie lange die Patientin ohne Punktion beschwerdefrei oder -arm blieb und zu welchem Zeitpunkt die nächste Aszitespunktion im Verlauf durchgeführt wurde. Diese Verlaufserhebungen endeten sechs Wochen nach Punktion oder sobald nach der ATLANTIS-Punktion eine erneute Parazentese durchgeführt werden musste.

2.4 Geräte und Materialien

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Geräte sowie Materialien mit jeweiliger Firma sowie Herkunftsland aufgeführt.

Tabelle 1: Geräte und Materialien

Die am häufigsten verwendeten Geräte und Materialien

| Geräte und Materialien | Firma, Herkunftsland |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Sonographiegerät | Philips, Deutschland |
| Sonographiegel | Roeser, Deutschland |
| Safe-T-Centesis – Set | Ewimed, Deutschland |
| Cystofix | Braun, Deutschland |
| Steriles Abdecktuch | Medline, OPS Essential, USA |
| Sterile Handschuhe Gammex Latex | Ansell, Australia |
| BD Eclipse Nadel | Becton, Dickinson and Company, USA |
| Safety Blood Collection Infusionsset | Greiner bio-one, Österreich |
| Lidocain 2% | Braun, Deutschland |
| Hautdesinfektionsmittel | Braun, Deutschland |

| Geräte und Materialien | Firma, Herkunftsland |
|--|------------------------------------|
| Händedesinfektionsmittel Sterilium classic pur | Hartmann, Deutschland |
| Einmalspritze BD Discardit | Becton, Dickinson and Company, USA |
| Einmalinjektionskanüle | Braun, Deutschland |
| intravenöser Katheter (Vasofix Safety) | Braun, Deutschland |
| Prolene 2-0 | Johnson and Johnson, UK |
| Einmal-Sicherheitsskalpell | Braun, Deutschland |
| Steriles Nähbesteck | Charité CFM GmbH, Deutschland |
| Sterile Tupfer (Pagasling) | Paul Hartmann, Deutschland |
| Mullkompressen | FIWA, Fink-Walter, Deutschland |
| steriler Wundverband | FIWA, Fink-Walter, Deutschland |
| Pflaster (Fixomull stretch) | Leukoplast, Deutschland |
| EsCCO | Nihon Kohden, Japan |
| EKG -Elektroden | Nihon Kohden, Japan |
| Sauerstoffsättigungsgerät | Nihon Kohden, Japan |
| Blutdruckmanschette EsCCO | Nihon Kohden, Japan |
| Aszites-Auffangbeutel (1500ml) | Dahlhausen, Deutschland |
| Urin-Auffangbeutel | Dahlhausen, Deutschland |
| 24-h-Blutdruck-Gerät | boso, Bosch und Sohn, Deutschland |

2.5 Datenverwaltung

Alle Patientinnendaten wurden anonymisiert und aus Datenschutzgründen nach chronologischer Reihenfolge der Parazentesen mit den Pseudonymen *AP001* – *AP061* nummeriert.

Die aufgezeichneten Werte des Monitorings sowie die Daten aus den Fragebögen (CRF) und Laborwerte wurden in eine Excel Datenbank (Microsoft Cooperation, Redmond, Washington, USA) eingepflegt.

Zusätzlich zu der elektronischen Speicherung wurden die erhobenen Patientinnendaten auch in ausgedruckter Form als CRF asserviert, dies schloss die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie zu dem invasiven Eingriff, die ATLANTIS-

Anamnesebögen sowie die hämodynamischen Daten inklusive des Postmonitorings und des 24-h-Urin ein.

Aufgrund von Veränderungen in der europäischen Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO) wurden 2018 die Frage- sowie Aufklärungsbögen den neuen Richtlinien angepasst.

2.6 Statistische Auswertung

Die Daten werden als arithmetisches Median [25% und 75% Perzentile] oder als Häufigkeit [als Prozent %] entsprechend der Skalierung der Daten und nach Prüfen der Normalverteilung angegeben.

Die Gruppen (Voll- vs. Teilparazentese) wurden miteinander mithilfe des zweiseitigen, exakten nicht-parametrischen Test nach Mann-Whitney für unabhängige Gruppen verwendet. Der exakte Mantel-Haenszel Test für geordnete kategoriale Variablen und der exakte Chi-Quadrat-Test für Kontingenzen wurden zum Vergleich von Häufigkeiten verwendet.

Innerhalb der Gruppen wurden die verschiedenen Zeitpunkte paarweise miteinander mit dem exakten Wilcoxon-Test verglichen. Für zeitlich veränderliche Parameter (beispielsweise das hämodynamische Monitoring oder die 24-h-RR-Messung) erfolgte eine multivariate, nicht-parametrische Analyse für longitudinale Datensätze. Die zeitlichen Verläufe wurden simultan analysiert, basierend auf einem bifaktoriellen System (two-factorial design). Es wurden die beiden Gruppen als erster, unabhängiger Faktor und die Änderung über den Zeitraum hinweg als abhängiger zweiter Faktor definiert.

Folgende Hypothesen wurden im Rahmen der nicht-parametrischen multivariaten Analyse (Globaltestung) überprüft:

1. **Gruppe:** Besteht ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Voll- vs. Teilparazentese über die Zeit hinweg)?
2. **Zeit:** Besteht in der Gesamtheit der Daten eine systematische Veränderung über den beobachteten Zeitraum hinweg?
3. **Zeit über Gruppe:** Besteht eine systematische Veränderung über einen Zeitraum hinweg jeweils in den separaten Gruppen (Voll- vs. Teilparazentese)?

Um spezifische Unterschiede in den beiden Gruppen zu bestimmten Zeitpunkten feststellen zu können, wurde der Mann-Whitney-Test (univariater post-hoc Vergleich) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein zweiseitiger p-Wert von kleiner als 0,05 definiert. Da es sich um eine explorative Auswertung handelt, wurde auf eine Adjustierung für multiple Testung verzichtet.

Es wurde das Programm **R** (R project for Statistical Computing, Version 3.0.1, R Core Team, Auckland, Neuseeland) auf Grund der Transparenz und Nachverfolgbarkeit sämtlicher Schritte bei der statistischen Auswertung in Form von Codes verwendet. Es handelt sich um eine Programmiersprache, die für die statistische Auswertung konzipiert wurde.(47–49)

R ist eine frei verfügbare Software (verwendete R-Paketete: nparLD, foreign, gplots, pROC, ROCR). Die Arbeitsgruppe ATLANTIS nahm im August 2018 an einer organisierten R-Schulung im Rahmen einer Kooperation der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums durch Dr. Tölch, *BIH* (Berlin Institute of Health, Anna-Louisa-Karsch-Straße 2, 10178 Berlin) teil. Zusätzlich wurden online Tutorials von *DataCamp* (New York, NY, USA) zum Erlernen des Programms verwendet.

2.7 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe von Pubmed durchgeführt. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um thematisch relevante Artikel zu dem Thema der Dissertation zu identifizieren.

3 Ergebnisse

3.1 Überblick der auswertbaren Daten

Flowchart der auswertbaren Patientendaten

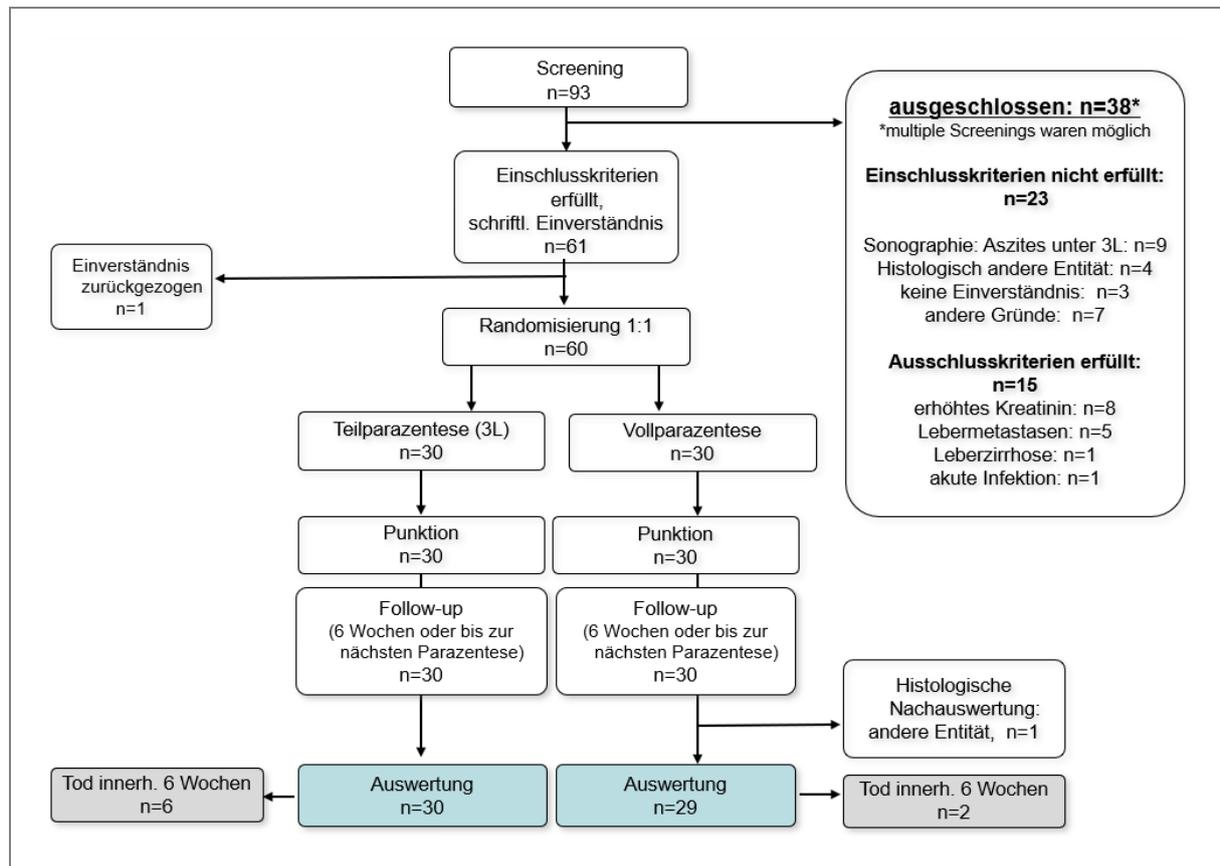


Abbildung 7: Auswertbare Daten der ATLANTIS-Studie, es wird aufgezeigt aus welchen Gründen Patientinnen von der Studie ausgeschlossen wurden und weshalb zwei Patientinnen nicht mit ausgewertet wurden

Insgesamt nahmen 93 Patientinnen an dem Screening teil und 61 Patientinnen wurden in die ATLANTIS-Studie eingeschlossen. Eine Patientin entschied sich nach unterschriebener Teilnahmeerklärung und Zuweisung einer numerisch zugeordneten Patienten-anonymisierung -allerdings vor Randomisierung - gegen eine Punktion. Eine andere Patientin wurde mit einer externen Zytologie eines Adenokarzinoms des Ovars in die Studie aufgenommen. Der Einschluss wurde mit dem Studienleiter Prof. Dr. Dr. Sehouli abgesprochen. Wider Erwarten wurde in der abschließenden Histologie nach zytoreduktiver Chirurgie ein von dem Appendix ausgehendes Adenokarzinom bei Kru-

kenbergmetastasen der Ovarien nachgewiesen. Daher wurde die Patientin in Rücksprache mit dem Studienleiter im Nachhinein von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

3.2 Überblick der Patientenstammdaten

An Tabelle 2 lässt sich erkennen, dass kein Anhalt für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht: Wichtige Faktoren wie das Patientenalter, der histologische Subtyp, das Stadium bei Erstdiagnose oder eine erfolgte Anti-VEGF-Therapie zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 2: Überblick der wichtigsten Patientinnendaten, ECOG (50) 0: keine bis minimale Symptome, 1: Selbstversorgung noch möglich, 2: Hilfestellung erforderlich, 3: Behindertenstatus, 4: schwerstkrank, 5: tot

Die wichtigsten Charakteristika der Studienpatientinnen im Überblick

| | | Vollparazentese – Gruppe Anzahl (29) | Teilparazentese – Gruppe Anzahl (30) | p-Wert |
|--|------------------------------------|--|--|---------------|
| Patientinnen- Alter (bei Punktion) | <i>im Median</i> | 60 (50,0-67,0) | 59 (54,0-65,8) | 0,79 |
| FIGO-Stadium (bei Erstdiag- nose) | <i>I</i> | 2 (6,9 %) | 1 (3,4 %) | 0,24 |
| | <i>II</i> | 2 (6,9 %) | 0 (0%) | |
| | <i>III</i> | 20 (68, %) | 24 (82,8 %) | |
| | <i>IV</i> | 5 (17,3 %) | 4 (13,8 %) | |
| | <i>keine Angabe</i> | 0 (0%) | 1 (3,4 %) | |
| Histologischer Subtyp | serös (<i>high grade</i>) | 23 (79,3 %) | 24 (82,8 %) | 0,65 |
| | <i>(low grade)</i> | 3 (10,3 %) | 1 (3,4%) | |
| | <i>(undefiniert)</i> | 1 (3,4 %) | 3 (10,4 %) | |
| | klarzellig | 1 (3,4 %) | 0 (0 %) | |
| | gemischt | 1 (3,4 %) | 1 (3,4 %) | |
| | <i>keine Angabe</i> | 0 (0 %) | 1 (3,4 %) | |
| ECOG-Index (bei Punktion) | <i>0</i> | 14 (48,3 %) | 10 (33,3 %) | 0,31 |
| | <i>1</i> | 10 (34,5 %) | 11 (36,7 %) | |
| | <i>2</i> | 1 (3,4 %) | 3 (10,4 %) | |
| | <i>3</i> | 4 (13,8 %) | 6 (20,0 %) | |
| | <i>4</i> | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| VEGF-Therapie (bereits erhalten) | | 18 (64,3 %) | 17 (56,7 %) | 0,60 |

3.3 Erscheinungsbilder des malignen Aszites

Bei Punktion wurde die Farbe des Aszites dokumentiert, es waren alle Erscheinungsbilder in beiden Gruppen vertreten, wobei seröser Aszites in beiden Gruppen am häufigsten auftrat (Vollparazentese-Gruppe: 62,1%, Teilparazentese-Gruppe: 85,7%).

Tabelle 3 Häufigkeit der verschiedenen Erscheinungsbilder des malignen Aszites

Mögliche Erscheinungsbilder des malignen Aszites

| Erscheinungsbild Aszites | Vollparazentese-Gruppe | Teilparazentese-Gruppe |
|--------------------------|------------------------|------------------------|
| serös | 18 (62,1%) | 26 (86,7%) |
| blutig | 9 (31,0%) | 3 (10,0%) |
| chylös | 2 (6,9%) | 1 (3,3%) |

3.4 Subjektive Symptomverbesserung

Alle Patientinnen wurden aufgefordert nach erfolgter Parazentese während laufender Drainage unter Anwesenheit der Doktorandin anzugeben, wann sie eine subjektive Verbesserung verspürten. Dies trat im Median bei der Vollparazentese-Gruppe nach 10 Minuten (Inter-Quartil-Range [IQR]: 4 – 16 Minuten) bei 1300 ml (IQR: 1000-1900 ml) ein und bei der Teilparazentese-Gruppe nach 12 Minuten (IQR: 8- 16 Minuten) bei 1700 ml (IQR: 775- 2200ml).

Tabelle 4 Subjektive Verbesserung der Symptome, Angaben in Median

Symptomverbesserung nach Aszitesdrainage

| | Vollparazentese-Gruppe | Teilparazentese-Gruppe |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|
| Zeit nach Punktion | 10 Min (IQR: 4-16 min) | 12 Min (IQR: 8-16 min) |
| Ablassmenge | 1300 ml (IQR: 1000-1900ml) | 1700ml (IQR: 775-2200 ml) |

3.5 Intensives EsCCO Monitoring

3.5.1 Systolischer und diastolischer Blutdruckverlauf

Innerhalb der ersten beiden Stunden nach Punktion lässt sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck erkennen (Abb.8, RR_SYS: $p=0,6377$, RR_DIA: $p=0,7867$). In der Gesamtheit der Daten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des systolischen Blutdruckverlaufs ($p=0,1199$), jedoch ist eine Absenkung in dem diastolischen Blutdruckverlauf unabhängig von der Gruppe zu erkennen ($p<0,0001$). Dieser Trend besteht in beiden Gruppen, ist jedoch nur in der Vollparazentesese-Gruppe statistisch signifikant ($p<0,0001$).

Nicht parametrische Analyse des Blutdruckverlaufs während des intensiven Postmonitorings

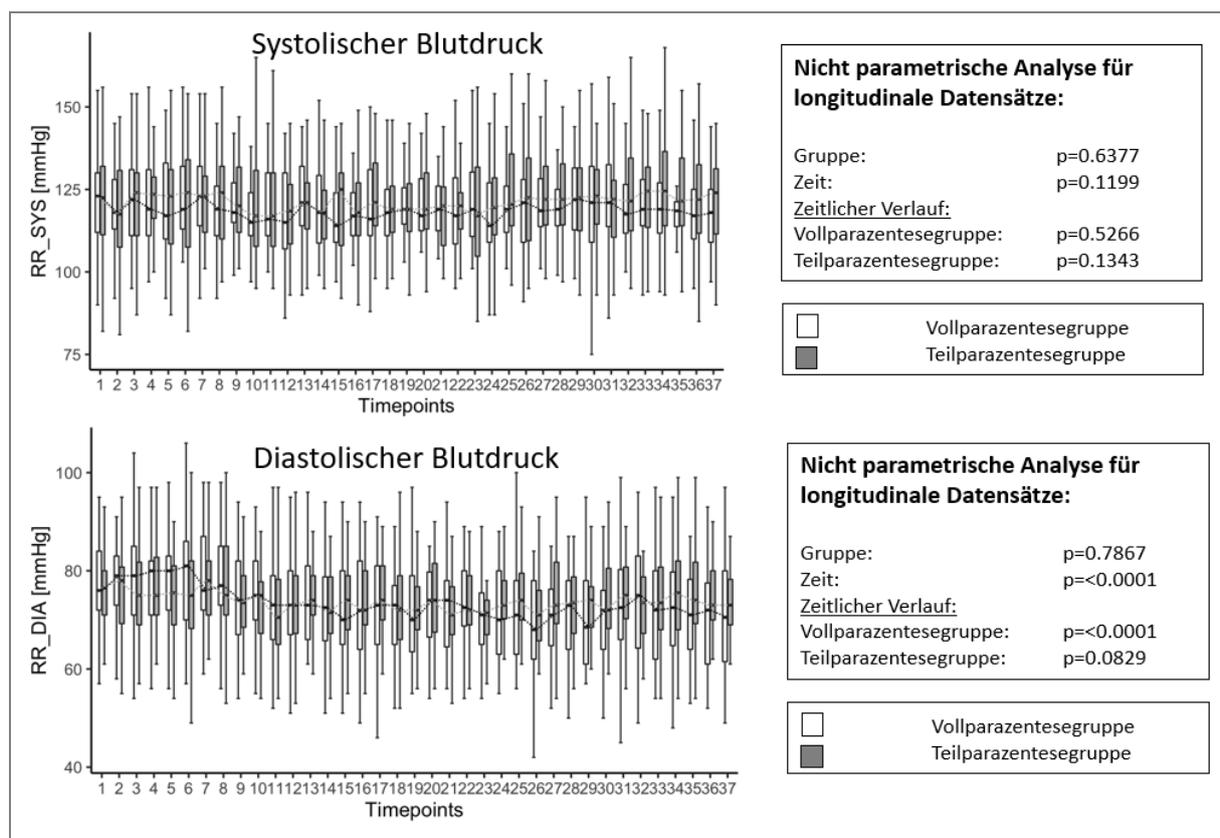


Abbildung 8: Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der zweistündigen Nachbeobachtungszeit, die Daten werden im Median (25%; 75%) als Quartile über Zeit ab dem Start der Intervention angegeben, die Messungen fanden alle vier Minuten statt, wobei vor Punktion ein 20-minütiges Prämonitoring durchgeführt wurde. Dies wird durch die Timepoints 0-6 dargestellt. Anschließend fand die Punktion statt. Die Timepoints 7-37 stellen die Messungen des Postmonitorings (120 Minuten) in vierminütigen Abständen dar.

3.5.2 Geschätztes Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

Das intensive hämodynamische Monitoring innerhalb der ersten beiden Stunden nach Punktion wurde interdisziplinär mit der anästhesiologischen Klinik der Charité (AG Feldheiser) durchgeführt und ausgewertet. Innerhalb des zweistündigen Postmonitorings wurden alle vier Minuten das nicht-invasiv geschätzte Schlagvolumen sowie das Herzzeitvolumen aufgezeichnet.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für das geschätzte Schlagvolumen und Herzzeitvolumen zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (Abb.9: Schlagvolumen: $p=0,8712$; Herzminutenvolumen: $p=0,9335$).

In der Gesamtheit der Daten besteht sowohl für das Schlagvolumen ($p=0,0138$), als auch für das Herzminutenvolumen ($p=0,0061$) unabhängig von der untersuchten Gruppe eine statistisch signifikante Veränderung im Sinne einer leichten Absenkung im zeitlichen Verlauf.

In der Analyse des zeitlichen Verlaufes der einzelnen Gruppen konnte in der Vollparazentese-Gruppe eine statistisch signifikante Veränderung des Herzminutenvolumens ($p=0,0052$), jedoch nicht des Schlagvolumens ($p=0,6745$) festgestellt werden. Bei der Auswertung der Daten der Teilparazentese-Gruppe bestand keine statistisch signifikante Veränderung des Herzminutenvolumens ($p=0,1766$), jedoch des Schlagvolumens ($p=0,0138$).

Nicht parametrische Analyse des Verlaufs des nichtinvasiv bestimmten Schlagvolumens sowie Herzzeitvolumens während des intensiven Postmonitorings

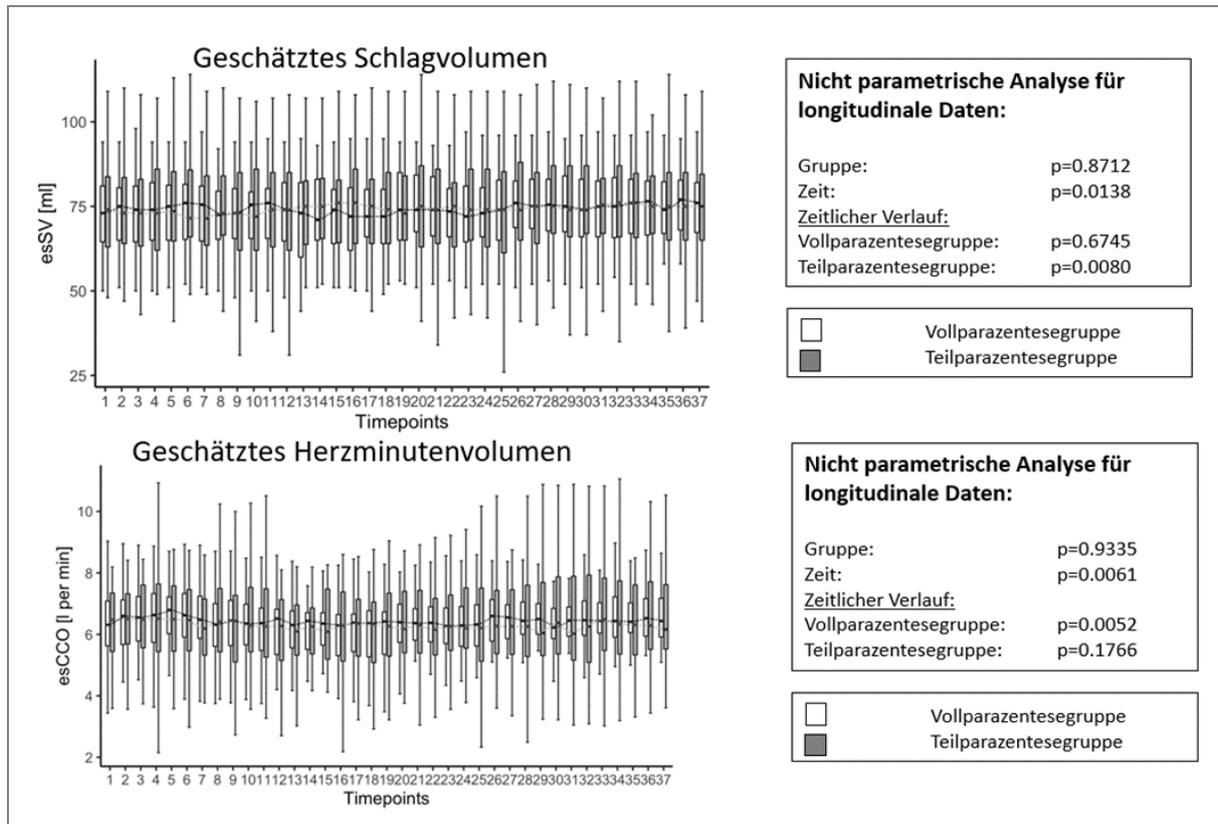


Abbildung 9: Geschätztes Schlagvolumen und Herzzeitvolumen während der zweistündigen Nachbeobachtungszeit, die Daten werden im Median (25%; 75%) als Quartile über Zeit ab dem Start der Intervention angegeben. Die Messungen fanden alle vier Minuten statt, wobei vor Punktion ein 20-minütiges Prämonitoring durchgeführt wurde. Dies wird durch die Timepoints 0-6 dargestellt. Anschließend fand die Punktion statt. Die Timepoints 7-37 stellen die Messungen des Postmonitorings (120 Minuten) in vierminütigen Abständen dar.

3.6 Laborauswertung der Nierenretentionsparameter

3.6.1 Nierenretentionsparameter im Gruppenvergleich

Tabelle 5 Laborauswertung der Nierenretentionsparameter, V1 (Visite 1) fand direkt vor der Aszitespunktion statt, V2 (Visite 2) fand 24h nach der Intervention statt

| | Visite | Gruppe Vollparazentese (29) | Gruppe Teilparazentese (30) | p-Wert |
|---|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Kreatinin in mg/dl | V1: | 0,7 (0,7 - 0,8) | 0,7 (0,6 - 0,9) | 0,81 |
| | V2: | 0,7 (0,6 - 0,8) | 0,7 (0,6 - 0,8) | 0,84 |
| Geschätzte GFR nach CKD EPI/1,73m ² in ml/min | V1: | 90,0 (74,0 - 90,0) | 87,5 (73,2 - 90,0) | 0,88 |
| | V2: | 90,0 (75,0 - 90,0) | 90,0 (87,0 - 90,0) | 0,84 |
| Cystatin C in mg/l | V1: | 1,2 (0,8 – 1,3) | 1,1 (0,9 – 1,2) | 0,37 |
| | V2: | 1,1 (0,9 – 1,4) | 1,0 (0,8 – 1,2) | 0,080 |
| Geschätzte GFR nach Cystatin C in ml/min | V1: | 61,0 (42,1 - 90,0) | 77,5 (61,9 - 90,0) | 0,092 |
| | V2: | 72,2 (48,1 - 90,0) | 87,6 (64,1 - 90,0) | 0,10 |

Die Laborwerte vor der Parazentese (Visite 1) wurden als Baseline definiert und zeigen in beiden Gruppen vergleichbare Werte bei den wichtigen Serumparametern: Das Kreatinin lag im Median bei 0,7 mg/dl (IQR: 0,7-0,8 mg/dl) in der Vollparazentese-Gruppe und ebenfalls bei 0,7 mg/dl (IQR: 0,6-0,9 mg/dl) in der Teilparazentese-Gruppe ($p=0,81$), entsprechend besteht bei der auf dem Kreatinin basierenden Schätzung der GFR ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,88$).

Auch die Cystatin-C-Werte im Serum zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit 1,2 mg/dl (IQR: 0,8-1,3 mg/dl) in der Vollparazentese-Gruppe und 1,1 mg/dl (IQR: 0,9-1,2 mg/dl) in der Teilparazentese-Gruppe ($p=0,37$). Auch bei der nach Cystatin-C geschätzten GFR bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,092$).

Bei Visite 2 (24h nach der Intervention) wurden die Kreatinin-Serumwerte erneut überprüft, es konnte im Median kein Unterschied beobachtet werden zwischen den beiden Gruppen (Kreatinin: 0,7 mg/dl (IQR: 0,6-0,8 mg/dl; GFR: 90,0 für beide Gruppen,

$p=0,84$). Auch das Cystatin-C-Niveau im Serum zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der zweiten Visite (1,1mg/l [IQR: 0,9-1,4 mg/l] bei Vollparazentese und 1,0 mg/l [IQR: 0,8-1,2 mg/l] bei Teilparazentese [$p=0,080$]). Auch bei der darauf basierender GFR besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,10$).

3.6.2 Nierenretentionsparameter vor und nach Parazentese

Tabelle 6 Vergleich der Nierenretentionsparameter zwischen Visite 1 (Baseline) und Visite 2 (24h nach Intervention)

| | Gruppe Vollparazentese Visite 1 vs. Visite 2 p-Wert | Gruppe Teilparazentese Visite 1 vs. Visite 2 p-Wert |
|--------------------------------|---|---|
| Kreatinin | 0,1869 | 0,0376 |
| Geschätzte GFR nach CKD | 0,4224 | 0,0238 |
| Cystatin C | 0,4387 | 0,0082 |
| Geschätzte GFR nach Cystatin C | 0,0382 | 0,0525 |

Bei einem longitudinalen Vergleich der Serumwerte von Kreatinin und Cystatin-C zwischen Visite 1 und Visite 2 wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Vollparazentese-Gruppe erkannt (Kreatinin: $p=0,1869$ und Cystatin-C: $p=0,4387$). Die Schätzung der GFR nach CKD zeigte keine signifikante Veränderung ($p=0,4224$), während auf der auf Cystatin-C basierenden Formel ein statistisch signifikanter Unterschied erkannt wurde ($p=0,0382$), der allerdings eine Verbesserung der GFR im Median darstellt.

Zwischen Visite 1 und 2 besteht in der Teilparazentese-Gruppe ein signifikanter Unterschied bei den Serumwerten für Kreatinin ($p=0,0376$), Cystatin-C ($p=0,0082$) sowie der geschätzten GFR (basierend auf Kreatinin, $p=0,0238$). Wie in Tabelle 5 erkennbar verbesserten sich die Nierenretentionsparameter im Median in der Teilparazentese-Gruppe nach Intervention.

3.7 Diurese innerhalb von 24h

3.7.1 24h Diurese als klinisches Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die 24-h-Diurese nach Parazentese des Aszites: Bei einem Median von 1065 ml (IQR: 662,5-1525 ml) in der Vollparazentese-Gruppe und 1500 ml (IQR: 875,0-1800,0 ml) in der Teilparazentese-Gruppe lag der p-Wert bei 0,21 und ist somit nicht statistisch signifikant.

Tabelle 7 Gruppenvergleich der 24h-Diurese, Angaben im Median

Gruppenvergleich der 24h-Diurese

| | Vollparazentese-Gruppe | Teilparazentese-Gruppe | p-Wert |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------|
| Diurese innerh. 24h | 1065,0 ml (IQR: 662,5 - 1525,0) | 1500,0 ml (IQR: 875,0 - 1800,0) | 0,21 |

3.7.2 Vorkommen von An- und Oligurie

Bezüglich der Sicherheit im Rahmen der Hämodynamik ist insbesondere eine Anurie (<100ml Harnproduktion/Tag) oder Oligurie (<500 ml Harnproduktion/Tag) als klinisches Zeichen eines Nierenversagens ein wichtiger Parameter. Eine Anurie wurde im Beobachtungszeitraum bei keiner Patientin der ATLANTIS-Studie beobachtet, während eine Oligurie in jeder Gruppe dreimal vorkam. Interessanterweise war die Oligurie in der Teilparazentese-Gruppe gravierender, was einen Kausalzusammenhang zwischen Vollparazentese und Nierenschädigung unwahrscheinlich macht.

Tabelle 8 Vergleich der klinischen Parameter einer beeinträchtigten Nierenfunktion**Gruppenvergleich der Patientinnen mit Oligurie**

| Vollparazentese | Teilparazentese (3L Ablassvolumen) |
|---|---|
| AP 028: 400ml (Ablassvolumen innerh. 2h: 4600ml) | AP 042: 450ml |
| AP 052: 400ml (Ablassvolumen innerh. 2h: 6000ml) | AP 047: 300ml |
| AP 061: 450ml (Ablassvolumen innerh. 2h: 9300ml) | AP 050: 200ml |
| Durchschnittlich: 416,67 ml Urin innerh. 24h | Durchschnittlich: 316,67 ml Urin innerh. 24h |

3.7.3 Natrium- und Kaliumwerte aus Serum und Urin im Gruppenvergleich

Die Serumwerte für Natrium und Kalium sind sehr konstant, es bestehen keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Es konnte jedoch eher ein gegenteiliger Trend bei der Natriumexkretion bemerkt werden. Der Natriumwert im Urin stieg in beiden Parazentese-Gruppen an: Vollparazentese-Gruppe: V1: 44,0 mmol/l (IQR: 22,2-87,0 mmol/l), V2: 64,5 mmol/l (IQR: 20,0-97,0 mmol/l); Teilparazentese-Gruppe: V1: 43,0 mmol/l (IQR: 22,0-89,0mmol/l), V2: 68,5 mmol/l (IQR: 22,5-88,0mmol/l). Dies ergibt insofern Sinn, als dass in beiden Gruppen auch der diastolische Blutdruck leicht sank, was eine erhöhte Retention von Natrium mit sich gebracht haben könnte. Bei einer Aktivierung des RAAS aufgrund von Hypotension würde eine Wasser- sowie Natriumretention erfolgen, um so durch Erhöhung des Blutvolumens den Blutdruck anzuheben.

Zwar war der Abfall des Kaliums im Urin in der Vollparazentese-Gruppe von im Median 62 mmol/l (IQR: 43,0-104,0 mmol/l) auf 35,5 (IQR:21,0-74,2) mmol/l statistisch signifikant ($p=0,0010$), allerdings ergibt sich daraus keine klinische Relevanz.

Tabelle 9 Vergleich der Retentionsparameter im Serum und Urin, Angaben im Median, V1=Visite 1, V2=Visite 2

Natrium- und Kaliumwerte aus Serum und Urin im Gruppenvergleich

| | Visite | Gruppe VOLL (29) | Gruppe TEIL (30) | p-Wert VOLL vs. TEIL | p-Wert Gruppe VOLL V1 vs. V2 | p-Wert Gruppe TEIL V1 vs. V2 |
|--------------------------|--------|------------------|------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| Serum-Natrium in mmol/l | V1: | 138,0 | 138,0 | 0,65 | 0,1230 | 0,9146 |
| | V2: | 139,0 | 138,0 | 0,86 | | |
| Serum -Kalium in mmol/l | V1: | 3,8 | 3,8 | 0,24 | 0,5349 | 0,6599 |
| | V2: | 3,9 | 3,8 | 0,55 | | |
| Urin - Natrium in mmol/l | V1: | 44,0 | 43,0 | 0,84 | 0,4612 | 0,5165 |
| | V2: | 64,5 | 68,5 | 0,92 | | |
| Urin - Kalium in mmol/l | V1: | 62,0 | 65,0 | 0,95 | 0,0010 | 0,1630 |
| | V2: | 35,5 | 51,5 | 0,25 | | |

3.8 Ablassvolumen innerhalb von 2 und 24h nach Parazentese

Aszites-Ablassmenge innerhalb von 2h

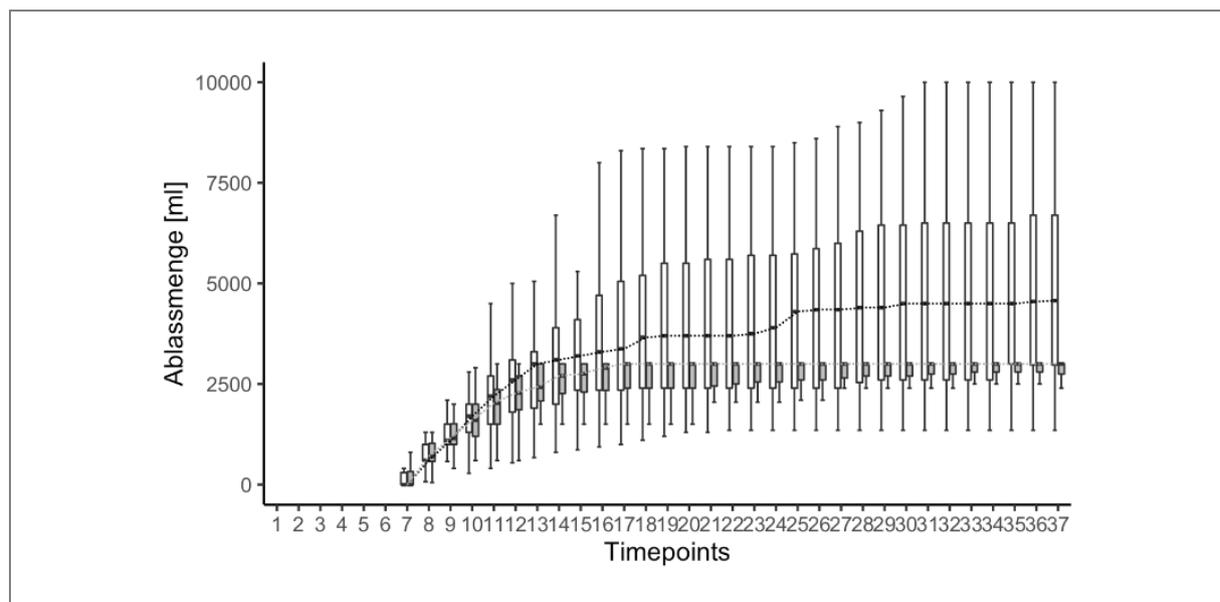


Abbildung 10: Mediane der Aszites-Ablassmenge innerhalb von zwei Stunden: Teilparazentese (dunkelgrau) und Vollparazentese (hellgrau) Auf Abbildung 10 ist ersichtlich, dass während des Prämonitorings (Timepoints 0-6) kein Aszites abgelassen wurde. Im Verlauf des zweistündigen Postmonitorings (Timepoints 7-37) wird der Gruppenunterschied bei der Aszites-Ablassmenge verdeutlicht.

Das Ablassvolumen innerhalb der ersten zwei Stunden nach Punktion lag im Median abhängig von der Gruppe bei 3000 ml (IQR: 3000-3000ml) bei der Teilparazentese-Gruppe (Verschluss des Dreiwegehahns nach 3L) und bei 4550 ml (IQR: 2600-6500ml) in der Vollparazentese-Gruppe. Zusammen mit dem Ablassvolumen am Folgetag (in der Teilparazentese-Gruppe wurde das Restvolumen am Folgetag abgelassen) wurden im Median bei der Teilparazentese-Gruppe 4600 ml (IQR: 3525-5625 ml) und in der Vollparazentese-Gruppe 6300 ml (IQR: 2700-8025ml) abgelassen.

Tabelle 10 Vergleich des Aszites-Ablassvolumens in den ersten 2 und 24h nach Intervention, Angaben im Median

Aszites-Ablassmenge innerhalb von 24h

| Ablasvolumen | Vollparazentese | Teilparazentese | p-Wert |
|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| innerh. 2h | 4550,0 ml (2600,0 - 6500,0ml) | 3000,0 ml (3000,0 - 3000,0 ml) | < 0,001 |
| innerh. 24h | 6300,0 ml (2700,0 - 8025,0ml) | 4600,0 ml (3525,0 - 5625,0ml) | 0,15 |

3.9 24-h-Blutdruckmessung

In Kooperation mit der kardiologischen Studienambulanz der Charité konnte zur weiteren Überwachung möglicher hämodynamischer Langzeitschwankungen im Anschluss an das intensive Monitoring eine 24-h-Blutdruckmessung im Rahmen der ATLANTIS-Studie angeboten werden. Die Messungen erfolgten alle 15 Minuten tagsüber, sowie alle 30 Minuten nachts.

Es konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen (Teil- und Vollparazentese) bezüglich systolischer ($p=0,7802$) oder diastolischer ($p=0,4159$) Blutdruckveränderungen festgestellt werden (Abb.11).

Im 24h-Profil besteht gruppenübergreifend eine statistisch signifikante Veränderung im Sinne einer Absenkung des systolischen Blutdrucks ($p=0,0135$). In der Analyse des zeitlichen Verlaufes der einzelnen Gruppen konnte in der Vollparazentese-Gruppe

keine statistisch signifikante Veränderung des systolischen Blutdrucks gefunden werden ($p=0,2392$), in der Teilparazentese-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung ($p=0,03344$) im Sinne einer Absenkung über 24h hinweg.

Bezüglich des Verlaufs des diastolischen Blutdrucks bestand weder gruppenübergreifend ($p=0,0604$), noch in der separaten Gruppeneauswertung (Vollparazentese-Gruppe: $p=0,1138$; Teilparazentese-Gruppe: $0,3012$) eine statistisch signifikante Veränderung.

Nicht parametrische Analyse des Blutdruckverlaufs über 24h nach Punktion

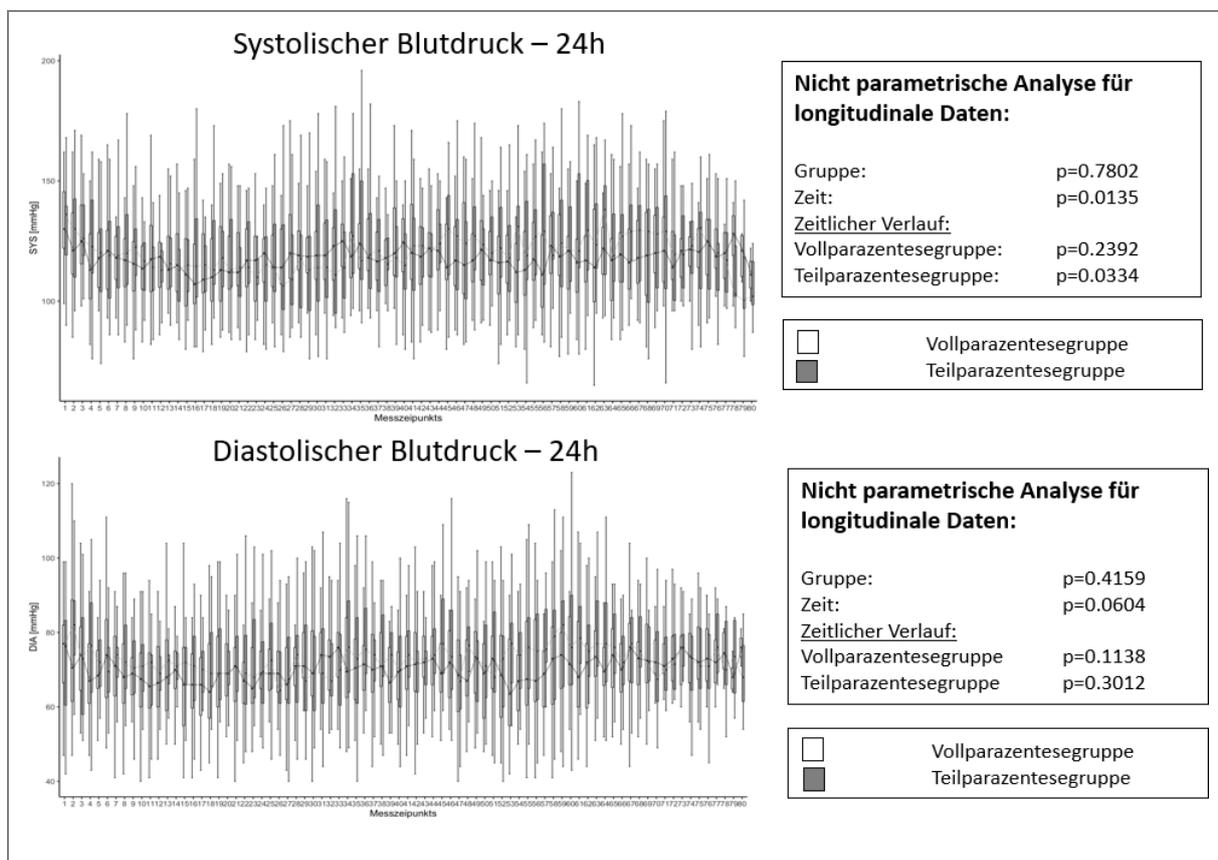


Abbildung 11: 24h-Überwachung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Vollparazentese-Gruppe wird in weiß, die Teilparazentese-Gruppe in grau dargestellt.

3.10 Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes

Insgesamt verstarben acht Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von sechs Wochen. Im laufenden Studienbetrieb wurde bei Erhalt der Information des Todes einer Patientin durch einen Studienarzt (in Rücksprache mit dem Studienleiter) eine Analyse der jeweiligen Todesursache durchgeführt sowie eine ausführliche, offizielle Erläuterung (File Note) für die Studiendokumentation verfasst. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Vollparazentese und Todesursache konnte bei keiner Patientin hergestellt werden. Sechs der verstorbenen Patientinnen waren in der Teilparazentese-Gruppe, zwei in die Vollparazentese-Gruppe.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Es herrscht Uneinigkeit bezüglich der sicheren maximalen Ablassmenge bei malignem Aszites. Einige Mediziner begrenzen die maximale Ablassmenge auf 3L, um mögliche Schäden zu minimieren. Dies beruht auf Studien wie der prospektiven Observationsstudie von Patil et al., die ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen bei großvolumigen Parazentesen bei Patienten mit zirrhotischem Aszites beschreiben. Für die Studie wurden 859 Parazentesen ausgewertet, allerdings wurde keine Randomisierung vorgenommen.(51)

Vila et al. beschrieben, dass hämodynamische Veränderungen nicht nur in der Akutphase, sondern darüber hinaus auch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten können.(37) Deshalb wurde im Rahmen von ATLANTIS zusätzlich zu dem intensiveren zweistündigen Parazentese-Monitoring eine Analyse des Blutdrucks über 24h hinweg vorgenommen. Es zeigten sich im longitudinalen Vergleich keine Veränderungen zwischen den beiden Gruppen.

Hauptziel der Studie war es, die Sicherheit bezüglich hämodynamischer Veränderungen bei malignem Aszites beim Ovarialkarzinom zu überprüfen. Zwar gibt es keine Studien, die hämodynamische Veränderungen bei malignem Aszites belegen, jedoch resultieren diese Befürchtungen aus dem beim benignen Aszites bekannten und gut erforschten Syndrom *Paracentesis induced circulatory dysfunction* (PICD). PICD wurde erstmals 1996 von Gines et al. definiert als ein Anstieg in der Plasma Renin Aktivität (PRA) an dem sechsten Tag nach Parazentese von mehr als 50% von der Prä-Parazentese-Aktivität zu einem Niveau von > 4 ng/ml/h.(52) Eine sowohl finanzielle wie auch organisatorische Herausforderung stellt die sachgemäße Entnahme des PRA dar, so sollte die Blutentnahme nach einer Nacht Fasten und mindestens einer Stunde Bettruhe durchgeführt werden.(53) Des Weiteren ist der PRA abhängig von diversen Faktoren wie beispielsweise Geschlecht, Ethnie, Alter oder Medikamenteneinnahme (insbesondere Betablocker senken das Renin-Level).(53) Aber auch Verhaltensweisen wie der Schlaf/Wachrhythmus (Schlaf vermindert die Renin-Ausschüttung), die aktuelle Körperposition (sitzende Position erhöht die Renin-Ausschüttung) oder der Genuss salzhaltiger Speisen (Natriumaufnahme vermindert die Renin-Ausschüttung) beeinflussen die Renin-Werte maßgeblich.(53) Die Sensitivität für Anstiege

im RAAS-System zur Erkennung eines PICD ist ein bis zwei Tage nach Punktion nicht ausreichend, stattdessen muss eine Diagnostik fünf bis sechs Tage nach Punktion erfolgen.(35,53) Viele Patientinnen befanden sich am sechsten Tag nach Parazentese bereits nicht mehr im Krankenhaus, des Weiteren hätte eine fachgerechte Entnahme des PRA einen massiven Aufwand für Studienpersonal und Patientinnen bedeutet. Somit wurde im Rahmen der Planung dieser Pilotstudie keine Blutentnahme am sechsten Tag nach Parazentese vorgesehen und dementsprechend kann PICD definitionsgemäß nicht ausgeschlossen werden. In einem kürzlich veröffentlichten Review wird aufgrund der Schwierigkeiten bei der fachgerechten Entnahme des Renin-Werts für eine klinische Diagnosemöglichkeit plädiert, so schlagen Kulkarni et al. die klinischen Parameter Nierenschäden, Hyponatriämie, Varizenblutungen sowie Enzephalopathie zur Neudefinition des PICD vor.(53) Die Parameter Varizenblutung sowie Enzephalopathie sind für zirrhotische Erkrankungen konzipiert und ergeben im Rahmen der Beurteilung des malignen Aszites wenig Sinn; allerdings wurden sowohl klinische Parameter für Nierenschädigung als auch die Natriumwerte im Rahmen der ATLANTIS-Studie erhoben. Hier zeigten sich keine klinisch relevanten Nachteile einer Vollparazentese.

Auch in den anderen bisher durchgeführten Studien zu malignem Aszites kam es zu keinen klinisch relevanten hämodynamischen Veränderungen, daher sprachen sich andere Autoren wie Gotlieb, Decruze und Harding für die Sicherheit einer Vollparazentese bei malignem Aszites aus.(41,54,55) Die Ablassmengen der bisher bei malignem Aszites durchgeführten Studien sind mit denen der ATLANTIS-Vollparazentese-Gruppe mit 4550 ml (IQR: 2600-6500 ml) vergleichbar: So wurden 4800ml (Gotlieb et al.), 5700ml (Decruze et al.) sowie 4500ml (Harding et al.) angegeben.(41,54,55)

Gotlieb et al. untersuchten bereits 1998 insgesamt 35 Parazentesen von Aszites malignen Ursprungs.(55) Es wurden die Parameter Puls und Blutdruck überprüft. Die Autoren beschrieben die Vollparazentese des malignen Aszites abschließend als sichere Methode.(55) Interessanterweise wurde ein leichter Abfall des systolischen Blutdrucks um 6,6 mmHg beschrieben, während bei ATLANTIS gruppenunabhängig ein leichter Abfall des diastolischen Blutdrucks in den ersten beiden Stunden nach Intervention beobachtet werden konnte. Dieser Trend besteht in beiden Gruppen ($p < 0,0001$), ist in der Analyse der einzelnen Gruppen jedoch nur in der Vollparazentese-Gruppe statis-

tisch signifikant ($p < 0,0001$). In der gruppenübergreifenden Analyse des 24h-Blutdrucks besteht eine statistisch signifikante Veränderung im Sinne einer Absenkung des systolischen Blutdrucks ($p = 0,0135$), in der separaten Gruppenanalyse zeigte sich dieser Trend jedoch nur in der Teilparazentese-Gruppe statistisch signifikant ($p = 0,03344$).

Es konnte in der ATLANTIS-Studie gezeigt werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Voll- und Teilparazentese-Gruppe bezüglich des Blutdruckverlaufs innerhalb von 2h nach Intervention (Abb.8, RR_SYS: $p = 0,6377$, RR_DIA: $p = 0,7867$) sowie auch in den darauffolgenden 24h (Abb.11, RR_SYS: $p = 0,7802$; RR_DIA: $p = 0,4159$) bestand. Das Schlag- sowie Herzminutenvolumen wurden nach Parazentese von malignem Aszites unseres Wissens bisher nicht untersucht, allerdings ergab sich auch hier im Vergleich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikante Veränderung (Abb.9: esSV: $p = 0,8712$, esCCO: $p = 0,9335$).

In der Studie von Gotlieb et al. konnte belegt werden, dass die durch Aszites bedingten subjektiven Beschwerden nicht mit dem abgelassenen Volumen, sondern vielmehr mit dem intraperitonealen Druck korrelieren.⁽⁵⁵⁾ Zwar wurde im Rahmen von ATLANTIS nicht der intraperitoneale Druck gemessen, aber es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen bereits nach nur 10 Minuten (Vollparazentese-Gruppe, Angabe im Median, IQR: 4-16 Minuten) bzw. 12 Minuten (Teilparazentese-Gruppe, Angabe im Median, IQR: 8-16 Minuten) und im Verhältnis zu einer Teilparazentese (3L) nach relativ hohen Ablassmengen (1300 ml [Vollparazentese-Gruppe, IQR: 1000-1900 ml] bzw. 1700 ml [Teilparazentese-Gruppe, IQR: 775-2200ml]) eine subjektive Verbesserung angaben. Interessant ist, dass die Standardabweichung – insbesondere in der Teilparazentese-Gruppe (Median: 1700ml [SD: 775-2200]) relativ hoch ist; jedoch lässt sich insgesamt zusammenfassen, dass bei den Patientinnen nach ungefähr 1-2L Ablassvolumen eine subjektive Verbesserung spürbar wurde. Dies könnte die bereits 1998 aufgestellte These bekräftigen, dass die Intensität der Symptomatik des malignen Aszites in erster Linie mit dem individuellen intraperitonealen Druck und weniger mit dem Ablassvolumen im Zusammenhang steht.⁽⁵⁵⁾ Gleichzeitig stellt es die Sinnhaftigkeit einer Teilparazentese infrage: Wenn die Patientin erst nach ca. 1-2L eine Verbesserung verspürt, die Drainage allerdings bereits nach 3L gestoppt wird, so ist ein schnelles Wiederauftreten der Symptomatik zu befürchten.

2010 befassten sich Decruze et al. mit der Frage, ob eine Totalparazentese bei malignem Aszites sicher ist. Die prospektive Studie mit 40 Aszites-Punktionen deutet darauf hin, dass dies der Fall ist, da es in der Studie zu keinen relevanten hämodynamischen Veränderungen kam.(54) Die Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings weist die Studie folgende Nachteile auf: Die Studie wurde an nur 35 Patientinnen durchgeführt und ist somit nur etwa halb so umfangreich wie das ATLANTIS-Kollektiv. Außerdem umfasste das einmalige zweistündige Monitoring ausschließlich die Überwachung von Puls und Blutdruck im 15-Minuten-Rhythmus (insgesamt acht Messungen pro Patientin). Des Weiteren wurde die Nierenfunktion nicht überwacht, obwohl eine mögliche Nierenbeteiligung eine der Hauptbefürchtungen im Rahmen einer Vollparazentese darstellt. Es ist fraglich, ob die ausschließliche Überwachung von Blutdruck und Puls über einen Zeitraum von zwei Stunden ohne ein Monitoring der Nierenfunktion eine ausreichende Überwachung darstellt.

Eine weitere Studie von Harding und Kollegen untersuchte 2012 primär 21 stationäre Vollparazentesen an 18 Ovarialkarzinom-Patientinnen, von denen allerdings bei 5 Patientinnen nach bereits erfolgter Punktion von einer Voll- zu einer Teilparazentese gewechselt wurde.(41) Zusätzlich wurden 19 ambulante Vollparazentesen von Aszites maligner Genese allerdings unterschiedlichen Ursprungs ausgewertet.(41) Es handelt sich um eine prospektive Observationsstudie, die Blutdruck und Puls über zwei Stunden hinweg in Abständen von 15 Minuten (erste Stunde) und 30 Minuten (zweite Stunde) überprüft.(41) Im Gegensatz zu ATLANTIS wurde in der Studie von Harding et al. keine intravenöse Volumengabe veranlasst und das Studienprotokoll inkludierte keine Parameter zur Überwachung möglicher Nierenschäden, trotzdem sprachen sich die Autoren für eine ambulant durchführbare Vollparazentese aus.(41)

4.2 Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraums

Bei der Diskussion der Todesfälle ist es notwendig zu betonen, dass sich ein Großteil der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen bereits in einer Rezidiv-Situation, teilweise palliativen Situation befand. Dies bedeutet, dass die Patientinnen an weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen litten und dementsprechend damit zu rechnen war, dass Patientinnen innerhalb des sechswöchigen Beobachtungszeitraums an ihrer unheilbaren Krankheit versterben könnten. In der Bewertung der Todesursachen

wurde kein kausaler Zusammenhang zur Parazentese im Rahmen der ATLANTIS-Studie hergestellt. Die Tatsache, dass dreimal so viele Patientinnen in der Teilparazentese-Gruppe verstarben wie in der Vollparazentese-Gruppe deutet ebenfalls auf keine erhöhte Gefährdung durch eine Vollparazentese hin.

4.3 Finanzielle Aspekte

Im Gegensatz zu einer Teilparazentese kann eine Vollparazentese ambulant durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine ambulante Vollparazentese zu keinen zusätzlichen Komplikationen führt und von 71% der Patientinnen bevorzugt wird.⁽⁴¹⁾ Die Analyse von Harding et al. kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die ambulante Vollparazentese eine deutlich kostengünstigere Option zur Behandlung des malignen Aszites darstellt, so wurden pro ambulantes Fall durchschnittlich mehr als 500 britische Pfund im Vergleich zu einer stationären Parazentese eingespart.⁽⁴¹⁾ Zusätzlich könnte so der organisatorische Aufwand gesenkt werden.

4.4 Limitationen

Aufgrund von Datenschutzbedenken wurde nicht der interne Speicher des EsCCO Geräts verwendet, vielmehr wurden die erhobenen Daten alle vier Minuten manuell durch die Doktorandin übertragen, was - trotz diverser Überprüfungsmechanismen - naturgemäß eine Fehlerquelle darstellen kann.

Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass einige der Patientinnen kurz nach Erstdiagnosestellung des Ovarialkarzinoms punktiert wurden, somit ergeben sich bei der subjektiven Erfragung (beispielsweise Schmerzsymptomatik) möglicherweise abweichende Ergebnisse gegenüber einer Patientin, die bereits seit Jahren mit der Erkrankung Ovarialkarzinom lebt. Des Weiteren erfolgte bei einigen Patientinnen während des sechswöchigen Beobachtungszeitraums eine im Rahmen der Ovarialkarzinombehandlung häufig durchgeführte mehrstündige Operation, was wahrscheinlich ebenfalls zu Veränderungen in den Angaben geführt hat.

Der sechswöchige Nachbeobachtungszeitraum wurde mithilfe telefonischer Interviews erfasst, bei denen für ATLANTIS entworfene, standardisierte Fragen gestellt wurden. Es konnten nicht alle Patientinnen zu dem nach Studienprotokoll exaktem Zeitpunkt erreicht werden, eine Person stand für weitere Fragen nicht mehr zur Verfügung.

Die Sonographie-gestützte Aszitespunktion geht mit Vorteilen wie beispielsweise einer leichten Handhabbarkeit und einer niedrigen Komplikationsrate einher. Trotz festgelegter Standards ist jede Sonographie-gestützte Intervention auch von der Erfahrung des Punkteurs abhängig. Dadurch könnten sich Abweichungen ergeben haben, so ist beispielsweise ein erfahrenerer Arzt mit höherer Wahrscheinlichkeit in der Lage, einen „gekammerten“ Aszites-Verhalt sonographisch zu erkennen und zu punktieren. Daraus könnte sich beispielsweise eine höhere Flussrate beim Ablassen oder ein niedrigeres Patienten-Stresslevel und somit gegebenenfalls eine andere hämodynamische Reaktion ergeben. Trotz vorheriger standardisierter Untersuchung, hatten 14 Patientinnen eine Aszitesmenge von unter 3L. Es lässt sich aus dieser Beobachtung ableiten, dass eine sonographische Einschätzung der Aszitesmenge – insbesondere bei gekammertem Aszites - auch für erfahrene Ärzte schwierig ist. Klinisch entstand der Eindruck, dass insbesondere bei großen Patientinnen (>1,75m) die Aszitesmenge schwer zu schätzen ist. Es existieren aktuell keine festgelegten Standards wie bei der Schätzung des Fruchtwasserindex, was perspektivisch einen interessanten Ansatz für weitere Forschungsprojekte darstellt.

Aus der Feststellung, dass die Aszitesmenge häufiger als vermutet unter 3L liegt, lässt sich ein weiterer Punkt ableiten: Die Grundhypothese der ATLANTIS-Studie ist, dass keine erhöhte Gefahr bei einer Vollparazentese im Vergleich zu einer Teilparazentese besteht und so eine ambulante Versorgung der Patientinnen in vielen Fällen möglich ist. Die Tatsache, dass unabhängig von der Schätzmenge ein Ablassen der gesamten Aszitesmenge sicher und durchführbar ist, bekräftigt insofern umso mehr die Grundaussage der Studie.

Im Rahmen der ATLANTIS-Studie konnten 61 Patientinnen eingeschlossen und die Ergebnisse von 59 Patientinnen ausgewertet werden. Hier könnte als Limitation angeführt werden, dass eine größere Zahl von Patientinnen die statistische Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse deutlich erhöhen könnte.

Da Patientinnen mit einem punktionswürdigem Aszites- verursacht durch ein histologisch oder zytologisch bestätigtes Ovarialkarzinom- jedoch nur in sehr begrenzter Anzahl zur Verfügung stehen, war bereits vor Beginn der Studie klar, dass selbst an der durchführenden Klinik als Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE) nur eine limitierte Anzahl von Patientinnen für diese Studie rekrutierbar sein würde. Bisherige Studien hatten Fallzahlen von 21-40 eingeschlossen.(41,54,55)

In der Planungsphase fiel deshalb der Entschluss, eine Pilotstudie mit einer geplanten Fallzahl von 60 eingeschlossenen Patientinnen durchzuführen. Dieses Vorgehen wurde nach Präsentation der geplanten Studie durch die Ethikkommission der Charité bestätigt. Trotz der oben beschriebenen Limitationen bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen-Zahlen, stellt die ATLANTIS-Studie unseres Wissens die bislang größte und erstmalig prospektiv-randomisierte Studie zu malignem Aszites beim Ovarialkarzinom dar. Dieser Fakt unterstreicht erneut die Schwierigkeit, im Rahmen einer monozentrischen Analyse eine noch größere Fallzahl zu erreichen. Für konfirmatorische Nachfolge-Studien müsste dementsprechend ein multi-zentrisches und damit nochmals deutlich aufwändigeres Studienkonzept gewählt werden.

4.5 Zusammenfassung

Die Datenlage zu hämodynamischen Veränderungen bei großen Ablassmengen ist für den benignen Aszites besser als für den malignen.(1–4,6,23,37,51,53) Aufgrund des unterschiedlichen Pathomechanismus können die Forschungsergebnisse nicht übertragen werden; es könnte tendenziell sogar von einem höheren Risiko für hämodynamische Veränderungen bei malignem Aszites aufgrund der Peritonealkarzinose ausgegangen werden.(1–4,41) Bei benignem Aszites herrscht ein erhöhter hydrostatischer bei herabgesetztem onkotischem Druck.(4,36) Bei malignem Aszites können physiologische Druckverhältnisse bestehen, allerdings ist die Permeabilität der peritonealen Gefäßwand VEGF-vermittelt deutlich verstärkt.(1,7–9) Zusätzlich führt VEGF als von Tumorzellen sezernierter Wachstumsfaktor zu einer Neoangiogenese, was die Gesamtoberfläche der peritonealen Gefäße massiv erhöht.(9) Die Kombination aus einer erhöhten Gesamtoberfläche bei gleichzeitig verstärkter Permeabilität führt zu der teils sehr schnellen Re-Akkumulation von malignem Aszites und begründet die Befürchtungen einiger Ärzte bezüglich hochvolumiger Aszitespunktionen.

Mit insgesamt 61 eingeschlossenen und 59 auswertbaren Patientinnen stellt ATLANTIS unseres Wissens die größte bisher durchgeführte Studie zur Überprüfung der Sicherheit einer Vollparazentese bei malignem Aszites dar. Keine uns bekannte Studie betrieb ein tatsächliches hämodynamisches Monitoring mit Bestimmung von Herzzeit- sowie Schlagvolumen, vielmehr wurden bisher ausschließlich Puls- und Blutdruckwerte erfasst. Darüber hinaus wurden die Patientinnen erstmalig randomisiert und sowohl klinische als auch laborchemische Parameter zur Überprüfung einer möglichen

Nierenschädigung (inklusive 24-h-Diurese) erhoben und mit Werten vor der Intervention verglichen. Keine andere Studie hatte einen Nachbeobachtungszeitraum, der über zwei Stunden hinausging. Im Rahmen von ATLANTIS wurden Puls und Blutdruck 26h lang überwacht sowie eine sechswöchige Nachverfolgung mit telefonischer Erfragung des subjektiven Befindens sowie einer erneuten Parazentese betrieben.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf klinisch relevante Sicherheits-Parameter der Hämodynamik und Nierenfunktion festgestellt werden. Nach Auswertung der erhobenen Daten kann geschlossen werden, dass von einer Vollparazentese von malignem Aszites bei Ovarialkarzinom-Patientinnen keine erhöhte Gefährdung in Bezug auf Hämodynamik sowie Nierenfunktion ausgeht. Gleichzeitig bietet eine Vollparazentese diverse Vorteile, so sind die Lebensqualität der Patientinnen aber auch organisatorische sowie finanzielle Aspekte zu bedenken.

Literaturverzeichnis

1. Passler M, Krafft M, Taube ET, Sehouli J, Pietzner K. Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites. Im Fokus Onkol Springerverlag. 2017;20(12):32–9.
2. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer*. 2006;42(5):589–97.
3. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: Past, present, and future. *J Am Coll Surg*. 2004;198(6):999–1011.
4. Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterol Rep*. 2017;5(2):104–12.
5. Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9(2–3):215–33.
6. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: Pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(1):1–9.
7. Senger DR, Van De Walter L, Brown LF., Nagy JA., Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Jackman RW., Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev*. 1993;12:303–24.
8. Nagy JA, Masse EM, Herzberg KT, Meyers MS, Yeo KT, Yeo TK, Sioussat TM, Dvorak HF. Pathogenesis of Ascites Tumor Growth: Vascular Permeability Factor, Vascular Hyperpermeability, and Ascites Fluid Accumulation. *Cancer Res*. 1995;55(2):360–8.
9. Tamsma JT, Keizer HJ, Meinders AE. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1353–7.
10. Poveda A, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Scotto N, Mitchell L, Pujade-Lauraine E. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel , Pegylated Liposomal Doxorubicin , or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer : Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III. *J Clin Oncol*. 2016;33(32):3836–8.
11. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG. OCEANS : A Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian , Primary Peritoneal , or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039–45.
12. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*. 1997;57(20):4593–9.
13. Xu L, Yoneda J, Herrera C, Wood J, Killion JJ, Fidler IJ. Inhibition of malignant ascites and growth of human ovarian carcinoma by oral administration of a potent inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases. *Int J Oncol*. 2000;16(3):445–54.
14. Pujade-lauraine E, Hilpert F, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R,

- Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-coquard I. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum- Resistant Recurrent Ovarian Cancer : The AURELIA Open- Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302–8.
15. Matsumoto K, Onda T, Yaegashi N. Pharmacotherapy for recurrent ovarian cancer: Current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(5):408–10.
 16. Colombo N, Mangili G, Mammoliti S, Kallings M, Tholander B, Sternas L, Buzenet G, Chamberlain D. A phase II study of aflibercept in patients with advanced epithelial ovarian cancer and symptomatic malignant ascites. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):42–7.
 17. Belotti D, Paganoni P, Manenti L, Garofalo A, Marchini S, Taraboletti G, Giavazzi R. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: Implications for ascites formation. *Cancer Res.* 2003;63(17):5224–9.
 18. Almakdisi T, Massoud S, Makdisi G. Lymphomas and Chylous Ascites : Review of the Literature. *Oncologist.* 2005;10:632–5.
 19. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, Ballesteros E, Karimeddini D, Wu GY. Review Article Chylous Ascites : A Review of Pathogenesis , Diagnosis and Treatment. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(1):105–13.
 20. Gerbes AL., Gülberg V., Sauerbruch T., Wiest R., Appenrodt B., Bahr MJ., Dollinger MM., Rössle M., Schepke M. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z Gastroenterol.* 2016;34(2):57–66.
 21. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF Leitlinienprogr Onkol. 2020;Version 4.(AWMF-Registernummer: 032/035OL):1–153.
 22. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet (London, England).* 2019 Mar;393(10177):1240–53.
 23. Chopra N, Kumar S, Chandra A. Malignant Ascites : A Review of Pathogenesis and Management. *Open Access J Surg.* 2017;2(5):1–3.
 24. Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, Petrelli F. A novel perspective for an orphan problem: Old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(2):144–53.
 25. Krugmann J, Schwarz CL, Melcher B, Sterlacci W, Ozalinskaite A, Lermann J, Agaimy A, Vieth M. Malignant ascites occurs most often in patients with high-grade serous papillary ovarian cancer at initial diagnosis: a retrospective analysis of 191 women treated at Bayreuth Hospital, 2006-2015. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Feb;299(2):515–23.
 26. Jehn CF, Küpferling S, Oskay-Özcelik G, Lüftner D. A survey of treatment approaches of malignant ascites in Germany and Austria. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):2073–8.
 27. Oey RC, van Buuren HR, de Man RA. The diagnostic work-up in patients with ascites: Current guidelines and future prospects. *Neth J Med.* 2016;74(8):330–5.

28. Sangisetty SL. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4(4):87.
29. Tangkijvanich P, Tresukosol D, Sampatanukul P, Sakdikul S, Voravud N, Mahachai V, Mutirangura A. Telomerase assay for differentiating between malignancy-related and nonmalignant ascites. *Clin Cancer Res.* 1999;5(9):2470–5.
30. Runyon BA., Montano AA., Akriviadis EA., Antillon MR., Irving MA., McHutchison JG. The Serum-Ascites Albumin Gradient Is Superior to the Exudate-Transudate Concept in the Differential Diagnosis of Ascites. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):215–20.
31. Zhan N, Dong W-G, Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Tumor Biol.* 2016;37(3):3719–25.
32. Kipps E, Tan DSP, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer : new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(4):273–82.
33. Woopen H, Sehoul J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(8):3353–9.
34. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Refractory ascites—the contemporary view on pathogenesis and therapy. *PeerJ.* 2019;7:1–22.
35. Sola-Vera J, Such J. Understanding the mechanisms of paracentesis-induced circulatory dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:295–8.
36. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS. Refractory ascites: Pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(7):937–47.
37. Vila MC, Solà R, Molina L, Andreu M, Coll S, Gana J, Marquez J, Palá J, Bory F, Pons S, Szescielinski L, Jimenez W. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol.* 1998;28(4):639–45.
38. Coll, Susanna; Vila, Maria Carmea; Molina, Lluïsb; Gimenez, Maria Doloresa; Guarner, Carlos; Solà R. Mechanisms of early decrease in systemic vascular resistance after total paracentesis: influence of flow rate of ascites extraction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(3):347–53.
39. Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):1–22.
40. Kietpeerakool C, Rattanakanokchai S, Jampathong N, Srisomboon J, Lumbiganon P. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;Dec 11(12).
41. Harding V, Fenu E, Medani H, Shaboodien R, Ngan S, Li HK, Burt R, Diamantis N, Tuthill M, Blagden S, Gabra H, Urch CE, Moser S, Agarwal R. Safety, cost-effectiveness and feasibility of daycase paracentesis in the management of malignant ascites with a focus on ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(6):925–30.

42. Manuscript A, Function K. Cystatin C versus Creatinine for Kidney Function–Based Risk. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2457–9.
43. Yamada T, Tsutsui M, Akazawa T, Takeda J. Multicenter Study Verifying a Method of Noninvasive Continuous Cardiac Output Measurement Using Pulse Wave Transit Time: A Comparison with Intermittent Bolus Thermodilution Cardiac Output. *Anesth Analg*. 2012;115(1):82–6.
44. Ishihara H, Okawa H, Tanabe K, Tsubo T, Sugo Y, Akiyama T, Takeda S. A new non-invasive continuous cardiac output trend solely utilizing routine cardiovascular monitors. *J Clin Monit Comput*. 2004 Dec;18(5–6):313–20.
45. Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:2853-6.
46. Ishihara H, Sugo Y, Tsutsui M, Yamada T, Sato T, Akazawa T, Sato N, Yamashita K, Takeda J. The ability of a new continuous cardiac output monitor to measure trends in cardiac output following implementation of a patient information calibration and an automated exclusion algorithm. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(6):465–71.
47. Tippmann S. Programming tools: Adventures with R. *Nature*. 2015;517(7532):109–10.
48. Team R Development Core. A Language and Environment for Statistical Computing. *R Found Stat Comput* [Internet]. 2018;2:<https://www.R-project.org>. Cited: [2018Jan27].Available from: <http://www.r-project.org>
49. Chan BKC. Data Analysis Using R Programming. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1082:47–122.
50. ECOG Performance Status Developed by the Eastern Cooperative Oncology Group. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
51. Patil V, Jain M, Venkataraman J. Paracentesis-induced acute kidney injury in decompensated cirrhosis – Prevalence and predictors. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(1):55–9.
52. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Sola R, Gines P, Terg R, Inglada L, Vaque P, Salerno F, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Arroyo V, Rodés, J. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1002–10.
53. Kulkarni A V., Kumar P, Sharma M, Sowmya TR, Talukdar R, Rao PN, Nageshwar Reddy D. Pathophysiology and prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: A concise review. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):42–8.
54. Decruze SB, Macdonald R, Smith G, Herod JJ. Paracentesis in ovarian cancer: a study of the physiology during free drainage of ascites. *J Palliat Med*. 2010;13(3):251–4.
55. Gotlieb WH, Feldman B, Feldman-Moran O, Zmira N, Kreizer D, Segal Y, Elran E, Ben-Baruch G. Intraperitoneal Pressures and Clinical Parameters of Total Paracentesis for Palliation of Symptomatic Ascites in Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;71(3):381–5.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mona Susanne Paßler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Hämodynamische Veränderungen nach Total- und Teilparazentese von malignem Aszites beim Ovarialkarzinom (Hemodynamic changes after total and partial paracentesis of malignant ascites in ovarian cancer patients) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mona Susanne Paßler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Mona Passler, Maximilian Krafft, Eliane Tabea Taube, Jalid Sehouli, Klaus Pietzner; Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites, Springer Verlag - Im Fokus Onkologie, 2017

Beitrag im Einzelnen:

Mona Susanne Paßler übernahm als Erstautorin die Verfassung des Texts sowie die Korrespondenz mit dem pathologischen Institut der Charité Universitätsmedizin Berlin und dem Springer Verlag. Frau Dr. Taube war zuständig für den histologisch-pathologischen Teil des Artikels sowie die histopathologischen Färbungen. Seniorautor des Artikels sowie zuständig für die Konzeption war PD Dr. med. Pietzner. Inhalte aus oben genannter Veröffentlichung finden sich insbesondere in der Einleitung bei der Beschreibung des Pathomechanismus und der verschiedenen Therapieoptionen des malignen Aszites, des Weiteren wurden die Abbildungen 2, 3 und 5 übernommen.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation 1: Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites

Mona Passler, Maximilian Krafft, Eliane Tabea Taube, Jalid Sehouli, Klaus Pietzner
Springer Verlag, Im Fokus Onkologie, Ausgabe 12/2017

Publikation 2: Checkpoint-inhibition in ovarian cancer: rising star or just a dream?

Pietzner K, Nasser S, Alavi S, Darb-Esfahani S, **Passler M**, Muallem MZ, Sehouli J.
J Gynecol Oncol. 2018 Nov;29(6):e93. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e93.

Publikation 3: Pseudo- or real progression? An ovarian cancer patient under

nivolumab: A case report. **Passler M**, Taube ET, Sehouli J, Pietzner K. World J Clin
Oncol. 2019 Jul 24;10(7):247-255. doi: 10.5306/wjco.v10.i7.247.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei allen Patientinnen der ATLANTIS-Studie für deren Einverständnis zur Teilnahme und das damit verbundene Vertrauen bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die persönlichen Gespräche, die ich mit ihnen während des zweistündigen Monitorings und der Nachsorgeuntersuchungen führen durfte und die mir mein Leben lang in Erinnerung bleiben werden.

Studienleiter Professor Dr. Dr. Sehoul hat das ATLANTIS-Projekt von Anfang an gefördert. Sein Lebensweg und Arbeitsethos beeindruckten mich nachhaltig.

Ich bedanke mich bei PD Dr. Aarne Feldheiser für die Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Ohne seine langjährige Expertise wäre eine longitudinale Auswertung dieser Komplexität nicht möglich gewesen.

Mein Doktorvater Klaus Pietzner hat mich während der letzten vier Jahre ausgezeichnet betreut und auch in weiteren Forschungsunternehmen sehr gefördert. Von Beginn an war ich in die organisatorischen Tätigkeiten der Studie aktiv eingebunden und habe mich so als vollwertiges Teammitglied stets respektiert und wahrgenommen gefühlt.

Klaus hat die Gabe Menschen in ihrem Tun zu beflügeln. Ich hoffe, dass er neben Max und mir noch viele weitere Studierende und Ärzte positiv auf ihrem Lebensweg beeinflussen kann. Sein Umgang mit Patientinnen sowie Mitarbeitern wird mir stets als Vorbild dienen.

Maximilian Krafft war gemeinsam mit mir Doktorand der ATLANTIS-Studie. Seine Anwesenheit haben die vielen Stunden auf Station, im Labor und im Archiv nicht nur erträglich, sondern angenehm gemacht. Ich bewundere ihn für seine analytischen Fähigkeiten und sein Einfühlungsvermögen und wünsche ihm für seinen weiteren Lebensweg von Herzen alles Gute.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern Christine und Joachim Paßler sowie meiner Schwester Leonie dafür, dass sie mich seit jeher in allem, was ich anstrebte, unterstützt haben. Ich bedanke mich bei meinen lieben Freunden und insbesondere bei meinem Freund Hadrien, die mich stets motivierten und mir Kraft gaben.