III. Patienten, Material und Methoden

III.1 Untersuchungsaufbau

In dieser Studie sollten die Erfahrungen im Umgang mit total implantierbaren intravenösen Portsystemen und die hiermit spezifisch assoziierten Komplikationen bei Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich untersucht werden. Besonderes Interesse galt der Liegedauer der Portsysteme, der Auswertung der operativen Komplikationen sowie der Port-Assoziierten Komplikationen im Therapieverlauf und der Beurteilung von Abhängigkeiten von bestimmten Parametern.
Weiterhin sollte mit Hilfe von validierten Fragebögen des Functional Assessment of Cancer Therapy-Systems für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (FACT-Head&Neck) die Lebensqualität der Patienten ermittelt werden.
Die Erhebung der Daten erfolgte einerseits durch den direkten klinischen Kontakt zum Patienten bei der Teilnahme an Portimplantationen, postoperativer Nachsorge, Portpflege und durch die Verteilung der Fragebögen sowie andererseits durch Auswertung der ambulanten Krankenakten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Poliklinik sowie der Krankenakten über den stationären Aufenthalt des Patienten.

III.2 Patientenpopulation

Die Erfahrungen im Umgang mit intravenösen Portsystemen wurden anhand der Daten von 48 Patienten der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum analysiert und ausgewertet. Zur Datenerhebung und Dokumentation wurde für jeden Patienten ein anonymer Erfassungsbogen angelegt.

<u>Einschlusskriterien:</u>
Um an der Untersuchung teilzunehmen, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
- Implantation eines venösen ChemoSite™-Portsystems im oberen Thoraxbereich zur zytostatischen Chemotherapie
- Zytostatische intravenöse Chemotherapie

- Regionäre fraktionierte Radiotherapie
- Diagnostik, Portimplantation, Therapieplanung und -durchführung am Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin, Berlin
- Alter >18 Jahre
- Einverständnis zur Teilnahme an der Studie
- Ausschluss einer Schwangerschaft

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Gleichzeitige Therapie einer Zweitneoplasie
- Gabe von parenteraler Ernährung, Transfusionen und Schmerztherapeutika über das Portsystem
- Blutentnahmen über das Portsystem
- Hämatologische bösartige Erkrankungen
- Ambulante Implantation des Portsystems

III.3 Diagnostik und Therapie

Zur Untersuchung des Primärtumors und des regionären Lymphknotenstatus wurden die Patienten einer radiologischen Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) unterzogen. Ferner wurde eine diagnostische Panendoskopie zur genauen Inspektion des Tumors sowie zur Diagnosesicherung und histologischer Beurteilung mittels Entnahme einer Probebiopsie durchgeführt. Sie diente auch dem Ausschluss von Zweitmalignomen des Aerodigestivtraktes.
Um Fernmetastasen auszuschließen kamen Oberbauchsonographie, Röntgenthorax und Ganzkörperskelettszintigraphie zum Einsatz.

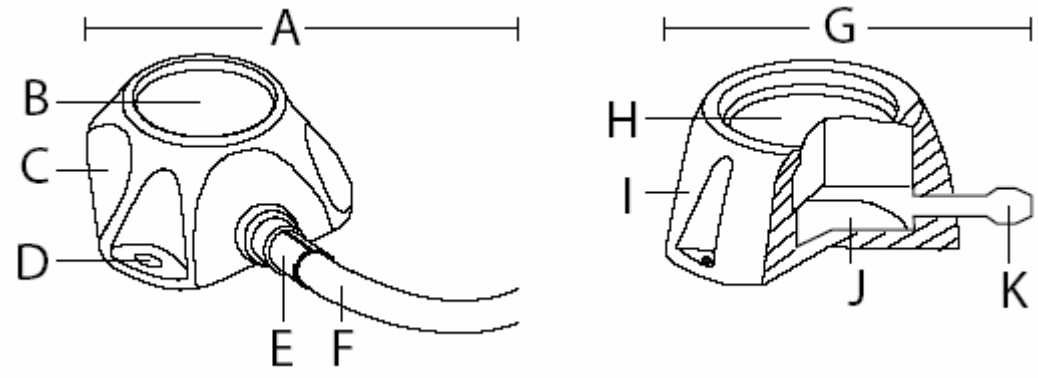
Nachdem bei allen Patienten die prätherapeutische Diagnostik durchgeführt worden war, wurde die Indikation zur kombinierten Radiochemotherapie gestellt. Die strahlentherapeutische Behandlung des Patientenkollektivs wurde in der Strahlen- und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum erörtert und durchgeführt.
Alle Patienten erhielten eine regionäre fraktionierte Strahlenbehandlung bis zu einer Gesamtdosis von 72 Gy.

Die systemische intravenöse Chemotherapie wurde stationär in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Abteilung durchgeführt. Jedem Patienten wurde hierzu nach Ausschluss von Kontraindikationen ein intravenöses Portsystem implantiert.
Regelmäßig wurden Blutkontrollen entnommen, ferner wurden Kontrollen des Tumors beziehungsweise seiner Metastasen durch Röntgenuntersuchungen, Computertomographie oder sonographische Untersuchungen durchgeführt.

III.4 Portsystem

III.4.1 Aufbau

Verwendet wurden ausschließlich implantierbare ChemoSite™-Portsysteme der Firma Autosuture™, United States Surgical, Tyco Healthcare. Es besteht aus einem Reservoir aus Titan mit einer selbstschließenden Silikon-Punktionsmembran,der über eine Konnektionssicherung mit einem strahlenundurchlässigen Flüssigkeitszufuhrkatheter verbunden ist (siehe Abb. 3, Abb. 4). Abhängig vom gewählten System besteht der Katheter entweder aus Polyurethan oder aus Silikon.



A	**Außenansicht**	**G**	**Innenansicht**
B	Septum aus Silikon	H	Selbstschließendes Septum
C	Portgehäuse (Polysulfon)	I	Gehäuse
D	Fadenloch	J	Arzneimittelreservoir (Titan)
E	Konnektionssicherung und Auslassport (Polypropylen)	K	Stutzen (Titan)
F	Katheter (Polyurethan oder Silikon)		

Abb. 3: Schematische Darstellung des Ports [48]

Portabmessungen:

Höhe	13,2 mm
Sockelbreite	26 mm
Gewicht	7 g
Füllvolumen	0,5 ml

Abb. 4: ChemoSite™-Infusions-Portsystem mit Katheter [49]

III.4.2 Implantation

Die Implantation des venösen Portsystems fand bei 45 der insgesamt 48 Patienten in unserer Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum statt.

Bei 3 Patienten, bei denen der erste Implantationsversuch in unserer Abteilung aufgrund schwieriger Venenverhältnisse fehlschlug, wurde der Port unter sonographischer Kontrolle in der Strahlenklinik des Virchow-Klinikums gelegt.

Vor der Implantation wurden routinemäßig bei allen Patienten die üblichen präoperativen Maßnahmen wie Röntgen-Thorax, Blutbild, Abnahme der Gerinnungsparameter und der Serumwerte durchgeführt und kontrolliert. Weiterhin wurde der Patient sorgfältig körperlich untersucht und eine ausführliche Anamnese erhoben um Kontraindikationen zur Portimplantation auszuschließen.

<u>Operationsablauf:</u>

Geschildert wird hier der übliche Operationsablauf bei Implantation des Portsystems in die Vena cephalica dextra. Der Patient wurde nach nasaler beziehungsweise oraler Intubationsnarkose gelagert und sorgfältig desinfiziert. Die Abdeckung mit sterilen Tüchern erfolgte zweckmäßigerweise so, dass, wenn eine Verwendung der V. cephalica nicht möglich war, auf die V. jugularis externa oder interna übergegangen werden konn-

te. Zunächst wurde die geplante Schnittführung im Bereich des Sulcus deltoideopectoralis auf einer Länge von etwa 4 cm, etwa 1 cm unterhalb der rechten Clavicula angezeichnet. Haut und Subkutis wurden scharf durchtrennt. Anschließend erfolgte die teils scharfe, teils stumpfe Präparation bis auf die Bindegewebsfaszie des Sulcus deltoideopectorale. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass das Gewebe möglichst wenig traumatisiert wird. Nach Eingehen in den Sulcus und ggf. leichtem Auseinanderdrängen der Muskeln wurde die Vena cephalica freipräpariert und auf einer Länge von ca. 2-3 cm mobilisiert. Distal wurde die Vene unterbunden, proximal wurde eine Haltenaht angebracht und dann erfolgte die Inzision der Vene (siehe Abb. 5).

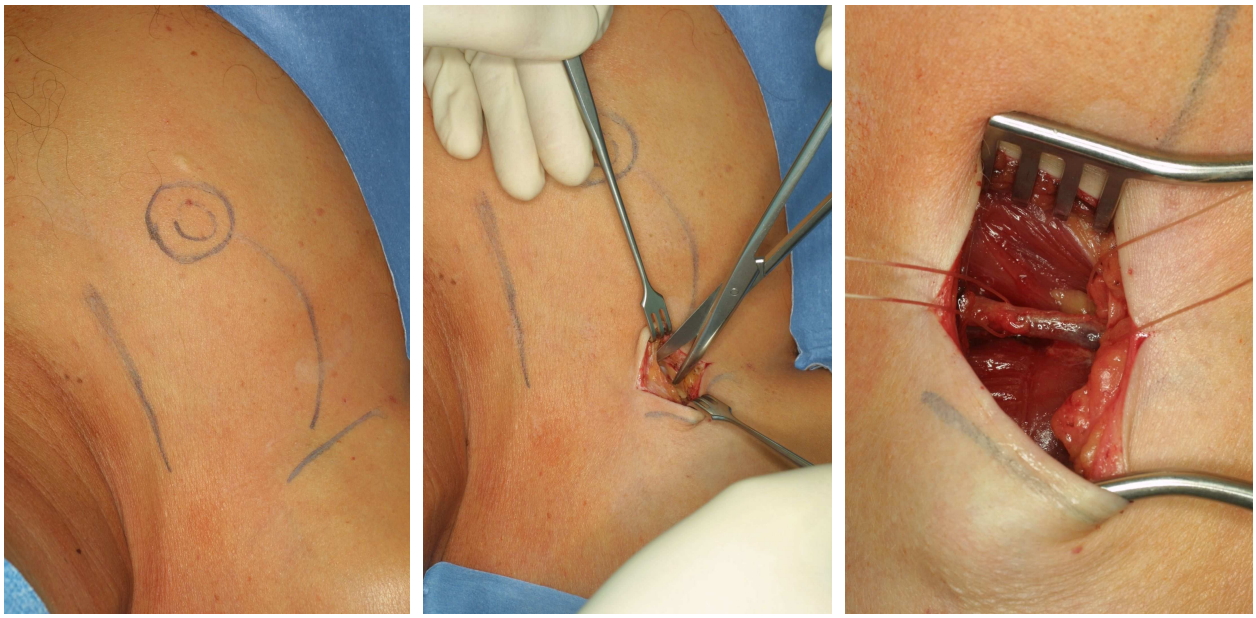


Abb. 5: Darstellung der Vena cephalica dextra

Das Einführen des Katheters auf einer Länge von 15-20 cm erfolgte unter intraoperativer Bildwandler- (C-Bogen) Kontrolle, um die korrekte Lage in der oberen Hohlvene zu überprüfen und falls erforderlich zu korrigieren. Dann konnte der Katheter mittels Ligatur an der Vene fixiert werden. Nun erfolgte die stumpfe Präparation einer epipectoralen subkutanen Tasche zur Aufnahme des Portreservoirs und die subkutane Untertunnelung bis zur Vena cephalica dextra (siehe Abb. 6).

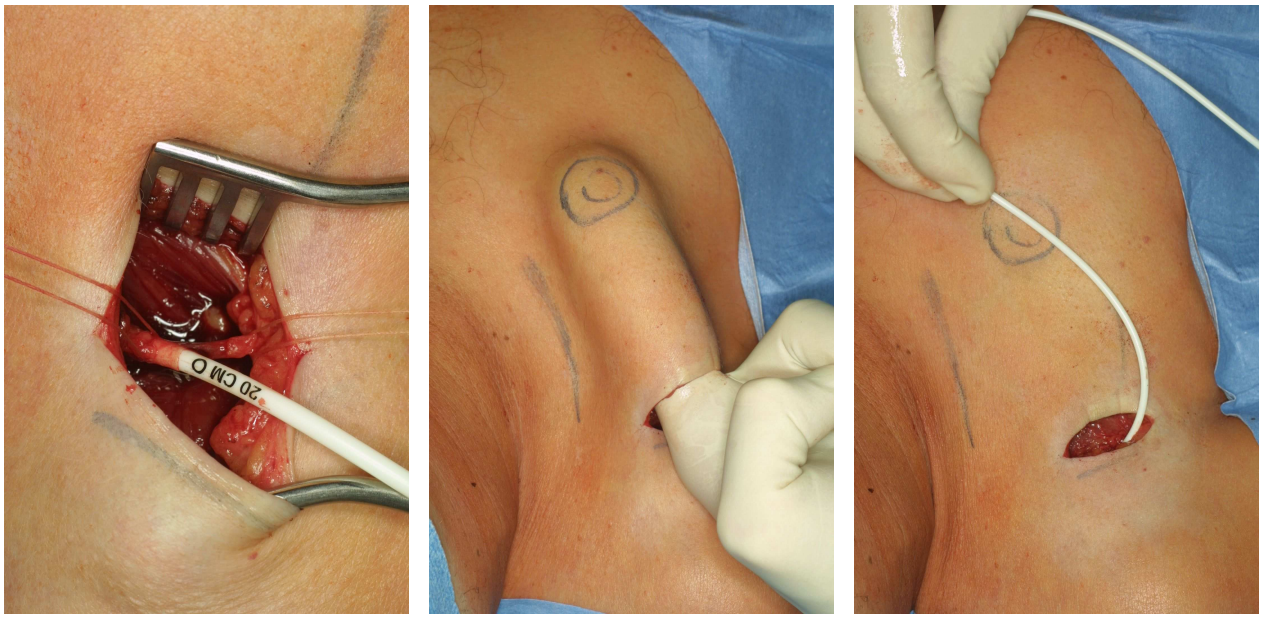


Abb. 6: Einbringen des Katheters in die Vene, Präparation der subkutanen Tasche

Dann konnte der Katheterschlauch auf die erforderliche Länge gekürzt werden, das Portreservoir wurde mit dem Katheter konnektiert, in die subkutane Tasche eingebracht und befestigt. Das System musste punktiert und auf ungehinderten Durchfluss und eventuelle Leckagen überprüft werden, indem eine heparinhaltige Kochsalzlösung in das System infundiert wurde (siehe Abb. 7).

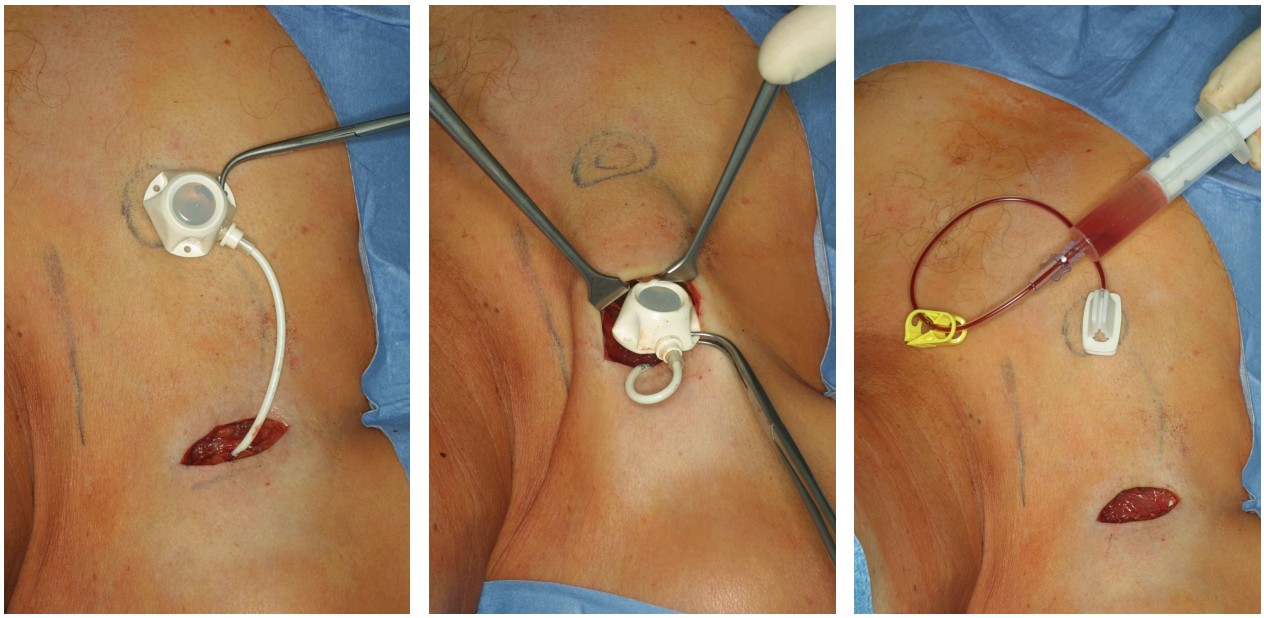


Abb. 7: Implantation und Punktion des Portsystems

Dann erfolgten der chirurgische Wundverschluss und das Anbringen eines Steristrip-verbands.
Abschließend wurden eine ausführliche Pflegeanleitung für die Station ausgefüllt und die postoperative Röntgenthoraxkontrolle durchgeführt.

Sofern keine Darstellung der Vena cephalica dextra möglich war oder sich diese als zu kleinlumig zeigte, erfolgte die Portimplantation über eine andere Vene wie z.B. die Vena jugularis externa oder interna oder die Vena subclavia. Der Wechsel von der bevorzugten rechten zur linken Körperseite stellte eine weitere Implantationsmöglichkeit dar.
Bereits am Tag nach der Portanlage konnte bei Bedarf mit der Chemotherapie über das Portsystem begonnen werden.

III.4.3 Zugang und Pflege implantierter Portsysteme

Vor jeder Punktion des Portsystems wurde die Injektionsstelle auf Anzeichen von Hämatombildung, Schwellung, Rötung, Überwärmung oder Flüssigkeitsansammlung untersucht.
Anschließend wurde über und um den Port eine sterile Injektionsstelle vorbereitet. Nachdem der Untersucher eine gründliche Händedesinfektion durchgeführt hatte, konnte er mit sterilen Handschuhen die Mitte des Portseptums palpieren und identifizieren. Dann konnte die Kanüle durch die Haut und das Septum geführt werden bis zur sicheren Identifizierung des Bodens des Arzneimittelreservoirs im Port. Zur Punktion wurden ausschließlich Portpunktionsnadeln nach Huber verwendet.
Nach Spülung mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung um die Funktion des Systems zu überprüfen und Fixation der Nadel erfolgte die Infusion des Chemotherapeutikums.

Während der Chemotherapiebehandlung wurde nach jeder Benutzung des Systems stets mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit 5 ml heparinhaltiger Kochsalzlösung (100 I.E./ml) heparinisiert, um einen Heparinblock herzustellen.

Wenn das ChemoSite™-System längere Zeit nicht verwendet wurde, wurde es einmal monatlich mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit 5 ml heparinhaltiger Kochsalzlösung (100 I.E./ml) heparinisiert

In diesem Zusammenhang wurde auch stets eine körperliche Untersuchung durchgeführt, bei der die Injektionsstelle über dem Port auf Anzeichen von Hämatombildung, Schwellung, Entzündung oder Flüssigkeitsansammlung geprüft wurde.

III.5 Statistik

Die Daten wurden für jeden Patienten in einem Datenerfassungsbogen gesammelt (siehe Anhang 1) und dann übersichtlich in Listen des Software-Programms Excel präsentiert. Mithilfe des Statistik-Computerprogramms SPSS für Windows Version 11.0 wurde die explorative und konfirmatorische Analyse vorgenommen. Ausführliche statistische Beratung erfolgte durch einen qualifizierten Biometriker/Statistiker des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Konfirmatorische Analysen wurden auf einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ bzw. mittels Konfidenzintervallen auf dem Niveau von 95% durchgeführt.

III.6 Untersuchung der Lebensqualität

Patienten

33 Patienten der insgesamt 48 Patienten des gesamten Patientenkollektivs konnten in diesen Teil der Studie eingeschlossen werden. Die Teilnehmer mussten deutsch sprechen und lesen können sowie in der Lage sein den Fragebogen selbstständig auszufüllen.

Fragebogen

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe eines Fragebogens bestehend aus insgesamt 54 Fragen zu 7 Themen ermittelt (siehe Anhang).

Eingesetzt wurde ein validierter Fragebogen des Functional Assessment of Cancer Therapy-Systems für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (FACT-Head&Neck) [50-52]. Der erste Teil dieses Fragebogens (FACT-G) besteht aus 29 generell gehaltenen Fragen zu 5 primären Lebensqualitätsthemen: Körperliches Wohlbefinden (KWB), Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (SWB), Verhältnis zu den Ärzten (MWB), Seelisches Wohlbefinden (EWB) sowie Funktionsfähigkeit (FWB). Dieser Teil des Fragebogens wurde für Patientengruppen mit verschiedenen Tumorerkrankungen sowie auch

für Patienten mit anderen chronischen Krankheiten seit 1987 (hier in Version 3) entwickelt.
Der zweite Teil besteht aus 11 zusätzlichen Fragen, entwickelt spezifisch für Kopf-Hals-Tumor-Patienten (hier ebenfalls in Version 3) (HNWB).
Um den Einfluss des venösen Portsystems auf die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit zu untersuchen, ergänzten wir den Fragebogen durch 7 weitere Fragen speziell zum Portsystem (PWB).
Die Bewertung erfolgte auf einer 0 bis 4 Likert Skala.
Abschließend zum jeweiligen der insgesamt 7 Themen folgte je eine Frage zum subjektiven Einfluss der themenspezifischen Faktoren auf die Lebensqualität der untersuchten Personen auf einer Skala von 0 bis 10 (sKWB, sSWB, sMWB, sEWB, sFWB, sHNWB, sPWB).
Zeitpunkte der Befragung waren in der ersten postoperativen Woche (Baseline) sowie nach mindestens 8 Wochen nach Implantation des Portsystems.

Auswertung und Statistische Methoden

Für jedes der 7 Themengebiete eines Fragebogens wurde ein jeweiliger Score durch Summierung der Punkte der Unterthemen errechnet, wobei ein hoher Score einer hohen Lebensqualität entspricht. Bei Fragen mit negativer Wertung wurde bei der Auswertung die Skala umgekehrt. Um dann den Gesamt-Lebensqualitätsindex berechnen zu können wurden die jeweiligen Punkte der Unterthemen summiert.
Es ergaben sich für die jeweiligen Themengebiete folgende Scores:
1. Körperliches Wohlbefinden (KWB): 0-28 Punkte
2. Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (SWB): 0-28 Punkte
3. Verhältnis zu den Ärzten (MWB): 0-8 Punkte
4. Seelisches Wohlbefinden (EWB): 0-24 Punkte
5. Funktionsfähigkeit (FWB): 0-28 Punkte
6. Zusätzliche Faktoren (HNWB): 0-44 Punkte
7. Port-assoziierte Lebensqualität (PWB): 0-28 Punkte
FACT-G (Summe aus 1.-5.): 0-116 Punkte
FACT-H&N (Summe aus 1.-6.): 0-160 Punkte
Gesamt-Score (Summe aus 1.-7.): 0-188 Punkte

Die Überprüfung der internen Konsistenz als Maß der Reliabilität der Skala wurde anhand von Cronbachs Alpha berechnet.
Es wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range aller Scores berechnet.
Als statistische Tests wurden der U-Test nach Mann und Whitney sowie der Wilcoxon-Test angewandt.
Als signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ angesehen.