

Aus der Abteilung für Innere Medizin der  
Park-Klinik Weißensee, akademisches Lehrkrankenhaus  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effektivität und Sicherheit der Pleurodese mit Talkum in der  
Behandlung von Pleuraergüssen maligner und nicht maligner  
Genese

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Katrín Stantke  
aus Eisenhüttenstadt

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. S. Müller-Lissner  
                          2. Prof. Dr. med. C. Grohé  
                          3. Prof. Dr. med. R. Huber

Datum der Promotion:           24.02.2012

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. Definition des Pleuraergusses .....	4
1.2. Ursachen und Pathophysiologie der Entstehung von Pleuraergüssen.....	4
1.3. Symptome des Pleuraergusses .....	11
1.4. Diagnostik des Pleuraergusses.....	12
1.5. Therapie – Indikation.....	17
1.6. Interventionelle Therapie – Verfahren .....	18
1.7. Fragestellung der durchgeführten Studie .....	22
2. Methodik .....	22
2.1. Indikation zur Durchführung der Pleurodese .....	23
2.2. Technik der Pleurodese .....	23
2.3. Art der Nachkontrolle .....	25
2.4. Definition des Therapieerfolges .....	25
2.5. Definition des Ergussrezidivs .....	25
2.6. Statistik .....	26
3. Ergebnisse.....	27
4. Diskussion .....	48
5. Zusammenfassung .....	63
6. Literatur .....	65
7. Erklärung .....	70
8. Danksagung .....	71
9. Lebenslauf .....	72

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition des Pleuraergusses

Der Pleuraerguss ist definiert als eine überschüssige bzw. abnorme Ansammlung von eiweisshaltiger Flüssigkeit im Pleuraraum. Der Pleuraraum liegt als kapillärer Spalt zwischen der Pleura viszeralis, die die Lunge überzieht und der Pleura parietalis, die die innere Brustwand bzw. das angrenzende Mediastinum bedeckt. Die Pleurablätter bestehen als seröse Häute jeweils aus einer Epithelschicht mit Mesothelzellen und drei subserösen Bindegewebsschichten mit Blut- und Lymphgefässen. Die Pleura parietalis ist zusätzlich sensibel versorgt (Thews 1999). Die Dicke von Pleurablättern und Pleuraspalt beträgt insgesamt 0,2-0,4mm bei einer normalen Spaltbreite von 10-20 µm. Üblicherweise enthält der Pleuraraum, als Kopplungssystem der gegeneinander verschieblichen Pleurablätter, Flüssigkeit in einer Menge von ca. 0,25 ml/kg Körpergewicht. Diese Flüssigkeit entspricht einem eiweissarmen Transsudat. Die normale Eiweisskonzentration beträgt ca. 10 g/l und entspricht somit ca. 15 % der Eiweisskonzentration im Plasma mit einer Pleura-/ Plasma-Eiweiss-Ratio von 0,15. Ca. 0,01 ml/kg/h Flüssigkeit werden über die Kapillaren des parietalen Pleurablattes in den Pleuraraum filtriert und in einer ähnlichen Rate durch das lymphatische System der Pleura parietalis resorbiert (Noppen 2000, Staub 1985). Störungen in der Bildung beziehungsweise dem Abtransport der intrapleurales Flüssigkeit resultieren in einer vermehrten Flüssigkeits-Ansammlung und somit Pleuraergussbildung (Light 2003).

## 1.2. Ursachen und Pathophysiologie der Entstehung von Pleuraergüssen

Für die Entstehung eines Pleuraergusses kann sowohl ein gesteigerter Flüssigkeitseinstrom in den Pleuraspalt als auch eine unzureichende Flüssigkeitsentfernung über die pleuralen Lymphgefässe ursächlich sein (Broaddus 2009, Miserocchi 1997, Antunes 2003). Der Flüssigkeitseinstrom in den Pleuraspalt erfolgt über die Pleurablätter, deren innere Begrenzung vom Mesothel gebildet wird, welches als semipermeable Membran für Flüssigkeiten und für Proteine unterschiedlich durchlässig ist. Dieser passive Filtrations-Prozess lässt sich, wie in der nachfolgenden Starling-Gleichung veranschaulicht, durch verschiedene Einflussgrössen in einem physiologischen oder pathologischen Ausmass beeinflussen.

Der Übertritt von Flüssigkeit aus den pleuralen Gefässen beziehungsweise dem angrenzenden Interstitium in den Pleuraraum ist abhängig vom hydrostatischen Druck in den Kapillaren und hydrostatischen Druck im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren sowie vom osmotischen Druck in den Kapillaren und osmotischen Druck im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren, des Weiteren von der Permeabilität der Gefässwände bzw. des Mesothels, unterschieden für Flüssigkeiten und Eiweisse. Das Ausmass der Flüssigkeitsfiltration in den Pleuraraum basiert auf einem sich einstellenden Gleichgewicht zwischen dem hydrostatischen und dem osmotischen Druck über die semipermeable Membran der Kapillarwände bzw. des Mesothels (Lai-Fook 2004, Starling 1896, Staub 1978).

Starling-Gleichung:

$$Q = k \times [(P_{Ka} - P_i) - \sigma (\Pi_{Ka} - \Pi_i)]$$

- mit:
- Q: Flüssigkeitseinstrom in den Pleuraraum = Filtrationsrate  
(Volumen pro Zeit)
  - k: Filtrationskoeffizient  
(Durchlässigkeit der Kapillarwand bzw. des Mesothels für Flüssigkeit)
  - $P_{Ka}$ : Hydrostatischer Druck in den Kapillaren
  - $P_i$ : Hydrostatischer Druck im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren
  - $\sigma$ : Reflexionskoeffizient für Eiweisse  
(0 = vollständig permeabel bis 1 = nicht permeabel)
  - $\Pi_{Ka}$ : Onkotischer Druck in den Kapillaren
  - $\Pi_i$ : Onkotischer Druck bzw. (kolloid)osmotischer Druck  
im pleuralen bzw. interstitiellen Raum um die Kapillaren

Im Folgenden sind Störungen in diesem Gleichgewicht benannt. Zur Entwicklung eines Pleuraergusses kann es durch einen Anstieg der Filtrationsrate durch folgende Veränderungen kommen:

- **Erhöhung des hydrostatischen Druckes** ( $P_{Ka}$ ) in den pleuralen Kapillaren

Durch Erhöhung des venösen Druckes im systemischen Kreislauf kommt es zu einem höheren Druck in den parietalen Kapillaren der Pleura und durch Erhöhung des

venösen Druckes im pulmonalen Kreislauf zu einer Drucksteigerung in den viszerale Kapillaren der Pleura. Beides führt zu einer stärkeren Filtration von Flüssigkeit als von Protein an den semipermeablen Membranen und somit zur Ansammlung einer eiweissarmen Flüssigkeit im Pleuraspalt (Transsudat).

Der Anstieg des Druckes in den Kapillaren wird durch einen Druckanstieg im venösen System verursacht, der durch einen erhöhten venösen Ausflussdruck, z. B. bei Herzinsuffizienz oder einen erhöhten venösen Füllungsdruck, z.B. bei Herz- oder Niereninsuffizienz, bedingt sein kann. Ein Anstieg im arteriellen System überträgt sich dagegen nicht auf die Kapillaren, da eine Druck-Regulation über den präkapillären Sphinkter-Widerstand und über den Arteriolen-tonus möglich ist.

Im Lungengewebe können bei Erhöhung des venösen Druckes ähnliche Filtrationsmechanismen an den Kapillarwänden ablaufen, wodurch die Entwicklung eines Lungenödems möglich ist. Wenn die Filtrationsrate mit Flüssigkeitseintritt ins Interstitium die Absorptionskapazität des lymphatischen Systems in der Lunge überschreitet, kommt es auch dort zur Akkumulation von Flüssigkeiten. Der Abfluss erfolgt dann entlang eines Druckgradienten aus dem Lungeninterstitium über die viszerale Pleura in den Pleuraraum oder ins Mediastinum.

#### ▪ **Reduktion des Pleuradruckes**

Durch Atelektasen kommt es zur Druckerniedrigung im Raum, der die Kapillaren umgibt und zu einer resultierenden Steigerung der Filtration aus dem Gefässsystem mit vermehrter Bildung eines eiweissarmen Pleuraergusses.

#### ▪ **Reduktion des osmotischen Druckes im Plasma**

Eine Verminderung des Eiweissgehaltes im Plasma führt zu einem reduzierten kolloidosmotischen bzw. onkotischen Druck mit Steigerung der Filtrationsrate. Die Hypoproteinämie kann durch eine verminderte Albuminsynthese im Rahmen einer Lebererkrankung, durch einen erhöhten Eiweissverlust über die Nieren beziehungsweise den Darm oder durch Mangelernährung verursacht sein. Die Reduktion des Eiweissgehaltes im Plasma bewirkt allein nur eine geringe Zunahme der Pleuraergussbildung, potenziert diese jedoch bei Änderungen weiterer Einflussgrössen.

#### ▪ **Anstieg der Permeabilität**

Durch Anstieg der Membran-Durchlässigkeit für Flüssigkeit (Erhöhung des Filtrationskoeffizienten  $k$ ) und / oder für Eiweiss (Reduktion des Reflexionskoeffizienten  $\sigma$ ) wird

die Menge des Filtrates und der Eiweissgehalt des Filtrates beeinflusst, mit zum Beispiel Ansammlung eines eiweissreicheren Pleuraergusses (Exsudat). Der Eiweissgehalt des Pleuraergusses bietet einen wichtigen Hinweis auf den Entstehungsmechanismus des Ergusses, da durch die Resorption die Eiweisskonzentration im Pleuraerguss nicht verändert wird. Eine Steigerung der kapillären Permeabilität kann bei Entzündungen oder Tumorerkrankungen zusätzlich durch die Produktion von Zytokinen, incl. des vascular endothelial growth factor (VEGF) verursacht werden (Antunes 2003).

Die Entstehung eines Pleuraergusses wird neben der vermehrten Filtration auch durch eine Störung der Resorption begünstigt.

Durch eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den systemischen Venen kommt es zusätzlich zum Anstieg des pleuralen Kapillardruckes und der Filtration zu einer Behinderung des Lymphabflusses mit einer verminderten Resorptionsrate. Durch eine Obstruktion bzw. Infiltration von Lymphgefässen bzw. Lymphknoten im Rahmen einer malignen oder granulomatösen Erkrankung kann sich die Resorptionskapazität ebenfalls deutlich reduzieren. Eine Einschränkung der lymphatischen Funktion wird auch bei einer Schilddrüsenunterfunktion oder einer eingeschränkten Atemexkursion durch Zwerchfelllähmung oder einer unzureichenden Lungenexpansion („trapped lung“) durch Fibrosierungen oder Tumordinfiltration beobachtet. Bei einer extrapleuralem Tumordinfiltration der ableitenden Lymphgefässe als einziger Ursache der Ergussbildung kommt es zur unzureichenden Resorption des gebildeten eiweissarmen Ergusses. Deshalb lässt sich in 10 % der malignen Pleuraergüsse ein Transsudat nachweisen (Sahn 1985).

In Abhängigkeit von den krankheitsbezogenen Druck- und Flussverhältnissen kommt es zu einer unterschiedlichen Filtration von Flüssigkeiten und Eiweissen über die semipermeable Membran (Maskell 2003). Bei hohem Druck und Fluss wird ein eiweissärmeres Transsudat und bei niedrigem Druck und Fluss ein eiweissreicheres Exsudat im Pleuraraum gebildet.

#### ▪ **Transsudat**

Herzinsuffizienz: Die linksventrikuläre kardiale Dekompensation mit einem erhöhten hydrostatischen Druck in den pulmonalen und systemischen Venen führt zur

Druckerhöhung in den Kapillaren beider Pleurablätter mit einer gesteigerten Filtrationsrate und zur intrapulmonalen Ödembildung mit Übertritt von Flüssigkeit ins Lungeninterstitium und in den Pleuraraum (Staub 1974, 1978). Dort kann es zur Bildung eines Pleuraergusses kommen. Dieses Transsudat ist in fast 90% der Fälle beidseits lokalisiert. In den meisten Fällen liegt eine zusätzliche Störung der Resorption über die pleuralen Lymphgefäße vor.

Bei der akuten oder bei einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz, die mit einer Druckerhöhung im linken Herzvorhof oder des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes kombiniert ist, kann sich durch eine akute oder anhaltende Einschränkung der pleuralen Resorptionsrate ein Pleuraerguss bilden. Bei der chronischen Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie besteht zwar ebenfalls eine Erhöhung des hydrostatischen systemischen Venendruckes, jedoch kann durch Steigerung der Resorptionsrate über das lymphatische System eine Ergussbildung in der Regel verhindert werden. Bei einer chronischen Druckerhöhung kann sich das lymphatische System, welches gegen einen höheren Druckgradienten arbeiten muss, adaptieren und die Resorptionsquote effektiv steigern.

Eine weitere Ursache für die Bildung eines transsudativen Pleuraergusses stellt eine konstriktive Perikarditis mit Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung und Erhöhung des intrakardialen und intravenösen Druckes dar.

Durch einen reduzierten onkotischen Druck im Rahmen einer Leberzirrhose mit verminderter Albuminsynthese oder im Rahmen einer Niereninsuffizienz mit vermehrtem renalem Eiweissverlust, incl. einer hypervolämiebedingten Erhöhung des hydrostatischen Druckes, kann es ebenfalls zur Ausbildung eines Pleuraergusses kommen (Sudduth 1992).

Des Weiteren wird eine Reduktion des onkotischen Druckes durch ein enterales Eiweissverlustsyndrom oder eine unzureichende enterale Eiweisszufuhr bzw. -absorption hervorgerufen.

Pleuraergüsse können auch bei einer exzessiven Ansammlung beziehungsweise Bildung von Flüssigkeiten in extrapleuralen Körperhöhlen entstehen. Durch einen druckabhängigen, konvektiven Transport können diese Flüssigkeiten aus dem Peritoneum, dem Retroperitoneum oder Mediastinum über kleine Spalten in den Pleuraraum gelangen. Zum Beispiel ist ein Übertritt von Ascites bei Leberzirrhose oder von enzymhaltiger Flüssigkeit bei Pankreatitis möglich.

Das Auftreten eines Pleuraergusses auf dem Boden einer Lungenarterienembolie ist eine weitere differentialdiagnostisch zu berücksichtigende Ursache (Light 2002). Durch die Störung der pulmonalen und benachbarten pleuralen Durchblutung, den Anstieg des Druckes in den pulmonalvenösen und/ oder systemischen Venen und eventuelle Reduktion des Pleuradruckes durch Atelektasen kommt es zu einer vermehrten Pleuraergussbildung. Die Ergussresorption über das Lymphsystem kann zusätzlich gestört sein. Durch den erhöhten systemvenösen Druck kann es zu einer akuten Behinderung des lymphatischen Abflusses kommen und durch den reduzierten pleuralen Druck zu einer Beeinträchtigung der lymphatischen Füllung.

Der Eiweissgehalt im Pleuraerguss ist sehr variabel. In 20% lässt sich ein Transsudat als Zeichen für die Beeinträchtigung durch hydrostatische Effekte nachweisen. In den meisten Fällen ist ein Exsudat als Hinweis auf die gestörte Zirkulation mit reduziertem Fluss und niedrigem Druck an der semipermeablen Membran zu diagnostizieren.

#### ▪ Exsudat

Ein exsudativer Pleuraerguss wird am häufigsten durch eine Pneumonie oder eine maligne Erkrankung verursacht (Light 2002). Eine maligne oder tuberkulöse Infiltration des Pleuraraumes kann durch eine gleichzeitige Steigerung des Flüssigkeitseinstroms und Reduktion der Resorption zu einer massiven Ergussbildung führen. Bei jungen Patienten sind somit grosse einseitige Pleuraergüsse insbesondere auf eine Tuberkuloseinfektion verdächtig und bei älteren Patienten auf eine zugrunde liegende maligne Erkrankung.

Maligner Erguss: In ca. 80% der malignen Pleuraergüsse lässt sich ein Bronchialkarzinom, ein Mammakarzinom, ein Ovarialkarzinom oder ein malignes Lymphom als ursächlich diagnostizieren (Sahn 1985, ATS 2000, Heffner 2008). Das Ausmass des Pleuraergusses ist unterschiedlich, aber vor allem bei metastasierten Tumorleiden kann es zur Entwicklung raumfordernder Pleuraergussmengen mit Verdrängungs- bzw. Kompressionseffekt kommen.

Die Bildung eines malignen Pleuraergusses wird verursacht durch die gesteigerte Permeabilität der pleuralen Membranen und Kapillaren mit einer erhöhten Filtrationsrate, durch die Zytokinbildung, die Auswirkung auf die Permeabilität hat und durch die reduzierte Flüssigkeitsresorption über das lymphatische System. Letzteres kann durch eine gestörte Funktion bzw. verminderte Kapazität des

lymphatischen Systems bedingt sein. Der Verschluss eines Bronchialastes führt durch Ausbildung einer Atelektase zu einer regionalen Senkung des intrapleuralen Druckes und zu einer Steigerung der Filtrationsrate. Ein verminderter onkotischer Druck würde des Weiteren die Entwicklung eines Pleuraergusses begünstigen.

Parapneumonischer Erguss: Die bakterielle Pneumonie wird in ca. 40% von einer Pleuraergussbildung begleitet (Light 1980). Der unkomplizierte parapneumonische Pleuraerguss ist meist klein und unter einer adäquaten antibiotischen Therapie vollständig regressiv. Im Falle einer bakteriellen Besiedlung des Pleuraraumes und somit des Pleuraergusses können sich verschiedene Komplikationen entwickeln. Die Entstehung des Pleuraergusses wird durch die Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit in der Lunge im Rahmen der Infektion und durch das Überschreiten der pleuralen lymphatischen Resorptionskapazität begünstigt. Der parapneumonische Pleuraerguss enthält neutrophile Granulozyten und entspricht einem Exsudat .

Der komplizierte parapneumonische Pleuraerguss entsteht durch bakterielle Besiedlung des Pleuraraumes. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozytenzahl im Pleuraraum und zur Entwicklung einer lokalen Azidose. Diese wird durch die anaerobe Utilisation der Glucose durch die Neutrophilen und die Bakterien bedingt. Zusätzlich führt der Zerfall der neutrophilen Granulozyten zum Anstieg der LDH-Konzentration im Pleuraerguss. Komplizierend kann es zur Ablagerung einer dicken Fibrinschicht auf der Pleura visceralis und der Pleura parietalis kommen, die durch Adhäsionen eine Septierung und Kammerung des Pleuraergusses verursachen kann.

Eine weitere Problematik stellt die Entwicklung eines Pleuraempyems dar. Die Diagnose lässt sich durch Pleuraergusspunktion mit Aspiration von Pus oder Nachweis von Bakterien in der Gramfärbung bestätigen. Eine positive Bakterienkultur ist jedoch nicht zur Diagnosesicherung erforderlich, insbesondere da die kulturelle Bakterienanzucht oftmals nicht möglich ist. Ursachen sind eine erschwerte Anzüchtbarkeit von anaeroben Bakterien, die rasche Bakterienelimination aus dem Pleuraerguss bzw. die unterschiedliche bakterielle Besiedlung in gekammerten Pleuraergüssen, die sterile Anteile aufweisen können, und die Beeinträchtigung durch eine bereits eingeleitete antibiotische Therapie.

Gekammerte Pleuraergüsse entstehen bevorzugt in einem traumatisch oder chirurgisch-interventionell bedingtem Hämatothorax, einem Pyothorax oder einem Chylothorax, des Weiteren im Rahmen einer tuberkulösen Pleuritis. Ein Hämatothorax ist ein hämorrhagischer Pleuraerguss, dessen Hämatokritwert mehr als die Hälfte des Hämatokritwertes des peripheren Blutes beträgt. Ursachen sind z.B. ein Trauma, eine Lungenarterienembolie, ein Tumorleiden mit pleuraler Beteiligung, ein rupturiertes Aortenaneurysma oder eine Therapie mit Antikoagulantien.

Ein Chylothorax ist eine Ansammlung fetthaltiger lymphatischer Flüssigkeit im Pleuraraum, der in rund 50% durch eine mediastinale Ausbreitung eines Lymphoms oder eines Bronchialkarzinoms bedingt ist. In ca. 25% der Fälle ist ein Trauma die Ursache, z.B. in Form eines chirurgischen Eingriffes. Selten werden eine Lymphangioliomyomatosis, eine angeborene Anomalie des Ductus thoracicus oder eine Filiarisis benannt.

Der Verdacht auf „gefesselte Lungenanteile“ („trapped lung“) stellt sich bei Patienten, die durch einen chronisch stabilen Pleuraerguss auffallen und eine Lungenentzündung, einen Pneumothorax, Hämatothorax oder thoraxchirurgischen Eingriff durchlebt haben. Die unzureichende Entfaltbarkeit der Lunge wird durch eine entzündliche Reaktion mit fibröser Verschwartung der viszeralen Pleura verursacht (Doelken 2001). Eine Tumordinfiltration bzw. Lymphangiosis carcinomatosa, eine rheumatoide, urämische oder tuberkulöse Pleuritis können eine ähnliche Problematik hervorrufen. Die unzureichende Lungenausdehnung bewirkt einen negativen Pleuradruck und begünstigt durch Filtratsteigerung über das parietale Pleurablatt die Ergussbildung (Light 2001).

### **1.3. Symptome des Pleuraergusses**

Nicht jeder Pleuraerguss verursacht eine klinische Beschwerdesymptomatik. Das Ausmass, die Entstehungsursache und der Entwicklungszeitraum sowie eventuelle Adaptationsprozesse stellen einen bedeutenden Aspekt dar. Vielfältig wird das klinische Beschwerdebild von den Symptomen der ursächlich zugrunde liegenden Erkrankung geprägt (Rolston 2008). Bei einer linksventrikulären kardialen Dekompensation wird die belastungs- und eventuell lageabhängige Luftnot, mit Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, bei einer begleitenden rechtsventrikulären kardialen Dekompensation eine zusätzliche Entwicklung von Beinödemen oder Ascites im Vordergrund stehen.

Mit zunehmender Menge des Pleuraergusses wird die Einschränkung der respiratorischen Funktion (funktionelle Lungenkapazität, restriktive Ventilationsstörung) und progrediente Luftnot durch den Pleuraerguss bedingt sein. Im Rahmen einer infektiös verursachten Lungeninfiltration ist die klinische Symptomatik meist durch Husten, Fieber und Schwäche gekennzeichnet. Die zunehmende Beeinträchtigung der hämodynamischen Parameter und Respiration deuten auf einen komplikativen Verlauf mit Entwicklung eines Pleuraergusses bzw. eines Empyems.

Im Falle einer Pleuritis sicca besteht zunächst eine atemabhängige thorakale Schmerzsymptomatik, die sich durch die Pleuraergussbildung, z.B. im Rahmen einer Tuberkuloseinfektion, zunächst bessern kann. Bei kompliziertem Verlauf mit Bildung eines Pleuraempyems, einer Septierung oder einer zunehmend raumfordernden Ergussmenge sind Fieber, Schmerzen oder Luftnot wieder vordergründig. Ein maligner Pleuraerguss kann durch das Ausmass des Ergusses, aber auch durch die begleitende Tumordinfiltration in Lunge, Bronchien bzw. Pleura, incl. durch eine Lymphangiosis carcinomatosa, zu Luftnot und Schmerzen mit Bewegungs- und Belastungseinschränkung führen.

Im Zusammenhang mit einer Lungenarterienembolie, die sich durch plötzliche Luftnot oder Synkope präsentieren kann, ist die Entwicklung von Atelektasen, pneumonischen Infiltraten, pleuritischen Affektionen und Pleuraergüssen mit entsprechender Symptomatik möglich. Bei einer traumatischen Schädigung sind Symptome, wie Luftnot und Schmerzen, teils auch durch den verursachenden Unfall oder z.B. operativen Eingriff bedingt.

#### **1.4. Diagnostik des Pleuraergusses**

Die diagnostischen Massnahmen sollen dem Nachweis eines Pleuraergusses und dem Nachweis möglicher Komplikationen dienen. Sie sollen Aufschluss über die zugrunde liegenden Ursachen und somit kausalen Krankheiten geben und stellen eine wichtige Voraussetzung für die Planung bzw. Durchführung einer adäquaten Therapie dar.

Zunächst ist eine sorgfältige Anamneseerhebung zu aktuellen und früheren krankheitsassoziierten Beschwerden und Begleiterkrankungen, zur medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapie, incl. früherer Bestrahlungen, erforderlich. Des Weiteren gibt die umfassende körperliche Untersuchung des Patienten Aufschlüsse über die

aktuellen Beeinträchtigungen und pathologischen Veränderungen im Rahmen von akuten oder chronischen Krankheitsprozessen. Der Verdacht auf einen Pleuraerguss kann durch die Technik der Perkussion, Auskultation und unter Nutzung des Stimmfremitus bereits geäussert werden (Rolston 2008). Zur Bestätigung wird eine bildgebende Diagnostik mit Darstellung des Pleuraraumes und der Thoraxregion durchgeführt. Als bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Thoraxregion werden die Röntgen-Thorax-Untersuchung und Computertomographie bevorzugt genutzt. Die Nutzung von Ultraschalltechniken und Kernspintomographie kann ebenfalls gezielt angewandt werden. In die Entscheidung über weitere diagnostische bzw. therapeutische Massnahmen werden bereits erhobene anamnestische, klinische und laborchemische Befunde sowie wichtige differentialdiagnostische Überlegungen eingebunden (Maskell 2003).

Die konventionelle Röntgenuntersuchung kann den Pleuraerguss ab einer Grösse von ca. 75 ml (p.a., stehend) darstellen und durch verschiedene Aufnahmepositionen (stehend, liegend, seitlich, frontal, schräg) Auskunft über das Ausmass und die Verschieblichkeit des Ergusses geben, incl. über Komplikationen und weitere pathologische Veränderungen in der dargestellten Thoraxregion. Durch eine frontale Röntgenuntersuchung in Seitenlage gelingt eine Darstellung bereits geringer Ergussmengen. Eine radiologische Ergussdicke von 10 mm in dieser Position korreliert mit einer Ergussmenge von ca. 200 ml. Durch den Pleuraerguss sind eine Transparenzminderung sowie veränderte Konturen und Abstände der angrenzenden Strukturen in der Röntgen-Aufnahme auffällig.

Durch die Computertomographie lassen sich bereits kleine Pleuraergussmengen von weniger als 10 ml und bereits Flüssigkeitsansammlungen von 2 ml im Pleuraspalt nachweisen, des weiteren können malignitätsverdächtige oder entzündliche Veränderungen, incl. Empyem- bzw. Abszessentwicklung diagnostiziert werden.

Die Ultraschalluntersuchung lässt eine gute Darstellung kleiner Ergussmengen mit Unterscheidung flüssiger, organisierter, septierter bzw. gekammerter Ergussanteile zu. Interventionelle Massnahmen, wie Punktionen oder Drainageanlagen können gestützt durch Ultraschall oder Computertomographie mit einer grösseren Effektivität und Sicherheit durchgeführt werden. Die Kernspintomographie kann zur weiteren Beurteilung eines pleuralen Tumors oder einer Brustwandinfiltration indiziert sein. Mit den genannten bildgebenden Verfahren ist eine gezielte Umfelddiagnostik möglich (ATS 2000). Sie soll zusätzliche Auskunft über die ursächlich zugrunde liegende

Krankheit, deren Stadium bzw. Komplikationen geben und somit eine Entscheidungshilfe für die weitere Diagnostik und Therapie sein.

Eine wichtige Untersuchungsmethode ist die Analyse des Pleuraergusses (Light 2002). Dazu kann die transkutane Punktion des Pleuraergusses als diagnostisches, aber auch als therapeutisches Vorgehen angewandt werden. Die technische Durchführung wird im Abschnitt „interventionelle Therapie“ erläutert. Eine Aussage zur Beschaffenheit, Menge und Zusammensetzung mit sich daraus ableitenden Hinweisen auf die Entstehungsursache und die geeignete Therapie ist dadurch möglich. Eine definitive Diagnosestellung gelingt in 25% durch Nachweis von malignen Zellen oder spezifischen Erregern. Bei weiteren 50% untermauert die Analyse des Pleuraergusses die bereits gestellte Verdachtsdiagnose, teilweise auch über den Ausschluss bestimmter Ursachen (Collins 1987).

Der Entschluss zur diagnostischen Pleurapunktion beinhaltet differentialdiagnostische Überlegungen und das Beachten von Kontraindikationen, die teilweise ein beobachtendes Verhalten der Ergussentwicklung favorisieren lassen. Bei unzureichender Diagnosesicherung und / oder atypischem Krankheitsverlauf ist eine diagnostische Punktion indiziert.

Die Analyse des punktierten Pleuraergusses beinhaltet die makroskopische Beurteilung, zytologische, mikrobiologisch mikroskopische und bakteriologische Untersuchungen sowie laborchemische Untersuchungsmethoden mit Bestimmung des Eiweissgehaltes zur Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat (Maskell 2003). Diese Differenzierung stellt einen wichtigen Schritt in der Differentialdiagnostik dar. Die unterschiedliche Zuordnung möglicher Krankheitsursachen wird ausführlich im Abschnitt „Ursachen und Pathophysiologie“ benannt.

Die Light's - Kriterien können durch zusätzliche Bestimmung der LDH zur Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat beitragen (Light 1972). Bei Nachweis eines der drei Kriterien liegt ein Exsudat vor.

- Pleuraerguss - Protein / Serum - Protein-Ratio: > 0,5
- Pleuraerguss - LDH / Serum - LDH: > 0,6
- Pleuraerguss - LDH um 2/3 grösser als Serum - LDH (obere Normbereich)

Als Nachweis eines Exsudates gelten auch folgende Befunde:

- Eiweissgehalt im Pleuraerguss: > 29 g/l
- Cholesterin im Pleuraerguss: > 450 mg/l

Insbesondere bei Werten im Grenzbereich ist eine exakte Unterscheidung erschwert (Cragun 2002). Eine eingeleitete diuretische Therapie bei Herzinsuffizienz kann zur Steigerung der Eiweisskonzentration im Punktat und somit zum „Nachweis“ eines scheinbaren Exsudates führen. Durch Bestimmung des Gradienten von Albumin im Serum und Albumin im Pleuraerguss lässt sich bei einem Wert > 12 g/l ein Transsudat diagnostizieren. Insbesondere bei Verdacht auf eine infektiöse Ursache ist die ergänzende Bestimmung von Leukozytenzahl, pH-Wert oder Glucose sinnvoll. Die Bestimmung der Amylase oder der Triglyceride kann die Diagnostik ergänzen. Der Nachweis einer Azidose im Pleurapunktat (pH < 7.20) oder einer erniedrigten Glucosekonzentration (< 60 mg/dl) wird vom „American college of chest physicians, ACCP“ als Indikation zur Drainage des Pleuraergusses gesehen.

Diese Schwellenwerte sind nicht validiert, und als Ursache für diese Veränderungen können sowohl ein komplikativer Verlauf eines parapneumonischen Pleuraergusses (Light 1980) als auch eine Tuberkuloseinfektion, ein Malignom oder z.B. eine Lupusnephritis verantwortlich sein.

Im Stadium 1 der Empyembildung lässt sich ein Exsudat mit einer erhöhten Leukozytenzahl (> 15 000/ $\mu$ l) nachweisen, im fibrinös-purulenten Stadium 2 sind bereits Septen ausgebildet, die sonographisch nachgewiesen werden können und im 3. Stadium zeigt sich in der Bildgebung eine Organisation des Pleuraergusses und eine Pleurawandverdickung. Im Stadium 1 sollte eine Drainagebehandlung durchgeführt werden. Im Stadium 2 und 3 ist eine Dekortikation zu erwägen.

Eine erniedrigte Glucosekonzentration (< 60 mg/dl, 3.33 mmol/l) wird zum einen durch einen gestörten Glucosetransport, zum anderen durch einen erhöhten Glucoseverbrauch im Pleuraraum bei einem Exsudat folgender Ursachen gefunden: komplizierte parapneumonische Ergüsse oder Empyem, rheumatoide Pleuritis, maligner Erguss, tuberkulöse Pleuritis, Lupusnephritis, Ösophagusruptur.

Transsudate und Exsudate anderer Genese weisen einen der Serumglucose ähnelnden Glucosegehalt auf.

Die Bestimmung des pH-Wertes im Pleuraerguss erfolgt mittels Blutgas-Analysator. Bei Werten < 7,3 (und normalem arteriellem pH im Blut) lassen sich die gleichen

Verdachtsdiagnosen wie bei einer Erniedrigung der Glucose im Erguss stellen. Zu einer Azidose im Pleuraerguss führen eine erhöhte Säureproduktion durch Zellen und Bakterien (beim Empyem) bzw. ein verminderter Ausstrom von Wasserstoffionen (bei tuberkulöser Pleuritis, Tumor, Pleurafibrose).

Ein erhöhter Amylasegehalt im Pleuraerguss mit einer Pleuraerguss- / Serum-Amylase-Ratio  $> 1$  legt ursächlich eine Pankreaserkrankung durch Entzündung oder Tumor nahe.

Die zytologische Untersuchung des Pleuraergusses ist anzustreben. Bei Nachweis maligner Zellen dient dies der Diagnosesicherung und kann Hinweis auf den Ursprung der Tumorerkrankung geben. Der fehlende Nachweis maligner Zellen im Erguss kann jedoch eine maligne Genese nicht ausschliessen.

Bei malignen Tumorerkrankungen zeigen sich paramaligne und maligne Pleuraergüsse (Heffner 2008). Paramaligne Pleuraergüsse weisen negative Befunde in der Erguss-Zytologie oder Pleurabiopsie auf. Eine Erklärung liefert die Entstehung durch direkte und indirekte Tumoreffekte, wie Bronchialobstruktion, Lymphknoteninfiltration oder pulmonale Embolien. Maligne Pleuraergüsse (im engeren Sinne) sind durch eine positive Zytologie oder positive Pleurabiopsie gekennzeichnet. Da sich üblicherweise kein Unterschied im klinischen Verlauf oder in der resultierenden Therapie bei paramalignen oder malignen Pleuraergüssen ergibt, wird im Folgenden einheitlich von einem malignen Erguss gesprochen, wenn die Hauptursache in einer malignen Erkrankung zu sehen ist.

Die mikrobiologische Untersuchung des Pleuraergusses kann durch mikroskopische Techniken mit adäquater Färbung oder durch Anlage von Kulturen einen verursachenden Erreger eventuell nachweisen. Bei Pneumonien sind die Erreger der pulmonalen Infiltrate und der infizierten parapneumonischen Ergüsse meist ähnlich. Eine gemischte Bakterienbesiedlung durch aerobe und anaerobe Erreger oder eine alleinige Anaerobier-Infektion führt häufiger zu einem Pleuraempyem (Brook 1993). In 36-76% sind Anaerobier als Ursache für ein Empyem nachweisbar. Eine unterschiedliche Bakterienverteilung im Empyem bzw. gekammertem Erguss erschwert den mikrobiologischen Nachweis (Chapman 2004).

Bei bestimmten Befundkonstellationen wird als weitere Diagnostik die Durchführung einer flexiblen Endoskopie des Bronchialtraktes oder die videoassistierte flexible Thorakoskopie mit Beurteilung des Pleuraraumes ergänzt. Eine Probenentnahme zur zytologischen und histologischen Beurteilung ist auf diesem Wege möglich.

## 1.5. Therapie – Indikation

Die Art der Therapie ist zum einen durch die zugrunde liegende, ursächliche Erkrankung bestimmt, zum anderen abhängig von der subjektiven und objektiven Beeinträchtigung des Patienten durch den Pleuraerguss (ATS 2000, Heffner 2008, Sudduth 1992). Je nach Ausmass und zeitlicher Entwicklung des Pleuraergusses kann es zu einer Beeinträchtigung vitaler Funktionen (Respiration) kommen. Des Weiteren ist die Entwicklung von Komplikationen wie gekammerter Erguss, Empyem oder Kompressionseffekte möglich.

Zunächst stellt sich die Frage nach einer medikamentösen Therapieoption. Diese ist bei einer Pneumonie kausal durch Einleitung einer (kalkulierten oder gezielten) systemischen antibiotischen bzw. antituberkulösen Medikation möglich. Bei Entwicklung einer Atelektase durch Sekretverlegung wäre ergänzend eine endoskopische Sekretentfernung anzustreben. Bei einer dekompensierten (Links-) Herzinsuffizienz wird neben der stadiengerechten Herzinsuffizienztherapie eine diuretische Medikation unter Volumenbilanzierung etabliert. Eine bedarfsangepasste Diuretikatherapie und Flüssigkeitsbegrenzung wird ebenfalls bei einer ascitisch dekompensierten Leberzirrhose oder chronischen Niereninsuffizienz angewandt.

Die Optimierung des kolloidosmotischen Druckes kann zum einen durch die Reduktion einer Hypervolämie erfolgen, zum anderen durch Reduktion der enteralen oder renalen Eiweissverluste und durch Steigerung der enteralen Eiweisszufuhr- bzw. -resorption. Gelegentlich wird bei akutem Eiweissverlust (z.B. durch Parazentese bei Ascites) und unzureichender Albuminsynthese in der Leber eine parenterale Albuminsubstitution durchgeführt.

Bei malignen Erkrankungen ist eine kurative oder palliative spezifische Malignombehandlung z.B. mittels systemischer Chemotherapie und / oder Bestrahlung zu erwägen. Bei einer umschriebenen Blockierung des lymphatischen Abflusses kann auch eine lokale Bestrahlung, z.B. von Lymphomen im Mediastinum eine effektive Therapie darstellen.

Bei einem unzureichenden bzw. nicht anhaltenden therapeutischen Effekt oder bei Fehlen der genannten Therapieoptionen oder bei Notwendigkeit zur zeitnahen Reduktion des Pleuraergusses muss eine interventionelle Behandlungsmethode bei diesen symptomatischen Pleuraergüssen angewandt werden.

## 1.6. Interventionelle Therapie–Verfahren

### ▪ Behandlung von therapierefraktären nicht malignen Pleuraergüssen

Bei sich langsam entwickelnden rezidivierenden Pleuraergüssen kann die transthorakale Punktion des Ergusses in bedarfsgerechten Abständen wiederholt werden. Bei grossen Ergussmengen oder Gründen für die Einbringung von sklerosierenden Agenzien ist die Pleurapunktion mit Anlage einer Drainage zu kombinieren.

Nach Identifikation der korrekten Punktionsstelle durch klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren wie den Ultraschall wird eine lokale Injektion zur Infiltration eines lokal wirkenden Anästhetikums durchgeführt und unter sterilen Bedingungen eine Punktionsnadel transkutan bis in den Pleuraspalt eingebracht. Anschliessend wird der Pleuraerguss entleert.

Ein Risiko, welches die maximal zu entleerende Pleuraergussmenge limitiert, ist die Entwicklung eines Lungenödems, welches durch die anschliessende Expansion der Lunge entstehen kann. Eine genaue Schwellenangabe, bis zu welcher Entleerungsrate diese Komplikation sicher vermieden werden kann, ist nicht verfügbar (Feller-Kopman 2007). Diese insgesamt seltene Komplikation soll insbesondere bei einer Ergussentlastung bis zum Auftreten von Brustschmerzen eintreten.

Nach der Pleuraergussentleerung kann sich eine Luftansammlung im Pleuraraum zeigen. Solch ein Pneumothorax wird zum einen krankheitsbedingt beobachtet, wenn sich die Lunge, z.B. durch Fibrosierung oder Tumordinfiltration nicht genügend entfalten kann, und zum anderen punktionsbedingt gesehen, wenn eine künstliche Verbindung durch Lungenverletzung zu den inneren Atemwegen geschaffen wird oder (selten) die transkutane Verbindung zur Aussenluft unzureichend verschlossen ist.

Nicht erfolgversprechend und daher nicht indiziert ist die Ergusspunktion (bzw. Pleurodese) bei Nachweis einer „gefesselten Lunge“, wenn sie die einzige Ursache für die Ergussentstehung ist. In dieser Situation kann keine Reduktion der Luftnot erzielt werden und ein rasches Rezidiv des Ergusses ist zu erwarten.

Bei Patienten mit sich schnell entwickelnden und kurzfristig rezidivierenden Pleuraergüssen muss nach einer therapeutischen Alternative zur wiederholten Pleuraergusspunktion gesucht werden.

Die Pleurodese stellt ein Verfahren dar, bei dem eine intrapleurale Entzündungsreaktion initiiert werden soll, die zu einem dauerhaften Verschluss des Pleuraspalt es ohne erneute Bildung eines Ergusses führen soll. Neben einer chirurgischen Technik mit mechanischer Irritation der Pleura wird in den meisten Fällen ein chemisches Agens in den Pleuraraum instilliert. Die Einbringung dieser Substanz kann thorakoskopisch mittels starrer oder flexibler Geräte (z.B. video-assistiert) erfolgen oder mittels transkutan in den Pleuraraum eingelegter Drainage. Die Technik der Pleurodese nach transkutaner Drainagenanlage wird ausführlich im Abschnitt „Methodik“ beschrieben.

Die chemische Pleurodese ist ein anerkanntes therapeutisches Verfahren bei therapierefraktären Pleuraergüssen maligner Genese. Bei Pleuraergüssen, die ursächlich durch nicht maligne Erkrankungen entstanden sind, ist eine Anwendung aus Sorge um akute bzw. langfristige Nebenwirkungen noch nicht allgemein akzeptiert (Light 2000). Kontraindikation stellen ein infizierter Pleuraerguss und eine unzureichende Expansion der Lunge nach effektiver Ergussentleerung dar.

#### ▪ Behandlung von Komplikationen eines parapneumonischen Pleuraergusses

Infizierte parapneumonische Pleuraergüsse müssen zusätzlich zur systemischen antibiotischen Therapie über eine transkutane Drainage entlastet werden (Colice 2000). Bei einer abgekapselten Empyemhöhle oder einem mehrfach gekammertem Erguss wird neben der transkutanen Anlage einer Pleuradrainage auch die Thorakoskopie zur Entleerung aller intrapleurale n Höhlen mit anschließender Drainage empfohlen. Die Einbringung eines Fibrinolytikums ist wahrscheinlich nicht effektiver (Maskell 2005).

Bei absehbarer Ineffektivität der Infektsanierung durch diese Techniken ist eventuell eine Thorakotomie mit Inzision der Thoraxwand und Rippenresektion in Allgemeinanästhesie notwendig. Eine Dekortikation kann indiziert sein, wenn es durch die Entzündung zu einer Fibrosierung der Pleura visceralis mit Behinderung der Wiederausdehnung der Lungen gekommen ist.

#### ▪ Behandlung von symptomatischen malignen Pleuraergüssen

Da die Effektivität einer kausalen, meist palliativen Chemo- und/ oder Strahlentherapie eingeschränkt ist und eine zeitnahe Entlastung bei symptomatischen Pleuraergüssen gewünscht ist, wird unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Prognose oft frühzeitig die Indikation zur interventionellen Therapie gestellt. Dies beinhaltet eine ein- oder mehrmalige transkutane Punktion und insbesondere bei rascher Ergussbildung mit hoher Rezidivgefahr und bei guter Regredienz der subjektiven

Beschwerdesymptomatik (Dyspnoe) nach der ersten Punktion die Anlage einer Pleuradrainage.

Der verfahrenstechnische Ablauf und die prozedereassoziierten Komplikationen unterscheiden sich üblicherweise nicht im Vergleich zur Behandlung von nicht malignen Pleuraergüssen. Erschwerte Punktionsbedingungen können durch Tumordinfiltration auftreten.

Die Pleurodese wird in den meisten Fällen über eine transthorakale Pleuradrainage mit Instillation eines chemischen Agens durchgeführt. Eine andere Technik zur Einbringung von sklerosierenden Substanzen stellen die chirurgische Thorakotomie oder video-assistierte Thorakoskopie dar. Mit diesen Verfahren kann auch eine mechanische Abrasion der Pleurablätter erfolgen.

Die verschiedenen zur Anwendung kommenden chemischen Agenzien sind vor allem Talkum, in zwei unterschiedlichen Aufbereitungen und Doxycyclin, des Weiteren Zytostatika, wie Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Bleomycin, Etoposid und Cytarabin. Talkum ist ein Magnesiumsilikat und wird entweder aufgeschwemmt oder als Puder-Aerosol im Pleuraraum verteilt.

Die häufigsten Nebenwirkungen der chemischen Pleurodese sind Fieber und lokale Schmerzen. Selten werden akute respiratorische Komplikationen, wie ein ARDS (acute respiratory distress syndrome), kardiovaskuläre Komplikationen, ein Empyem, eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) oder eine extrapleurale Ausbreitung des chemischen Agens beobachtet. Eine erhöhte Mortalität durch die Pleurodese wurde nicht beschrieben. Unter Verwendung von astbestfreiem Talkum zeigte sich kein erhöhtes Malignomrisiko. Die Nebenwirkungen scheinen dosisabhängig aufzutreten. Die applizierte Talkumdosis sollte nicht mehr als 5 g betragen und die Partikelgröße zwischen 10 und 50 µm liegen. Eine zeitgleiche beidseitige Instillation oder Gabe nach einer Pleuraabrasion bzw. -biopsie sollte unterbleiben. Anderenfalls steigt das Risiko der systemischen Talkumverteilung und von Nebenwirkungen. Problematisch bleibt die Unterscheidung, ob eine Nebenwirkung durch das verwendete Agens oder die interventionelle Methode zur Pleurodese oder die vorliegenden Erkrankungen entstand.

Die intrapleurale und zelluläre Mechanismen, die nach Applikation eines Pleurodeseagens ablaufen und zur Symphyse der beiden Pleurablätter mit Verschluss des Pleuraspaltes führen, sind noch nicht abschliessend aufgeklärt.

Das Agens interagiert mit den aktiven pleuralen Mesothelzellen, wodurch es zu einer Entzündungsreaktion mit Freisetzung verschiedener Zytokine und Chemokine und Ansammlung von Neutrophilen und aktivierten Makrophagen im Pleuraraum kommt. Unter anderem sinkt die fibrinolytische Aktivität im Pleuraraum und es wird ein Anstieg eines Fibroblasten-Wachstumsfaktors (bFGF) mit stärkerer Kollagenbildung nach Talkuminstillation registriert (Sahn 2000).

Auch die genaue Wirkung von Doxycyclin, einem Tetracyclinderivat, ist bisher ungeklärt. Es wird ein zytostatischer Effekt diskutiert, durch den die Oberfläche der Mesothelzellen geschädigt wird und der zu Interaktionen mit pleuralen Reparationsprozessen sowie dem thrombotisch-fibrinolytischen System im Pleuraraum führt. Über Wachstumsfaktoren und Beeinflussung von Metalloproteinasen wird die Kollagen- und Fibrinansammlung im Pleuraraum gefördert (Heffner 1994, Hurewitz 1993).

Ein zusätzlicher Wirkmechanismus wurde kürzlich für Talkum gezeigt und als eine Ursache der Verbesserung des Überlebens bei erfolgreicher Pleurodese diskutiert. Durch Talkum wird die übliche Produktion von Endostatin in den pleuralen Mesothelzellen gesteigert. Endostatin ist ein Inhibitor der Angiogenese, der die endotheliale Zellmigration behindert, den Zellzyklus unterbricht und eine Apoptose und ein vermindertes Tumorstadium bedingen soll (Najmunnisa 2007).

Als eine Alternative zur Pleurodese oder wiederholten Punktion des Pleuraergusses wird vereinzelt die langzeitige Einlage einer Drainage in den Pleuraraum durchgeführt. Eine ambulante intermittierende Entleerung des Pleuraergusses ist dadurch bei Patienten, die eine tumorbedingt fehlende Entfaltung der Lunge aufweisen oder bei denen eine sehr kurze Überlebenszeit zu vermuten ist, möglich (Pien 2001). Das erhöhte Infektionsrisiko und katheter-assoziierte Beschwerden sind zu berücksichtigen.

In ausgewählten Fällen ist eine totale oder subtotale Pleurektomie und Dekortikation eine therapeutische Option (ATS 2000). Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, einer erwarteten längeren Überlebenszeit und Ineffektivität der durchgeführten Pleurodesen kann diese Therapie angewandt werden. Bei Patienten mit Mesotheliom wird diese Methode teilweise primär durchgeführt. Die therapie-assoziierte Morbidität und Mortalität sind insbesondere bei der radikalen chirurgischen Technik zu berücksichtigen.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt die Anlage eines pleuroperitonealen Shuntes dar, die bei Patienten mit nicht beherrschbarem symptomatischem Pleuraerguss und bei Patienten mit einem Chylothorax effektiv sein kann. Probleme stellen Dislokationen, Infektionen und Verschlüsse des Shunt-Katheters dar.

### **1.7. Fragestellung der durchgeführten Studie**

Ziel der durchgeführten Studie war die Überprüfung der Effektivität und Sicherheit unserer Pleurodesen, die überwiegend durch Applikation von aufgeschwemmtem Talkum über eine kleinkalibrige Thoraxdrainage und seltener durch Einbringung von Doxycyclin erfolgte. In diesem Zusammenhang sollte die Beeinflussung durch weitere Faktoren analysiert werden, wie die zugrunde liegende Erkrankung, ein exsudativer bzw. transudativer Pleuraerguss, ein beidseitiger Pleuraerguss oder Ascites, eine Pleuracarcinose bzw. Lymphangiosis carcinomatosa, eine vorherige Pleuraergusspunktion, ein septierter Pleuraerguss oder eine inkomplette Lungenentfaltung. In unserer Studie sollten die Komplikationen und Todesfälle sowie die Therapie von Rezidivergüssen registriert werden. Insbesondere im Vergleich mit anderen Studien wollten wir mögliche Verbesserungen der technischen Abläufe im klinischen Alltag prüfen.

## **2. Methodik**

Alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2003 und dem 31.01.2008 während des stationären Aufenthaltes in der Park-Klinik Weißensee einer medikamentösen Pleurodese zur Therapie eines Pleuraergusses unterzogen wurden, wurden retrospektiv erfasst.

Als Suchkriterien wurden die in DIACOS als „Pleurodese“ und/ oder „Pleuraergussdrainage“ kodierten Massnahmen und zusätzlich in der vorhandenen Arztbriefschreibung (Microsoft Word) die Begriffe „Pleurodese“ und/ oder „Pleuraergussdrainage“ zur Textsuche verwandt.

## **2.1. Indikation zur Durchführung der Pleurodese**

Als Indikation zur Pleurodese wurde ein klinisch und bildgebend relevanter, dass heisst symptomatischer Pleuraerguss angesehen, der unter einer medikamentösen Therapie nicht regredient war oder nach einer medikamentösen Therapie oder einmaligen Pleuraergusspunktion trotz medikamentöser Therapie erneut auftrat. Dies betraf fast ausschliesslich einen symptomatischen Pleuraerguss, der im Zusammenhang mit einer klinisch oder histologisch bestätigten malignen Erkrankung auftrat und unmittelbar einer Drainage und Pleurodese zugeführt wurde.

Vor Durchführung der Pleurodese sollte eine komplette Entfaltung der betroffenen Lunge nach Ergussentlastung mittels Drainage erzielt worden sein. In seltenen Ausnahmen wurde auch bei inkompletter Lungenentfaltung und geplanter palliativer Therapieführung eine Pleurodese durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren:

- schlechter Allgemeinzustand des Patienten, der invasive Massnahmen wie die Drainage nicht zuliess
- fehlendes Einverständnis des Patienten
- zentrale Occlusion des Bronchialbaums (Lappenbronchus) mit Atelektase.

## **2.2. Technik der Pleurodese**

Die von uns verwendete Technik der Pleurodese ist seit Jahren im hausinternen Leitliniensystem festgelegt. Unter sonographischer Kontrolle erfolgte zunächst die Festlegung der Punktionsstelle, so dass die Drainage in einen liquiden, nicht gekammerten, möglichst kaudalen Abschnitt des Ergusses zu liegen kam. Nach Lokalanästhesie mit Lidocain 1% folgte die Punktion und Einlage eines Pigtail-Katheters (meist 12F) in den Pleuraraum mit Fixierung im Hautniveau sowie Anschluss eines Drainagesystems mit Wasserschloss. Ein zusätzlicher Sog mittels Pumpe wurde bei inkompletter Lungenentfaltung nach erster Röntgenkontrolle angeschlossen.

Die abgelaufene Ergussmenge wurde täglich protokolliert. Bei Unterschreiten einer täglichen Ergussfördermenge von 100 - 200 ml und klinisch oder radiologisch belegter vollständiger Pleuraergussentleerung wurde die Pleurodese vorgenommen.

Nach Instillation von 50 -100 mg Lidocain in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung zur lokalen Analgesie wurde die Sklerosierungssubstanz eingebracht.

Grundsätzlich wurde Talkum als Mittel der ersten Wahl zur Sklerosierung verwandt. In den folgenden Ausnahmefällen wurde stattdessen Doxycyclin eingesetzt:

- Genese des Ergusses wahrscheinlich nicht maligne (sondern medikamentös therapierefraktäres Transsudat)
- Erguss durch Drainage nicht komplett zu entleeren (unter der Vorstellung, dass eine entzündliche Reaktion der Pleura mit dem löslichen Doxycyclin eher zu erzielen wäre als mit dem sedimentierenden Talkum)
- Lieferengpass für Talkum (Ausnahme).

Bei Verwendung von Talkum wurde der Inhalt einer Glasampulle mit 4 g asbestfreiem, mittels gamma-Strahlen sterilisiertem Talkumpuder (Steritalc F4, Novatech, Körnchengrösse 10 – 40 µm) in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und über die Thoraxdrainage appliziert. Abschliessend wurde die Drainage mit 25 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

Im Falle einer Anwendung von Doxycyclin wurden anstelle von Talkum 500 mg Doxycyclin in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und intrapleurale appliziert. Der weitere Ablauf war identisch wie bei der Verwendung von Talkum.

Im Anschluss an die genannten Massnahmen wurde die Drainage für 6 Stunden verschlossen und der Patient zu Lagerungs- und tiefen Atemmanövern mit dem Ziel der besseren Substanzverteilung aufgefordert.

Nach 6 Stunden wurde die Ableitung wieder geöffnet und die Fördermenge registriert. Bei einer Ergussförderung von weniger als 100 ml in 24 Stunden wurde die Drainage entfernt. Lag die Fördermenge in den nächsten ein, maximal zwei Tagen noch über 100 ml in 24 Stunden, so wurde die Pleurodese als ineffektiv gewertet und über eine erneute Pleurodese bei Rezidiverguss entschieden.

Klinische und variable radiologische Verlaufskontrollen wurden von den behandelnden Ärzten durchgeführt bzw. angeordnet, ebenso eine systemische Analgesie nach Patientenbedarf.

### 2.3. Art der Nachkontrolle

Vom behandelnden Arzt wurde in Abhängigkeit von Beschwerden und Allgemeinzustand des Patienten die Notwendigkeit und der Zeitpunkt zur Durchführung einer klinischen und/ oder radiologischen Nachkontrolle festgelegt. Bei fehlender Relevanz für die weitere Therapieentscheidung wurde auf eine radiologische Verlaufskontrolle verzichtet.

### 2.4. Definition des Therapieerfolges

Als erfolgreiche Pleurodese wurde gewertet, wenn

- der Pleuraerguss bei radiologischen Kontrollen nicht zunahm und
- die tägliche Förderrate des Pleuraergusses unter 100 ml nach der Pleurodese lag und
- keine Indikation zur erneuten therapeutischen Intervention mittels Pleurapunktion, Pleuradrainage oder Pleurodese bestand.

### 2.5. Definition des Ergussrezidivs

Folgende Kriterien wurden als Rezidiv des Pleuraergusses nach durchgeführter Pleurodese angesehen:

- radiologisch nachgewiesene Zunahme des Pleuraergusses (unabhängig von einer klinischen Symptomatik)
- eine persistierende tägliche Förderrate von mehr als 100 ml via Thoraxdrainage
- eine vom behandelnden Arzt erneut durchgeführte Pleurodese oder Pleuraergusspunktion bzw. -drainage.

Ein **komplettes Rezidiv** lag definitionsgemäss vor, wenn eine erneute interventionelle Therapie mittels Pleuraergusspunktion, -drainage oder Pleurodese erforderlich wurde.

Als **inkomplettes Rezidiv** wurde eine klinisch oder bildgebend nachgewiesene Zunahme des Pleuraergusses gewertet, die entweder einer rein medikamentösen Therapie oder einer beobachtenden Verlaufskontrolle ohne o.g. Interventionen zugeführt wurde.

Eine **Rezidivfreiheit** lag bei Fehlen eines inkompletten und kompletten Rezidivs vor.

## **2.6. Statistik**

Zur Auswertung der insgesamt 72 durchgeführten Pleurodesen erfolgte die Berechnung absoluter und relativer (prozentualer) Häufigkeiten, der Mittelwerte, Mediane und Spannweiten mit Unterteilung nach dem verwendeten Pleurodeseagenz und der zugrunde liegenden Ergussgenese. Um eine Aussage zur Signifikanz der ermittelten unterschiedlichen Ergebnisse zu treffen, wurde der exakte Fisher-Test (zweiseitig) angewandt. Dieser Test musste aufgrund der kleinen Fallzahlen (teilweise < 5), die sich in den gebildeten Untergruppen ergaben, anstelle des Chi-Quadrat-Testes gewählt werden. Schliesslich wurde das relative Risiko mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall für das Auftreten eines Rezidivergusses nach einer Pleurodese mit Talkum im Vergleich mit Doxycyclin in der Gesamtgruppe und bei Patienten mit malignem Pleuraerguss berechnet.

### 3. Ergebnisse

In dieser retrospektiven Studie wurden 72 Pleurodesen bei 70 Patienten, die in einem Zeitraum von 5 Jahren in unserer Klinik der Regelversorgung durchgeführt wurden, ausgewertet. Bei zwei Patienten wurden beidseitig Pleurodesen (PD) angelegt. Diese wurden zeitlich getrennt durchgeführt und seitengetreunt ausgewertet. Das Alter der Patienten bei Durchführung der ersten Pleurodese betrug im Mittel 72.6 Jahre mit einer Spannweite von 40 bis 92 Jahren. 29 Patienten waren männlichen, 41 weiblichen Geschlechts (Tabelle 1).

Tabelle 1		Demographische Daten			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)		Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt – gruppe
PD 1 - Fälle		60 (83%)	7 (10%)	5 (7%)	72 (100%)
PD 1 - Patienten		58	7	5	70
Geschlecht	Weiblich	35 / 58 (60%) (37 Fälle)	4 / 7 (57%)	2 / 5 (40%)	41 / 70 (59%)
	Männlich	23 / 58 (40%)	3 / 7 (43%)	3 / 5 (60%)	29 / 70 (41%)
Alter (Jahre)	Spanne	45 - 92	76 - 92	40 - 84	40 - 92
	Median	70,5	83	74	74
PD 1 mit	Talkum	49 / 60 (82%)	5 / 7 (71%)	3 / 5 (60%)	57 / 72 (79%)
	Doxycyclin	11 / 60 (18%)	2 / 7 (29%)	2 / 5 (40%)	15 / 72 (21%)
Rezidiv bei PD 1	Alle	37 / 60 (62%)	2 / 7 (28%)	3 / 5 (60%)	42 / 72 (58%)
	Talkum	27 / 49 (55%)	1 / 5 (20%)	1 / 3 (33%)	29 / 57 (51%)
	Doxycyclin	10 / 11 (91%)	1 / 2 (50%)	2 / 2 (100%)	13 / 15 (87%)
Verstorbene Patienten	Alle	31 / 58 (53%)	1 / 7 (14%)	1 / 5 (20%)	33 / 70 (47%)
	Talkum	25 / 47 (53%)	1 / 5 (20%)	1 / 3 (33%)	27 / 55 (49%)
	Doxycyclin	6 / 11 (55%)	0 / 2 (0%)	0 / 2 (0%)	6 / 15 (40%)

Die Durchführung der ersten Pleurodese (PD 1) mit Talkum erfolgte bei 79% aller Fälle, bei 82% in der Gruppe mit maligner Genese des Ergusses und bei 60% in der Gruppe mit benigner Genese des Ergusses. Die Rezidivrate aller durchgeführten Pleurodesen lag bei 58% (Tabelle 1, Abbildung 1a).

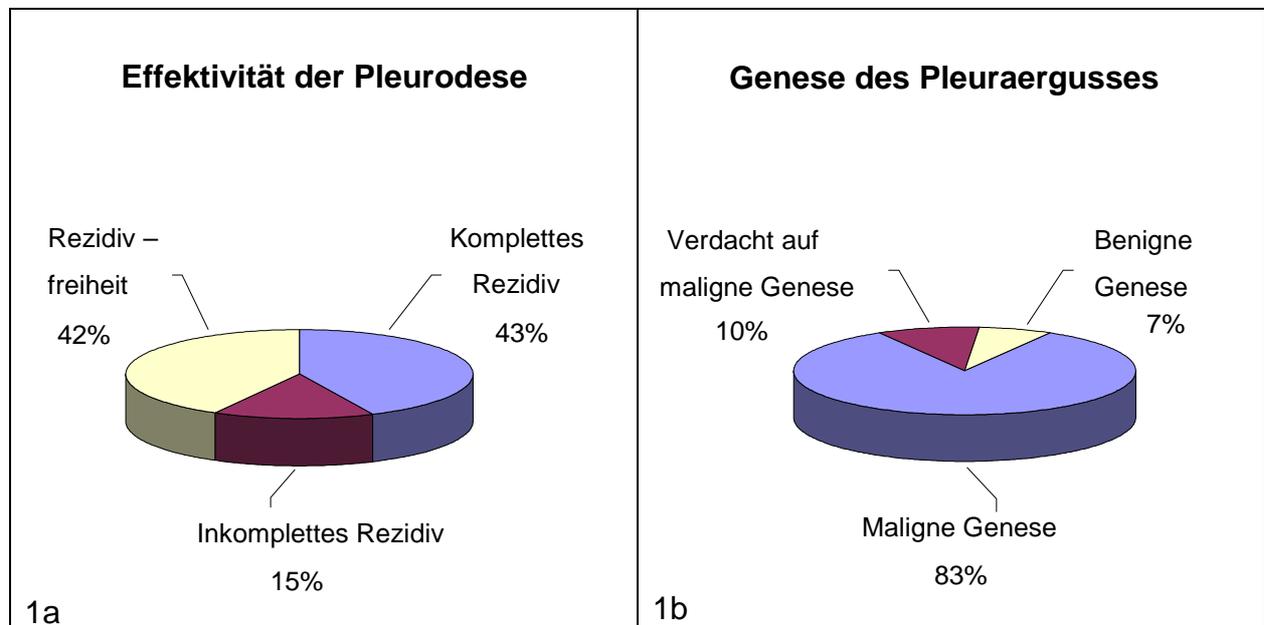


Abbildung 1a Effektivität der Pleurodese

Darstellung der relativen Häufigkeit eines kompletten bzw. inkompletten Rezidivs und der Ergussfreiheit in der Gesamtgruppe nach Pleurodese.

Abbildung 1b Genese des Pleuraergusses

Darstellung der relativen Häufigkeit von Pleuraergüssen maligner (n = 60 Fälle, n = 58 Patienten), benigner (n = 5) bzw. vermutlich maligner (n = 7) Genese.

Ein Rezidiv trat bei 51% aller mit Talkum durchgeführten Pleurodesen auf und in 87% bei Pleurodese mit Doxycyclin (Tabelle 1, Abbildung 2). Die Effektivität der Pleurodese fiel bei Anwendung von Doxycyclin schlechter als bei Talkum aus. Ein kompletter Erfolg der Pleurodese trat in 49% aller Pleurodesen mit Talkum ein und nur in 13% der Pleurodesen, die mit Doxycyclin durchgeführt wurden. Signifikant unterschieden sich die Erfolgsraten in der Gesamtgruppe ( $p= 0.017$ ) und in der grössten Untergruppe, bei Patienten mit Pleuraergüssen maligner Genese ( $p= 0.039$ ). In den kleinen Untersuchungsgruppen mit Patienten benigner und Verdacht auf maligne Ergussgenese liess sich unter Nutzung des exakten Fisher-Testes kein signifikanter Unterschied bei Verwendung von Talkum bzw. Doxycyclin errechnen ( $p= 1.0$ ).

47% aller Patienten verstarben im Auswertungszeitraum. In der Gruppe mit malignem Pleuraerguss verstarben 53% bzw. 54% der Patienten, die eine Pleurodese mit Talkum bzw. Doxycyclin erhalten hatten. Die verstorbenen Patienten mit maligner Ergussgenese entsprachen 44% aller eingeschlossenen Patienten. Die Rezidivrate lag in der Gruppe der überlebenden Patienten im Vergleich zur Gruppe der Verstorbenen tendenziell niedriger (49% vs. 70%,  $p=0.09$ , n.s.) (Tabelle 1, Abbildung 4).

Bei 58 der 70 Patienten (82.9%) wurde eine maligne Erkrankung als Ursache des Pleuraergusses festgestellt (Tabelle 2a, Abbildung 1b), entweder durch zytologischen Malignitätsnachweis im Erguss oder durch positive Histologie in anderer Probenentnahme oder durch weitere bildgebende Diagnostik und Anamnese.

Tabelle 2 a	<b>Hauptdiagnosen bei maligner Ergussgenese</b> Absolute und relative Häufigkeiten (%)	
Bronchialkarzinom	22	(37%)
Mammakarzinom	11	(19%)
Ovarialkarzinom	6	(10%)
Kolonkarzinom	3	(5%)
Magen/Kardiakarzinom	2	(3%)
CUP	4	(7%)
▪ papilläres CUP	1	
▪ Adeno-CUP	3	
Pankreaskarzinom	1	(2%)
Nierenzellkarzinom	1	(2%)
Harnblasenkarzinom	1	(2%)
Larynxkarzinom	1	(2%)
Plasmozytom	1	(2%)
Leukämie	1	(2%)
B-CLL	1	(2%)
B-NHL	2	(3%)
Melanom	1	(2%)

Bei sieben Patienten (10%) bestand lediglich der dringende Verdacht auf ein Malignom als Ursache des Pleuraergusses. Er beruhte auf den Befunden der bildgebenden Diagnostik und der Anamnese, jedoch ohne histologische Untersuchung sowie auf dem Ausschluss einer benignen Erkrankung als Ursache des Ergusses. (Tabelle 2b, Abbildung 1b).

Tabelle 2 b	<b>Hauptdiagnose bei Verdacht auf maligne Ergussgenese</b>			
	Absolute und relative Häufigkeit		Unterteilung: Exsudat      Transsudat	
Verdacht pulmonale Neoplasie	4	(58%)	3	1
Eisenmangelanämie (occulter Verlust)	1	(14%)	1	0
Verdacht Ösophagus-Neoplasie	1	(14%)	0	1
Verdacht Hoden-Neoplasie	1	(14%)	1	0

Bei fünf Patienten (7.1%) war eine benigne Erkrankung Ursache des Ergusses (Tabelle 2c, Abbildung 1b).

Tabelle 2 c	<b>Hauptdiagnose bei benigner Ergussgenese</b>			
	Absolute und relative Häufigkeit		Unterteilung: Exsudat      Transsudat	
Kardiale Dekompensation (chron. Herzinsuffizienz)	3	(60%)	0	3
Chronisch kalzifizierende Pankreatitis mit fistelnder Pankreaspseudozyste	1	(20%)	1	0
Dekompensierte Leberzirrhose	1	(20%)	0	1

Die Ergebnisse der laborchemischen, bakteriologischen und zytologischen Untersuchung der Ergüsse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3		<b>Pleuraerguss-Analyse</b>			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt- gruppe	
Transsudat	10 / 40 20 n.a.	2 / 7	4 / 5	16 / 52 (31%)	
Exsudat	30 / 40 20 n.a.	5 / 7	1 / 5	36 / 52 (69%)	
Maligne Zytologie	15 / 39 21 n.a.	n.a.	n.a.	15 / 39 (38%)	
Entzündliche Zytologie	6 / 39 21 n.a.	5 / 7	1 / 3 2 n.a.	12 / 49 (24%)	
Positive Bakteriologie	2 / 31 29 n.a.	1 / 7	2 / 4 1 n.a.	5 / 42 (12%)	
Entzündliche Kofaktoren (klinisch, bildgebend)	1 / 60	2 / 7	3 / 5	6 / 72 (8%)	
Kardiale Kofaktoren	7 / 60	4 / 7	4 / 5	15 / 72 (21%)	

Bei 55% der Patienten mit malignem Erguss lag eine Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleuracarcinose vor, bei 20% konnte keine komplette Lungenentfaltung erzielt werden. Im Falle einer Lymphangiosis carcinomatosa fiel die Zytologie bei 31% (10/32 Patienten) positiv aus und bei 69% negativ. Im Falle einer positiven Zytologie lag anhand des Röntgenbefundes in 67% begleitend eine Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleuracarcinose vor (Tabelle 4).

Tabelle 4		Bildgebende Befunde			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)		Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt- gruppe
Komplette Lungen-Entfaltung durch Drainage		48 / 60 (80%)	4 / 6 (67%) 1 n.a.	4 / 5 (80%)	56 / 71 (79%) Fälle
Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleuracarcinose		32 / 58 (55%)	0 / 7	n.a.	32 / 70 (32%) Patienten
Lymphangiosis ca. pos. + Zytologie positiv		10 / 58 (17%)	n.a.	n.a.	10 / 70 (14%)
Lymphangiosis ca. neg. + Zytologie positiv		5 / 58 (9%)	n.a.	n.a.	5 / 70 (7%)
Lymphangiosis ca. pos.+ Zytologie negativ		22 / 58 (38%)	n.a.	n.a.	22 / 70 (31%)
1.Rezidiv- erguss,Tage nach PD1	Spanne Mittelwert Median	1 – 90 10,4 3	2 - 62 d (2Fälle) 32 32	1 d 1 1	1 – 90 10,8 2

Eine einmalige Pleuraergusspunktion wurde vor Durchführung einer Pleurodese bei allen Pleuraergüssen benigner Genese und bei 18% der Pleuraergüsse maligner Genese als erste Therapie versucht (Tabelle 5).

Tabelle 5		<b>Interventionelle Pleuraergussbehandlung</b>			
		<b>Zeitlicher Ablauf</b>			
Spanne Mittelwerte (in Tagen) Median	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt- gruppe	
Tage ab der Diagnosestellung bis Pleurodese 1	1 - 31 8,9 8	4 - 20 9,7 8	7 - 28 17 20	1 - 31 9,5 8	
Tage ab Diagnosestellung bis Pleuradrainage	0 - 24 3,9 1	0 - 18 6 4	0 - 16 8 4	0 - 24 4,4 2,5	
Drainage-Tage bis Pleurodese 1 (PD1)	1 - 20 4,9 4	2 - 6 3,7 4	4 - 24 9 6	1 - 24 5,1 4,5	
Tage zwischen Pleurodese 1 und 2	1 - 18 6 5	3 3 3	2 - 6 4 4	1 - 18 5,7 5	
Drainage-Tage ab Pleurodese 1 bis Drainagenentfernung	0 - 22 4,6 3	1 - 6 2,3 1	1 - 8 3,2 2	0 - 22 4,3 4	
Punktion vor PD1 (Absolute, relative Häufigkeit)	11 / 60 (18%)	3 / 7 (43%)	5 / 5 (100%)	19 / 72 (26%)	

Die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Durchführung der ersten Pleurodese fiel bei maligner Ergussgenese um mehr als die Hälfte kürzer aus, und der Entschluss zur Pleuradrainage erfolgte im Median um drei Tage früher. Die Ergussdrainage bis zur Durchführung der Pleurodese dauerte im Median bei den benignen Ergüssen zwei Tage länger. Die Rezidivpleurodese wurde im Median bei benignem Erguss um einen Tag früher durchgeführt und die Drainage ebenfalls einen Tag früher entfernt.

Insgesamt kam es nach der ersten Pleurodese zu 42 Rezidiven (58%) (Tabelle 6a). In 43% handelte es sich um ein komplettes Rezidiv, errechnet aus interventioneller Rezidivtherapie mittels Punktion in 9,7%, erneuter Pleurodese in 23,6% sowie der Kombination aus Punktion und Pleurodese in 9,7%. Ein inkomplettes Rezidiv trat in 15% auf, bei 42% bestand eine vollständige Rezidivfreiheit nach Durchführung der ersten Pleurodese.

Tabelle 6a	<b>Effektivität der Pleurodese 1 (PD 1)</b> Häufigkeit von kompletten und inkompletten Rezidiven und Art der Rezidivtherapie in der Gesamtgruppe und in den Subgruppen mit Unterteilung nach der Ergussgenese			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamtgruppe
Rezidivfreiheit	23 / 60 (38%)	5 / 7 (72%)	2 / 5 (40%)	30 / 72 (42%)
<b>Erguss-Rezidiv</b>	37 / 60 (62%)	2 / 7 (28%)	3 / 5 (60%)	42 / 72 ( <b>58%</b> )
Konservative Therapie, <b>inkomplette Rezidive</b>	9 / 60 (15%)	1 / 7 (14%)	1 / 5 (20%)	11 / 72 ( <b>15%</b> )
Interventionspflichtige <b>komplette Rezidive</b>	28 / 60 (47%)	1 / 7 (14%)	2 / 5 (40%)	31 / 72 ( <b>43%</b> )
Alleinige Rezidiv-Punktion+/-drainage	7	0	0	7 / 72 (9,7%)
Alleinige Rezidiv-PD	15	1	1	17 / 72 (23,6%)
Rezidiv-PD + Punktion	6	0	1	7 / 72 (9,7%)

Zu einem interventionswürdigen kompletten Rezidiv kam es in 43% aller durchgeführten ersten Pleurodesen. In der Gruppe der malignen Pleuraergüsse, die einen Anteil von 83% der Gesamtgruppe einnahm, trat ein komplettes Rezidiv in 47% auf, bei den benignen Pleuraergüssen, die in 7% die Indikation zur Pleurodese

darstellten, kam es in 40% zu einem kompletten Rezidiv (Tabelle 6a). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtrezidivrate bei Vorliegen einer benignen bzw. malignen Ergussgenese (60% vs. 62%,  $p= 1.0$ , n.s.).

Bei den Pleurodesen, die mit Talkum durchgeführt wurden, zeigte sich eine geringere Gesamt-Rezidivrate im Vergleich mit Doxycyclin (Abbildung 2, Tabelle 6b). In der Gesamtgruppe und bei Patienten mit maligner Ergussgenese war dieser Unterschied signifikant (51% vs. 87%,  $p= 0.017$  bzw. 55 % vs. 91%,  $p= 0.039$ ).

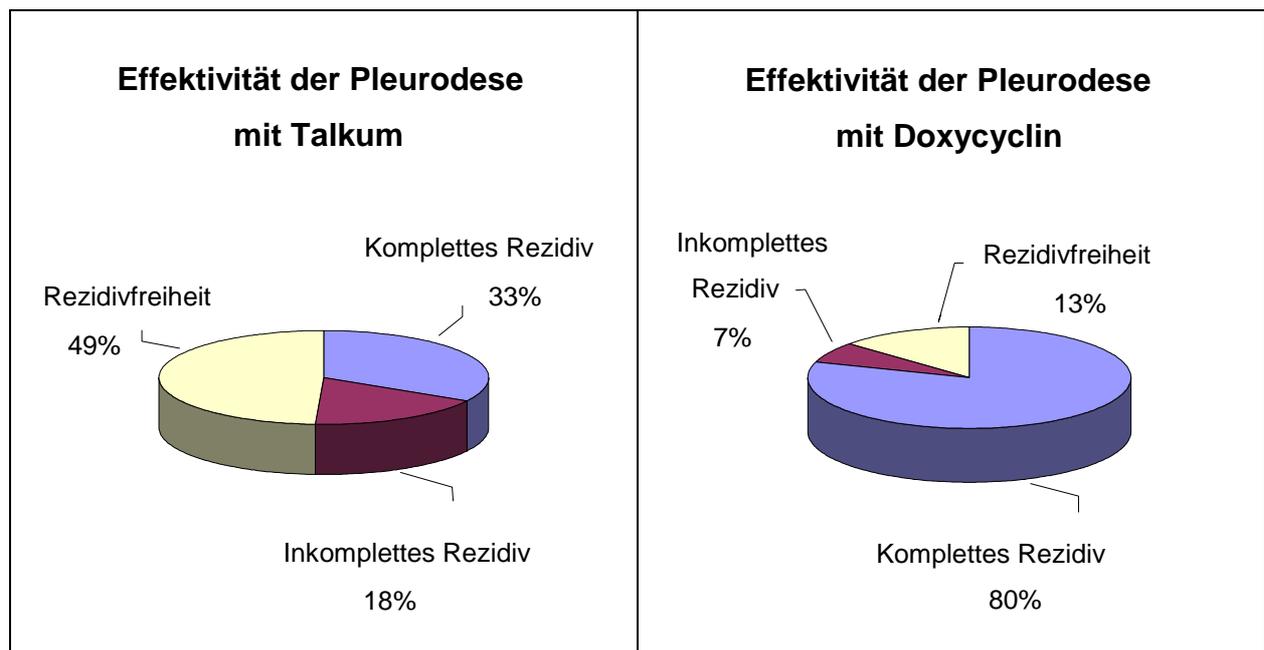


Abbildung 2 Effektivität der Pleurodese in Abhängigkeit des verwendeten Agens

Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines kompletten oder inkompletten Rezidivs oder einer Rezidivfreiheit nach Durchführung der ersten Pleurodese mit Talkum bzw. Doxycyclin.

Das Auftreten von kompletten bzw. inkompletten Rezidiven nach Anwendung von Talkum oder Doxycyclin unterschied sich weder in der Gesamtgruppe noch den verschiedenen Dignitätsgruppen signifikant (Tabelle 6b). Tendenziell stieg der Anteil nicht interventionspflichtiger inkompletter Rezidive bei Anwendung von Talkum im Vergleich zu Doxycyclin (18% vs. 7%,  $p = 0.127$ , n.s.) bei deutlichem Anstieg der Anzahl erfolgreicher Pleurodesen in der Gesamtgruppe (49% vs. 13%,  $p= 0.017$ ).

Die Anwendung von Talkum bzw. Doxycyclin war bei Patienten mit Verdacht auf eine maligne sowie benigne Ergussgenese als gleichwertig einsetzbar anzusehen (Effektivität bei benigner Genese: 67% vs. 0%, p= 0.4, n.s.; Effektivität bei Vd. maligne Genese: 80% vs. 50%, p= 1.0, n.s.). Bei nur geringer Fallzahl war die Pleurodese mit Doxycyclin bei benignem Erguss in unserem Kollektiv zu 100% ineffektiv.

Tabelle 6b		<b>Effektivität der Pleurodese 1 (PD 1)</b> Häufigkeit eines kompletten und inkompletten Rezidives bzw. einer Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Pleurodeseagens und der Pleuraergussgenese			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Rezidivfreiheit	Gesamt-Rezidiv	Komplettes Rezidiv	Inkomplettes Rezidiv	
<b>PD1 Talkum</b>	28 / 57 <b>(49 %)</b>	29 / 57 <b>(51 %)</b>	19 / 57 (33 %)	10 / 57 (18 %)	
PD1 Doxycyclin	2 / 15 (13 %)	13 / 15 (87 %)	12 / 15 (80 %)	1 / 15 ( 7 %)	
<b>PD1 Talkum + maligne</b>	22 / 49 <b>(45 %)</b>	27 / 49 <b>(55 %)</b>	18 / 49 (37 %)	9 / 49 (18 %)	
PD1 Doxycyclin + maligne	1 / 11 ( 9 %)	10 / 11 (91 %)	10 / 11 (91 %)	0 / 11 ( 0 %)	
<b>PD1 Talkum + benigne</b>	2 / 3 (67 %)	1 / 3 (33 %)	0 / 3 ( 0 %)	1 / 3 (33 %)	
PD1 Doxycyclin + benigne	0 / 2 ( 0 %)	2 / 2 (100 %)	2 / 2 (100 %)	0 / 2 ( 0 %)	
<b>PD1 Talkum + Vd. NPL</b>	4 / 5 (80 %)	1 / 5 (20 %)	1 / 5 (20 %)	0 / 5 ( 0 %)	
PD1 Doxycyclin + Vd. NPL	1 / 2 (50 %)	1 / 2 (50 %)	0 / 2 ( 0 %)	1 / 2 (50 %)	

Der grösste Anteil der Pleuraergussrezidive (88%) trat in der Gruppe der malignen Pleuraergüsse auf, die mit 83% den Hauptanteil der Pleuraerguss- bzw. Pleurodeseursachen bildete. In drei Viertel (76%) der Fälle war die Durchführung einer interventionellen Therapie, bevorzugt eine alleinige Rezidivpleurodese (41%) bei

Ergüssen maligner Genese erforderlich. Bei Pleuraergüssen benigner Genese wurde bei einem Drittel die konservative Therapie als ausreichend betrachtet. Als interventionelle Therapie kamen in dieser Gruppe die alleinige Rezidivpleurodese bzw. die Kombination aus Rezidivpunktion und -pleurodese gleich häufig zum Einsatz (je 33%) (Tabelle 6c).

Die zeitlich getrennte Kombination von erneuter Punktion und Pleurodese war teilweise zur Behandlung von zwei- bis dreimaligen Rezidiven erforderlich.

Tabelle 6c		<b>Rezidiv-Pleuraergüsse und deren Folgetherapie,</b> inclusive Unterteilung nach der Ergussgenese			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt- gruppe	
Rezidiv nach Pleurodese 1	37 / 42 (88%)	2 / 42 ( 5%)	3 / 42 ( 7%)	42 / 42 (100%)	
Konservative Rezidivtherapie	9 / 37 (24%)	1 / 2 (50%)	1 / 3 (33%)	11 / 42 (26%)	
Interventionelle Rezidivtherapie	28 / 37 (76%)	1 / 2 (50%)	2 / 3 (67%)	31 / 42 (74%)	
Alleinige Rezidiv- Punktion+/-drainage	7 / 37 (19%)	0 / 2 ( 0%)	0 / 3 ( 0%)	7 / 42 (17%)	
Alleinige Rezidiv - Pleurodese	15 / 37 (41%)	1 / 2 (50%)	1 / 3 (33%)	17 / 42 (40%)	
Rezidiv-Pleurodese + Punktion	6 / 37 (16%)	0 / 2 ( 0%)	1 / 3 (33%)	7 / 42 (17%)	

In 39% aller Fälle (28 / 72) kam es nach Durchführung der ersten Pleurodese zu einem einmaligen Rezidiverguss, und bei 11% und 8% zu einem zweiten bzw. dritten Rezidiv. 67% aller Rezidive bestanden aus einem einmaligen Rezidivereignis (Tabelle 6d). In 33% der Rezidive kam es zu maximal zwei weiteren Rezidivergüssen.

Bei Pleuraergüssen benigner Genese trat ein drittes Rezidiv in 67% (2 / 3), bei Ergüssen maligner Genese in 11% (4 / 37) der Rezidive der jeweiligen Dignitätsgruppe auf. Bei 77% (24 / 31) der interventionspflichtigen Rezidive wurde eine erneute Pleurodese als Therapie angewandt.

In 83% erfolgte die erste Rezidiv-Pleurodese mit Talkum. Als Agenz für die zweite Rezidiv-Pleurodese wurde in 86% Doxycyclin gewählt und bei Durchführung einer dritten Rezidiv-Pleurodese wurde in den insgesamt 4 Fällen, die auftraten, jeweils Talkum verwandt.

Tabelle 6d	<b>Häufigkeit von ein- und mehrmaligen Rezidivergüssen und Rezidivpleurodesen (PD) nach ineffektiver erster Pleurodese mit Talkum bzw. Doxycyclin, incl. Unterteilung nach der Ergussgenese</b>
------------	---

ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)		Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamtrezidiv / - Rezidiv-Pleurodese
Häufigkeit eines Rezidivergusses nach ineffektiver PD 1 pro Fall	1malig	25 (68%)	2 (100%)	1 (33%)	28 (67%)
	2malig	8 (21%)	0	0	8 (19%)
	3malig	4 (11%)	0	2 (67%)	6 (14%)
	Gesamt	37 Rezidive	2 Rezidive	3 Rezidive	42 Rezidive
Anzahl der Rezidiv-Pleurodesen (PD 2-4) mit Talkum	PD 2	17 / 21 (81%)	1 / 1 (100%)	2 / 2 (100%)	20 / 24 (83%)
	PD 3	1 / 6 (17%)	0	0	1 / 7 (14%)
	PD 4	3 / 3 (100%)	0	1 / 1 (100%)	4 / 4 (100%)
Anzahl der Rezidiv-Pleurodesen (PD 2-4) mit Doxycyclin	PD 2	4 / 21 (19%)	0	0	4 / 24 (17%)
	PD 3	5 / 6 (83%)	0	1 / 1 (100%)	6 / 7 (86%)

Talkum wurde in 22% der Fälle zweimalig zur Therapie des Pleuraergusses angewandt, bei 1% dreimalig. Doxycyclin wurde bei 3% bzw. 4% des Rezidivergusses zwei beziehungsweise dreimalig instilliert. Wenn bei ein und demselben Patienten eine

mehrmalige Pleurodese durchgeführt wurde, wurde sowohl die erneute Anwendung des gleichen Agens, als auch der Wechsel zwischen Talkum und Doxycyclin praktiziert (Tabelle 6e).

Tabelle 6e		<b>Häufigkeit der Anwendung von Talkum bzw. Doxycyclin als Pleurodeseagens beim selben Fall,</b> bei der ersten Pleurodese und bei evtl. Rezidiv-Pleurodesen zur Therapie des jeweiligen Pleuraergusses			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)		Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamtfälle - Pleurodesen
Häufigkeit der Anwendung von Talkum (fallbezogen, bei effektiver und ineffektiver PD1)	1malig	39 / 60 (65%)	4 / 7 (57%)	4 / 5 (80%)	47 / 72 (65%)
	2malig	14 / 60 (23%)	1 / 7 (14%)	1 / 5 (20%)	16 / 72 (22%)
	3malig	1 / 60 ( 2%)	0	0	1 / 72 ( 1%)
	Gesamt	70 PD/ 60 Fälle	6 PD / 7 Fälle	6 PD / 5 Fälle	82 PD/ 72 Fälle
Häufigkeit der Anwendung von Doxycyclin (fallbezogen, bei effektiver und ineffektiver PD1)	1malig	7 / 60 (12%)	2 / 7 (29%)	1 / 5 (20%)	10 / 72 (14%)
	2malig	2 / 60 ( 3%)	0	1 / 5 (20%)	3 / 72 ( 4%)
	3malig	3 / 60 ( 5%)	0	0	3 / 72 ( 4%)
	Gesamt	20 PD/ 60 Fälle	2 PD / 7 Fälle	3 PD / 5 Fälle	25 PD/ 72 Fälle

Die Untersuchung einer Abhängigkeit der Effektivität der Pleurodese von den in Tabelle 7 benannten Begleitfaktoren konnte bei teils sehr kleiner Fallzahl keinen signifikanten Einfluss dieser Faktoren zeigen.

Tabelle 7	<b>Untersuchung von Begleitfaktoren und deren Einfluss auf die Effektivität der Pleurodese,</b> incl. Unterteilung in komplettes und inkomplettes Rezidiv
-----------	--

ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Rezidiv-freiheit	Gesamt- Rezidiv	Komplettes Rezidiv	Inkomplettes Rezidiv
<b>Inkomplette Lungenentfaltung</b>	4 / 15 (27%)	11/15 (73%)	(60 %)	(13 %)
Komplette Lungenentfaltung	25 / 56 (45%)	31/56 (55%)	(39%)	(16%)
<b>Lymphangiosis carcinomatosa positiv</b>	12/32 (38%)	20/32 (62%)	(53%)	( 9%)
Lymphangiosis carcinomatosa negativ	18/40 (45%)	22/40 (55%)	(35%)	(20%)
<b>Inkomplette Lungenentfaltung + Lymphangiosis ca. 6/71, 8%</b>	1/6 (17%)	5/6 (83%)	(83%)	( 0%)
<b>Beidseitiger Erguss 30/72,42%</b>	10/30 (33%)	20/30 (67%)	(57%)	(10%)
Einseitiger Pleuraerguss	20/42 (48%)	22/42 (52%)	(33%)	(19%)
<b>Ascites 19/72, 26%</b>	5/19 (26%)	14/19 (74%)	(58%)	(16%)
Kein Ascites	25/53 (47%)	28/53 (53%)	(38%)	(15%)
<b>Positive Erguss-Zytologie</b>	5/15 (33%)	10/15 (67%)	(54%)	(13%)
Negative Erguss-Zytologie	12/34 (36%)	22/34 (64%)	(47%)	(17%)
<b>Exsudat</b>	13/36 (36%)	23/36 (64%)	(47%)	(17%)
Transsudat	5/16 (31%)	11/16 (69%)	(56%)	(13%)
<b>Entzündliche Kofaktoren</b>	3/6 (50%)	3/6 (50%)	(33%)	(17%)
Kardiale Kofaktoren	6/15 (40%)	9/15 (60%)	(47%)	(13%)
<b>Bakteriologie positiv im Erguss</b>	2/5 (40%)	3/5 (60%)	(60%)	( 0%)
Punktion vor Drainage + Pleurodese 1 (PD)	6/22 (27%)	16/22 (73%)	(59%)	(14%)
<b>Keine Punktion vor Drainage</b>	24/50 (48%)	26/50 (52%)	(36%)	(16%)

Tabelle 7	Rezidiv- freiheit	Gesamt- Rezidiv	Komplettes Rezidiv	Inkomplettes Rezidiv
Septierter Erguss vor PD 24/72, 33%	9/24 (38%)	15/24 (62%)	(37%)	(25%)
<b>Keine Septen vor PD</b>	21/48 (44%)	27/48 (56%)	(46%)	(10%)
Septierter Erguss nach PD 44/71, 62%	20/44 (45%)	24/44 (55%)	(41%)	(14%)
<b>Keine Septen nach PD</b>	9/27 (33%)	18/27 (67%)	(48%)	(19%)
Ergussfreiheit vor Drainage- entfernung nach PD	5/7 (71%)	2/7 (29%)	(29%)	( 0%)
<b>Keine Ergussfreiheit vor Drainageentfernung</b> 64/71, 90%	24/64 (38%)	40/64 (62%)	(45%)	(17%)
Daueranalgesie 45/72, 62%	21/45 (46%)	24/45 (54%)	(36%)	(18%)
<b>Bedarfsanalgesie</b> 33/72, 46%	13/33 (39%)	20/33 (61%)	(40%)	(21%)
Verstorbene Patienten 33/70, 47%	10/33 (30%)	23/33 (70%)	(52%)	(18%)
<b>Überlebende Patienten</b> 37/70, 53%	19/37 (51%)	18/37 (49%)	(36%)	(13%)

Die stärksten negativen, aber ebenfalls nicht signifikanten Effekte auf die Erfolgsrate der durchgeführten Pleurodesen sahen wir bei fehlender Ergussfreiheit vor Entfernung der Drainage (Gesamtrezidiv: 62% vs. 29%,  $p=0.11$ ), stattgehabter Einmal-Punktion vor der ersten Pleurodese (Gesamtrezidiv: 73% vs. 52%,  $p=0.12$ ), bei Vorhandensein von Ascites (Gesamtrezidiv: 74% vs. 53%,  $p=0.17$ ) und bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben (Gesamtrezidiv: 70% vs. 49%,  $p=0.09$ , Abbildung 4).

Ein tendenziell häufigeres Auftreten von Rezidivergüssen wurde bei einer inkompletten Lungenentfaltung (Gesamtrezidiv: 73% vs. 55%,  $p=0.24$ , Abbildung 3) und bei einem beidseitigen Pleuraerguss (Gesamtrezidiv: 67% vs. 52%,  $p=0.33$ ) diskutiert. Der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleuracarcinose hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtrezidivrate (62% vs. 55%,  $p=0.63$ ) oder das häufigere Auftreten von interventionspflichtigen Rezidiven (53% vs. 35%,  $p=0.16$ ).

Bei gleichzeitiger Lymphangiosis carcinomatosa und inkompletter Lungenentfaltung lag die Gesamt-Rezidivrate bei 83%. Bei 40% aller inkompletten Lungenentfaltungen lag gleichzeitig eine Lymphangiosis carcinomatosa vor und bei 19% aller Lymphangiosis carcinomatosa-Fälle kam es zu einer inkompletten Lungenentfaltung.

Eine positive Erguss-Zytologie blieb ebenfalls ohne Einfluss auf die Rezidivrate (67% vs. 64%,  $p= 1.0$ ).

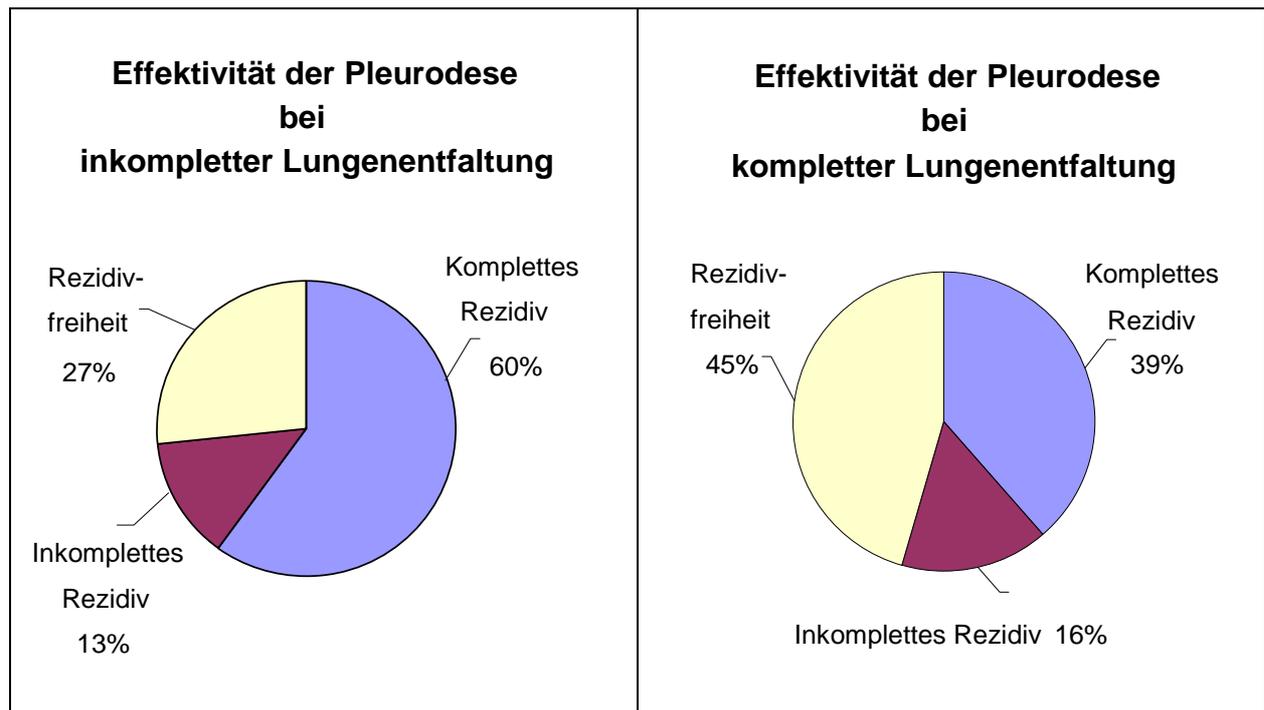


Abbildung 3 Effektivität der Pleurodese in Abhängigkeit der Lungenentfaltung

Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines kompletten oder inkompletten Rezidivs oder einer Rezidivfreiheit nach der ersten Pleurodese bei Vorliegen einer inkompletten oder kompletten Lungenentfaltung zum Zeitpunkt der Durchführung der Pleurodese.

Eine grössere Rezidivfreiheit wurde vermutet bei Verzicht auf eine primäre Ergusspunktion vor Durchführung der Pleurodese (48% vs. 27%,  $p= 0.12$ , n.s.) und Erreichen der vollständigen Ergussfreiheit vor Entfernen der Drainage (71% vs. 38%,  $p= 0.11$ , n.s.). Entgegen der theoretischen Überlegung zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf die Effektivität unserer Pleurodesen durch das Auftreten von Septen im Resterguss nach Pleurodese (Rezidivfreiheit: 45% vs. 33%,  $p= 0.33$ , n.s.) oder vor Durchführung der Pleurodese (Gesamtrezidiv: 62% vs. 56%,  $p= 0.8$ , n.s.).

Die Häufigkeit der Septenbildung ( $p= 0.1$ ) und die Anzahl von Todesfällen ( $p= 0.77$ ) wies keine Abhängigkeit zur Anwendung von Talkum oder Doxycyclin auf.

In Tabelle 6b wurde bereits auf die grössere Effektivität der Pleurodese mit Talkum eingegangen. Dieser Effekt war in der Gesamtgruppe und bei maligner Ergussgenese signifikant. Bei benigner Pleuraergussgenese liess sich keine signifikante Steigerung der Effektivität einer Pleurodese mit Talkum gegenüber Doxycyclin nachweisen.

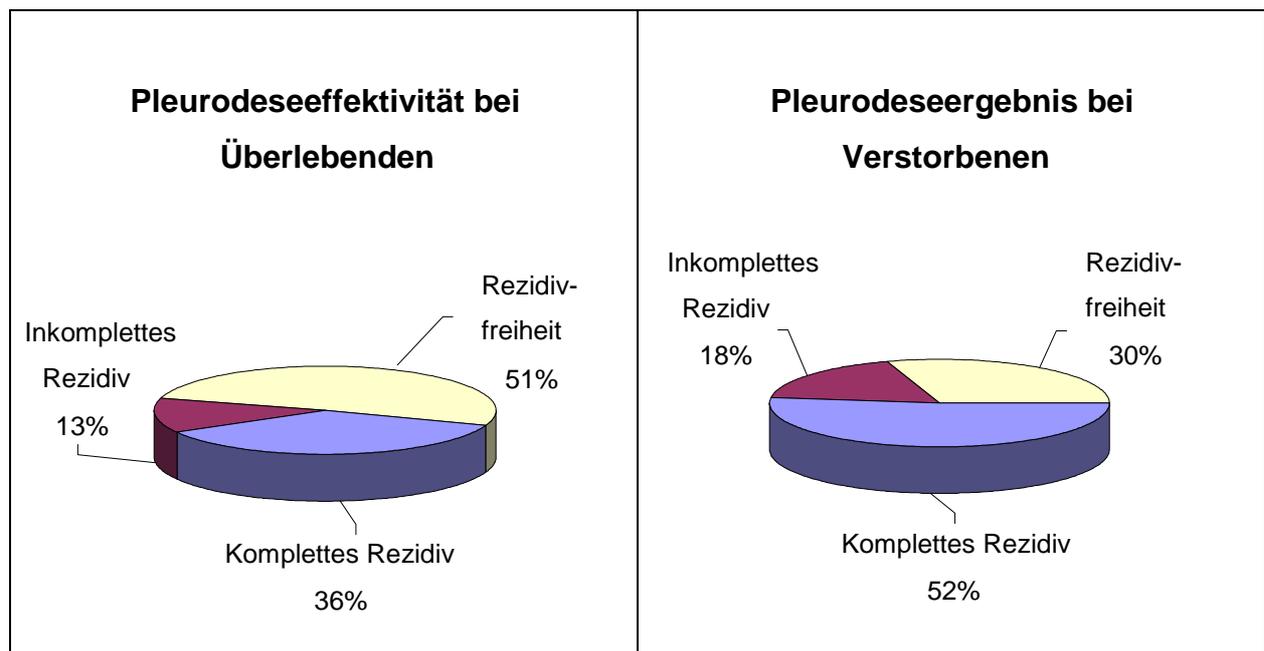


Abbildung 4 Effektivität der Pleurodese bei Überlebenden/ Verstorbenen

Prozentuale Häufigkeit des Auftretens eines kompletten oder inkompletten Rezidivs oder einer Rezidivfreiheit nach der ersten Pleurodese in der Subgruppe der überlebenden Patienten und in der Subgruppe, der nach Durchführung der ersten Pleurodese im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten.

53% aller Patienten mit maligner Ergussgenese verstarben in einem Median von 27 Tagen bzw. einer Spanne von 2-344 Tagen (Tabelle 8). Von den 47 Patienten mit einer malignen Erkrankung, bei denen Talkum zur ersten Pleurodese eingesetzt wurde, verstarben 53% und von den sechs Patienten, bei denen zuerst Doxycyclin verwandt wurde, verstarben 55%. In einem Fall verstarb ein Patient mit Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung mit CABG und Schrittmacher-Therapie

(LV EF 10%) in der Gruppe der Patienten mit benigner Ergussgenese, es wurde Talkum instilliert. In keinem Todesfall war eine Assoziation mit der durchgeführten Pleurodese bzw. dem verwendeten Pleurodeseagens zu sehen.

Die Todesrate in der Gesamtgruppe betrug bei Anwendung von Talkum 49% und von Doxycyclin 40% ( $p= 0.57$ , n.s.).

Tabelle 8		<b>Todesfälle: Absolute und relative Häufigkeiten und Zeitpunkt des Todes nach Durchführung der ersten Pleurodese, incl. Unterteilung nach der Ergussgenese</b>			
ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)		Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamtgruppe
Todesfälle nach PD1 bei allen Patienten		31 / 58 (53%)	1 / 7 (14%)	1 / 5 (20%)	33 / 70 (47%)
Todesfälle nach PD1 mit Talkum		25 / 47 (53%)	1 / 5 (20%)	1 / 3 (33%)	27 / 55 (49%)
Todesfälle nach PD1 mit Doxycyclin		6 / 11 (55%)	0 / 2 ( 0%)	0 / 2 ( 0%)	6 / 15 (40%)
Zeit in Tagen bis zum Tod ab PD1 bei allen Pat.	Median	27	3	1	23
	Spanne	2 - 344	3	1	1 - 344
Zeit in Tagen bis zum Tod ab PD1 mit Talkum	Median	27	3	1	21
	Spanne	2 - 344	3	1	1 - 344
Zeit in Tagen bis zum Tod ab PD1 mit Doxycyclin	Median	31,5	-	-	31,5
	Spanne	6 - 71	-	-	6 - 71

Bei den durchgeführten Pleurodesen zeigte sich durch die Anwendung von Talkum keine Zunahme von Nebenwirkungen.

Der Nachweis eines Rezidivs erfolgte in 50% innerhalb der ersten beiden Tage nach Durchführung der ersten Pleurodese (Tabelle 9a). Diese Rezidive stellten 55% (17 / 31) aller interventionspflichtigen, kompletten Rezidive und 36% (4 / 11) der konservativ behandelten, inkompletten Rezidive.

Die Fälle mit einem Rezidivnachweis nach einem Tag machten 29% aller Rezidive aus und beinhalteten 32% (10 / 31) der interventionspflichtigen, kompletten Rezidive und 18% (2 / 11) der inkompletten Rezidive.

Tabelle 9a	<b>Anteil der frühen Rezidive, die innerhalb von 1-2 Tagen nach der ersten Pleurodese auftraten, an allen insgesamt aufgetretenen Rezidiven, incl. Unterteilung nach der Ergussgenese</b>
------------	---

ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamt- rezidive
Rezidiv Alle	17 / 37 (46%)	1 / 2 (50%)	3 / 3 (100%)	21 / 42 (50%)
innerhalb Talkum	9 / 27 (33%)	1 / 2 (50%)	1 / 1 (100%)	11 / 29 (38%)
48h Doxycyclin	8 / 10 (80%)	0 / 0 ( 0%)	2 / 2 (100%)	10 / 13 (77%)
Rezidiv Alle	8 / 37 (22%)	1 / 2 ( 50%)	3 / 3 (100%)	12 / 42 (29%)
innerhalb Talkum	3 / 27 (11%)	1 / 2 (100%)	1 / 1 (100%)	5 / 29 (17%)
24 h Doxycyclin	5 / 10 (50%)	0 / 0 ( 0%)	2 / 2 (100%)	7 / 13 (54%)

Das Auftreten von frühen Rezidiven nach ein oder zwei Tagen war nicht durch die Genese des Pleuraergusses beeinflusst (Vergleich der Rezidivhäufigkeit aller Pleurodesen bei benigner und maligner Ergussgenese nach zwei Tagen: 100% vs. 46%,  $p=0.23$ ; nach einem Tag: 100% vs. 22%,  $p=0.16$ ).

Nach Anwendung von Doxycyclin als Pleurodeseagenz traten jedoch signifikant häufiger frühe Rezidive nach ein oder zwei Tagen auf (Vergleich der Rezidivhäufigkeit in der Gesamtgruppe nach Anwendung von Doxycyclin oder Talkum nach zwei Tagen: 77% vs. 38%,  $p=0.04$ ; nach einem Tag: 54% vs. 17%,  $p=0.02$ , eine Signifikanz lässt sich auch bei maligner Ergussgenese zeigen,  $p=0.02$ , Tabelle 9a).

Die bereits 1-2d nach der ersten Pleurodese sehr früh wieder nachgewiesenen Pleuraergüsse (vier Frührezidiven entsprechend) wurden in der folgenden Betrachtung nicht als Rezidiv ausgewertet, wenn sie einer Verlaufsbeobachtung ohne erneute

interventionelle Therapie zugeführt wurden und somit asymptomatisch blieben. Nachfolgend wurde die Effektivität der durchgeführten 72 Pleurodesen neu berechnet (Tabelle 9b).

Tabelle 9b	<p><b>Neuberechnung zur Effektivität der Pleurodese bei geänderter Definition des Rezidivs:</b></p> <p>Nicht als Rezidiv gewertet wurden konservativ behandelte asymptomatische Pleuraergüsse, die innerhalb von 1-2 d nach der ersten Pleurodese auftraten (3 Fälle bei maligner Ergussgenese und 1 Fall bei benigner Ergussgenese, alle mit Talkum behandelt), incl. Unterteilung nach der Ergussgenese.</p>
------------	--

ABSOLUTE und RELATIVE HÄUFIGKEIT (%)	Maligne Genese des Ergusses	Verdacht maligne Genese	Benigne Genese	Gesamtrezidive
Alle	34 / 60 (62%)	2 / 7 (28%)	2 / 5 (40%)	38 / 72 (53%)
Rezidiv nach Pleurodese <sup>1</sup>				
Talkum	24 / 49 (49%)	1 / 5 (20%)	0 / 3 ( 0%)	25 / 57 (44%)
Doxycylin	10 / 11 (91%)	1 / 2 (50%)	2 / 2 (100%)	13 / 15 (87%)
Interventionspflichtige <b>komplette Rezidive</b>	28 / 60 (47%)	1 / 7 (14%)	2 / 5 (40%)	31 / 72 (43%)
Konservative Therapie, <b>inkomplette Rezidive</b>	6 / 60 (10%)	1 / 7 (14%)	0 / 5 ( 0%)	7 / 72 (10%)
Rezidivfreiheit	26 / 60 (43%)	5 / 7 (72%)	3 / 5 (60%)	34 / 72 (47%)

Ein einmaliges Erguss-Rezidiv liess sich in 6 Fällen innerhalb eines Tages und bei 12 Fällen innerhalb der ersten zwei Tage nach der ersten Pleurodese zeigen. Von diesen frühen Rezidiven wurde bei 4 Fällen eine konservative, nicht interventionelle Therapie durchgeführt. In diesen Fällen, die 6% der Gesamtgruppe ausmachten, erfolgte eventuell eine falsch positive Wertung als Rezidiv.

Drei Fällen lag eine maligne Genese und einem Fall eine benigne Genese des Pleuraergusses zu Grunde und alle wurden initial mit Talkum behandelt. Somit

ergab sich durch diese weniger strenge Definition des Rezidivs lediglich in der Gruppe der mit Talkum durchgeführten Pleurodesen eine „Effektivitätssteigerung“ von 49% auf 56%.

Das signifikant häufigere Auftreten von Rezidiven nach einer Pleurodese mit Doxycyclin im Vergleich mit Talkum liess sich erneut in der Gesamtgruppe ( $p= 0.004$ ) und bei maligner Ergussgenese ( $p= 0.011$ ) nachweisen.

Die bei Patienten mit benigner Ergussgenese gefundene höhere Rezidivrate (100% vs. 0%) der Pleurodese mit Doxycyclin im Vergleich mit Talkum war bei kleiner Patientenzahl nicht signifikant ( $p= 0.1$ ).

In der Gruppe der Früh-Rezidive, die einen Tag nach der ersten Pleurodese auftraten, wurden 83% der dreimaligen Ergussrezidive (5 von insgesamt 6 Fällen) in der Beobachtungszeit registriert. In dieser Gruppe wurden 75% der in insgesamt vier Fällen durchgeführten dreimaligen Pleurodesen des Rezidivs (Spanne: 15 – 48 Tage) bzw. 57% der zweimaligen Rezidivpleurodesen (4 / 7 Fälle) vorgenommen.

## 4. Diskussion

Die effektive Behandlung symptomatischer Pleuraergüsse stellt oftmals eine therapeutische Herausforderung dar. Durch medikamentöse und durch interventionelle Massnahmen wird eine dauerhafte Reduktion des Pleuraergusses angestrebt. Insbesondere bei Pleuraergüssen, die im Rahmen einer malignen Erkrankung auftreten, wird bevorzugt eine chemische Pleurodese zur Rezidivprophylaxe durchgeführt. Bei benignen Pleuraergüssen wird wegen möglicher prozedurbedingter Komplikationen und noch unzureichend bekannter potentieller Spätschäden der Einsatz der Pleurodese zurückhaltender gesehen.

Neben der Art der Applikation stellt sich vor allem die Frage nach dem am besten geeigneten Pleurodeseagens mit der grössten Effektivität und den geringsten Nebenwirkungen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie sollten der kurz- und langfristige Erfolg und die Sicherheit der Pleurodese mit Talkum bzw. Doxycyclin untersucht werden und eventuell weitere beeinflussende Faktoren, wie z.B. die Genese des Pleuraergusses, aufgezeigt werden.

Nach einem standardisierten Vorgehen wurden in unserem Krankenhaus der Regelversorgung unter klinischen Alltagsbedingungen jährlich ca. 15 Pleurodesen mit Talkum oder Doxycyclin zur Therapie symptomatischer Pleuraergüsse durchgeführt. Aktuell werteten wir die Pleurodesen, die in einem Zeitraum von 5 Jahren erfolgten, retrospektiv aus. Über die Anwendung der Pleurodese und die Auswahl des jeweiligen Agens zur Therapie eines Pleuraergusses wurde individuell durch den behandelnden Arzt in Absprache mit dem Patienten und in Abhängigkeit vom Gesamtzustand des Patienten entschieden. Als Mittel der ersten Wahl wurde Talkum eingesetzt. Die Entscheidung über die Notwendigkeit zur erneuten Intervention bei einem Pleuraerguss und somit Erfassung als Rezidiv oder Therapieversager unterlag einer individuellen Einschätzung des behandelnden Arztes. Die in der Studie angewandten Kriterien zur Definition eines kompletten oder inkompletten Rezidivs wurden streng gefasst. Eine nach ein, maximal zwei Tagen verbleibende (persistierende) Ergussförderrate über 100 ml pro 24 Stunden wurde als Rezidiv gewertet. Eine erneute Pleurodese, die trotz des Unterschreitens der genannten Fördermenge erfolgte, wurde entsprechend als Therapie eines Rezidivs angesehen. In der radiologischen Befundung wurde jeder Wiederanstieg der Pleuraergussmenge als Rezidiv eingeordnet.

Nachteilig bzgl. der vorliegenden Untersuchung sind die variabel durchgeführten klinischen bzw. radiologischen Verlaufskontrollen, der unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum und die nachträgliche Aufarbeitung von Komplikationen, wie z.B. Schmerzen und Fieber, anhand der Krankenakten. Im Gegensatz zu prospektiven Studien, in denen eine regelmässige Langzeitbeobachtung angestrebt wird, war die retrospektive Analyse auf die vorhandene Dokumentation angewiesen. Allerdings wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, auch Patienten, die innerhalb eines Monats nach der Pleurodese verstarben.

Die Indikation zur Pleurodese stellte in den meisten Fällen ein Pleuraerguss maligner Genese dar. Dieser war überwiegend durch Karzinome des Respirationstraktes, durch gynäkologische Tumoren bzw. gastrointestinale Neoplasien bedingt. In den meisten Fällen wurde, unabhängig von der Dignität des Pleuraergusses, Talkum als Sklerosans der ersten Wahl eingesetzt. In dieser Gruppe war fast die Hälfte aller Pleurodesen erfolgreich (49%). In mehr als der Hälfte aller durchgeführten Pleurodesen kam es zu einem Rezidiv (58%), wobei der Einsatz von Doxycyclin, unabhängig von der Genese des Ergusses, die schlechteren Ergebnisse erbrachte (Rezidivrate 87% vs. 51%).

Die Rezidivpleuraergüsse bedurften überwiegend einer interventionellen Therapie, also einer erneuten Punktion oder Pleurodese oder Kombination der beiden Massnahmen und entsprachen somit kompletten Rezidiven. Ein inkomplettes, nicht interventionspflichtiges Rezidiv oder eine erfolgreiche Pleurodese mit anhaltender Rezidivfreiheit wurde häufiger beobachtet, wenn die erste Pleurodese mit Talkum durchgeführt wurde. Diese Aussage betraf alle Dignitäts-Gruppen. Die grössere Effektivität der Pleurodese mit Talkum gegenüber Doxycyclin erwies sich in der Gesamtgruppe und in der Subgruppe der malignen Pleuraergüsse als statistisch signifikant.

In einem Viertel der Fälle blieben die nach Talkum-Pleurodese aufgetretenen Rezidivergüsse unter einem rein beobachtenden Verhalten oder einer medikamentösen Therapie asymptomatisch.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleurakarzinose, eine inkomplette Lungenentfaltung, ein beidseitiger Pleuraerguss oder zeitgleicher Ascites waren mit einem numerisch höheren Rezidivrisiko assoziiert, ebenso eine fehlende Ergussfreiheit vor Entfernung der Pleuradrainage oder eine einmalige therapeutische Pleuraergusspunktion vor Durchführung der ersten Pleurodese. Für diese

Begleitfaktoren liess sich jedoch bei teilweise kleinen Fallzahlen in den Subgruppen keine signifikante Beeinflussung der Effektivität der Pleurodesen nachweisen.

In mehr als der Hälfte der Fälle war eine regelmässige bzw. zusätzliche systemische Analgesie zur Behandlung der Schmerzen, die im Zusammenhang mit der Pleurodese auftraten, erforderlich. In einem Fall entwickelte sich eine nicht beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz, die schmerz-assoziiert war und durch Optimierung der Schmerztherapie rasch behandelt werden konnte. Lokale Schmerzen, die über ein bis zwei Tage im Anschluss an die Pleurodese auftraten, waren die einzige Komplikation, die procedere-assoziiert beobachtet wurde. In zwei Fällen kam es zu einer Hypotension, die aber im Zusammenhang mit der vorbestehenden Erkrankung (und Hypovolämie bzw. Medikation) zu sehen war (und durch intravasale Volumengabe und Umstellen der Medikation ausreichend behandelt wurde). Vereinzelt zeigten sich nach der Pleurodese transiente Anstiege der laborchemischen Entzündungsparameter, wie des C-reaktiven Proteins und der Leukozytenzahl, ohne Auftreten von Fieber.

Fast die Hälfte aller Patienten verstarb im Beobachtungszeitraum. In der grössten Gruppe, also bei Patienten mit maligner Ergussgenese, zeigte sich keine Abhängigkeit der Todesfälle zum verwendeten Agenz. Eine prozedurbedingte Ursache liess sich in keinem Fall belegen.

Bei separater Auswertung der überlebenden Patienten zeigte sich, dass fast gleich häufig ein Rezidiv bzw. eine anhaltende Ergussfreiheit eintraten (49% vs. 51%), in der Gruppe der verstorbenen Patienten war die Rezidivrate (70%, n.s.) deutlich höher. Insgesamt ist nach Auswertung der durchgeführten Studie die Anwendung von Talkum als Pleurodeseagenz, unabhängig von der Genese des Pleuraergusses, als zu bevorzugende, effektive und sichere Therapie zu werten. Eine Aussage zu einem eventuell karzinogenen Potential des Agenz oder Einschränkung der funktionellen Lungenkapazität kann wegen der unzureichenden Langzeitbeobachtung nicht getroffen werden. Dies dürfte aber angesichts der schlechten Prognose der behandelten Patienten klinisch irrelevant sein. In den wenigen Fällen, bei denen eine Nachbeobachtung nach 2 - 2,5 Jahren möglich war, ergab sich jedenfalls kein Verdacht auf eine Spätschädigung durch das angewandte Sklerosans.

Man könnte einwenden, dass wir die Definition des Rezidivs zu streng gewählt haben. In einigen Fällen erfolgte die Durchführung einer zweiten Pleurodese nämlich bereits nach 24 Stunden oder bei Nachweis eines geringen Wiederanstiegs des

Pleuraergusses. Ob in diesen Fällen bei abwartendem Verhalten eine weitere Progression zu einer symptomatischen Ergussmenge eingetreten wäre, bleibt offen. Alle diese Fälle, die zu einer erneuten interventionellen oder medikamentösen Therapie führten, wurden als komplette bzw. inkomplette Rezidive gewertet. Der Anteil der Rezidive, die innerhalb von zwei Tagen diagnostiziert wurde, betraf die Hälfte aller Rezidive. Einen Tag nach der ersten Pleurodese wurde fast ein Drittel der Rezidive nachgewiesen.

Diese sehr frühen, nach einem Tag aufgetretenen Rezidive, beinhalteten einen grossen Teil der Fälle, die am häufigsten zu einem mehrmaligen Rezidiv und zu einer wiederholten interventionellen Rezidivtherapie führten. Somit wurden echte Therapieversager erfasst.

Lediglich bei 6% der durchgeführten Pleurodesen stellte sich die Frage, ob eine falsche Bewertung als Rezidiv erfolgte. In diesen wenigen Fällen wurde eine alleinige Verlaufsbeobachtung, ohne weitere Therapie durchgeführt. Diese frühen, innerhalb von 24 bis max. 48 Stunden nachgewiesenen Pleuraergüsse blieben asymptomatisch und wurden in einer separaten Auswertung nicht als Rezidiv gewertet. Da in all diesen Fällen Talkum bei der ersten Pleurodese verwandt wurde, zeigte sich die Effektivitätssteigerung von 49% auf 56% nur in dieser Gruppe. Eine weniger strenge Definition des Rezidivs, hätte aus unserer Sicht keine relevante Änderung der Therapie und insbesondere der durchgeführten interventionellen Rezidivbehandlungen ergeben.

Übereinstimmend mit anderen Studien zeigt sich eine höhere Effektivität der Pleurodese mit Talkum im Vergleich mit Doxycylin. In einer Übersichtsarbeit von Shaw et al. (Shaw, Agarwal 2004) wurde der Erfolg einer Pleurodese mit Talkum mit einem relativen Risiko von 1.34 (95% CI 1.16 - 1.55) im Vergleich mit einer Pleurodese mit Tetracyclin, Bleomycin, Mustin bzw. einer alleinigen Ergussdrainage angegeben.

Das relative Risiko für das Auftreten eines Rezidivs nach einer Pleurodese mit Talkum im Vergleich mit Tetracyclin wurde von Tan et al. (Tan 2006) mit RR 0.50 (95% CI 0.06 - 4.42) beschrieben. In unserer Untersuchung lag das relative Risiko für das Auftreten eines Rezidivergusses nach Pleurodese mit Talkum (im Vergleich mit Doxycylin) in der Gesamtgruppe bei 0.59 (95% CI 0.45 - 0.81) und in der Gruppe mit maligner Pleuraergussgenese bei 0.60 (95% CI 0.44 - 0.81).

In einer Auswertung der englischen Literatur durch Walker-Renard et al. (Walker-Renard 1994) und in einem Editorial von Sahn (Sahn 2000) wird über

1 168 Patienten berichtet, die zwischen 1966 und 1994 einer chemischen Pleurodese zugeführt wurden. Die Effektivität der Pleurodese mit Talkum lag mit 93% über der Erfolgsrate einer Pleurodese mit Doxycyclin (72%, meist Anwendung mehrfacher Dosen), Tetracyclin (67%, nicht mehr erhältlich), Bleomycin (54%) und Corynebacterium parvum (76%, nicht mehr erhältlich).

Kennedy et al. (Kennedy, Sahn 1994) werteten 32 Studien (case series) mit insgesamt 723 Patienten und überwiegend maligner Ergussgenese aus, in denen eine Pleurodese mit Talkum in 91% mit einem kompletten bzw. inkompletten Erfolg durchgeführt wurde.

Die Effektivität unserer Pleurodesen lag somit deutlich unter der Erfolgsrate anderer prospektiver oder retrospektiver Studien. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Schwankungsbreite der berichteten Ergebnisse, mit starker Beeinflussung durch die unterschiedliche Definition bzw. Nachweismethode des Therapieerfolges und die Auswahl der in die abschliessende Auswertung einbezogenen Pleurodesefälle bzw. Patienten.

In der Arbeit von Walker-Renard et al. (Walker-Renard, Vaughan 1994) und in der Empfehlung der „American Thoracic Society“ zum Management maligner Pleuraergüsse (ATS 2000) wird über einen kompletten Erfolg einer chemischen Pleurodese in 64% berichtet. Bei Anwendung fibrosierender nicht-antineoplastischer Agenzien beträgt die Effektivität 75%, bei antineoplastischen Agenzien 44%. In der Publikation von Kennedy et al. (Kennedy, Rusch 1994) wird ein Erfolg, definiert als eine fehlende erneute Ergussansammlung, in 64% (47 von 73 Pleurodesen) erreicht. Nach Ausschluss der Patienten, die innerhalb des ersten Monats verstarben oder ohne Verlaufskontrolle blieben oder eine zweite Pleurodese nach zuvor erfolgloser Talkumpleurodese (5 von 73) erhielten, wurde eine erfolgreiche Pleurodese bei 81% errechnet.

Zur Durchführung der Pleurodese mit Talkum werden unterschiedliche Techniken genutzt. Zum einen kann über eine Thoraxdrainage eine in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Talkumsuspension (TS) in den Pleuraraum eingebracht werden (unsere Technik), zum anderen kann mittels Thorakoskopie ein Talkumpulver (TP) instilliert werden. In der Literatur werden die Erfolge durch Anwendung von Talkumsuspension mit 72 bis 94% angegeben (Marom 1999, Jacobi 1998) und durch Anwendung von Talkumpulver mit 68 bis 97% (Rodriguez-Panadero 1995).

Dresler et al. (Dresler 2005) gaben eine Erfolgsrate von 71% nach Talkumapplikation via Thoraxdrainage (TS) bzw. von 78% nach thorakoskopischer Talkuminsufflation (TP) an bei Auswertung der Patienten, die initial eine Lungenexpansion von mehr als 90% aufwiesen und 30 Tage nach Pleurodese überlebten. Unter Auswertung aller behandelten Patienten betrug die Effektivität 57% bzw. 64% (TS bzw. TP), d.h. nach kritischer Beurteilung also ähnlich viel wie in unserer Serie. Kennedy et al. (Kennedy, Sahn 1994) berichteten eine vergleichbare Effektivität von 91% für beide Methoden der Talkumpleurodese (151 von 166 TS und 418 von 461 TP).

In einer prospektiven Studie von Stefani et al. (Stefani 2006) wurden 109 Patienten eingeschlossen und einer Pleurodese mit Talkum (72 TP, 37 TS) unterzogen. Die Erfolgsraten der Pleurodesen mit Talkumpuder bzw. Talkumsuspension wurden wie folgt angegeben: unmittelbarer Erfolg 87.5% bzw. 73%, Erfolg nach 90 Tagen 88.3% bzw. 69.6% und lebenslanger Erfolg 81.9% bzw. 62.2% ( $p = 0.023$ ). In der Arbeit von Shaw et al. (Shaw, Agarwal 2004) wurde das relative Risiko für eine erfolgreiche Pleurodese durch thorakoskopische Talkumpuderinstillation mit 1.19 (95% CI 1.04 - 1.36) im Vergleich mit der Einbringung einer Talkumsuspension errechnet.

Die Effektivität der Pleurodese mit reinem Tetracyclin (nicht mehr erhältlich) wird in der Literatur mit 33 bis 100% angegeben. Als vergleichbare Alternative wird das Tetracyclin-Derivat Doxycyclin eingesetzt. In einer Arbeit von Heffner et al. (Heffner, Standerfer 1994) wurde ein unmittelbarer Erfolg der Pleurodese (während des Krankenhausaufenthaltes) mit Doxycyclin (500 - 1000 mg) in 78% und ein langanhaltender Erfolg in 65% beschrieben. Bei initial unzureichendem Effekt wurde eine mehrmalige Doxycyclinapplikation über die Thoraxdrainage durchgeführt und von den Autoren nicht als Rezidiv gewertet.

Wie in unserer Studie wird, insbesondere aus Sorge um akute Nebenwirkungen bzw. (noch unzureichend bekannte) Spätschäden, nur in wenigen Fällen eine Pleurodese mit Talkum bei Patienten mit nicht-malignem Pleuraerguss durchgeführt. In einer Auswertung von 16 Patienten mit nicht-malignem Pleuraerguss, die zwischen 1992 und 1997 einer Pleurodese mit einer Talkumsuspension unterzogen wurden, berichten Glazer et al. (Glazer 2000) von einer Rezidivfreiheit in 75%, von einem inkompletten Rezidiv in 19% und einem Therapieversagen in 6% (ein Fall). Ursache der Pleuraergüsse waren (in absteigender Häufigkeit benannt):

chronische Herzinsuffizienz (6), Leberzirrhose (4), Yellow-nail-syndrome, systemischer Lupus erythematodes und Chylothorax (je ein Fall) sowie drei Fälle mit ungeklärter Ursache.

In unserer Studie wurde jede erneute Applikation einer Talkum- oder Doxycyclindosis, jedes Wiederauftreten eines Ergusses, mit oder ohne erneute Intervention, als Rezidiv gewertet. Des Weiteren wurden alle eingeschlossenen Patienten in die abschliessende Auswertung einbezogen.

Die intrapleurale Einbringung des Pleurodeseagens über eine kleinlumige Thoraxdrainage stellte unter unseren klinischen Alltagsbedingungen die praktikabelste und daher favorisierte Variante dar. Die Umstellung auf eine thorakoskopische Instillation von Talkumpuder könnte in unserer Klinik nur durch grösseren personellen, zeitlichen und organisatorischen Aufwand realisiert werden. Der Vergleich der genannten Methoden ergab in den verschiedenen Auswertungen nur eine geringe Effektivitätssteigerung durch die thorakoskopische Technik zur Applikation des Talkumpulvers. Die Verwendung von grosskalibrigen Thoraxdrainagen wies in der Literatur keinen höheren Nutzen auf (Marom 1999, Caglayan 2008), was nicht erstaunt.

Wegen der Wirkung des zur Pleurodese verwandten Agens über einen möglichst grossflächigen Kontakt mit der pleuralen Oberfläche ist auf eine gute Verteilung der eingebrachten Substanz zu achten. Dazu ist unabhängig von dem Volumen die gleichmässige Konzentration des Agens in der Zubereitung wichtig. Als empfohlene Talkumdosis werden 5 g angegeben, aufgeschwemmt in 10 bis 250 ml physiologischer Kochsalzlösung. Besondere Aufmerksamkeit sollte der ausreichenden Durchmischung der Suspension gewidmet werden. Wegen der Sedimentation des aufgeschwemmten Talkums wurde eine bessere Verteilung durch zusätzliche Atem- und Lagerungsmanöver diskutiert. Eine Verbesserung der Ergebnisse durch diese Massnahmen liess sich allerdings nicht nachweisen. Tan et al. (Tan 2006) analysierten in einer Übersichtsarbeit, dass weder die Lagerungsmanöver, noch eine Verlängerung der Drainagezeit oder die Verwendung grosslumiger Thoraxdrainagen einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse darstellten. In einer Studie von Mager et al. (Mager 2002) wurde die Verteilung von Talkum, das  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-markiert war, untersucht. Es zeigte sich kein Einfluss der Rotationsmanöver auf die Talkumverteilung.

Eine weitere Optimierung unserer Pleurodesetechnik könnte in der Variation des zeitlichen Ablaufes liegen. In den bereits erwähnten Studien wurde, soweit angegeben,

eine Abklemmung der Thoraxdrainage nach Applikation der Talkumsuspension für ein bis zwei Stunden beibehalten. Wegen der bereits erwähnten Sedimentationseigenschaften von Talkum ist bei Vergrößerung der Abklemmzeit, wie in unserer Studie auf 6 Stunden, eine Verringerung der pleuralen Kontaktfläche und damit eventuelle Effektivitätsminderung denkbar. Vergleichende Studien zu diesem Problem wurden nicht gefunden. Bei der Applikation des besser löslichen Doxycyclin scheinen auch grössere Abklemmzeiten akzeptabel zu sein. Beschrieben wurden Zeiten von zwei bis sechs Stunden.

Da eine Verlängerung der Drainagezeit keinen zusätzlichen Nutzen erbringt, jedoch eine effektive Lungenentfaltung und pleurale Ergussentleerung bedeutend sind, wurde die Verbesserung der Ergebnisse durch eine maschinelle bzw. manuelle Ergussentfernung mit zeitnaher Pleurodese diskutiert.

In unserer Studie wurde die geöffnete Drainage mit einem Wasserschloss gegen den Umgebungsdruck gesichert und eine zusätzliche Saugpumpe nur bei Nachweis einer inkompletten Lungenentfaltung angeschlossen. Erst bei Unterschreiten der täglichen Förderrate von 150 ml wurde die Pleurodese durchgeführt bzw. im Anschluss an die Pleurodese die Thoraxdrainage entfernt. In einer kleinen Studie von Villanueva et al. (Villanueva 1994) wurde nach Erreichen einer kompletten Lungenentfaltung (im Mittel nach 24 Stunden) die Pleurodese mit Tetracyclin durchgeführt und die Drainage einen Tag später entfernt. Die Drainagezeit war kürzer und der Erfolg mit 80% vergleichbar mit dem der nach Standardprotokoll behandelten Vergleichsgruppe. Spiegler et al. (Spiegler 2003) wiesen eine Ergussfreiheit in 48% der behandelten 38 Patienten vier Wochen nach einer raschen Pleurodesetechnik mit Talkum oder Bleomycin nach. Nach einer initialen Drainagezeit von zwei Stunden erfolgte die Pleurodese und nach einer Abklemmzeit von 90 Minuten und einer anschliessenden Drainagezeit von zwei Stunden wurde die Drainage entfernt. In 21% der Fälle blieb dieses Vorgehen erfolglos. Eine Effektivität der frühzeitigen Drainagenentfernung 24 Stunden nach Pleurodese im Vergleich zur längeren Drainagezeit wird auch von Goodman et al. (Goodman 2006) für die Talkumanwendung beschrieben. In einer Arbeit von Yildirim et al. (Yildirim 2005) wurde eine manuelle Ergussentleerung und fraktionierte Oxytetracyclingabe in Intervallen von sechs Stunden mit frühzeitiger Drainagenentfernung erfolgreich mit einer Therapie nach Standardprotokoll verglichen. Die Ergussfreiheit betrug nach

einem Monat 66% vs. 60% und nach sechs Monaten 80% vs. 50%, die Rezidivrate mit symptomatischem Erguss bzw. Notwendigkeit zur Punktion 10% vs. 17%.

Potentiell besteht die Gefahr, dass es bei einer raschen Entleerung grösserer Pleuraergussmengen zur Entwicklung eines Reexpansions-Lungenödems kommt. In einer Untersuchung von 185 Patienten trat nach Ergussentlastung von mehr als einem Liter ein Lungenödem in weniger als einem Prozent auf. Es wurde keine Korrelation der aufgetretenen Lungenödeme mit dem entfernten Ergussvolumen oder dem Pleuradruck gefunden (Feller-Kopman 2007, Mahfood 1988). Genaue Angaben zur maximalen Drainagemenge pro Zeit ohne Auftreten eines Lungenödemes liegen nicht vor. Es wird die Unterbrechung der Ergussentlastung für zwei bis vier Stunden nach Entnahme von 1 - 1,5 Liter empfohlen sowie die Beachtung von Symptomen wie Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Sauerstoffentsättigung. In unserem Patientenkollektiv trat kein Reexpansions-Lungenödem auf. Die maximale tägliche Ergussentlastung betrug 2 - 2,5 Liter.

Obwohl in unserer Studie überwiegend Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und stärker reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, traten keine schwerwiegenden Komplikationen durch die Pleurodese auf. Jedoch wurden diese Charakteristika als eine Mitursache für die höhere Rezidivquote diskutiert. In der Gruppe der innerhalb eines Monats nach Pleurodese verstorbenen Patienten zeigten sich numerisch deutlich höhere Rezidivraten.

Zusätzlich negativ wirkte sich die Durchführung der Pleurodese bei Patienten mit inkompletter Lungenentfaltung auf die erzielten Ergebnisse aus, insbesondere bei zeitgleich nachweisbarer Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleurakarzinose.

Neben der Technik der Talkumpleurodese wurde ein Einfluss der verabreichten Dosis und der enthaltenen Partikelgrößen auf die Effektivität bzw. Nebenwirkungen diskutiert. In einer Untersuchung von Kennedy et al. (Kennedy, Sahn 1994) wurden Erfolgsraten von 91% bzw. 88% festgestellt, bei Verwendung von 5 g Talkum bzw. mehr als 5 g Talkum.

Als eine schwerwiegende Nebenwirkung der Pleurodese mit Talkum wird die Entwicklung einer akuten respiratorischen Insuffizienz (ARDS) beschrieben. Diese trat in unserem Patientenkollektiv, das mit einer Talkumdosis von 4 – 5 g behandelt wurde, nicht auf. In früheren Berichten wurde eine Häufigkeit des ARDS von 1 – 9 % unter den behandelten Patienten angegeben. Janssen et al. (Janssen 2007) führten eine

prospektive Kohortenstudie mit 558 Patienten mit malignem Pleuraerguss durch, unter Verwendung von 4 g kalibriertem französischem Talkumpuder mit grossen Partikeln (im Mittel 24.5 µm, Steritalc, Novatech, La Ciotat, France), welches thorakoskopisch eingebracht wurde. Kein Patient entwickelte ein ARDS 48 Stunden nach der Pleurodese. Das verwandte Talkum enthielt max. 11% Partikel, die < 5 µm waren, im Vergleich mit einem Anteil von bis zu 82% in einigen Zubereitungen aus Brasilien und einem Anteil von bis zu 54% in Talkummischungen in den USA. Janssen et al. schlussfolgerten, unter Nutzung der Arbeit von Sahn (Sahn 2002), dass das Auftreten eines ARDS unter Verwendung von grössenkalibriertem Talkum eine seltene Komplikation ist und in sechs von 1000 (0,6%) Talkumpleurodesen zu erwarten ist. In 1,2% der behandelten Patienten ereignete sich eine nicht-fatale Komplikation der Thorakoskopie, mit einem Fall von respiratorischer Insuffizienz durch einen nicht erklärten bilateralen Pneumothorax. 2% der Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen.

Beim Vergleich von Studien mit und ohne akute respiratorische Komplikationen wurde durch Janssen et al. keine Abhängigkeit zur zugrunde liegenden Erkrankung (also einem malignem Pleuraerguss oder Pneumothorax) (Weissberg 1993, Rehse 1999, Campos 2001) oder zur verwendeten Talkumdosis (2 – 10 g) (Weissberg 1993, Rehse 1999, Campos 2001, Kennedy, Rush 1994, Cardillo 2002) oder zur Technik der Talkumeinbringung (als Suspension oder Puder) (Weissberg 1993, Rehse 1999, Campos 2001, Cardillo 2002, Kennedy, Rush 1994) gefunden. Vielmehr ergab sich der Verdacht, dass das Auftreten eines ARDS im Zusammenhang mit der Partikelgrösse des applizierten Talkums stehen könnte (Maskell 2004, Ferrer 2002). Maskell et al. (Maskell 2004) wiesen eine Verschlechterung des respiratorischen Gasaustausches und eine stärkere systemische Inflammation nach Nutzung von Talkum mit gemischten, also auch kleinen Partikelgrössen (50% Anteil an Partikeln < 15 µm) nach, im Gegensatz zur Anwendung von grössenkalibrierten Talkumzubereitungen (50% Anteil > 25 µm), in denen nur geringe Anteile von Partikelgrössen < 10 µm enthalten sind.

In der Arbeit von Sahn (Sahn 2000) wurden 30 meist retrospektive Studien (case series) aus den Jahren 1958-1999 mit insgesamt 2 393 Patienten untersucht, die einer Pleurodese mit Talkumsuspension bzw. -puder wegen eines symptomatischen, rezidivierenden Pleuraergusses, meist maligner Genese, zugeführt wurden. Bei 17 (0,71%) Patienten entwickelte sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Pleurodese eine akute respiratorische Insuffizienz. In der Untersuchung von

12 weiteren Studien mit insgesamt 659 Patienten, die wegen eines Pneumothorax behandelt wurden, ereignete sich bei einem Patienten (0,15%) eine akute respiratorische Insuffizienz. Es wird angemerkt, dass die wahre Anzahl der durch Talkumpleurodese bedingten respiratorischen Insuffizienzen aufgrund der retrospektiven Daten und fehlenden Details zum Krankheitsverlauf unsicher bleibt.

Neben der Verursachung durch die Talkumpleurodese sind weitere Ursachen zu berücksichtigen wie ein systemisches Entzündungssyndrom, ein Reexpansions-Lungenödem, Sepsis durch bakterielle Verunreinigung des Talkums, bakterielle Kontamination durch die Thoraxdrainage bzw. Thorakotomie, des Weiteren eine respiratorische Insuffizienz im Rahmen einer begleitenden chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder einer restriktiven Lungenfunktionseinschränkung bedingt durch die maligne Erkrankung oder eine Lungenfibrose, eine Beeinflussung durch die Dosis der Prämedikation oder durch den schlechten Allgemeinzustand bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung und durch die interventionelle Technik.

Im Folgenden werden die in der Literatur berichteten Fälle mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz nach Talkumpleurodese aufgelistet: Campos et al. (Campos 2001) beschrieben ein ARDS bei Patienten, die lediglich 2 g einer Pleurodese mit Talkumpuder erhielten. Rehse et al. (Rehse 1999) berichteten über 7 von 78 Patienten (9%), die nach 5 g Talkum, appliziert als Puder (drei Fälle) und als Suspension (vier Fälle) ein ARDS entwickelten. Kennedy et al. (Kennedy, Rusch 1994) notierten fünf von 58 Patienten (9%), die nach Instillation von 10 g Talkum als Suspension eine akute respiratorische Insuffizienz entwickelten, von denen 3 Patienten einer Intubation bedurften. Bei zwei Patienten wurde durch die Autoren eine talkumbedingte Ursache ausgeschlossen (Hyperkapnie durch hohe Narkotikadosis, kontralaterale Pneumonie) und bei dem dritten Patienten wurde eine simultane bilaterale Talkumpleurodese durchgeführt. Die hohe Inzidenz der respiratorischen Komplikationen in dieser Untersuchung wurde im Zusammenhang mit der höheren Talkumdosis diskutiert (Weissberg 1993). Rinaldo et al. (Rinaldo 1983) berichteten über drei Fälle eines ARDS im Anschluss an eine Pleurodese mit 10 g Talkum. Bouchama et al. (Bouchama 1984) schilderten einen Fall von akuter Pneumonitis, die sich im Anschluss an eine Pleurodese mit 2 g Talkumsuspension und vorheriger Pleurabiopsie zeigte und durch Corticosteroidgabe behandelt wurde. Es wurde der Verdacht auf eine intrapulmonale Talkumembolie als Ursache geäußert. Todd et al. (Todd 1980)

berichteten über 7 Patienten, die eine respiratorische Insuffizienz bzw. Pneumonie nach Talkumpudergabe entwickelten. In anderen Untersuchungen wurden keine Fälle von akuter respiratorischer Insuffizienz geschildert (Viallat 1996, Weissberg 1993).

Marom et al. (Marom 1999) stellten keinen Unterschied in der Komplikationsrate nach Applikation von 5 g oder 10 g Talkum als Suspension bei 60 Patienten fest. Tan et al. (Tan 2006) fanden 36 in der Literatur berichtete Fälle von Pneumonitis nach Pleurodese mit Talkum. Keiner dieser Fälle trat in den Untersuchungen auf, in denen grössenkalibriertes Talkum mit Meidung kleiner Partikelgrössen verwandt wurde. Unter Berücksichtigung der grossen Anzahl der Talkumpleurodesen (in USA und UK vermutlich mehrere Zehntausend) wird die berichtete Anzahl von Fällen mit akuter respiratorischer Insuffizienz als extrem gering eingeschätzt. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass die Anwendung von Talkum zur Pleurodese sicher und insbesondere im Vergleich mit allen anderen Agenzien zu empfehlen ist. Es besteht der Verdacht, dass die berichteten Fälle einer respiratorischen Komplikation im Zusammenhang mit kleineren Partikelgrössen des applizierten Talkums zu sehen sind und dies eine Erklärung für die unterschiedliche Inzidenz in den verschiedenen Veröffentlichungen bieten könnte (Ferrer 2002). Laut Colt et al. (Colt 2008) besteht bei Anwendung von Talkum das Risiko der Entwicklung einer Pleuritis, schweren Hypoxämie und eines ARDS. Die Autoren geben an, dass die meisten Berichte über Komplikationen incl. ARDS aus nordamerikanischen und britischen Studien stammen, wo die Nutzung von nicht grössenkalibriertem Talkum mit hohem Anteil an kleinen Partikelgrössen und Gabe von hohen Talkumdosen von 10 g oder mehr praktiziert wird. In den Untersuchungen aus Europa, wo bevorzugt grössenkalibriertes Talkum mit im Mittel grösseren Partikeln und kleineren Dosen (2 bis 4 g) genutzt wird, beträgt die Inzidenz der schweren Komplikationen überwiegend 1%. Die Autoren schlussfolgern ebenfalls, dass die Nutzung von Talkumzubereitungen mit grösseren Partikeln mit einer geringen Inzidenz eines ARDS verbunden ist.

Als eine weitere Ursache für Komplikationen wird eine extrapleurale Dissemination des Talkums diskutiert. Talkum wurde in Bronchialflüssigkeit (BAL), der Lunge und anderen Organen gefunden, jedoch nicht korreliert mit dem Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz. Es ist anzumerken, dass jede andere chemische Substanz über eine entzündlich veränderte Pleura in die systemische Zirkulation übertreten kann.

Werebe et al. (Werebe 1999) wiesen in einer Untersuchung an Ratten die Migration bzw. den Transport von intrapleurale (als Suspension oder Puder) appliziertem Talkum in die Lunge und andere Organe nach. In der Arbeit von Montes et al. (Montes 2003) wurde in einem Tiermodell (an Hasen) die Dosisabhängigkeit der extrapleurale Verteilung und systemischen Entzündungsreaktion gezeigt. Nach Durchführung einer Pleurodese mit Talkumlösung wurde in der Gruppe mit der niedrigen Dosis (50 mg/kg vs. 200 mg/kg) nur eine geringe Talkumansammlung in der ipsilateralen Lunge und im Mediastinum gefunden. Nur in der Gruppe mit der hohen Talkumdosis zeigte sich eine weitere Aussaat in die kontralaterale Lunge, das Perikard und vermutlich auf hämatogenem Weg in die Leber. Ca. vier Stunden nach Pleurodese liess sich eine transiente und ebenfalls dosisabhängige systemische Entzündungsreaktion mit deutlichem Anstieg der Leukozyten (Monozyten, Neutrophilen und Lymphozyten) nachweisen. Die Ansammlung von Neutrophilen und Makrophagen im Lungenparenchym, die Verdickung der viszerale Pleura und Bildung von Fremdkörpergranulomen war ebenfalls dosisabhängig. Die Autoren belegen eine Abhängigkeit der pulmonalen und extrapulmonalen Talkumverteilung und der eventuell resultierenden akuten und chronischen Entzündungsreaktion von der applizierten Talkumdosis, incl. Partikelgrösse. Da die Effektivität der Pleurodese nicht dosisabhängig ist, jedoch das Auftreten von Nebenwirkungen, sei die Applikation von niedrigen Talkumdosen (2 bis 5 g) zu empfehlen.

Wie auch in unserer Studie können häufiger nicht-schwere Nebenwirkungen beobachtet werden. Walker-Renard et al. (Walker-Renard 1994) schilderten das Auftreten von Schmerzen im Zusammenhang mit der Talkum-Pleurodese in 7%, die Schmerzintensität war meist minimal (Variabilität von fehlendem Schmerz bis starkem Schmerz). Die Schmerzen im Zusammenhang mit Doxycyclin (40%) und Bleomycin (28%) sind meist von stärkerer Intensität. Fieber ist ebenfalls eine häufige Nebenwirkung der Pleurodese mit den verschiedenen Agenzien. Sie wird mit einer Häufigkeit von 16 bis 69% bei Durchführung einer Pleurodese mit Talkum (Suspension oder Puder) angegeben (Kennedy, Rusch 1991, Sahn 2000). Charakteristischer Weise tritt das Fieber 4 bis 12 Stunden nach der Pleurodese auf und kann bis zu 72 Stunden anhalten. Kennedy et al. (Kennedy, Sahn 1994, Kennedy, Rusch 1994, Stefani 2006) berichten in ihren Veröffentlichungen unter Einbeziehung anderer Arbeiten und Autoren über weitere Komplikationen. Das Auftreten eines Empyems im Zusammenhang mit der

Applikation des Pleurodesesagens über eine Thoraxdrainage oder Thorakoskopie wird in 0 bis 11% bei Anwendung einer Talkumsuspension und in 0 bis 3% bei Anwendung eines Talkumpuders registriert. Unter Einhaltung eines aseptischen Vorgehens liegt die Inzidenz meist bei 0%. Kardiovaskuläre Komplikationen, wie Arrhythmien (Vorhofflimmern 4%), Herzstillstand, Brustschmerz (36% Talkumpuder, 48.6% Talkumsuspension), Herzinfarkt und arterielle Hypotension (4%) wurden beobachtet. In vielen Fällen kann jedoch kein sicherer ursächlicher Zusammenhang mit dem applizierten Talkum hergestellt werden.

Bei Nachweis eines malignen Pleuraergusses wird eine 1-Monatsmortalität von 25 bis 54% und 6-Monats-Mortalität von 84% beobachtet (Heffner 1994, Chernow 1977, Gravelyn 1987). In einer Untersuchung von Kennedy et al. (Kennedy, Rusch 1994) starben 19% der 73 Patienten innerhalb eines Monats nach Durchführung der Pleurodese mit einer Talkumsuspension. Keiner der Todesfälle war durch das Prozedere bedingt. Dresler et al. (Dresler 2005) zeigten in ihrer Phase III-Studie eine 1-Monats-Mortalität von 20% in der Gruppe mit Talkumpuderapplikation und eine Mortalität von 14% nach Pleurodese mit einer Talkumsuspension. Es wird auf weitere Studien verwiesen, in denen die Mortalität nach 30 Tagen von 0 bis 32% bei Nutzung einer Talkumsuspension und von 3 bis 24% bei Nutzung von Talkumpuder angegeben wird (Adler 1976, Schulze 2001, Jones 1969). Ein direkter ursächlicher Zusammenhang mit dem Agens bzw. der Prozedur ist häufig nicht zu belegen. Die Arbeit von Heffner et al. (Heffner 1994) wies nach einer Pleurodese mit Doxycylin bei Patienten mit einem malignen Pleuraerguss eine 90-Tage Mortalität von 33% nach. In der Übersichtsarbeit von Shaw et al. (Shaw, Agarwal 2004), die 6 Studien mit 186 Patienten auswertete, wurde ein relatives Risiko für Tod nach einer Pleurodese mit Talkum von 1.19 (95 % CI 0.08 bis 1.77) angegeben im Vergleich zu einer Pleurodese mit Bleomycin, Tetracyclin, Mustin und alleiniger Drainage. Nicht in jeder Studie wurden tödliche Ereignisse berichtet. Die Todesfälle waren fast alle krankheits-assoziiert und lediglich in einem Fall durch die Prozedur bedingt.

Zusammenfassend wurde kein Beweis für eine erhöhte Mortalität durch eine Pleurodese mit Talkum gefunden. Patienten mit einem Pleuraerguss im Rahmen einer malignen Erkrankung haben insgesamt eine schlechte Prognose mit einer 30-Tage-Mortalität von 29 bis 50% (Heffner 1994).

Wegen der ungeklärten intrapleurale Wirkmechanismen und extrapleurale Auswirkungen einer Pleurodese mit Talkum besteht zusätzlich zur Frage nach akuten Nebenwirkungen, die Sorge um negative Langzeitfolgen bei Patienten mit prognostisch günstigen Erkrankungen.

Lange et al. (Lange 1988) untersuchten Patienten 23 bis 35 Jahre nach Durchführung einer Pleurodese mit Talkumpuder bzw. Therapie durch alleinige Thoraxdrainage wegen eines idiopathischen Spontanpneumothorax. Die totale Lungenkapazität fiel bei Patienten nach vorheriger Talkumpleurodese etwas niedriger aus als bei Patienten nach alleiniger Drainage. Sie betrug 89 bzw. 96% der erwarteten totalen Lungenkapazität. Es liess sich kein Unterschied für die Vitalkapazität und Ein-Sekundenkapazität im Vergleich der beiden Gruppen zeigen. In einer frühen Untersuchung der Lungenfunktion nach einer Pleurodese mit Talkum konnten Knowles et al. (Knowles 1957) keinen Unterschied zu einem Kollektiv nach Thorakotomie aufzeigen. In der Langzeitbeobachtung von Lange et al. (Lange 1988) fiel keine erhöhte Mortalität durch die Pleurodese mit Talkum auf, ebenso liess sich in keinem Fall die Entwicklung eines Mesothelioms nachweisen. Radiologisch zeigte sich die Pleurawand verdickt. Chappell et al. (Chappell 1979) fanden in ihrer Langzeitnachbeobachtung (nach Pleurodese mit Talkum und Kaolin) ebenfalls keine erhöhte Inzidenz von Lungenmalignomen. Eine Assoziation zwischen Talkum und Krebserkrankungen wurde bei Patienten, die in der Talkumindustrie (mit Abbau bzw. Verarbeitung von Talk) tätig sind, beschrieben. Als ursächlich ist das enthaltene Asbest zu sehen.

Zusammengefasst sind als Nebenwirkungen der Pleurodese mit Talkum häufig kurzzeitig auftretende Schmerzen und Fieber, eventuell lokale Infektionen (durch Kontamination der Suspension oder Drainage) und selten respiratorische Komplikationen zu beobachten. Durch Verwendung grössenkalibrierter Talkumzubereitungen mit Minimierung des Anteils an kleinen Partikeln und Vermeidung grosser Talkumdosen kann das Risiko schwerer respiratorischer Komplikationen deutlich reduziert werden. Die Erfolgsrate der Pleurodese mit Talkum scheint nicht dosisabhängig zu sein. Unter Nutzung der astbestfreien Talkumpräparate ist kein erhöhtes Malignomrisiko zu befürchten. Die nach Jahrzehnten beschriebene geringe Lungenfunktionseinschränkung stellt keine Beschränkung für die Anwendung dar.

Insgesamt ist die Pleurodese mit Talkum als eine effektive und sichere Methode zur Behandlung symptomatischer bzw. rezidivierender Pleuraergüsse anzusehen.

## 5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 72 Pleurodesen ausgewertet, die in einem Zeitraum von 5 Jahren in unserer Klinik der Regelversorgung durchgeführt wurden. Es wurden mehr Frauen eingeschlossen, die überwiegend älter als 70 Jahre (72-74) waren.

Die mittels Pleurodese behandelten symptomatischen Pleuraergüsse waren in der Mehrzahl maligner Genese. Als ursächliche Malignome wurden mit absteigender Häufigkeit Bronchialkarzinome, gynäkologische Karzinome der Mamma und der Ovarien und als dritte Gruppe Karzinome bei unbekanntem Primarius (CUP) gefolgt von Karzinomen des Magendarmtraktes gefunden. Der grösste Anteil der Pleuraergüsse entsprach einem Exsudat. Bei weniger als der Hälfte der Patienten mit malignom-assoziiertem Pleuraerguss gelang eine zytopathologische Befundbestätigung. Eine Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleuracarcinose war bei der Hälfte der Malignom-Patienten nachweisbar und führte häufiger zu einer inkompletten Lungenentfaltung nach Pleuraergussdrainage. Beidseitige Pleuraergüsse traten in etwas weniger als der Hälfte der Fälle auf (bei 42%). Eine Kombination mit Ascites wurde seltener beobachtet (bei 29%).

In der Mehrzahl der durchgeführten Pleurodesen wurde Talkum als erstes Pleurodeseagens angewandt. Der Erfolg der Pleurodese mit Talkum lag deutlich über dem der Doxycyclin-Anwendung, signifikant war dieser Unterschied in der Gesamtgruppe und bei Patienten mit maligner Ergussgenese.

Insgesamt konnte durch eine erste Pleurodese mit Talkum in der Hälfte der Fälle (49%) eine Rezidivfreiheit erzielt werden. Bei einem Drittel der initial mit Talkum behandelten Pleuraergüsse war eine weitere Intervention mittels erneuter Punktion bzw. Pleurodese erforderlich und entsprach einem kompletten Rezidiv. In der überwiegenden Mehrzahl der mit Doxycyclin erstbehandelten Pleuraergüsse trat ein interventionspflichtiges Rezidiv auf (80%). Bei einem Viertel aller erstmaligen Pleuraergussrezidive wurde eine beobachtende Verlaufkontrolle beziehungsweise medikamentöse, nicht invasive Therapie als ausreichend angesehen.

Im Beobachtungszeitraum verstarb fast die Hälfte aller Patienten. Die überwiegende Mehrzahl der Todesfälle, insbesondere bei den Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, traten innerhalb eines Monats nach der ersten Pleurodese bzw. Diagnosestellung ein. In der Gruppe der verstorbenen Patienten kam es numerisch

wesentlich häufiger zu Rezidiven als in der Gruppe der überlebenden Patienten. Eine Rezidivfreiheit wurde bei mehr als der Hälfte der überlebenden Patienten erzielt.

Für die im Folgenden genannten Begleitfaktoren liess sich kein signifikanter Einfluss auf die Effektivität der durchgeführten Pleurodesen nachweisen.

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv des Pleuraergusses nach der ersten Pleurodese wurden diskutiert: eine inkomplette Lungenentfaltung vor Pleurodese trotz Pleuradrainage (73% vs. 55%, n.s.), eine Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Pleurakarzinose (62% vs. 55%, n.s.) und insbesondere die Kombination der beiden Faktoren (in 83% Rezidiv), eine Einmal-Punktion vor der ersten Pleurodese (73% vs. 52%, n.s.) und ein septierter Pleuraerguss vor der Pleurodese (62% vs. 56%, n.s.), des Weiteren ein koexistenter Ascites (75% vs. 53%, n.s.) und beidseitige Pleuraergüsse (67% vs. 52%, n.s.).

Eine Prognoseverbesserung bezüglich einer Rezidivfreiheit nach Pleurodese wurde bei folgenden Begleitfaktoren vermutet: Ergussfreiheit zum Zeitpunkt der Entfernung der Thoraxdrainage (71% vs. 38%, n.s.) und Nachweis von Septen nach der Pleurodese (45% vs. 33%, n.s.).

Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine regelmässige analgetische Therapie. Als Komplikationen der Pleurodese sind die lokalen Schmerzen zu nennen. Ein ursächlicher Zusammenhang der durchgeführten Pleurodesen mit den eingetretenen Todesfällen konnte nicht belegt werden.

Zusammenfassend stellt die Pleurodese mit Talkum eine wertvolle palliative Methode zur Behandlung von Pleuraergüssen dar. Sie kommt in erster Linie bei maligner Genese in Betracht, in Ausnahmefällen aber auch bei benignen Stauungstranssudaten. Die Erfolgsrate liegt allerdings deutlich unter 100%.

## 6. Literatur

1. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:8-15.
2. American Thoracic Society (ATS). Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1987.
3. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58:ii29-ii38.
4. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86:795.
5. Broaddus VC. Mechanisms of pleural liquid accumulation in disease. UpToDate, online 17.2, 2009.
6. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema: A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103:1502.
7. Brown NE, Zamel N, Aberman A. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange following thoracocentesis. *Chest* 1978; 74:540.
8. Caglayan B, Torun E, Turan D, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2594.
9. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, et al. Respiratory failure due to insufflated talc (letter). *Lancet* 1997; 349:251.
10. Campos JR, Vargas FS, Werebe Ed, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119:801.
11. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long term follow up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 302–06.
12. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695-702.
13. Chapman SJ, Davies RJ. Recent advances in parapneumonic effusions and empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 299.
14. Chappell AG, Johnson A, Charles JWJ, Seal RME, Berry G, Nicholson D. A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73:285-88.
15. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: An evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118:1158.
16. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: Complications, patient experience, and diagnostic value. *Chest* 1987; 91: 817.
17. Colt HG, Mohsen Davoudi, Pulmonary and Critical Care Division, University of California Irvine, Orange, CA, USA, The ideal pleurodesis agent: still searching after all these years. *Lancet Oncology* 2008; 9: 912-913.
18. Cragun WH. Pleural Effusion Prediction Failures. *Chest* 2002; 122: 1505-1506.

19. Davidoff D, Naparstek Y, Eliakim M. The use of pleurodesis for intractable pleural effusion due to congestive heart failure. *Postgrad Med J* 1983; 59:330.
20. Doelken P, Sahn SA. Trapped lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22 (6); 631-6.
21. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127:909.
22. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1656.
23. Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122:1018–1027.
24. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest* 2006; 129:356.
25. Ghio AJ, Roggli V, Light RW. Talc should not be used for pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1741.
26. Glazer M, Berkman N, Lafair JS, Kramer MR. Successful talc slurry pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusion. *Chest* 2000; 117:1404.
27. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006; 54:51.
28. Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, Sitrin RG. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cancer* 1987; 59:1973-77.
29. Heffner JE, Standerfer RJ, Torstveit, J, Unruh L. Clinical efficacy of doxycycline for pleurodesis. *Chest* 1994; 105:1743.
30. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000; 117:87.
31. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (2) : 235-50.
32. Hurewitz AN, Liang C, Mancuso P, Zucker S. Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases. *Chest* 1993; 103:1113-17.
33. Jacobi CA, Wenger FA, Schmitz-Rixen T, et al. Talc pleurodesis in recurrent pleural effusions. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:156–159.
34. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369:1535.
35. Jenkins PG, Shelp WD. Recurrent pleural transudate in the nephrotic syndrome. *JAMA* 1974; 230:587.
36. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 1969; 24:69-73.
37. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106:342.
38. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994; 106:1215.

39. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histological analysis. *Chest* 1995; 107:1707.
40. Kleinfeld M, Messite J, Kooyman O, Zaki MH. Mortality among talc miners and millers in New York state. *Arch Environ Health* 1967; 14:663.
41. Knowles JH, Gorlin R, Storey CF. Effects of pleural talc poudrage on pulmonary function. *J Thorac Surg* 1957; 34:250.
42. Lange P, Mortensen, J, Groth, TS. Lung function 23-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 1988; 43:559.
43. Lai-Fook S, Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004; 84:385.
44. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507.
45. Light RW, Girard WM, Jenkinso SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69:507.
46. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2024.
47. Light RW, *Pleural Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2001.
48. Light RW. Pleural Effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-1977.
49. Light RW. Erkrankungen von Pleura, Mediastinum und Zwerchfell, *Harrisons Innere Medizin*, 15. Auflage 2003, 1662-1665.
50. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36:77-81.
51. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, et al. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:340-345.
52. Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, et al. Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 1999; 210:277-281.
53. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 1998; 65:108.
54. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:377.
55. Maskell NA; Butland RJA, et al. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (II): ii8-ii17.
56. Maskell NA, Davies CH, Nunn AJ, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352:865.
57. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997; 19: 219-225.

58. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:348.
59. Najmunnisa N, Mohammed KA, Brown S, et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction, *Eur Respir J* 2007; 29: 761–769.
60. Noppen M, De Waele M, Li R, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 :1023.
61. Noppen M. Who's (still) afraid of talc?. *Eur Respir J* 2007; 29:619.
62. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest* 2002; 122:581.
63. Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128:684.
64. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Stermann DH. Use of an implantable catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 119 (6): 1641-6.
65. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177:437–440.
66. Research Committee of the British Thoracic Association and the Medical Research Council Pneumoconiosis Unit. A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73:285.
67. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:523.
68. Rodriguez-Panadero F. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. *Ann Oncol* 1995; 6(suppl):S25–S27.
69. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10:1648.
70. Rolston D. Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008; 75 (4): 297-303.
71. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med* 1985; 6:113.
72. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108:345.
73. Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2023.
74. Sahn SA. Is talc indicated for pleurodesis ? Pro: talc should be used for pleurodesis. *J Bronchology* 2002; 9: 223–27.
75. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1809-1812.
76. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD002916.

77. Spicer AJ, Fisher JA. Recurring pleural effusion in congestive heart failure treated by pleurodesis. *J Ir Med Assoc* 1969; 62:177.
78. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123:1895.
79. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54:678.
80. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Circ Res* 1978; 43: 143-151.
81. Staub NC, Wiene-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space, Marcel Dekker, New York 1985.
82. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the connective tissue space. *J Physiol* 1896; 19:312.
83. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion: A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:827-832.
84. Sudduth CD, Sahn SA. Pleurodesis for non-malignant pleural effusions. *Chest* 1992; 102:1855-1860.
85. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:829.
86. Thews G, Mutschler E, Vaupel P – Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999
87. Todd TR, Delarue NC, Ilves R, et al. Talc poudrage for malignant effusions. *Chest* 1980; 78:542.
88. Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB, et al. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusions. *Chest* 1994; 106:1771.
89. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. *Chest* 1996; 110:1387–1393.
90. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49:23.
91. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical Pleurodesis for malignant pleural effusions. *ANN Intern Med* 1994; 120: 56-64.
92. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:689–695.
93. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 115:190–193.
94. Yildirim E, Dural K, Yazkan R, et al. Rapid pleurodesis in symptomatic malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:19.

## **7. Erklärung**

„Ich, Katrin Stantke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: 'Effektivität und Sicherheit der Pleurodese mit Talkum in der Behandlung von Pleuraergüssen maligner und nicht maligner Genese' selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, Dezember 2009

Katrin Stantke

## **8. Danksagung**

Während meiner ärztlichen Tätigkeit in der Inneren Abteilung der Park-Klinik Weißensee ermöglichte mir Herr Professor Müller-Lissner durch Vergabe der Thematik und als engagierter Betreuer die Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Mein besonderer Dank, meine Ehrerbietung und Wertschätzung gelten Herrn Professor Müller-Lissner als Mensch, als Arzt und als Lehrer. Herr Professor Müller-Lissner förderte in einer vertrauenerweckenden und motivierenden Arbeitsatmosphäre die Fertigstellung dieser Promotionsarbeit durch fachlich fundierte Beratung, die mir jederzeit zur Verfügung stand, und durch kritische Durchsicht der Dissertation.

Des Weiteren bin ich Herrn Professor Müller-Lissner für die tägliche Wissensvermittlung während meiner Tätigkeit als Ärztin der Inneren Medizin dankbar. Die Anleitung und Befähigung, patientenorientierte Entscheidungen auf der Basis empirisch belegter Diagnostiken und Therapien zu treffen, ermöglicht mir die stetige Weiterentwicklung zu einer guten Ärztin.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Köhler, Abteilung für Medizinische Informatik der Park-Klinik Weißensee, die mir die korrekte Patientenermittlung für diese retrospektive Auswertung ermöglichte.

Ein Dank gilt auch meinen Arbeitskollegen, die mich auf unterschiedliche Weise bei meiner Arbeit unterstützten.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern, Frau Heide-Lore Stantke und Herrn Karl-Heinz Stantke, für Ihr Vertrauen und Ihre lebenslange, stets liebevolle Unterstützung und Beratung bedanken.

## **9. Lebenslauf**

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