

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Prospektive Längsschnittanalyse zur Lebensqualität und den klinischen
Langzeitergebnissen nach Talkumpleurodese bei malignen Pleuraergüssen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
NIKOLAS WOLTMANN
geb. in Gießen

Kiel 2012

| | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Berichtstatter: | Prof. Dr. med. Thomas Becker |
| 2. Berichtstatter: | PD Dr. med. Clemens Schafmayer |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 27.02.2013 |
| Zum Druck genehmigt: | Kiel, den 16.12.2012 |
| gez. | Prof. Dr. med. Johann Roider |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 6 |
| 1 Einleitung..... | 7 |
| 1.1 Der Pleuraerguss..... | 7 |
| 1.1.1 Anatomische Grundlagen und Pathomechanismus des Pleuraergusses | 7 |
| 1.1.2 Die diagnostische Pleurapunktion – laborchemische Analyse des Ergusses | 9 |
| 1.1.3 Klinische Leitsymptome und Diagnostik des Pleuraergusses..... | 10 |
| 1.1.4 Der maligne Pleuraerguss | 11 |
| 1.2 Palliativmedizin | 12 |
| 1.3 Lebensqualität | 13 |
| 1.4 Therapie des malignen Pleuraergusses – Pleurodese und andere Therapieoptionen | 14 |
| 1.4.1 Die Pleurodese | 15 |
| 1.4.2 Die Talkumpleurodese..... | 19 |
| 1.5 Fragestellung | 21 |
| 2 Material und Methoden..... | 23 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 23 |
| 2.2 Erhebungsverfahren der Patientendaten | 23 |
| 2.2.1 Präoperative Daten..... | 23 |
| 2.2.2 Postoperativer Verlauf | 23 |
| 2.2.3 Krankheitsbezogenes Patienten Follow-up..... | 24 |
| 2.3 Die Operationstechnik der Pleurodese | 25 |
| 2.4 Lebensqualitätsuntersuchung | 25 |
| 2.4.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen..... | 26 |
| 2.4.2 Auswertung der EORTC-Fragebögen..... | 27 |
| 2.5 Statistische Methoden und graphische Darstellung | 28 |
| 2.5.1 Überleben | 28 |
| 2.5.2 Lebensqualität | 29 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Patientenkollektiv und stationärer Aufenthalt im Überblick | 30 |
| 3.2 | Zugrundeliegende maligne Erkrankungen | 30 |
| 3.2.1 | Geschlechterverteilung der Tumorentitäten | 32 |
| 3.3 | Anzahl der durchgeführten Pleurodesen..... | 32 |
| 3.4 | Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes..... | 32 |
| 3.5 | Postoperatives Gesamtüberleben..... | 35 |
| 3.6 | Überleben in Abhängigkeit der zugrunde liegenden malignen Grunderkrankung | 36 |
| 3.7 | Vergleich verschiedener Altersgruppen bezüglich Morbidität und Mortalität.. | 37 |
| 3.8 | Lebensqualitätsuntersuchung allgemein..... | 38 |
| 3.9 | Auswertung ausgewählter Lebensqualitätsskalen | 38 |
| 3.9.1 | Körperliche Funktion | 39 |
| 3.9.2 | Emotionales Befinden | 40 |
| 3.9.3 | Rollenfunktion | 41 |
| 3.9.4 | Soziale Funktion | 42 |
| 3.9.5 | Dyspnoe | 43 |
| 3.9.6 | Schmerz | 44 |
| 3.9.7 | Allgemeine Schwäche | 45 |
| 3.9.8 | Allgemeiner Gesundheitszustand | 46 |
| 4 | Diskussion | 47 |
| 4.1 | Diskussion der Ergebnisse im Patientenkollektiv..... | 47 |
| 4.1.1 | Klinischer Verlauf – Komplikationsrate und Liegedauer..... | 49 |
| 4.2 | Lebensqualitätsuntersuchung | 51 |
| 4.3 | Therapiealternativen bei eingeschränkter Operabilität..... | 53 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 54 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 56 |
| 7 | Anhang..... | 62 |

| | | |
|---|-----------------|----|
| 8 | Danksagung..... | 63 |
| 9 | Lebenslauf..... | 64 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CT | Computer-Tomographie |
| CUP | Cancer of unknown primary |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MÜZ | Mittlere Überlebenszeit |
| MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie |
| n | Anzahl |
| p.a. | posterior-anterior |
| pH | pondus Hydrogenii |
| QLQ | Quality of life questionnaire |
| QOL | Quality of life |
| SD | Standard-Deviation |
| Tab. | Tabelle |
| VATS | Video-assisted thoracoscopic surgery |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung

1.1 Der Pleuraerguss

Ein Pleuraerguss ist definiert als eine Überschreitung der physiologischen Flüssigkeitsmenge von 20ml zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis. Allgemein gilt ein Pleuraerguss als Anzeichen eines gestörten Gleichgewichts zwischen Bildung und Resorption von Pleuraflüssigkeit. Je nach Ergussmenge treten typischerweise Symptome wie (Belastungs-) Dyspnoe, Thoraxschmerz und Husten in Erscheinung [Turler et al. 1996, Luplow 2006]. Hinsichtlich des Pathomechanismus unterscheidet man den transsudativen Erguss, bei dem die Barrierefunktion der Pleura nicht beeinträchtigt ist, vom exsudativen Erguss, dem ein Barrieredefekt der Pleura zugrunde liegt. Ursachen für einen Pleuraerguss können vielfältig sein, transsudative Ergüsse treten etwa bei kardiologischen (Herzinsuffizienz), nephrologischen (nephrotisches Syndrom), hepatologischen (Hypalbuminämie), pulmologischen (Lungenembolie, Atelektase) oder thyreogenen (Hypothyreose) Erkrankungen auf. Die häufigste Ursache für exsudative Ergüsse stellen Malignome dar. Die Aussaat von Tumorzellen in die Pleuraflüssigkeit wird als maligner Pleuraerguss bezeichnet. Als weitere Ursachen für Exsudate können Entzündungen der Pleura (Pleuritis), pulmologische Erkrankungen (Pneumonie, Tuberkulose), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Pankreatitis) und verschiedene rheumatische Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes) beispielhaft aufgeführt werden [Light et al. 1997, Romero et al. 1993].

1.1.1 Anatomische Grundlagen und Pathomechanismus des Pleuraergusses

Die Pleurahöhlen werden durch die Pleura visceralis und die Pleura parietalis ausgekleidet. Die viszerale Pleura liegt der gesamten Lungenoberfläche einschließlich der interlobulären Spalten an, die Pleura parietalis überzieht die Innenseite der Thoraxwand, des Mediastinums und des Zwerchfells. Am Lungenhilus gehen beide Pleurablätter ineinander über. Insgesamt erstreckt sich der Pleuraraum von kranial nach kaudal vom 1. bis zum 11. Brustwirbelkörper.

Histologisch findet sich an der Pleuraoberfläche eine mesotheliale Zellschicht (einschichtiges Plattenepithel) auf einer elastischen Basalmembran. Die darunterliegende Schicht submesothelialen Bindegewebes beherbergt ein

ausgedehntes lymphatisches Netzwerk, dass die Lymphflüssigkeit in die Lymphknoten der Mammaria-interna-Kette sowie in die interkostalen Lymphknoten drainiert [Luplow 2006].

Die Produktion der Pleuraflüssigkeit findet in den apikalen Abschnitten der Pleura parietalis statt, die Resorption in den basalen Anteilen der parietalen Pleura [Sahn et al. 1988].

Im Falle eines gestörten Gleichgewichts zwischen Produktion (mikrovaskulärer Filtration) und Resorption (lymphatische Drainagekapazität) der Pleuraflüssigkeit kann ein Pleuraerguss auftreten.

Der effektive Filtrationsdruck bei der Sekretion der Pleuraflüssigkeit beruht auf der kolloidosmotischen und hydrostatischen Druckdifferenz zwischen Interstitium und Kapillaren. Die Filtration in den Pleuraspalt erfolgt mit einem Druck von ca. 9cm H₂O, während die Resorption der Flüssigkeit in die lymphatischen Gefäße der Pleura parietalis mit einem geringfügig höheren Druck von ca. 10cm H₂O erfolgt. Diese Druckdifferenz erklärt die beständige Passage von Pleurasekret durch den Pleuraspalt im Gleichgewicht zwischen Filtration und Resorption.

Bei transsudativen Pleuraergüssen beruht die Ergussbildung entweder auf einem gesteigerten hydrostatischen oder auf einem verringerten kolloidosmotischen Druck. Die Pleura an sich ist dabei nicht beeinträchtigt, per definitionem handelt es sich um einen nichtentzündlichen, sekundären Erguss [Light et al.1997].

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Exsudaten um primäre Ergüsse im Rahmen entzündlicher Vorgänge an der Pleura, bei denen es zur Ausschüttung inflammatorischer Zytokine (Interleukin 6, 8), einer gesteigerten Expression von Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor, Transforming growth factor α 1) und einer gesteigerten Produktion von Plasmin-Aktivator-Inhibitoren (PAI 1, PAI 2) kommt [Antony et al. 1993, Ceyhan et al. 2003, Idell et al. 1991]. Die pathologischen Prozesse innerhalb der Pleura können einerseits zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität, andererseits zu Resorptionsstörungen führen.

Zur Unterscheidung von exsudativen und transsudativen Ergüssen wurden von Light et al. objektive Kriterien für die laborchemische Analyse des Punktats erarbeitet. Die Diagnose eines Exsudats ergibt sich, wenn eines der drei Light-Kriterien zutrifft [Light, Macgregor et al. 1972]:

Light-Kriterien:

- Der Quotient aus Erguss- zum Serumproteingehalt ist größer als 0,5.
- Der Quotient aus Erguss- zum Serum-LDH-Gehalt ist größer als 0,6.
- Der Laktatdehydrogenase (LDH)-Gehalt in der Ergussflüssigkeit ist größer als zwei Drittel des oberen Normwertes des Serum-LDH-Gehalts, d.h. >200 U/l [Classen et al.1993].

Entsprechend der Light-Kriterien lässt sich daraus folgern:

- **Mindestens 1 Kriterium erfüllt** = **Exsudat**
- **Kein Kriterium erfüllt** = **Transsudat**

[Light et al. 1972, Burgess et al. 1995]

Entsprechend der Analyse des Punkts nach den Light-Kriterien lässt sich das weitere klinische, bzw. diagnostische Vorgehen in dem folgenden Algorithmus zusammenfassen:

TRANSSUDAT → **BEHANDLE die Grunderkrankung**
EXSUDAT → **ANALYSIERE die punktierte Flüssigkeit**

1.1.2 Die diagnostische Pleurapunktion – laborchemische Analyse des Ergusses

In Anbetracht der Tatsache, dass etwa 50% aller Pleuraergüsse und 63% der exsudativen Ergüsse durch maligne Prozesse bedingt sind, ist eine ausführliche laborchemische Analyse eines Ergusses von großer Bedeutung [Loddenkemper et al. 1992]. Eine Punktion sollte in allen Fällen mit unklarer Ätiologie vorgenommen werden. Tritt jedoch bei Ergüssen mit vermeintlich klarer Ursache trotz angemessener Therapie mittelfristig keine Besserung des Befundes auf, ist eine erneute Punktion mit entsprechender Analyse angeraten. In einer klinischen Studie von Fartoukh et al. an 116 intensivmedizinischen Patienten führte die routinemäßige Thorakozentese bei 33% zur Änderung der Diagnose, was den Stellenwert der Pleurapunktion in der klinischen Diagnostik deutlich macht [Fartoukh et al. 1992].

Bereits die makroskopische Beurteilung des Punktats kann auf die Ursache des Pleuraergusses hinweisen, dabei lässt sich bereits mit bloßem Auge zwischen hämorrhagischen, chylösen, purulenten oder serösen Ergüssen unterscheiden [Luplow 2006].

Neben den bereits oben erwähnten Parametern der Light-Kriterien (Protein, LDH) spielt bei der Analyse der Ergussflüssigkeit die zytologische Untersuchung eine entscheidende Rolle. Sie kann Aufschluss über eine maligne Ursache des Pleuraergusses geben. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass eine einmalige Zytologie der Ergussflüssigkeit abhängig vom Primärtumor eine Sensitivität von durchschnittlich nur 58% aufweist. Durch mehrmalige Punktionen lässt sich diese auf 70% steigern. Durch die Kombination von mehrmaliger Zytologie mit histologischer Untersuchung lässt sich die Sensitivität auf ein zufriedenstellendes Maß von 90% anheben [Loddenkemper 1992].

Desweiteren haben Parameter wie Erythrozytenzahl (erhöht bei malignen Ergüssen oder Hämatothorax), Leukozytenzahl (Hinweis auf entzündliche Genese), Glukosekonzentration (verringert bei bakteriell entzündlichen Ergüssen) und pH-Wert-Bestimmung einen Stellenwert bei der laborchemischen Analyse eines Pleuraergusses [Light et al. 1997, Hamm et al. 1997, Schildge 2007, Sahn et al. 1988].

1.1.3 Klinische Leitsymptome und Diagnostik des Pleuraergusses

Klinische Symptome können je nach Ergussmenge und zeitlicher Entwicklung sehr diskret ausfallen, bzw. erst spät in Erscheinung treten. Dyspnoe, Thoraxschmerz und Husten gelten als Leitsymptome und sind in ihrem Charakter von der Grunderkrankung und der Ätiologie des Pleuraergusses abhängig.

Zum Thoraxschmerz kommt es vor allem bei Ergüssen auf dem Boden von Pleuritiden und Tumordinfiltrationen in die Thoraxwand. Während es bei entzündlichen Prozessen, wie dem parapneumonischen Erguss eher zu atemabhängigen Schmerzen kommt, steht bei einer tumorösen Pleurainfiltration ein bohrender, sich allmählich entwickelnder Thoraxschmerz im Vordergrund.

Das Leitsymptom Dyspnoe hängt in seiner Ausprägung stark von der Ergussmenge ab. Bei chronischer Ergussentwicklung werden häufig auch große Flüssigkeitsmengen ohne Luftnot über längere Zeiträume toleriert. Generell ist der Mechanismus der Dyspnoe als Folge eines Pleuraergusses nicht eindeutig geklärt. In

Frage kommen vor allem mechanische Faktoren wie die Kompression von Lungengewebe oder die Einschränkung der Beweglichkeit der Thoraxorgane im Rahmen des Ergusses [De Camp et al. 1997].

Für den diagnostischen Nachweis eines Pleuraergusses steht die körperliche Untersuchung des Patienten in der Regel an erster Stelle. Hierbei fallen ein hyposonorer Klopfeschall in der Perkussion sowie ein abgeschwächtes Atemgeräusch über den betroffenen Arealen auf. Diese typischen Befunde ergeben sich jedoch erst ab Ergussmengen von 300-400ml [Loddenkemper et al. 1992]. Deutlich sensitiver sind bildgebende Verfahren wie die Sonographie oder das Röntgen Thoraxbild. In der Röntgen-Thorax-Aufnahme (2 Ebenen, p.a. Strahlengang) tritt die charakteristische Verschattung des costodiaphragmalen Winkel bei Ergüssen ab 200ml in Erscheinung [Patel et al. 1997]. Die Sonographie stellt eine sehr effektive Untersuchungsmethode in den Händen eines erfahrenen Untersuchers dar und ermöglicht als dynamische Untersuchung auch kleinere Mengen zu detektieren. Eine Punktion des Ergusses sollte möglichst immer unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden. Schlussendlich lassen sich mit Hilfe von Schnittbilddiagnostik im Sinne eines CT oder MRT bereits geringe Ergussmengen ab 100ml sicher nachweisen. Jedoch stellen diese Untersuchungsmethoden aufgrund der begrenzten lokalen und zeitlichen Verfügbarkeit nicht das Untersuchungsmedium der ersten Wahl dar.

1.1.4 Der maligne Pleuraerguss

Der maligne Pleuraerguss und seine Therapie sind Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit. Im Folgenden soll auf die Bedeutung des malignen Pleuraergusses für Prognose und Therapie von Tumorpatienten näher eingegangen werden.

In der Regel spricht das Auftreten eines malignen Pleuraergusses für ein weit fortgeschrittenes disseminiertes Tumorleiden mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität [Eggeling et al. 2004].

Der maligne Pleuraerguss stellt mit einem Anteil von 30-50% die häufigste Form aller exsudativen Pleuraergüsse dar. In den allermeisten Fällen handelt es sich dabei um sekundäre maligne Entartungen der Pleura. Die Häufigkeit des Auftretens ist abhängig vom Primärtumor. Die höchste Inzidenz liegt beim Bronchialkarzinom vor, hier kommt es in 24-44% der Fälle zum malignen Pleuraerguss. Auch das Mammakarzinom mit einer Ergussinzidenz von 10-26% und maligne Lymphome (in

6-25% der Fälle maligne Ergüsse) gehören zu den Hauptursachen. Daneben sind in absteigender Häufigkeit Ovarialkarzinome und maligne Tumore des Gastrointestinaltrakts nachweisbar. Die primäre maligne Entartung der Pleura im Sinne eines malignen Pleuramesothelioms ist vergleichsweise selten verantwortlich für das Auftreten eines malignen Pleuraergusses, muss jedoch im Rahmen der Differentialdiagnosen unbedingt bedacht werden [Andrews et al. 1994, Antony et al. 2001].

Bei 20% aller Pleuraergüsse tritt der Erguss als Erstsymptom einer zuvor nicht bekannten Tumorerkrankung in Erscheinung. Gelingt es in einer solchen Situation nicht, den Primärtumor zu diagnostizieren liegt ein „Cancer of unknown Primary - CUP“ vor [Gutmann et al. 2005].

Pathophysiologisch kann der maligne Pleuraerguss zum einen durch direkte Tumordinfiltration, zum anderen durch lokale Entzündungsreaktionen im Rahmen der Tumorerkrankung erklärt werden. Im Falle einer direkten Tumordinfiltration der Pleura erklärt sich der Erguss durch eine mögliche Pleuraleckage oder eine Verlegung von Lymphabflusswegen durch Tumorgewebe. Die indirekte Ergussbildung beruht auf entzündlichen Vorgängen als Reaktion auf lokale Tumorzellinfiltration, wodurch die Kapillarpermeabilität der Pleura gesteigert wird und es zum Erguss kommen kann [Antony et al. 2001].

An eine kausale Behandlung des malignen Pleuraergusses ist aufgrund des in der Regel weit fortgeschrittenen Tumorstadiums kaum zu denken. Daher stehen lokale symptomlindernde Maßnahmen unter palliativer Zielsetzung im Vordergrund der Therapie.

1.2 Palliativmedizin

Die WHO definiert den Begriff Palliativmedizin (engl. Synonym „palliative care“) als *„aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf eine kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung von Schmerzen, anderen Krankheitsbeschwerden, psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen höchste Priorität besitzt.“* [World Health Organization 1990]

Die Palliativmedizin hat in den letzten Jahren vor allem in Anbetracht der stetig steigenden Inzidenz von Tumorerkrankungen und der allgemein gestiegenen

Lebenserwartung stark an Bedeutung gewonnen. Besonderes Merkmal der Palliativversorgung ist die interdisziplinäre Aufteilung in die 4 Bereiche Medizin, Pflege, Psychologie/Seelsorge und Sozialarbeit.

Bei chirurgischen Eingriffen mit palliativer Zielsetzung sollte im Voraus möglichst genau erörtert werden, ob der potentielle Nutzen den möglichen Schaden übersteigt. Dies erfordert eine partnerschaftliche Einbeziehung des Patienten und seiner Angehörigen bei der Therapieentscheidung sowie eine ausführliche Aufklärung über Chancen und Risiken des Eingriffs.

Palliative chirurgische Maßnahmen haben generell zum Ziel

[Inderbitzi et al. 2001]:

- a) vital bedrohliche Zustände zu beheben
- b) quälende Symptome zu beseitigen/zu lindern
- c) dem erneuten Auftreten bestimmter Symptome vorzubeugen und die Prognose zu verbessern

Um in diesem Sinne eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit malignen Pleuraergüssen zu erreichen, wird eine Reihe von palliativen Therapieoptionen angeboten, darunter die Pleurodese.

1.3 Lebensqualität

Wie bereits angeklungen gilt die Verbesserung der Lebensqualität als ein grundlegendes Ziel einer palliativen Behandlung. Um diesem Anspruch gerecht zu werden muss der komplexe Begriff Lebensqualität definiert sowie objektiv mess- und vergleichbar gemacht werden um schließlich als aussagekräftiger Parameter in klinischen Studien verwendet werden zu können.

In einem WHO-Studienprotokoll von 1993 wird der Begriff Lebensqualität folgendermaßen definiert: *„Quality of life is defined as an individual's perception of his/her position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment.”* [World Health Organisation 1993]

Der heutzutage in der medizinischen Forschung verwendete Begriff Lebensqualität greift vor allem den letzten Teil dieser Definition auf. Dabei stehen Aspekte des körperlichen und psychischen Befindens, der sozialen Einbindung und der Alltagsfunktionsfähigkeit im Vordergrund [Gandek et al. 1998].

Der Begriff ‚Quality of Life‘ fand erstmals in den 1960er Jahren Erwähnung, zu dieser Zeit wurde bereits auf die Notwendigkeit hingewiesen, der „rein empirisch-wissenschaftlichen“ Medizin einen Parameter zur Seite zu stellen, der die psychosozialen Aspekte der ärztlichen Behandlung erfasst [Elkinton et al. 1966]. In folgenden Jahren fand eine rege Diskussion statt über eine adäquate Operationalisierung für den Einsatz in der empirischen Forschung, die schließlich zur Entwicklung von Methoden und Instrumenten zur Messung des Konstruktes Lebensqualität in den 1980-er Jahren führte. Seit Beginn der 1990-er Jahre ist ein regelrechter Boom bei der Anwendung von Lebensqualitätsmessungen in klinischen Studien zu beobachten. Nicht nur für die medizinische Forschung, auch für die Gesundheitsökonomie spielen Lebensqualitätsmessungen mittlerweile eine wichtige Rolle, z. B. bei der Beurteilung der Vergütungsfähigkeit von Medikamenten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Heutzutage stehen für die zahlreichen Fachgebiete der Medizin jeweils spezifische Instrumente zur Messung der Lebensqualität zur Verfügung. Auf dem Gebiet der Onkologie sind besonders der FACT-G-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy- General) sowie der in der vorliegenden Studie verwendete QLQ-C30 Fragebogen der EORTC Quality of Life Study Group (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) hervorzuheben.

1.4 Therapie des malignen Pleuraergusses – Pleurodese und andere Optionen

Bei einem Patientenkollektiv mit malignen Pleuraergüssen ist nach Auftreten des Ergusses generell von einer geringen verbleibenden Lebenserwartung auszugehen, je nach Primärtumor beträgt die mittlere Überlebenszeit 3-12 Monate [Schulze, Boehle et al. 2001, Antunes et al. 2003]. Bei der Therapieentscheidung spielen neben bereits erwähnten Faktoren wie Allgemeinzustand und Symptomausprägung auch das Ansprechen des Primärtumors auf die systemische Therapie, die Reexpansion der Lunge nach Drainage sowie die Häufigkeit rezidivierender Ergüsse eine Rolle.

Abwartendes Verhalten bietet sich nur in Ausnahmefällen an, etwa bei geringer Ergussmenge ohne subjektive klinische Symptome oder bei Ausbleiben einer Symptomlinderung nach Entlastungspunktion.

Die Pleurapunktion birgt den Vorteil der schnellen Symptomlinderung und ist technisch leicht durchführbar. Jedoch weist sie eine sehr hohe Ergussrezidivrate auf und ist zudem insbesondere bei häufiger Anwendung komplikationsträchtig (Pneumothorax, Pleuraempyem, Hämatothorax, vasovagale Reaktionen). Die zu drainierende Ergussmenge ist bei der einmaligen Punktion begrenzt, je nach Lehrmeinung sollten nicht mehr als 1000-1500ml Ergussflüssigkeit abgeleitet werden, um die Entstehung eines Reexpansionsödems zu vermeiden [Thai et al. 2009].

Die Anlage einer Dauerdrainage bietet sich an bei Patienten mit rezidivierenden Ergüssen, deren Allgemeinzustand eine Pleurodese nicht mehr zulässt. Es ergibt sich jedoch im Vergleich zur Pleurodese eine höhere Ergussrezidivrate und mittelfristig eine höhere Infektionsgefahr [Antunes et al. 2003].

Die Anlage eines pleuroperitonealen Shunts, also die Ableitung von Pleuraflüssigkeit in die Bauchhöhle ist eine gering invasive, aber vergleichsweise wenig effektive Maßnahme zur Minderung der Ergussmenge im Thorax. Auch aufgrund der relativ hohen Infektionsrate, der häufigen Shunt-Okklusionen und der Gefahr der peritonealen Tumorausbreitung spielt die pleuroperitoneale Shunt-Anlage mittlerweile eine untergeordnete Rolle [Zahid et al. 2011].

1.4.1 Die Pleurodese

Die Pleurodese gilt als wichtigste lokale Therapiemaßnahme bei malignen Pleuraergüssen, zum Teil kommt sie auch bei therapierefraktären Ergüssen ohne maligne Genese, z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose zum Einsatz. Die Methode bietet eine zuverlässige Rezidivprophylaxe für Pleuraergüsse und verhindert darüber hinaus auch das Auftreten eines Pneumothorax. Je nach verwendeter Substanz liegt die Erfolgsrate bei über 90%, das heißt es kommt nach erfolgreicher Verklebung bzw. Fibrosierung der viszeralen und parietalen Pleura zu keinen weiteren Rezidivergüssen [Sahn et al. 2000].

Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung ist der direkte Kontakt der beiden Pleurablätter bei einer komplett entfalteten Lunge, daher ist die vollständige Entfernung des Ergusses unablässig.

Zur Durchführung einer Pleurodese stehen im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung. Neben der in dieser Arbeit durchgeführten thorakoskopischen Pleurodese (detaillierte Beschreibung der Technik in 2.3), ist eine Pleurodese in Einschwemm-Technik möglich. Bei der Einschwemm-Technik, auch als Bedside- oder Slurry-Pleurodese bezeichnet, erfolgt das Einbringen der sklerosierenden Substanz am Krankenbett des Patienten. Der Zugang erfolgt über eine Thoraxdrainage, der Eingriff wird in Lokalanästhesie durchgeführt. Nach Instillation der sklerosierenden Substanz und Abklemmen der Drainage wird der Oberkörper des Patienten regelmäßig umgelagert, hiervon verspricht man sich eine gleichmäßigere Verteilung der Talkum-Suspension im Pleuraspalt. Anschließend wird die Drainage geöffnet und die Suspension läuft ab.

Die Einschwemm-Pleurodese bietet im Vergleich zur thorakoskopischen Durchführung den Vorteil eines geringen logistischen und praktischen Aufwandes und bietet sich zum Beispiel bei Patienten an, bei denen man aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands von einem Eingriff in Allgemeinanästhesie abraten würde. Der Einschwemm-Pleurodese wird allerdings in einigen Studien eine vergleichsweise geringere Effektivität und erhöhte Rezidivrate bescheinigt [Shaw et al. 2004, Tan et al. 2006].

Zur Induktion einer Pleurodese stehen eine Vielzahl von Substanzen und Verfahren zur Verfügung. Das Spektrum reicht von Chemotherapeutika, Antibiotika, Immunmodulatoren, Fibrinklebstoffen und anderen sklerosierenden Substanzen bis hin zur Pleurektomie. Im Weiteren soll an dieser Stelle nur auf die wichtigsten, im klinischen Alltag relevanten Substanzen eingegangen werden.

Die sogenannte chemische Pleurodese wird durch Pharmaka aus der Gruppe der Chemotherapeutika und Antibiotika erreicht, darunter sind Substanzen wie Tetracyclin, Bleomycin, Mitoxantron, 5-Fluorouracil oder Doxorubicin. Nachdem Tetracyclin und Bleomycin lange Zeit als Mittel der Wahl galten, wurden sie in den letzten Jahren zusehends von sklerosierenden Substanzen (Talkum) abgelöst. Dies erklärt sich nicht nur durch die schlechtere Erfolgsrate und den höheren Preis der in der chemischen Pleurodese verwendeten Substanzen. Auch deren systemische Wirkung und die damit verbundenen Nebenwirkungen haben sich häufig als Problem erwiesen, sodass sie bei der Pleurodese mittlerweile eine untergeordnete Rolle spielen [Antony et al. 2001].

Die Pleurektomie (operative Entfernung der Pleura parietalis) gilt als zuverlässige, aber sehr invasive Methode zum Erreichen einer Pleurodese. Der hohen Effektivität (Fry et al. (1995) und Antunes et al. (2003) berichten von Erfolgsraten zwischen 90 und 100%) steht jedoch eine signifikant höhere Morbidität und Mortalität (Fry et al.: 12,5%, Antunes et al.: 10-13%) gegenüber. Das Verfahren setzt also eine sorgfältige Indikationsstellung voraus und wird vor allem bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eingesetzt, bei denen mit anderen, weniger invasiven Methoden keine erfolgreiche Pleurodese gelang [Fry et al. 1995, Antunes et al. 2003, Leverenz 2000].

Wie bereits angedeutet hat sich Talkum bei der Durchführung der Pleurodese im klinischen Alltag als Mittel der Wahl etabliert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über verschiedene Studien, die die hohe Effektivität von Talkum bei der Pleurodese belegen. Nicht nur seine Effektivität, auch das günstige Spektrum an Nebenwirkungen, die leichte technische Handhabbarkeit und die überaus günstigen Materialkosten sprechen für die Substanz.

Tabelle 1: Verschiedene Pleurodese-Methoden im Vergleich (aus Gust et al. 1990)

| Methoden | Anzahl der Studien | Anzahl der Patienten | Mittlere Erfolgsrate (%) |
|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| Fibrinkleber | 3 | 61 | 84 |
| Tetracyclin | 6 | 161 | 73 |
| Bleomycin | 4 | 227 | 73 |
| Qinacrin | 9 | 128 | 80 |
| Stickstofflost | 10 | 338 | 52 |
| Radioisotope | 25 | 980 | 55 |
| Talkum | 10 | 164 | 91 |
| Pleurektomie | 2 | 147 | 99 |

Drei Übersichtsarbeiten aus den Jahren 1994, 2004 und 2006 beschäftigen sich ausführlich mit der Frage nach der optimalen Substanz zur Durchführung einer thorakoskopischen Pleurodese. Bei Walker-Renard et al. wird Talkum im Vergleich zu anderen Substanzen mit einer Erfolgsrate von 93% die höchste Effektivität bescheinigt. Auch vom Nebenwirkungsspektrum zeigt die Talkumpleurodese bei dieser Auswertung sehr gute Ergebnisse. Als Nachteile der Methode werden die Kosten für einen thorakoskopischen Eingriff und das Risiko einer Allgemeinanästhesie angegeben. Zu einer eindeutigen Empfehlung für Talkum als optimale Substanz kommt es bei dieser Meta-Analyse jedoch nicht [Walker Renard et al. 1994].

In einer Analyse von Tan et al. zum Nachweis der Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen bei malignen Pleuraergüssen wird eine pragmatischere Position

bezüglich der optimalen Substanz zur chemischen Pleurodese eingenommen. Talkum gelte als Standardsubstanz bei der Durchführung einer chemischen Pleurodese, es gebe aufgrund der Erkenntnisse der Meta-Analyse keinen Anhalt dafür, die gängige klinische Praxis durch andere Methoden zu ersetzen. Trotz der hohen Sicherheit und Effektivität der Talkumpleurodese gebe es aufgrund der geringen Größe und der Heterogenität der untersuchten Studien jedoch keine klare Evidenz dafür, Talkum gegenüber anderen Substanzen zu bevorzugen [Tan et al. 2006].

Dagegen wird Talkum in einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts gegenüber anderen Substanzen eindeutig favorisiert. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass die thorakoskopische Talkumpleurodese bei Patienten mit malignen Pleuraergüssen in ausreichend gutem Allgemeinzustand als Mittel der Wahl anzusehen ist [Shaw et al 2004].

1.4.2 Die Talkumpleurodese

Die Verwendung von Talkum zur Durchführung einer Pleurodese gilt als etabliertes Verfahren, dem jahrzehntelange klinische Erfahrung zugrunde liegt. Eine der frühesten Quellen über die Verwendung der Substanz stammt aus dem Jahr 1958, zu dieser Zeit wurde die Talkumpleurodese bereits erfolgreich zur Behandlung maligner Pleuraergüsse eingesetzt [Chambers et al. 1958].

Bei Talkum handelt es sich um ein natürliches, pulverisiertes und hydratisiertes Mineral mit der Stoffbezeichnung Magnesiumsilikat ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$), das unterschiedliche Mengen an vergesellschafteten Mineralien (z.B. Chlorite, Magnesit, Calcit, Dolomit) enthalten kann. Die Substanz wird auch als Hilfsstoff in Arzneimitteln für den oralen Gebrauch (z.B. Aciclovir®, Biocef®, Ritalin®), als Lebensmittelzusatzstoff sowie als Bestandteil von Kosmetika verwendet.

Durch aufwendige Verfahren erfolgt die Reinigung von Asbestfasern, sodass eine Asbestverunreinigung mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Voraussetzung für eine nebenwirkungsarme Verwendung von Talkum ist neben der Reinigung und Sterilisation auch die optimale Partikelgröße des Materials. In der Literatur werden Partikelgrößen von 10-50 μm als optimal hinsichtlich der Verträglichkeit und der sklerosierenden Wirkung beschrieben [Sahn et al. 2000, Antony et al. 2001, Barbetakis et al. 2010].

Die physiologischen Prozesse der Talkumpleurodese sind noch nicht vollständig geklärt, eine Vielzahl von Faktoren scheint eine Rolle zu spielen. Grundsätzlich lassen sich die aktuell bekannten Mechanismen in drei Achsen gliedern [Loddenkemper et al. 1992]:

1. Entzündungsreaktion: Pleuramesothelzellen spielen eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der nach der Talkuminsufflation erfolgenden Entzündungsreaktion. Nach Kontakt mit Talkum-Partikeln kommt es durch die Mesothelzellen zur Sekretion von Interleukinen, dies führt zum Einstrom von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und anderen Entzündungszellen in den Pleuraspalt. Wie üblich bei der Bekämpfung von Fremdkörpern rekrutieren jene Entzündungszellen durch Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren (v.a. IL-8 und Monozyten-stimulierendes Protein MCP-1) weitere Abwehrzellen und verstärken so die inflammatorische Reaktion im Pleuraspalt [Marchi et al. 2006, Sahn et al. 2000].

2. Fibroblastenaktivierung: Um eine fibröse Adhäsion der Pleurablätter zu erreichen, bedarf es einer Bindegewebsproliferation im Pleuraspalt. Voraussetzung dafür ist die Einwanderung/Aktivierung von Fibroblasten. Pleuramesothelzellen reagieren bei Kontakt mit Talkumpartikeln mit der Sekretion von basic fibroblast-growth-factor (bFGF) und sind so in der Lage, Fibroblasten zu aktivieren. Diese werden zur Bildung von Bindegewebs-Grundbestandteilen (Kollagen, Elastin, Glykosaminoglykane u.a.) angeregt, die zur fibrösen Adhäsion der Pleurablätter benötigt werden. Bei Zerstörung von Pleuramesothelzellen durch Tumorerkrankung ist eben jene talkuminduzierte bFGF- Sekretion deutlich schwächer ausgeprägt, dies könnte unter anderem die signifikant niedrigere Erfolgsrate der Pleurodese bei Vorliegen einer Pleurakarzinose oder eines Mesothelioms erklären [Antony et al. 1999].

3. Aktivierung der Gerinnungskaskade: Das Einbringen von Talkum in den Pleuraspalt führt zu einer Entzündungsreaktion mit Gewebeschädigung, dies sorgt für die Aktivierung der Gerinnungskaskade. Es kommt zur Ausbildung von Fibrinpolymeren, was ebenfalls zur Adhäsion der Pleurablätter beiträgt. Darüber hinaus konnte im Pleuraspalt eine deutlich verringerte fibrinolytische Aktivität im Vergleich zum Serum nachgewiesen werden [Antony et al. 1999].

Anhand einer Studie, bei der zu verschiedenen Zeitpunkten nach Talkumpleurodese Gewebe zur histomorphologischen Befundung entnommen wurde, ließen sich die

hier beschriebenen Mechanismen bestimmten zeitlichen Phasen zuordnen. So können die Befunde eingeteilt werden in eine bis zu vier Wochen dauernde Frühphase, welche sich durch ein talkumhaltiges Granulationsgewebe mit riesenzelliger Fremdkörperinfiltration auszeichnet, sowie eine daran anschließende Spätphase, in der es in wechselnden zeitlichen Verläufen zu einer Organisation des Granulationsgewebes mit bindegewebiger Durchbauung und zur vollständigen Obliteration des Pleuraspalts kommt [Krisman et al. 1998].

Zu den häufigen Nebenwirkungen der Talkumpleurodese zählen Thoraxschmerzen (in 90% der Fälle) und Fieber (bei 16-69% der Patienten). In seltenen Fällen kommt es zu einer hypotonen Kreislaufreaktion, zur Bildung eines Pleuraempyems oder zur respiratorischen Insuffizienz. In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende respiratorische und kardiale Komplikationen wie akutes Lungenversagen, kardiale Dekompensation, Arrhythmien oder Herzinfarkte auftreten [Light et al. 1997].

1.5 Fragestellung

Patienten mit malignen Pleuraergüssen im Rahmen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung stellen eine große Herausforderung für das behandelnde medizinische Personal dar. In aller Regel stehen für die Patienten keinerlei kurative Behandlungsoptionen mehr zur Verfügung, therapeutische Eingriffe erfolgen also unter der Maßgabe, ein Maximum an Lebensqualität für die beschränkte Lebenszeit der Betroffenen zu erreichen. Für den behandelnden Arzt gilt es einen Kompromiss zu finden. Zum einen geht es darum, die oft quälenden Symptome eines Pleuraergusses zu lindern. Auf der anderen Seite soll die gewählte Therapieoption, die immer auch ein Komplikations- und Nebenwirkungsrisiko bietet, nicht nur einzelne Symptome beheben, sondern eine tatsächliche Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Ein Beispiel soll diese Prämisse verdeutlichen: Regelmäßige Pleurapunktionen können die im Rahmen eines Pleuraergusses auftretende Luftnot lindern, die damit verbundenen regelmäßigen Klinikaufenthalte und hohen Komplikationsraten machen die gewonnene Lebensqualität aber in aller Regel wieder zunichte. Mit der Talkumpleurodese steht hingegen eine Option zur Verfügung, die aufgrund der bereits aufgeführten Vorteile ein hohes Potential besitzt für eine gute Symptomkontrolle bei überschaubaren Nachteilen und geringen langfristigen Risiken. All diese Vorteile haben die Talkumpleurodese zu einer weit verbreiteten Therapieoption werden lassen. Gleichwohl scheint der tatsächliche

Zusammenhang zwischen der Durchführung einer thorakoskopischen Talkumpleurodese und einer gestiegenen Lebensqualität trotz der Vielzahl klinischer Studien nur unzureichend untersucht zu sein. Eine große Anzahl von Studien beschäftigt sich vor allem mit Kriterien wie Effektivität, Nebenwirkungen oder Langzeitfolgen einer Pleurodese, eine dezidierte Lebensqualitätsanalyse nach aktuellen Erkenntnissen der Lebensqualitätsforschung hat bisher allerdings kaum stattgefunden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

1. Ergeben sich messbare Lebensqualitätsveränderungen durch eine thorakoskopische Talkumpleurodese im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert?
2. Welche Komplikationen traten im Zusammenhang mit der Pleurodese auf?
3. Ist die thorakoskopische Talkumpleurodese im Hinblick auf die perioperative Morbidität und Mortalität als sichere Methode in der palliativen Therapie anzusehen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst 123 Patienten, bei denen im Zeitraum Januar 2006 bis März 2009 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel eine thorakoskopische Pleurodese durchgeführt wurde. Alle Patienten litten unter rezidivierenden Pleuraergüssen im Rahmen einer malignen Grunderkrankung.

2.2 Erhebungsverfahren der Patientendaten

Die Patientendaten einschließlich aller für die Analyse relevanten Parameter wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erfasst. Im Rahmen des Patienten „follow up“ wurde Kontakt mit dem Hausarzt bzw. zuweisenden Arzt aufgenommen. Mittels eines einheitlichen Fragebogens wurden von den Zuweisern die für die Nachsorge relevanten Informationen erfragt. Die gewonnenen Daten wurden zur weiteren Auswertung in einer auf Microsoft Access basierenden Datenbank eingegeben.

2.2.1 Präoperative Daten

Zu den allgemeinen präoperativen Daten zählten Alter und Geschlecht des Patienten sowie das Datum der stationären Aufnahme. Neben vorbestehenden Grunderkrankungen wurde die Art des Primärtumors mit Datum der Erstdiagnose erfasst. Lag bereits präoperativ die zytologische Sicherung eines malignen Pleuraergusses vor, wurde dies ebenfalls vermerkt.

2.2.2 Postoperativer Verlauf

Von besonderem Interesse waren neben der postoperativen Liegedauer Komplikationen im postoperativen Verlauf. Die Komplikationen wurden im Weiteren in Major- und Minor-Komplikationen eingeteilt.

Zu den Minor-Komplikationen zählten:

- Pneumothorax
- Pleuraergüsse
- Prolongierte Parenchymfistel
- Kardiale Komplikationen
- Pneumonie

Major-Komplikationen wurden wie folgt definiert:

- Ruhedyspnoe und Belüftungsstörungen
- Langzeitbeatmung
- Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
- Versterben des Patienten während des Krankenhausaufenthaltes
- Sonstige Ereignisse, die den Krankenhausaufenthalt um mehr als 14 Tage verlängerten

Als sonstige Komplikationen wurden solche gewertet die entweder nur bei einzelnen Patienten auftraten oder in keinem direkten Zusammenhang mit der Pleurodese standen. Darunter fielen Ereignisse wie nosokomiale Infektionen der Harnwege und des Gastrointestinaltrakts, postoperativer Relaxansüberhang und substitutionspflichtige Thrombozytopenien. Falls diese Komplikationen den Krankenhausaufenthalt um mindestens 14 Tage verlängerten, wurden sie den Major-Komplikationen zugeordnet. Dies traf zum Beispiel auf Patienten zu, die im postoperativen Verlauf einen Ileus oder ein akutes Nierenversagen entwickelten.

2.2.3 Krankheitsbezogenes Patienten Follow-up

Im Rahmen der Patientennachsorge (Follow-up) wurde anhand eines Fragebogens mit dem behandelnden Hausarzt schriftlich Kontakt aufgenommen. Bei nicht erfolgter Rückmeldung wurden die Hausärzte direkt telefonisch kontaktiert.

Angesichts der sehr geringen Lebenserwartung von Patienten mit malignen Pleuraergüssen galt neben der Lebensqualität die postoperative Überlebenszeit als wichtiger Parameter in der Nachsorge. Dabei wurde bei verstorbenen Patienten

neben dem Todesdatum auch die Todesursache erfragt um sicher zu gehen, dass diese direkt tumorbedingt war.

2.3 Die Operationstechnik der Pleurodese

Bei allen Patienten wurde die Pleurodese als thorakoskopischer Eingriff durchgeführt, die Durchführung erfolgte dabei stets nach vorheriger Absicherung einer ausreichenden Lungenausdehnung. Die Operation erfolgte unter Allgemeinnarkose ohne Verwendung eines Doppellumentubus. Nach Intubation wurde der Patient in Seitenlage gebracht. Anschließend erfolgte das Einbringen eines 11,5 mm Kameratrokars auf Höhe des 5. Interkostalraums ventral zum Rand des M. latissimus dorsi. Nach initialer Thorakoskopie mit Inspektion der pleuralen und pulmonalen Verhältnisse erfolgte das Einbringen von einem bzw. zwei weiteren 5 mm Arbeitstrokaren unter Sicht. Lag ein Resterguss vor, wurde dieser zunächst vollständig abgesaugt. Bei pleuropulmonalen Verwachsungen erfolgte eine teils stumpfe, teils elektrochirurgische Lösung der Adhäsionen. Bei zytologisch nicht gesichertem malignen Erguss oder unbekannter primärer Grunderkrankung wurden Gewebeproben aus der Pleura parietalis und Pleuraflüssigkeit zur Diagnostik entnommen. Unter Sicht erfolgte die Insufflation des Talkumpuders. Hierzu wurde das Talkumpuder in eine Sekretfalle eingebracht, die einerseits mit der CO₂-Insufflation des Thorakoskopieturms und andererseits mit einem Katheter verbunden war. So wurden 4g Talkumpuder (Steritalc® der Firma Novatec) mittels Überdruck unter Sicht insuffliert. Nach gleichmäßiger Verteilung des Talkums wurden anschließend zwei Thoraxdrainagen eingelegt. Dabei wurde die dorsale gebogene Drainage im Recessus diaphragmaticus und die gerade ventrale Drainage apikal platziert. Anschließend erfolgte der Anschluss an ein Wasserschloss mit einem Unterdruck von 20cm Wassersäule. Die Saugdrainage wurde mindestens drei Tage belassen und konnte nach Ausschluss einer Luffistel und einer Sekret-Fördermenge unter 300ml/24h entfernt werden.

2.4 Lebensqualitätsuntersuchung

Als wichtiger Bestandteil der Untersuchung galt die prospektive Bewertung der Lebensqualität nach erfolgter Pleurodese. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Erhebung der Lebensqualität durch das Referenzzentrum für Lebensqualität in der

Onkologie (RZLQ) des UK-SH Campus Kiel unter der Leitung von Prof. Dr. T. Kuchler. Die Befragung der Patienten erfolgte unter Zuhilfenahme des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) der EORTC- Quality of Life Study Group. Die Datenerhebung wurde direkt präoperativ sowie zum Zeitpunkt der Entlassung im Krankenhaus durchgeführt. Nach Entlassung wurde der Fragebogen per Post an die Patienten versendet, dies erfolgte 3, 6, 12 und 24 Monate nach der Operation.

2.4.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Der verwendete Fragebogen der EORTC gilt als weltweit anerkanntes und zuverlässiges Standardinstrument zur Erfassung von Lebensqualität in der Onkologie. Nach etwa zehnjähriger Entwicklungszeit wird der QLQ-C30 Fragebogen seit 1993 in klinischen Studien eingesetzt. Seit seiner Einführung wird der EORTC-Fragebogen regelmäßig aktualisiert um neuesten Erkenntnissen der Lebensqualitätsforschung gerecht zu werden, in der vorliegenden Studie wurde die Version 3.0 verwendet. Mittlerweile ist der QLQ-C30 Fragebogen in 81 verschiedenen Sprachen erhältlich und wurde laut EORTC- Register weltweit in mehr als 3000 Studien eingesetzt. Der QLQ-C30 Fragebogen wurde durch Studien an Gesunden und Krebskranken standardisiert und auf seine Objektivität, Validität, Reliabilität und Sensitivität hin überprüft und erfüllt somit alle wichtigen psychometrischen Gütekriterien eines Patientenfragebogens [Aaronson et al 1993]. Neben Referenzdaten von verschiedenen klinischen Gruppen stehen auch Vergleichswerte der gesunden Normalbevölkerung aus zahlreichen Ländern zur Verfügung. Auch die Referenzwerte aus einer repräsentativen deutschen Kontrollpopulation sind verfügbar und werden in der vorliegenden Studie zum Vergleich herangezogen [Schwarz et al. 2001]. Neben der Erfüllung wissenschaftlicher Standards stand bei der Entwicklung des Fragebogens nicht zuletzt auch eine einfache praktische Handhabung für die Patienten im Vordergrund. Dies ist durch die einfache Formulierung, die klare Gliederung und den begrenzten Umfang des Fragebogens gewährleistet. Der Fragebogen ist ohne fremde Hilfe in 10-15 Minuten auszufüllen.

Es handelt sich beim QLQ - C30 um ein multidimensionales Instrument mit insgesamt 15 Subskalen. Dazu zählen 5 Funktionsskalen, 9 Symptomskalen, sowie eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand. Eine tabellarische Auflistung der Skalen stellt Tabelle 2 dar.

Tabelle 2: Aufbau des QLQ-C30, Version 3.0

| | |
|------------------------------------|---|
| Funktionsskalen (5) | Körperliche Funktion |
| | Rollenfunktion |
| | Soziale Funktion |
| | Kognitive Funktion |
| | Emotionales Befinden |
| Symptomskalen (9) | Schmerz |
| | Übelkeit/ Erbrechen |
| | Allgemeine Schwäche |
| | Dyspnoe |
| | Schlafstörungen |
| | Appetitverlust |
| | Obstipation |
| | Diarrhoe |
| | Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung |
| Allgemeiner Gesundheitszustand (1) | |

Der QLQ-C30 setzt sich aus 30 Items zusammen, von denen die ersten 28 Items auf einer 4-stufigen Skala (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr) beantwortet werden, für die Items 29 und 30 ist die Skala 7-stufig („sehr schlecht“(1) bis „exzellent“(7)). Der Beurteilungszeitraum ist für die meisten Items die letzte Woche.

2.4.2 Auswertung der EORTC-Fragebögen

Der Fragebogen wurde wie bereits oben erwähnt den Patienten zu definierten Zeitpunkten ausgehändigt. Dabei erfolgte bei der präoperativen Untersuchung die Ermittlung des individuellen Basiswertes. Aufgrund der niedrigen Lebenserwartung der Patienten wurde eine Auswertung der Ergebnisse postoperativ vor Entlassung,

sowie 3, 6 und 12 Monate nach der Operation durchgeführt. Jeder in der Lebensqualitätsanalyse eingeschlossene Patient füllte mindestens einen Lebensqualitätsfragebogen aus. Im Zuge der Auswertung erfolgte der Vergleich präoperativ gewonnener Lebensqualitätsdaten mit Daten, die zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten (nach 3, 6 und 12 Monaten) ermittelt wurden. Im Weiteren erfolgte ein Vergleich zwischen den gewonnenen Daten und einer gesunden Referenzgruppe. Hierzu wurden die hier gewonnenen Daten einer altersentsprechenden gesunden deutschen Kohorte [nach Schwarz et al. 2001] gegenübergestellt.

Die Auswertung der QLQ-C30 Lebensqualitätsfragebögen erfolgte nach den Richtlinien, die im aktuellen EORTC-Scoring Manual von 2001 beschrieben sind [Fayers et al. 2001].

Die einzelnen Itemwerte jeder Subskala wurden addiert und durch Anzahl der Items dividiert, die einer Subskala zugeordnet waren. Auf diese Weise wurde der Raw-Score jeder Subskala ermittelt:

$$\text{Raw Score (RS)} = (I1 + I2 + I3 + \dots + In) / n$$

Die Raw-Score-Werte wurden anschließend mittels linearer Transformation auf eine Skala von 0 – 100 umgerechnet. Das EORTC-Scoring-Manual sieht vor, dass ausschließlich Skalen ausgewertet werden dürfen, bei denen mindestens die Hälfte der zugehörigen Items beantwortet wurden, bei nicht beantworteten Items werden die Mittelwerte der beantworteten Items angenommen [Fayers et al. 2001].

2.5 Statistische Methoden und graphische Darstellung

Die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung erfolgten mit GraphPad Prism® für Windows (Version 4.0).

2.5.1 Überleben

Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet, Unterschiede in der Überlebenszeit wurden mit dem log-rank- Test dargestellt.

2.5.2 Lebensqualität

Da es sich bei den Lebensqualitätsdaten nicht um normalverteilte Daten handelt, wurden nicht-parametrische Methoden zur Auswertung verwendet. Die in der Lebensqualitätsanalyse gewonnenen Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgetragen und mit den Referenzwerten der Normalbevölkerung (ebenfalls als Mittelwerte vorliegend) verglichen. Die Studiengruppen (präoperativ vs. postoperativ) wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Rank-Tests miteinander verglichen. Neben der statistischen Signifikanz sprechen QOL-Werte mit einer mittleren Differenz von mindestens 10 Punkten für eine klinisch relevante Veränderung der Lebensqualität [Osoba et al. 1998].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und stationärer Aufenthalt im Überblick

Das Gesamtkollektiv besteht aus 123 Patienten, darunter 37 Männer (30,3%) und 85 Frauen (69,7%). Damit ergab sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1 zu 2,3. Bei den Frauen reichte das Alter von 36,1 bis 87,86 Jahren, bei den Männern lag das Lebensalter zwischen 46,48 und 90,65 Jahren. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug insgesamt 65,56 Jahre (SD= 10,64).

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wurden im Zeitraum von 10.01.2006 bis 17.03.2009 operiert, die Studiendauer liegt damit bei 3,22 Jahren. Der gesamte stationäre Aufenthalt der Patienten betrug im Durchschnitt 9,39 Tage (SD= 4,57), die postoperative Liegezeit lag im Durchschnitt bei 7,27 Tagen (SD= 3,72).

3.2 Zugrundeliegende maligne Erkrankungen

In der Auswertung der zugrunde liegenden Erkrankungen zeigte sich, dass die sekundären pleuralen Malignome mit nahezu 90% den größten Teil der malignen Grunderkrankungen ausmachten. Nur in 10,5% der Fälle war das Pleuramesotheliom als primäre maligne Erkrankung der Pleura für den Pleuraerguss verantwortlich.

Das Mamma-Ca war mit einem Anteil von 41,5% (n= 51) die am häufigsten vorkommende Tumorentität in der untersuchten Studienpopulation. Die Tumorart mit der zweitgrößten Häufigkeit war das Bronchial-Ca mit einem Anteil von 22,0% (n= 27). Das dritthäufigste Malignom war das Pleuramesotheliom, 13 Patienten litten an diesem Tumor. Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT) lagen in zehn Fällen vor (8,1%), dazu gehörten vier Patienten mit Colon- und Rektumkarzinomen, drei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, zwei Patienten mit Pankreaskarzinomen und ein Patient mit einem Karzinom des Magens. Das Ovarialkarzinom als epidemiologisch gesehen zweithäufigstes Genitalmalignom der Frau war mit einem Anteil von 4,9% (n= 6) im Patientenkollektiv vertreten.

In sechs Fällen (4,9%) lag ein so genanntes CUP-Syndrom (Cancer of unknown primary) vor. Bei diesen Patienten wurde eindeutig ein maligner Pleuraerguss nachgewiesen, der verursachende Primärtumor war jedoch nicht zu ermitteln.

Tumorentitäten die weniger als fünfmal im Patientenkollektiv auftauchten wurden der Kategorie sonstige Tumoren zugeordnet, insgesamt fielen 8,1 % (n= 10) der Patienten unter diese Kategorie. Jeweils zweimal kam ein Prostatakarzinom und malignes Melanom vor, die übrigen Tumoren traten als Einzelfälle auf: Ein Nierenzellkarzinom, ein Pharynxkarzinom, ein Non-Hodgkin-Lymphom, ein Harnblasenkarzinom, ein Parotiskarzinom, ein Uteruskarzinom und ein malignes Histiozytom.

Eine weitere Auflistung der zugrunde liegenden malignen Grunderkrankung erfolgt in Tabelle 3.

Tabelle 3 : Patientenkollektiv

| Variablen | Gesamtkollektiv (n= 123) |
|--|-----------------------------|
| Männer/ Frauen | 38/ 85 |
| Mittleres Alter, Jahre (SD) | 65, 39 (10,64) |
| Mittlere KH-Aufenthalts-Dauer, Tage (SD) | 9, 39 (4, 57) |
| Maligne Grunderkrankung: | |
| 1. Primär pleurale Tumoren | |
| Pleuramesotheliom (%) | 13 (10,5) |
| 2. Sekundär pleurale Tumoren | |
| Mamma-Ca (%) | 51 (41,5) |
| Bronchial-Ca (%) | 27 (22,0) |
| Tumoren des Gastrointestinaltrakts(%) | 10 (8,1) |
| Ovarial- Ca (%) | 6 (4,9) |
| CUP- Syndrom | 6 (4,9) |
| Sonstige Tumoren (%) | 10 (8,1) |

3.2.1 Geschlechterverteilung der Tumorentitäten

Das Mammakarzinom ist mit 51 Patienten die am häufigsten vorkommende Tumorentität im untersuchten Patientenkollektiv, insgesamt litten im weiblichen Patientenkollektiv rund 60% an diesem Tumor. Die andere rein weibliche Tumorentität, das Ovarialkarzinom (n= 6), betraf 7,1 % der weiblichen Studienpopulation. Das Bronchialkarzinom als zweithäufigste Tumorart insgesamt (n= 27) betraf zu 59,3 % die männliche Studienpopulation, 16 Männer und 11 Frauen waren litten an diesem Tumor. Auch das Pleuramesotheliom zeigte bei der Geschlechterverteilung eine Tendenz zugunsten des männlichen Patientenkollektivs, von insgesamt 13 Patienten mit Pleuramesotheliom waren 11 Patienten männlich, das Verhältnis von Männern zu Frauen lag damit bei 5,5 zu 1.

Bei den Patienten mit CUP-Syndrom (n= 6) war hingegen der überwiegende Teil der Patienten weiblich, fünf Frauen und ein Mann waren betroffen. Das Geschlechterverhältnis bei den Tumoren des Gastrointestinaltrakts (n=10) war ausgeglichen, jeweils fünf Männer und fünf Frauen litten an diesen Malignomen.

3.3 Anzahl der durchgeführten Pleurodesen

Insgesamt wurden während des Studienzeitraums bei einem Gesamtkollektiv von 123 Patienten 138 Talkumpleurodesen durchgeführt. Bei 17 Patienten wurde nach dem ersten Eingriff eine weitere Pleurodese erforderlich. Bei zwei Patienten erfolgte dies auf der ipsilateralen Seite aufgrund eines klinisch manifesten Rezidivergusses. Bei den übrigen 15 Patienten erfolgte aufgrund von beidseitig ausgeprägten Pleuraergüssen eine Pleurodese der Gegenseite. Bei einem Patienten fand die Durchführung der zweiten Pleurodese im Erstaufenthalt statt. Bei den übrigen Patienten wurde die Pleurodese der Gegenseite in einem zweiten klinischen Aufenthalt durchgeführt.

3.4 Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes

Alle 138 Pleurodesen wurden thorakoskopisch in Allgemeinanästhesie durchgeführt, dabei verliefen 64,03% (n=89) aller Eingriffe und der postoperative Verlauf bis zur Entlassung komplikationslos. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen. Bei 50 Patienten (35,97%) kam es postoperativ zu Komplikationen während des stationären Aufenthaltes. Minor-Komplikationen hatten einen Anteil von

50% an allen Komplikationen (n=25), der Anteil von Major-Komplikationen lag bei 28% (n= 14). 22% (n=11) aller Komplikationen fielen nicht unter die Definition von Major- und Minor-Komplikationen (siehe Absatz 2.2.2) und werden als sonstige Komplikationen angegeben. Als häufigste Minor-Komplikation (n= 10) trat ein Pneumothorax im Rahmen einer unvollständigen Expansion der Lunge postoperativ auf. Pneumonien waren im stationären Verlauf bei sechs Patienten (4,3%) zu beobachten. Jeweils vier Patienten (2,9%) litten postoperativ unter Pleuraergüssen, hier kam es also noch während des stationären Aufenthalts zu einem Ergussrezidiv. Weitere vier Patienten litten unter kardialen Komplikationen.

Die häufigste schwerwiegende (=Major-) Komplikation war Ruhedyspnoe/Belüftungsstörungen (n= 7). Andere schwerwiegende Komplikationen waren akutes Lungenversagen (n= 1) und Langzeitbeatmung (n= 1). Während des stationären Aufenthalts verstarben fünf Patienten, somit lag die intrahospitale Letalität bei 3,6%. Vier Patienten verstarben infolge eines Progresses der malignen Grunderkrankung, ein weiterer Patient verstarb an den Folgen eines akuten Nierenversagens.

Tabelle 4: Postoperative Komplikationen

| | Gesamtanzahl Operationen (n= 138) |
|---|--------------------------------------|
| Pneumothorax (%) | 10 (7,2) |
| Pleuraergüsse (%) | 4 (2,9) |
| Prolongierte Parenchymfistel (%) | 1 (0,7) |
| Kardiale Komplikationen (%) | 4 (2,9) |
| Pneumonie (%) | 6 (4,3) |
| Langzeitbeatmung (%) | 1 (0,7) |
| Ruhedyspnoe/ Belüftungsstörungen (%) | 7 (5,1) |
| Akutes Lungenversagen (%) | 1 (0,7) |
| Versterben des Patienten während des Krankenhausaufenthaltes (%) | 5 (3,6) |
| Andere Komplikationen (%) (nicht als Minor/Major klassifiziert) | 11 (7,9) |
| Minor- Komplikationen (%) | 25 (18,1) |
| Major- Komplikationen (%) | 14 (10,1) |
| Keine Komplikationen (%) | 88 (63,8) |

3.5 Postoperatives Gesamtüberleben

Die vorliegende prospektive Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 3,22 Jahren, in diesem Zeitraum verstarben 118 der 123 eingeschlossenen Patienten. Abbildung 1 zeigt die Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv. Das mediane Überleben lag bei 7,84 Monaten (SD= 7,87), die Überlebenszeit erstreckte sich von 2 Tagen als Minimum bis zu 38,23 Monaten als Maximum.

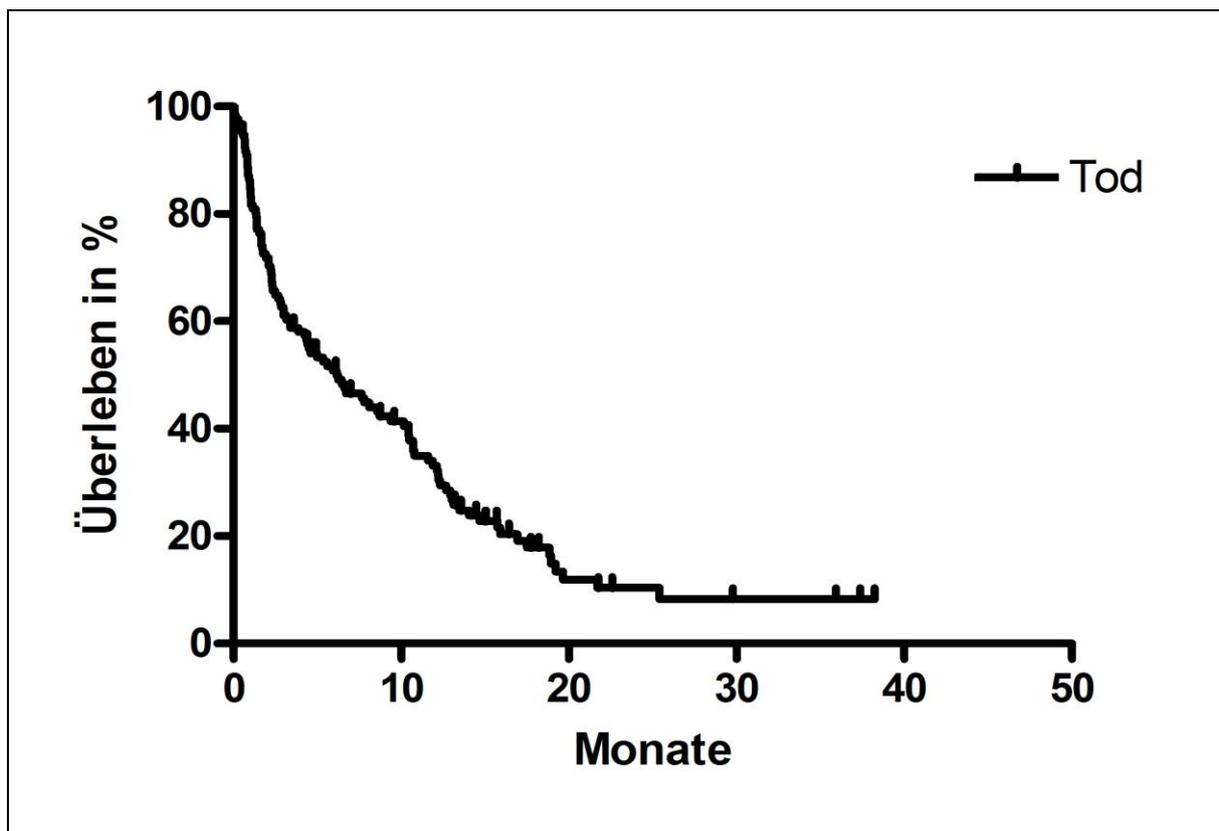


Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs.

3.6 Überleben in Abhängigkeit der zugrunde liegenden malignen Grunderkrankung

In den Abbildungen 2 und 3 ist das mediane Überleben in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Primärtumorentitäten dargestellt. Eine überdurchschnittlich hohe Überlebensrate zeigten Patienten mit Pleuramesotheliomen (MÜZ=18,85 Monate) sowie die Patienten mit einem CUP-Syndrom (MÜZ=13,03 Monate). Die Malignome des Gastrointestinaltrakts (MÜZ= 4,69 Monate) sowie sonstige Tumoren (MÜZ= 3,84 Monate) zeigten dagegen eine merklich geringere Überlebenszeit im Vergleich zum medianen Überleben des Gesamtkollektivs von 7,84 Monaten. Bei den beiden größten Untergruppen, Patienten mit Mammakarzinom (MÜZ= 7,55 Monate) und Bronchialkarzinom (MÜZ= 7,64 Monate) ergaben sich nur geringe Abweichungen vom medianen Überleben des Gesamtkollektivs. Auch die Untergruppe Ovarialkarzinome (MÜZ= 6,72 Monate) zeigte im Vergleich zum medianen Überleben des Gesamtkollektivs nur leichte Abweichungen.

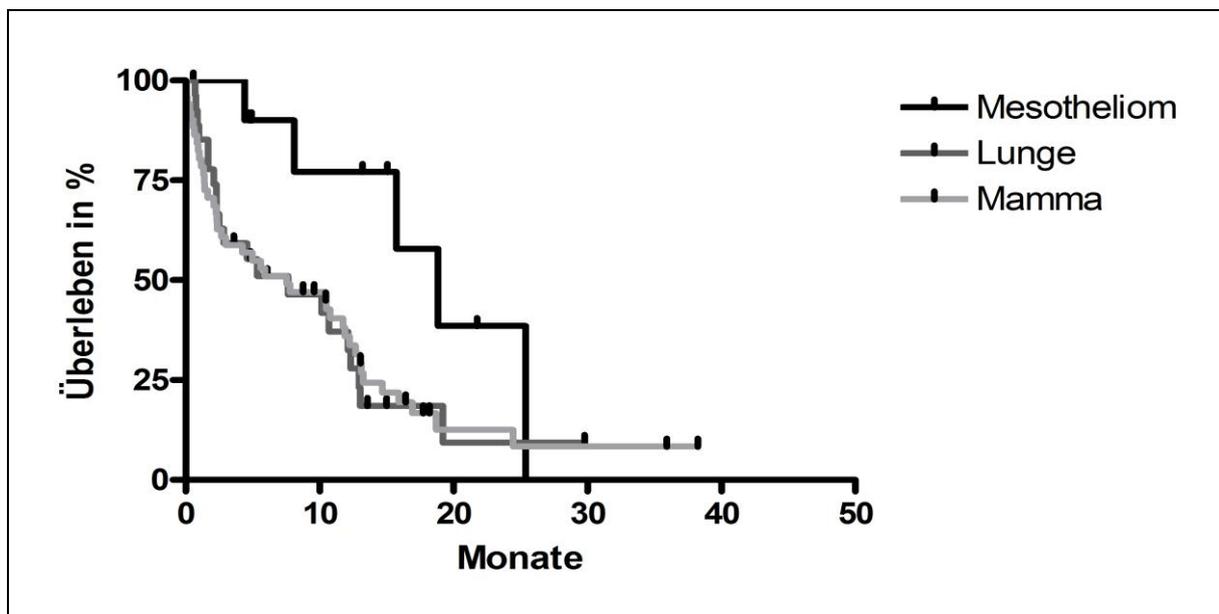


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven

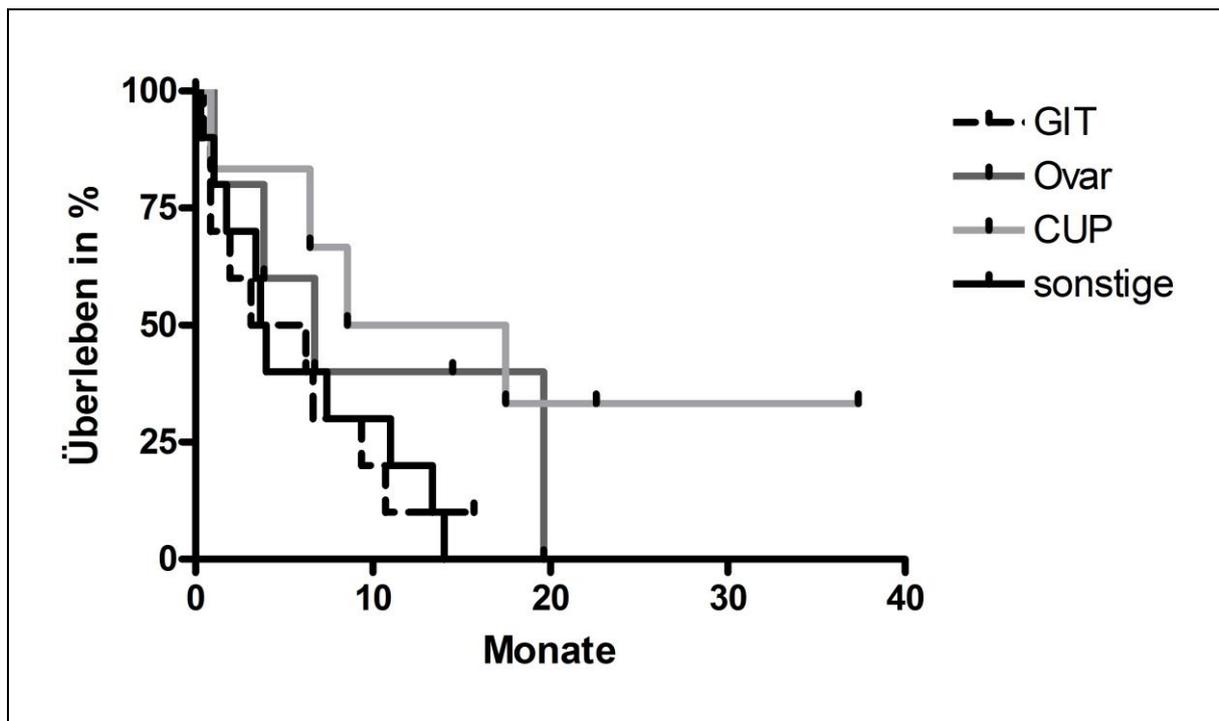


Abbildung 3: Kaplan-Meier Überlebenskurven

3.7 Vergleich verschiedener Altersgruppen bezüglich Morbidität und Mortalität

Um einen Zusammenhang zwischen Patientenalter auf der einen Seite und Morbidität und Mortalität auf der anderen Seite zu untersuchen, wurden die 20 jüngsten Patienten (Altersspanne 36,1 bis 55,1 Jahre) mit den 20 ältesten Patienten (75,9 bis 90,6 Jahre) verglichen. Als Indikator für die Morbidität wurde dabei die postoperative Liegedauer herangezogen, des Weiteren wurde auch das Durchschnittsalter der während des stationären Aufenthalts verstorbenen Patienten bestimmt. Die postoperative Liegedauer betrug in der Gruppe der 20 jüngsten Patienten im Durchschnitt 7,0 Tage, der postoperative Aufenthalt der 20 ältesten Patienten lag dagegen im Durchschnitt nur bei 6,3 Tagen. Das Durchschnittsalter der Patienten, die während des postoperativen Aufenthalts verstarben, lag mit 70,85 Jahren leicht über dem Durchschnittsalter von 65,56 Jahren.

Bei der Mortalität zeigten sich ebenfalls kaum Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe der 20 jüngsten Patienten

betrug 6,92 Monate, während Angehörige der älteren Subgruppe eine mittlere Überlebenszeit von 7,05 Monaten aufwiesen.

3.8 Lebensqualitätsuntersuchung allgemein

Von den 123 operierten Patienten füllten im angegebenen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten 45 Patienten mindestens einen Fragebogen aus. In der Lebensqualitätsanalyse erfolgte eine Gegenüberstellung der präoperativ gewonnenen Ausgangswerte mit den Werten der anschließenden Folgemessungen (bei Entlassung, 3, 6 und 12 Monate postoperativ). Außerdem wurden die gewonnenen Daten mit einer gesunden Referenzgruppe (nach Schwarz et al. 2001) verglichen.

3.9 Auswertung ausgewählter Lebensqualitätsskalen

Im Folgenden werden die Ergebnisse ausgewählter Lebensqualitätsskalen des QOL-C30 Fragebogens dargestellt. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Weiterhin galt ein Unterschied bei den Lebensqualitätswerten von 10 Punkten als klinisch signifikant.

3.9.1 Körperliche Funktion

Im Bereich „körperliche Funktion“ lagen die postoperativen Werte konstant über den präoperativen Basiswerten. Zum Zeitpunkt der Entlassung war eine leichte Verbesserung zu sehen, wobei 3 Monate postoperativ eine klinisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Basiswert dokumentiert wurde. Beim nächsten Untersuchungszeitpunkt 6 Monate postoperativ gab es einen leichten Abfall der körperlichen Funktion, in etwa auf das Niveau bei Entlassung. Bei der nächsten Untersuchung 12 Monate postoperativ zeigten die Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Wert. Zu keinem Zeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Ausgangswerten und den Werten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gezeigt werden.

Im Vergleich zur Referenzpopulation lag die körperliche Funktion der Studienpopulation über die gesamte Studiendauer hinweg deutlich unter den Normalwerten.

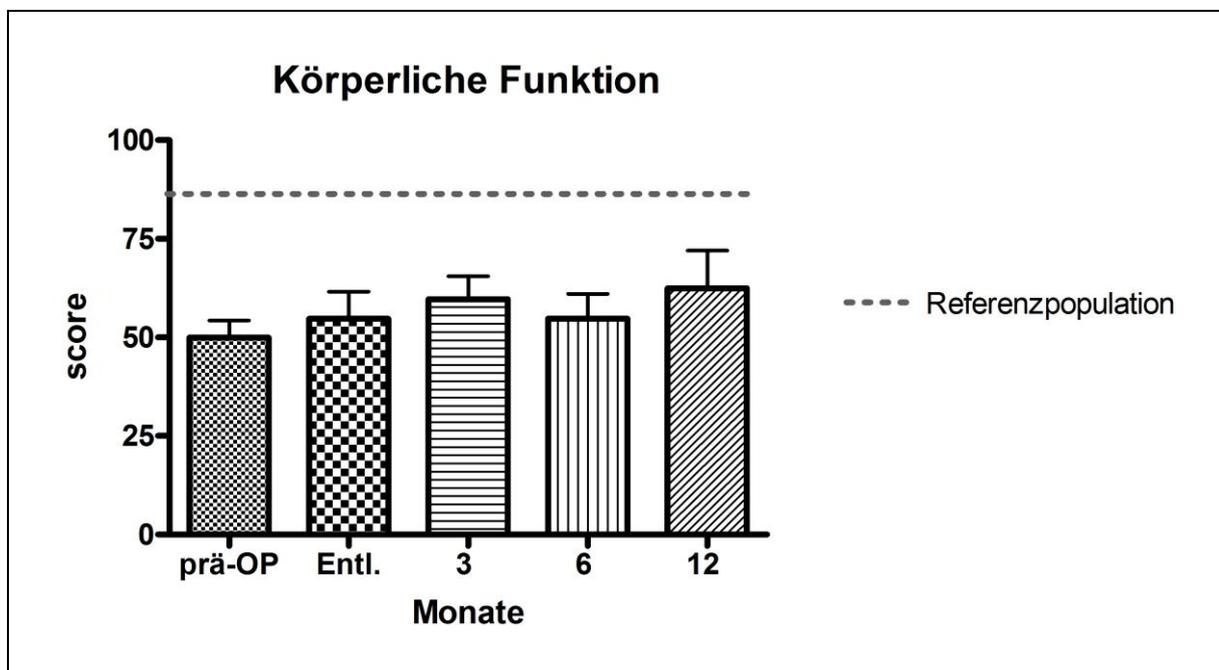


Abbildung 4 zeigt die Skala „körperliche Funktion“

3.9.2 Emotionales Befinden

Die Skala emotionales Befinden zeigt über den gesamten Beobachtungszeitraum höhere Werte im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert mit einer klinischen Signifikanz (Mittelwert >10 Punkte). Sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung ($p=0,035$) als auch 3 Monate postoperativ ($p=0,032$) zeigte sich hier zusätzlich ein statistisch signifikant besseres emotionales Befinden. Im Vergleich zur Referenzpopulation zeigt die hier untersuchte Population über den gesamten Zeitraum deutlich geringere Werte.

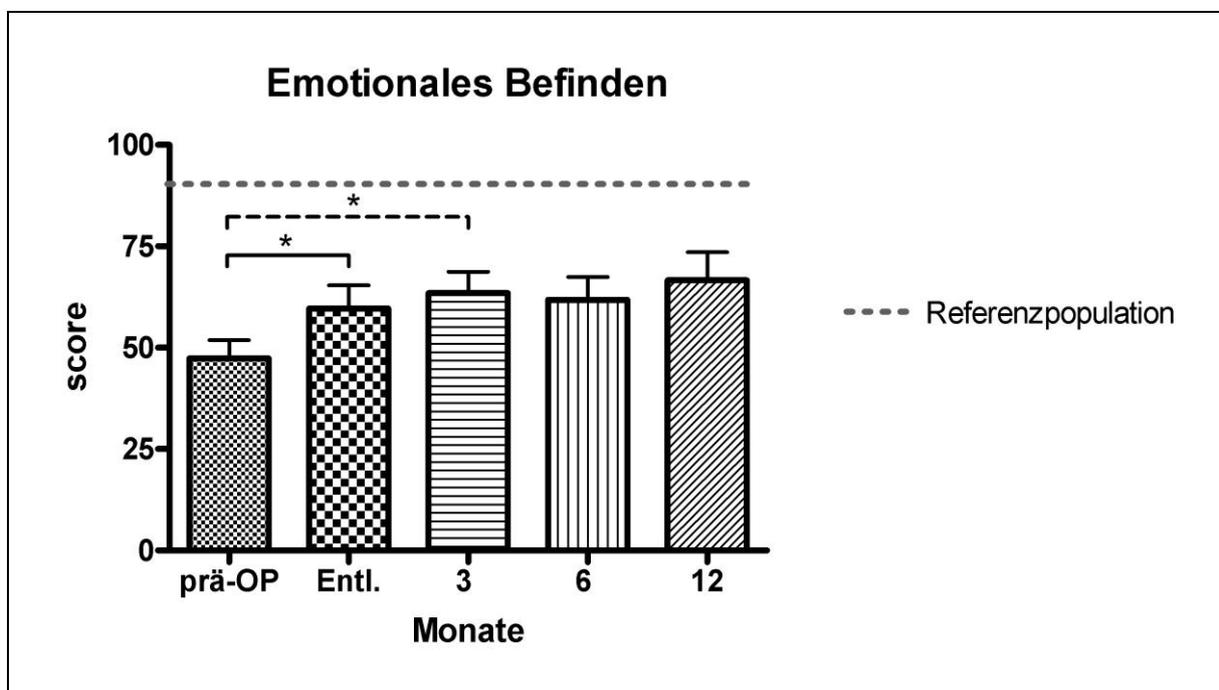


Abbildung 5 zeigt die Skala „Emotionales Befinden“; * $p<0,05$

3.9.3 Rollenfunktion

In der Kategorie „Rollenfunktion“ zeigte sich weder eine klinisch noch eine statistisch signifikante Verschlechterung zum Zeitpunkt der Entlassung. Nach 3 Monaten erreichten die Patienten annähernd den präoperativen Ausgangswert. In den folgenden Monaten zeigte sich ein positiver Trend im Sinne einer Zunahme der Werte, ohne jedoch das Level einer klinisch oder statistisch signifikanten Zunahme zu erreichen. Im Vergleich zur Referenzpopulation lagen auch hier die Ergebnisse der Studienpopulation zu allen Untersuchungszeitpunkten deutlich unterhalb des Normwertes der Normalbevölkerung.

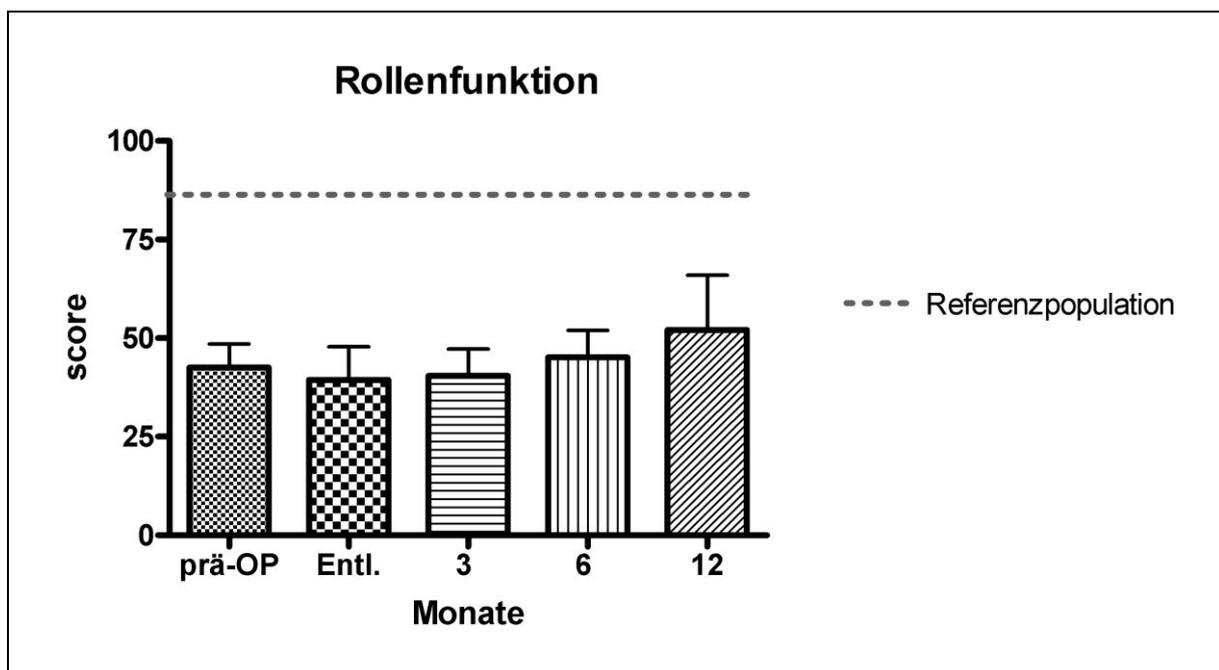


Abbildung 6 zeigt die Skala „Rollenfunktion“

3.9.4 Soziale Funktion

Die Skala „soziale Funktion“ weist eine klinisch signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt der Entlassung sowie 6 Monate postoperativ auf. Zu den übrigen Untersuchungszeitpunkten bildet sich ein positiver Trend im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert ab, ohne eine klinische bzw. statistische Signifikanz zu erreichen. Die Normalwerte der Referenzpopulation wurden auch in diesem Bereich von der Studienpopulation deutlich unterschritten.

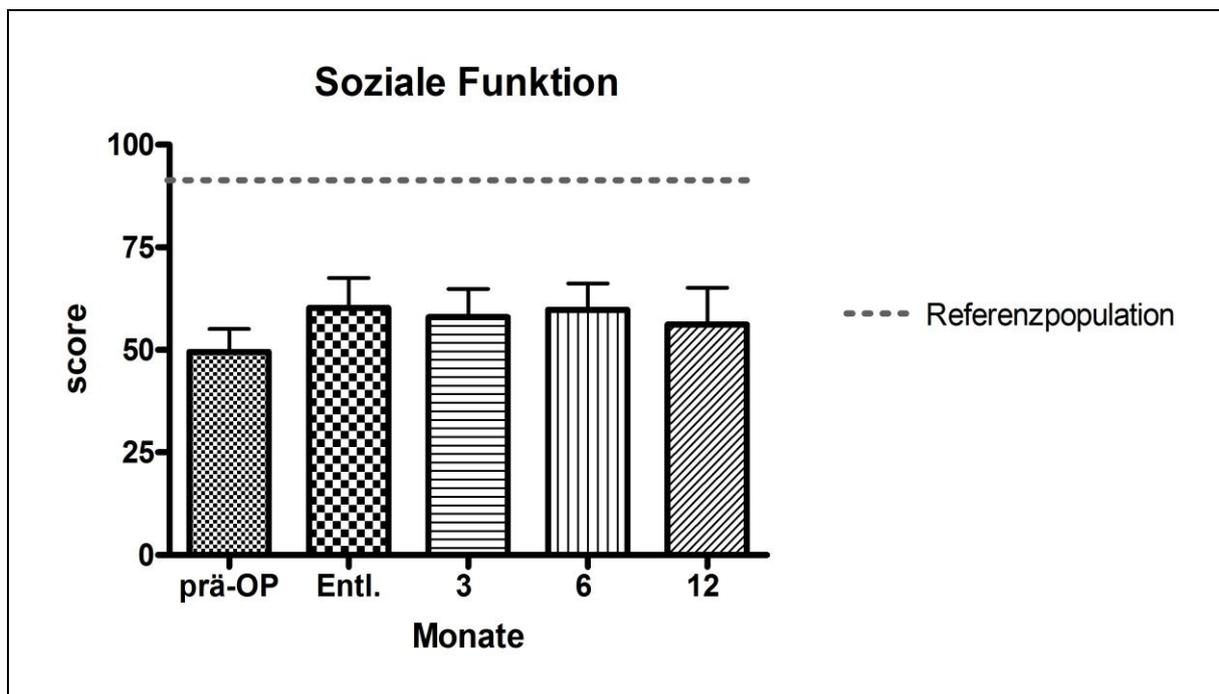


Abbildung 7 zeigt die Skala „soziale Funktion“

3.9.5 Dyspnoe

Die Symptomskala „Dyspnoe“ zeigte sehr deutliche Unterschiede beim Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualitätswerte. Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ergab sich eine hochsignifikante Linderung der Beschwerden ($p= 0.003$), auch 3 Monate postoperativ bestand weiterhin eine statistisch signifikante Verbesserung ($p= 0,048$) im Vergleich zum präoperativen Niveau. In den folgenden Messungen 6 und 12 Monate postoperativ lagen die ermittelten Werte weiterhin unterhalb des präoperativen Levels, eine statistisch signifikante Verbesserung konnte zu diesen Messzeitpunkten aber nicht nachgewiesen werden. Zu beiden Zeitpunkten lag jedoch eine klinische Signifikanz vor.

Im Vergleich zur Referenzpopulation war die Ausprägung der Dyspnoe in der Studienpopulation zu allen Messzeitpunkten deutlich höher als in der Normalbevölkerung.

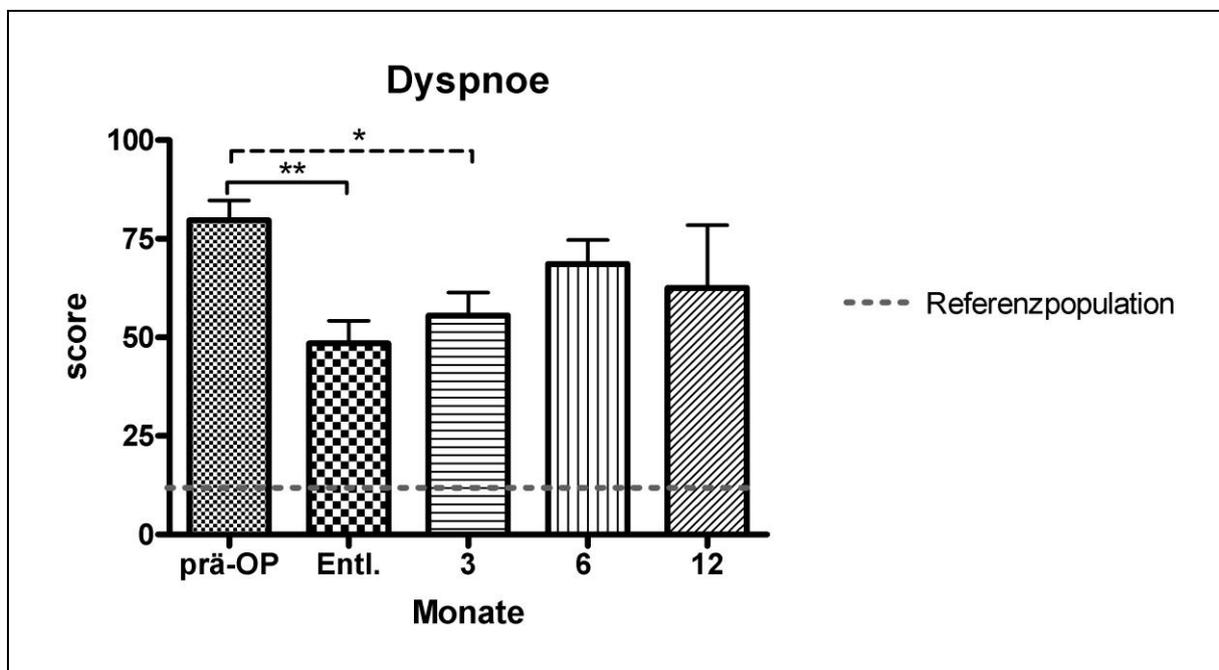


Abbildung 8 zeigt die Symptomskala „Dyspnoe“; * $p<0.05$; ** $p<0.005$

3.9.6 Schmerz

Das Symptom „Schmerz“ zeigte nur diskrete Veränderungen im postoperativen Verlauf. Bei Entlassung lag das Schmerzempfinden über dem präoperativen Niveau, es folgte eine kurzzeitige, klinisch signifikante Besserung nach 3 Monaten. In den Folgeuntersuchungen 6 und 12 Monate postoperativ stieg das Schmerzniveau wieder an auf den Ausgangswert. Zu keinem Zeitpunkt lag eine klinische oder statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert vor. Generell lagen die Werte für das Symptom Schmerz nur geringgradig über den Vergleichswerten der Referenzpopulation.

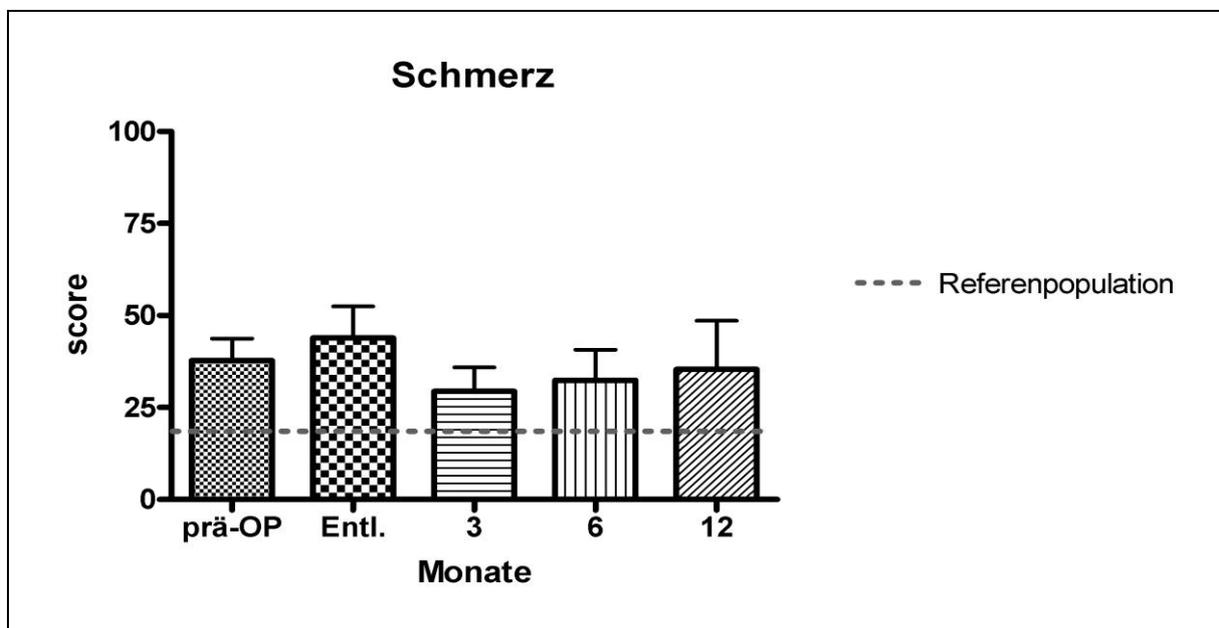


Abbildung 9 zeigt die Symptomskala „Schmerz“

3.9.7 Allgemeine Schwäche

Beim Symptom „allgemeine Schwäche“ ergaben sich über die gesamte Studiendauer Verbesserungen im Vergleich zum präoperativen Status. Bei den Befragungen 3 und 6 Monate postoperativ ergab sich eine klinisch signifikante Verbesserung. Die Normwerte der Referenzpopulation wurden von der Studienpopulation auch in dieser Kategorie zu allen Zeitpunkten deutlich überschritten.

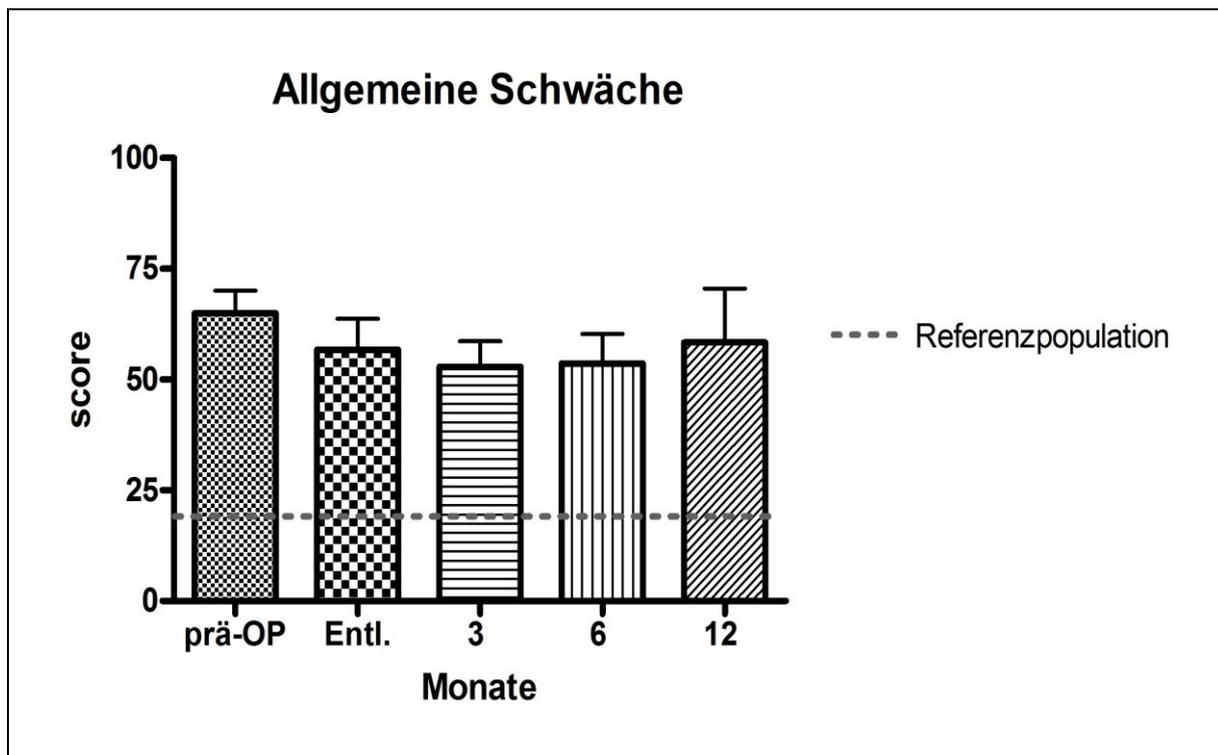


Abbildung 10 zeigt die Symptomskala „allgemeine Schwäche“

3.9.8 Allgemeiner Gesundheitszustand

Im Bereich „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (Global health) zeigte sich eine Zunahme der Werte über die gesamte Studiendauer hinweg. Zum Entlassungszeitpunkt war zunächst nur eine minimale Verbesserung zu ermitteln. Bei der nächsten Erhebung 3 Monate postoperativ ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung ($p=0,013$) des allgemeinen Gesundheitszustandes. Nach 6 sowie 12 Monaten postoperativ zeigte sich eine klinische Signifikanz. Vergleicht man die Werte der untersuchten Population mit der gesunden Referenzpopulation, lässt sich über den Beobachtungszeitraum ein schrittweises Angleichen der Werte erkennen. 12 Monate postoperativ erreicht die hier untersuchte Population annähernd den Wert der gesunden Referenzpopulation.

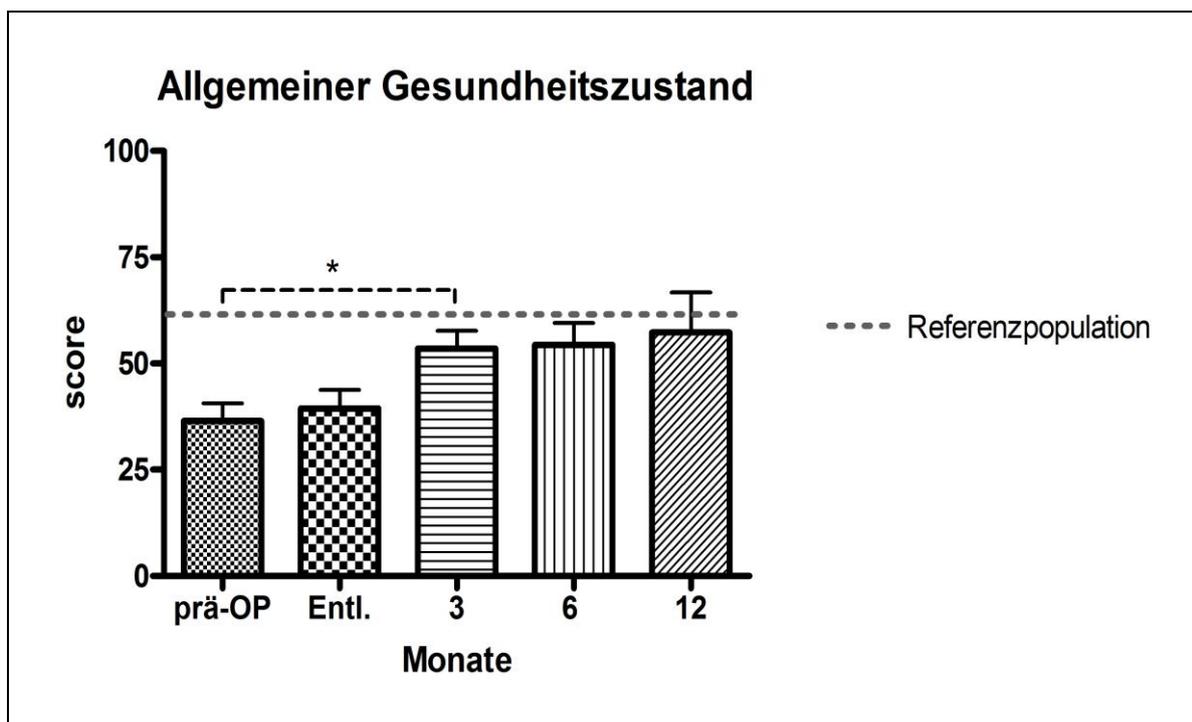


Abbildung 11 zeigt die Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse im Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wird der klinische Verlauf von 123 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 10.01.2006 bis 17.03.2009 in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Kiel operiert wurden. Unter den 123 Patienten waren 30,3% (n=37) männlich und 69,7% (n= 85) weiblich, womit sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1 zu 2,3 ergibt. Das ungleiche Geschlechterverhältnis lässt sich durch die Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv erklären. Das Mammakarzinom als rein weiblicher Tumor stellt mit einem Anteil von 41,5% (n=51) die mit Abstand häufigste Tumorart dar. Das Bronchiakarzinom, welches in der männlichen Bevölkerung häufiger auftritt, war dagegen nur bei 22% (n=27) der Studienpopulation vorhanden. Die Tatsache, dass Bronchial- und Mammakarzinome die beiden häufigsten Tumorarten im Patientenkollektiv waren, deckt sich mit einer großen epidemiologischen Analyse von Antony et al., hier werden diese Tumorarten ebenfalls als häufigste Ursachen für maligne Pleuraergüsse angegeben [Antony et al. 2001]. Laut Cardillo et al. sind das Bronchial- und das Mammakarzinom für rund 75% aller malignen Pleuraergüsse verantwortlich, der Rest entfällt auf die übrigen Tumorentitäten [Cardillo et al. 2002].

Das Durchschnittsalter im Patientenkollektiv lag mit 65,56 Jahren (SD=10,64) leicht über dem durchschnittlichen Alter vergleichbarer Studien. Bei Haas et al. betrug das Durchschnittsalter 64,2 Jahre, bei Cardillo et al. waren es 61,2 Jahre und bei Dresler et al. betrug das durchschnittliche Alter 62,5 Jahre [Haas et al. 2007, Cardillo et al. 2002, Dresler et al. 2005].

Interessant scheint bei der Betrachtung des Durchschnittsalters die Frage, ob ein hohes Alter prädisponierend ist für eine höhere Morbidität und Mortalität. Vergleicht man die 20 ältesten Patienten (Altersspanne 75,9 – 90,6 Jahre) mit den 20 jüngsten Patienten (36,1- 55,1 Jahre) unseres Kollektivs hinsichtlich des Überlebens und der postoperativen Aufenthaltsdauer, ergeben sich kaum Unterschiede. Die postoperative Liegedauer, die hier als Indikator für postoperative Morbidität herangezogen wird, zeigt sogar einen minimalen Vorteil zugunsten der älteren Patienten. Angehörige dieser Subgruppe hatten im Durchschnitt eine postoperative Liegedauer von 6,3 Tagen im Vergleich zu 7,0 Tagen bei den jüngeren Patienten. Bei der mittleren Überlebenszeit zeigt sich ein nahezu identischer Wert bei beiden

Subgruppen (7,05 Monate im Vergleich zu 6,92 Monaten Überlebenszeit). Auch das Durchschnittsalter der Patienten, die noch während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes verstarben, lag mit 70,85 Jahren nur unwesentlich über dem Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs von 65,56 Jahren.

Diese Beobachtungen zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv kein erhöhtes Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko für ältere Patienten nach Durchführung einer Pleurodese bestand. Hierbei ist korrekterweise anzumerken, dass diese Ergebnisse unter den Voraussetzungen der im vorhandenen Patientengut angewandten Selektion zur OP zu sehen sind.

Das mediane Überleben von Patienten mit malignen Pleuraergüssen wird in den Leitlinien der British Thoracic Society (BTS) auf 3 bis 12 Monate beziffert, die Durchführung einer Talkumpleurodese scheint die Sterblichkeit in dieser Patientengruppe nicht nachweisbar zu beeinflussen. Laut einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts gibt es keine Hinweise darauf, dass die Prozedur die Mortalität von Patienten mit malignen Pleuraergüssen erhöht [Antunes et al. 2003, Shaw et al. 2004]. Die mittlere Überlebenszeit in unserem Patientenkollektiv liegt mit 7,84 Monaten in dem oben genannten Zeitraum und bewegt sich damit auf ähnlichem Niveau wie andere Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv: Die mittlere Überlebenszeit betrug bei Schulze et al. 6,7 Monate, bei Pilling et al. 7,53 Monate und 8,4 Monate bei Laisaar et al. [Schulze et al. 2001, Pilling et al. 2010, Laisaar et al. 2006].

Teilt man unser Gesamtkollektiv nach verschiedenen Tumorentitäten auf, lässt sich bei der Überlebenszeit eine große Bandbreite von 3,84 Monaten bis 18,85 Monaten feststellen.

Patienten mit malignem Pleuramesotheliom hatten mit durchschnittlich 18,85 Monaten die mit Abstand längste Überlebenszeit. Das Pleuramesotheliom hat trotz seines aggressiven Wachstums und der häufigen Metastasierung einen relativ langsamen Spontanverlauf, so werden Überlebenszeiten zwischen 4 und 18 Monaten in der Literatur angegeben, zum Teil erstreckt sich der Krankheitsverlauf über mehrere Jahre. Ähnlich hohe Überlebensraten wie in der vorliegenden Studie ließen sich in anderen Studien nicht finden, hier lag die mittlere Überlebenszeit von Pleuramesotheliompatienten je nach Autor bei 10,1 Monaten (Genc et al.) bzw. 9,4 Monaten (Canto et al.) oder darunter [Canto et al. 1997, Genc et al. 2000]. Nichtsdestotrotz berichten auch andere Autoren von einem Überlebensvorteil bei

Pleuramesotheliomen gegenüber anderen Tumorarten [Genc et al. 2000]. Interessanterweise konnte bei in-vitro Versuchen nachgewiesen werden, dass Talkum zur Apoptose von entarteten Pleuramesothelzellen führt und so eventuell einen Einfluss auf die Tumormasse bei malignen Pleuramesotheliomen hat [Nasreen et al. 2000]. Es bleibt nach aktueller Datenlage allerdings unklar, ob diese Tatsache den Überlebensvorteil von Pleuramesotheliompatienten erklären kann.

Die durchschnittliche Überlebensrate von Patienten mit Mamma-Ca, dem häufigsten Tumor unseres Patientenkollektivs (n=51), betrug 7,55 Monate. Sucht man in der Literatur Vergleichswerte für die Überlebensrate von Patienten mit dieser Tumorart, fällt eine gewisse Bandbreite an Werten auf. Die mittlere Überlebenszeit erstreckt sich von 5,0 Monaten (Özyurtkan et al.), bzw. 7,7 Monaten (Laisaar et al.) bis 13,6 Monaten [Özyurthan et al. 2010, Laisaar et al. 2005, Stefani et al. 2006, Barbetakis et al 2010].

Ähnlich verhält es sich bei der Überlebensrate des zweithäufigsten Tumors unseres Patientenkollektivs, dem Bronchial-Ca (n=27). Hier liegt die Zeitspanne in der Literatur bei 2,7 (Özyurtkan et al.) bis 9,1 Monaten(Laisaar et al.) [Özyurthan et al. 2010, Laisaar et al. 2005]. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Bronchialkarzinom-Patienten im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie lag mit 7,64 Monaten innerhalb dieses Zeitfensters. Die Differenzen der Überlebenszeit zwischen den verschiedenen Studien lassen sich zum Teil dadurch erklären, dass die Indikationsstellung zur Talkumpleurodese je nach behandelndem Zentrum bzw. nationalen Leitlinien zu sehr variablen Zeitpunkten erfolgt. Sofern die Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Grunderkrankung behandelt werden, ist die verbleibende postoperative Überlebenszeit vergleichsweise gering, wohingegen Zentren mit einer frühen Indikationsstellung zur Pleurodese in der Regel längere postoperative Überlebenszeiten vorweisen können.

4.1.1 Klinischer Verlauf – Komplikationsrate und Liegedauer

Postoperative Komplikationen traten im Gesamtkollektiv bei 35,97% (n= 50) der Eingriffe auf, bei 64,03% (n= 89) war der stationäre postoperative Verlauf komplikationslos. Nicht nur bei der Überlebenszeit, auch bei den postoperativen Komplikationen war der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien schwierig, was mit verschiedenen Faktoren zusammenhing. Zum einen spielt dabei die Heterogenität und die oft geringe Größe der untersuchten Studien eine wichtige

Rolle. Andererseits werden je nach Autor unterschiedliche Ereignisse als Komplikation gewertet, bzw. werden Komplikationen und Nebenwirkungen gemeinsam aufgeführt, was den Vergleich mit anderen Studien zusätzlich erschwert. Die häufigsten Komplikationen in unserem Patientenkollektiv waren Pneumothoraces im Rahmen einer unvollständigen Reexpansion der Lunge mit einem Anteil von 7,2% (n=10), Belüftungsstörungen bei 5,1% (n=7) und Pneumonien bei 4,9% (n=6) der Patienten. Die Häufigkeit dieser Komplikationen, sofern diese explizit aufgeführt werden, liegt bei vergleichbaren Studien auf ähnlichem Niveau [Barbetakis et al. 2010, Dressler et al. 2005, Vaillat et al. 1996]. Schwerwiegende respiratorische Komplikationen im Sinne eines akuten progressiven Lungenversagens (ARDS) werden in der Literatur nur als sehr seltene Komplikationen beschrieben. Dies deckt sich mit den Erfahrungen unserer Studie, bei der nur ein Patient (0,7%) von einem ARDS betroffen war.

Die postoperative Mortalität während des Klinikaufenthaltes betrug in unserem Patientenkollektiv 3,6% (n=5), diese Patienten verstarben also noch im selben Krankenhausaufenthalt nach erfolgter Pleurodese. Die Todesursache war bei vier Patienten Herzversagen infolge des Tumorprogresses sowie in einem Fall akutes Nierenversagen.

In einer vergleichbaren Studie von Barbetakis et al. mit 400 Patienten lag die postoperative Mortalität bei 2% (n=8), was keine signifikante Abweichung von den Werten unseres Patientenkollektivs bedeutet. In der Literatur finden sich ansonsten nur selten Angaben über die intrahospitale Mortalität, meist werden lediglich die postoperative 30-Tage-Mortalität und das Gesamtüberleben angegeben. Im Zeitraum von 30 Tagen postoperativ lag die Mortalität je nach Studie zwischen 14 und 16,7% [Dresler et al. 2005, Kolschmann et al. 2005, Aelony et al. 1998]. In unserem Patientenkollektiv lag die Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage mit 16,3% (n=20) auf vergleichbarem Niveau.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse bleibt festzuhalten, dass Mortalität und Komplikationsrate Anhaltspunkte für die Qualität der Behandlung sein können, diese Werte jedoch auch erheblich vom präoperativen Allgemeinzustand des Patientenkollektivs beeinflusst werden. Der Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Pleurodese ist also eine Größe die einen objektiven Vergleich der Parameter Komplikationsrate und Mortalität zwischen verschiedenen Studien erschwert [Marchi et al. 2011].

Die postoperative Liegezeit lag in unserem Patientenkollektiv durchschnittlich bei 7,27 Tagen (SD=3,72), dies scheint verglichen mit anderen Studien ein üblicher Wert zu sein. In der Literatur rangierten die postoperativen Liegezeiten vergleichbarer Studien zwischen 4,7 (Cardillo et al.) und 10,7 (Dohrmann et al.) Tagen [Barbetakis et al. 2010, Cardillo et al. 2001, Dohrmann et al. 2001, Terra et al. 2009].

4.2 Lebensqualitätsuntersuchung

Lebensqualitätsuntersuchungen gelten mittlerweile als wichtiger Bestandteil zahlreicher klinischer Studien. Insbesondere im Bereich der Palliativmedizin, deren Fokus per se auf der Verbesserung der Lebensqualität liegt, haben entsprechende Analysen einen bedeutenden Stellenwert. Nichtsdestotrotz sind Lebensqualitätsuntersuchungen bei Pleurodese-Patienten bisher eine Ausnahmeerscheinung. Nach ausführlicher Literaturrecherche steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur eine einzige Studie zu Verfügung, in der eine Lebensqualitätsanalyse nach erfolgter Pleurodese mittels standardisiertem QOL-Fragebogen durchgeführt wurde. Dresler et al. verglichen in einer prospektiven Studie die Auswirkungen der Talkumslurry- und VATS-Pleurodese auf die Lebensqualität unter Verwendung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Nach der präoperativen Bestimmung eines Basiswerts erfolgte bei dieser Studie lediglich eine einmalige Messung der Lebensqualität 30 Tage postoperativ. Die einzige signifikante Veränderung nach 30 Tagen bestand bei der Symptomskala „Allgemeine Schwäche“, sonstige Skalen zeigten kaum Veränderungen und wurden nicht weiter erläutert. Angesichts dieses vergleichsweise kurzen Analyse-Zeitraums und der Tatsache, dass die einzelnen Lebensqualitätsskalen mit den zugehörigen Basiswerten nicht veröffentlicht wurden, scheint ein Vergleich mit der Lebensqualitätsanalyse unserer Studie kaum möglich. Momentan scheint unsere Studie die einzige zu sein, bei der eine Lebensqualitätsanalyse über einen Zeitraum von 12 Monaten erfolgt. In unseren Untersuchungen ließen sich nicht nur Veränderungen im Bereich der Symptomskalen nachweisen, auch bei einzelnen Funktionsskalen und der Skala für allgemeine Gesundheit waren deutliche Fortschritte zu erkennen.

Wie die positiven Ergebnisse der Symptomskala „Dyspnoe“ zeigen, führt die Talkumpleurodese zu einer deutlichen Linderung respiratorischer Symptome, was sich auch mit unseren Erfahrungen im klinischen Alltag deckt. Zum

Entlassungszeitpunkt bestand eine hochsignifikante Linderung der Dyspnoe, auch 3 Monate postoperativ bestand weiterhin eine statistisch signifikante Verbesserung. Insgesamt lag die Ausprägung des Symptoms während des gesamten 12-monatigen Beobachtungszeitraums unter dem präoperativ ermittelten Basislevel. Bei anderen Symptomskalen waren die Ergebnisse weniger aussagekräftig. Beim Symptom „allgemeine Schwäche“ kam es zumindest zu einer Differenz von über 10 Punkten bei den Lebensqualitätswerten, was gemäß dem EORTC-Auswertungsprotokoll einer klinischen Signifikanz entspricht [Osoba et al. 1998]. Bei der Symptomskala „Schmerz“ kam es dagegen weder zu statistisch noch klinisch signifikanten Ergebnissen.

Im Bereich der Funktionsskalen ließen sich ebenfalls Veränderungen nachweisen: Die Ergebnisse in den Skalen „körperliche Funktion“ und „soziale Funktion“ zeigten konstante, zum Teil klinisch signifikante Verbesserungen über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Skala „Emotionales Befinden“ zeigte sogar eine statistisch signifikante Verbesserung bei Entlassung sowie 3 Monate postoperativ. Dabei fallen deutliche Parallelen zur Symptomskala „Dyspnoe“ auf, bei der sich ebenfalls zum Entlassungszeitpunkt sowie 3 Monate postoperativ signifikante Verbesserungen nachweisen ließen. Die Abwesenheit des nicht nur körperlich, sondern auch emotional belastenden Symptoms Dyspnoe könnte die positive Bewertung der emotionalen Situation in dieser Phase gut erklären.

Entgegen der Erwartungen zeigte sich auch bei Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ eine statistisch signifikante Verbesserung über die gesamte Studiendauer, sodass am Ende des Beobachtungszeitraums fast die Werte der gesunden Referenzpopulation erreicht wurden.

Die hier vorgestellten Ergebnisse decken sich weitgehend mit unseren klinischen Erfahrungen im Umgang mit Talkumpleurodese-Patienten und lassen den Schluss zu, dass die Talkumpleurodese die Lebensqualität der Betroffenen in vielen Bereichen positiv beeinflusst. Auf einige Einschränkungen bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse muss dennoch hingewiesen werden. Da in unserer Studie eine relativ kleine Kohorte untersucht wird, bestehen gewisse Einschränkungen bei der statistischen Analyse der gewonnenen Daten. So ist eine multivariate Analyse zur Untersuchung des Zusammenhangs mehrerer Variablen aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass der Datensatz zur Lebensqualitätsanalyse nicht vollständig ist. Allein aufgrund der

unterschiedlichen Überlebenszeiten war es für einige Patienten nicht möglich die Lebensqualitätsfragebögen zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten auszufüllen, sodass von einer gewissen Selektion bei der untersuchten Kohorte auszugehen ist. Die Selektion zugunsten der Patienten mit einer hohen Überlebensrate könnte also zu einer Verzerrung unserer Ergebnisse beigetragen haben. Eine Überbetonung der positiven Auswirkungen der Talkumpleurodese kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es bleibt die Frage, ob die Ergebnisse der Patienten, die in die Lebensqualitätsanalyse eingeschlossen wurden, repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv sind.

4.3 Therapiealternativen bei eingeschränkter Operabilität

Insgesamt kann die Mortalitätsrate in unserem Patientenkollektiv in Anbetracht der schweren Vorerkrankungen der Patienten als relativ gering bezeichnet werden. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen ebenso wie vergleichbare Studien dafür, dass die thorakoskopische Talkumpleurodese als sicheres Verfahren eingestuft werden kann. Bei einem schlechten Allgemeinzustand muss jedoch sehr genau abgewogen werden, inwiefern die Patienten das Kriterium der funktionellen Operabilität erfüllen. Erweist sich der Patient aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands als nicht operabel, bieten sich diverse Therapie-Alternativen an, von denen an dieser Stelle besonders die Talkumslurry- oder Bedside-Pleurodese zu erwähnen wäre.

Diese Methode gilt als ernstzunehmende Alternative zur thorakoskopischen Applikation von Talkum, insbesondere für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder geringer Lebenserwartung. Aufgrund des geringen Angebots an Studien in denen beide Methoden direkt verglichen werden scheint es momentan kaum möglich eine Empfehlung zu geben, welche Methode zu favorisieren ist. Eine gewisse Anzahl von Studien vergleicht die Effektivität und Ergussrezidivraten beider Methoden, vergleichende Lebensqualitätsuntersuchungen sind dagegen in der Literatur bisher kaum zu finden [Kennedy, Sahn et al. 1994, Shaw et al. 2004, Dresler et al. 2005, Tan et al. 2006]. Gerade in Bezug auf die Langzeit-Lebensqualität wäre es wichtig, die Talkumslurry-Pleurodese mit der thorakoskopischen Talkumpleurodese zu vergleichen. Es bleibt also Gegenstand weiterer Untersuchungen, ob sich die Talkumslurry-Pleurodese als gleichwertige oder gar bessere Alternative zur thorakoskopischen Talkumpleurodese erweist.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der postoperative Verlauf von 123 Patienten untersucht, bei denen aufgrund von rezidivierenden malignen Pleuraergüssen eine thorakoskopische Talkumpleurodese durchgeführt wurde. Die Pleurodese gilt als etabliertes Verfahren zur palliativen Versorgung rezidivierender Pleuraergüsse. Dabei gilt die thorakoskopische Applikation von Talkum aufgrund der hohen Effektivität und einiger anderer Vorteile bei der Mehrzahl der Autoren als Methode der Wahl. Trotz einer Vielzahl von Studien zum Thema Talkumpleurodese sind die Auswirkungen dieser Therapie auf die Lebensqualität der Patienten bislang kaum untersucht. In der vorliegenden Studie erfolgt neben der retrospektiven Erhebung der Patientendaten, des Langzeitüberlebens sowie der Komplikationsraten eine systematische Lebensqualitätsuntersuchung nach Durchführung einer Talkumpleurodese mittels standardisiertem Lebensqualitätsfragebogen (EORTC QLQ-C30) über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Dabei ergaben sich in Teilbereichen der Symptom- und Funktionsskalen signifikante Verbesserungen der Lebensqualität: Es kam zu einer signifikanten Abnahme des Symptoms Dyspnoe, die Funktionsskalen „emotionales Befinden“ sowie die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand zeigten signifikante Verbesserungen.

Bei der mittleren Überlebenszeit bestand eine erhebliche Bandbreite je nach Primärtumor der Patienten, die Werte variierten zwischen 3,84 Monaten bei der Subgruppe „sonstige Tumoren“ und 18,85 Monaten bei Patienten mit Pleuramesotheliomen. Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 7,84 Monate. Sowohl das Gesamtüberleben wie auch das Überleben in Abhängigkeit von der Art des Primärtumors waren mit den Ergebnissen anderer Zentren vergleichbar.

Die Komplikationsrate und postoperative Liegedauer waren durchweg vergleichbar mit anderen Studien zum Thema Talkumpleurodese. Die häufigsten Komplikationen waren Pneumothoraces (7,2%), Belüftungsstörungen (5,1%) und Pneumonien (4,9%). Die postoperative intrahospitale Mortalität betrug 3,6% (n=5), die mittlere postoperative Liegedauer lag bei 7,27 Tagen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Ergebnisse nach thorakoskopischer Talkumpleurodese am UKSH, Campus Kiel bezüglich des Überlebens und der postoperativen Komplikationen vergleichbar mit denen anderer Zentren sind. Das Verfahren ist als sicher einzustufen, setzt jedoch ein ausreichendes Maß an funktionellen Reserven bezüglich der Narkosefähigkeit voraus. Zur Spezifikation der funktionellen Operabilität in diesem Zusammenhang und bezüglich eines Vergleichs mit „Talkumslurry-Pleurodesen“ bezüglich Morbidität, Mortalität, Effektivität und Langzeit-Lebensqualität wären prospektive Untersuchungen wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
2. Aelony, Y., R.R. King, and C. Boutin, *Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions: effective pleurodesis despite low pleural pH*. Chest, 1998. **113**(4): p. 1007-12.
3. Andrews, C.O. and M.L. Gora, *Pleural effusions: pathophysiology and management*. Ann Pharmacother, 1994. **28**(7-8): p. 894-903.
4. Antony, V.B., et al., *Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokines, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human pleural fluids*. J Immunol, 1993. **151**(12): p. 7216-23.
5. Antony, V.B., et al., *Management of malignant pleural effusions*. Eur Respir J, 2001. **18**(2): p. 402-19.
6. Antony, V.B. and K.A. Mohammed, *Pathophysiology of pleural space infections*. Semin Respir Infect, 1999. **14**(1): p. 9-17.
7. Antunes, G., et al., *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions*. Thorax, 2003. **58 Suppl 2**: p. ii29-38.
8. Barbetakis, N., et al., *Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases*. J Cardiothorac Surg, 2010. **5**(1): p. 27.
9. Bethune, N., *Pleural Poudrage*. Can Med Assoc J, 1935. **33**(3): p. 312.
10. Bohle, A.S., et al., *[Effective treatment of malignant pleural effusion: Thoracoscopic talcum pleurodesis and pleuro-peritoneal shunt]*. Dtsch Med Wochenschr, 1999. **124**(12): p. 341-5.
11. Burgess, L.J., F.J. Maritz, and J.J. Taljaard, *Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates*. Chest, 1995. **107**(6): p. 1604-9.
12. Canto, A., et al., *Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions*. Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **45**(1): p. 16-9.

13. Cardillo, G., et al., *Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(2): p. 302-5; discussion 305-6.
14. Ceyhan, B.B., et al., *Transforming growth factor beta-1 level in pleural effusion*. Respirology, 2003. **8**(3): p. 321-5.
15. Chambers, J.S., *Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation*. West J Surg Obstet Gynecol, 1958. **66**(1): p. 26-8.
16. Chappel, J.A., Charles J, Wagner JC, Seal RME, Berry G, and N. D, *A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis*. Chest, 1979. **73**(285).
17. Colt, H.G., N. Brewer, and E. Barbur, *Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis*. Chest, 1999. **116**(1): p. 134-8.
18. DeCamp, M.M., Jr., et al., *Malignant effusive disease of the pleura and pericardium*. Chest, 1997. **112**(4 Suppl): p. 291S-295S.
19. Dohrmann, P.B., A.S.; Kurdow, R; Hansen, U., *Thorakoskopische Talkumpleurodese und pleuroperitoneale Shuntanlage - retrospektive Untersuchung von 180 Eingriffen*. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt, 2001(10/ 2001): p. 27-31.
20. Dresler, C.M., et al., *Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion*. Chest, 2005. **127**(3): p. 909-15.
21. Efthymiou, C.A., et al., *Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunnelled catheters*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009. **9**(6): p. 961-4.
22. Eggeling, S. and D. Kaiser, *[Complications of malignant tumors--malignant pleural effusions]*. MMW Fortschr Med, 2004. **146**(21): p. 40-2.
23. Elkinton, J.R., *Medicine and the quality of life*. Ann Intern Med, 1966. **64**(3): p. 711-4.
24. Fartoukh, M., et al., *Clinically documented pleural effusions in medical ICU patients: how useful is routine thoracentesis?* Chest, 2002. **121**(1): p. 178-84.
25. Fayers, P.M., *Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30*. Eur J Cancer, 2001. **37**(11): p. 1331-4.
26. Fry, W.A. and J.D. Khandekar, *Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion*. Ann Surg Oncol, 1995. **2**(2): p. 160-4.

27. Gandek, B., et al., *Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment.* J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 1149-58.
28. Genc, O., et al., *The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions.* Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **18**(2): p. 143-6.
29. Gust, R., P. Kleine, and H. Fabel, *[Fibrin glue and tetracycline pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions. A randomized comparative study].* Med Klin (Munich), 1990. **85**(1): p. 18-23.
30. Gutmann, E.J. and J.M. Cates, *Initial diagnosis of breast cancer via cytological examination of a pleural effusion: a rare event facilitated by recognition of an unusual morphological pattern.* Diagn Cytopathol, 2005. **32**(3): p. 177-81.
31. Haas, A.R., D.H. Sterman, and A.I. Musani, *Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach.* Chest, 2007. **132**(3): p. 1036-41.
32. Hamm, H. and R.W. Light, *Parapneumonic effusion and empyema.* Eur Respir J, 1997. **10**(5): p. 1150-6.
33. Idell, S., et al., *Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space.* Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(1): p. 187-94.
34. Inderbitzi, R. and A. Rolle, *[Palliative surgery for primary and secondary thoracic malignancies].* Ther Umsch, 2001. **58**(7): p. 435-41.
35. Karnofsky, D.A., I. Graef, and H.W. Smith, *Studies on the mechanism of action of the nitrogen and sulfur mustards in vivo.* Am J Pathol, 1948. **24**(2): p. 275-91.
36. Kennedy, L., et al., *Pleurodesis using talc slurry.* Chest, 1994. **106**(2): p. 342-6.
37. Kennedy, L. and S.A. Sahn, *Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion.* Chest, 1994. **106**(4): p. 1215-22.
38. Kolschmann, S., A. Ballin, and A. Gillissen, *Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions.* Chest, 2005. **128**(3): p. 1431-5.
39. Kolschmann, S., et al., *[Talc pleurodesis in malignant pleural effusions].* Pneumologie, 2006. **60**(2): p. 89-95.
40. Krisman M, P.K., Müller KM, *Pleurale Reaktionsmuster nach Talkum-*

- Pleurodese*. Der Pathologe, 1998(19): p. 214-220.
41. Laisaar, T., et al., *Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006. **5**(3): p. 307-10.
 42. Leverenz, A., *Der Vergleich einer Pleurodese mit Talkum versus alleiniger Schlauchdrainage bei malignem Pleuraerguß*. Medizinische Fakultät. 2000, Universität: Hamburg.
 43. Light, R.W., *Diagnostic principles in pleural disease*. Eur Respir J, 1997. **10**(2): p. 476-81.
 44. Light, R.W., *Clinical practice. Pleural effusion*. N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1971-7.
 45. Light, R.W., et al., *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates*. Ann Intern Med, 1972. **77**(4): p. 507-13.
 46. Light, R.W. and F.S. Vargas, *Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion*. Lung, 1997. **175**(4): p. 213-23.
 47. Loddenkemper, R., *[The diagnosis of pleural effusions]*. Dtsch Med Wochenschr, 1992. **117**(39): p. 1487-91.
 48. Loddenkemper, R. and W. Frank, *[The therapy of pleural effusions]*. Dtsch Med Wochenschr, 1992. **117**(40): p. 1527-31.
 49. Luplow, S., *Talkum-Pleurodese - perioperative Erkenntnisse und Konsequenzen (eine kritische Analyse)*, in *Medizinische Fakultät*. 2006, Charite Universitätsmedizin: Berlin. p. 84.
 50. Marchi, E., et al., *Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis*. Eur Respir J, 2006. **28**(5): p. 929-32.
 51. Marchi, E., et al., *Pleurodesis for malignant pleural effusions: a survey of physicians in South and Central America*. J Bras Pneumol, 2011. **36**(6): p. 759-67.
 52. Osoba, D., et al., *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 139-44.
 53. Ozyurtkan, M.O., A.E. Balci, and M. Cakmak, *Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion*. Eur J Intern Med, 2010. **21**(1): p. 30-4.
 54. Patel, M.C. and C.D. Flower, *Radiology in the management of pleural disease*.

- Eur Radiol, 1997. **7**(9): p. 1454-62.
55. Pilling, J.E., et al., *Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion*. J Thorac Oncol, 2010. **5**(10): p. 1544-50.
 56. Rodriguez-Panadero, F. and J. Lopez-Mejias, *Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies*. Chest, 1989. **95**(2): p. 320-4.
 57. Rodriguez-Panadero, F., et al., *Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 785-90.
 58. Romero, S., et al., *Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates*. Chest, 1993. **104**(2): p. 399-404.
 59. Sahn, S., *State of the art. The pleura*. Am Rev Respir Dis 1988(138): p. 184-234.
 60. Sahn, S.A., *Talc should be used for pleurodesis*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(6): p. 2023-4; discussion 2026.
 61. Schildge. *Pleuraerguss - diagnostischer Algorhitmus*. in *42. Kongress Ärztekammer Nordwürttemberg*. 2007. Stuttgart.
 62. Schulze, M., 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**(6): p. 1809-12.
 63. Schwarz, R. and A. Hinz, *Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population*. Eur J Cancer, 2001. **37**(11): p. 1345-51.
 64. Shaw, P. and R. Agarwal, *Pleurodesis for malignant pleural effusions*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD002916.
 65. Stefani, A., et al., *Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **30**(6): p. 827-32.
 66. Tan, C., et al., *The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(5): p. 829-38.
 67. Tattersall, M., *Pleural effusions*. Curr Opin Oncol, 1992. **4**(4): p. 642-6.
 68. Thai, V. and R. Damant, *Malignant Pleural Effusions: Interventional Management #157*. J Palliat Med, 2009. **12**(11): p. 1051-1052.

69. Turler, A., M. Walter, and T. Schmitz-Rixen, [*Current treatment strategy in malignant pleural effusion*]. *Wien Klin Wochenschr*, 1996. **108**(9): p. 255-61.
70. Ullmer, E., C. Wyser, and M. Soler, [*Pleural effusion: what next?*] *Schweiz Med Wochenschr*, 1998. **128**(12): p. 451-8.
71. Van Meter, M.E., K.Y. McKee, and R.J. Kohlwes, *Efficacy and Safety of Tunneled Pleural Catheters in Adults with Malignant Pleural Effusions: A Systematic Review*. *J Gen Intern Med*, 2010.
72. Walker-Renard, P.B., L.M. Vaughan, and S.A. Sahn, *Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions*. *Ann Intern Med*, 1994. **120**(1): p. 56-64.
73. WHO, *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. *Qual Life Res*, 1993. **2**(2): p. 153-9.
74. Yim, A.P., et al., *Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(6): p. 1655-8.
75. Yim, A.P. and M.B. Izzat, *Thoracoscopic talc poudrage for malignant effusions: should it be the procedure of choice?* *Chest*, 1997. **112**(4): p. 1148.
76. Zahid, I., et al., *What is the best treatment for malignant pleural effusions?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. **12**(5): p. 818-23.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs. | 35 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven | 36 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier Überlebenskurven | 37 |
| Abbildung 4 zeigt die Skala „körperliche Funktion“ | 39 |
| Abbildung 5 zeigt die Skala „Emotionales Befinden“; * $p < 0,05$ | 40 |
| Abbildung 6 zeigt die Skala „Rollenfunktion“ | 41 |
| Abbildung 7 zeigt die Skala „soziale Funktion“ | 42 |
| Abbildung 8 zeigt die Symptomskala „Dyspnoe“; * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$ | 43 |
| Abbildung 9 zeigt die Symptomskala „Schmerz“ | 44 |
| Abbildung 10 zeigt die Symptomskala „allgemeine Schwäche“ | 45 |
| Abbildung 11 zeigt die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand“ | 46 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Verschiedene Pleurodese-Methoden im Vergleich (aus Gust et al. 1990) | 18 |
| Tabelle 2: Aufbau des QLQ-C30, Version 3.0 | 27 |
| Tabelle 3 : Patientenkollektiv | 31 |
| Tabelle 4: Postoperative Komplikationen..... | 34 |

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Privat-Dozent Dr. med. Bodo Schniewind für die Betreuung der Promotion und seine konstruktiven Korrekturen beim Verfassen dieser Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. med. Roland Kurdow für die Initiierung dieser Forschungsarbeit und die Vergabe des Promotionsthemas.

Ganz besonderer Dank gebührt Dr. med. Tobias Rose, der mir während der gesamten Zeit mit großem wissenschaftlichen Sachverstand, sorgfältigen Korrekturen sowie konstruktiver Kritik und Ermutigung zur Seite stand. Ohne seine exzellente Betreuung wäre die Realisierung dieses Projektes nicht möglich gewesen. Weiterhin möchte ich der Sekretärin der onkologischen Ambulanz, Frau Sonja Süberkrüb, für ihre Mithilfe bei der Betreuung der Datenbank danken.

Für die generelle Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit möchte ich meinen Eltern danken, die mich auf ihre Art geprägt und mein ganzes Studium erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt gilt meiner Frau Eva Dank und Anerkennung für ihre bedingungslose Unterstützung und Inspiration in allen Phasen meines Studiums und beim Verfassen dieser Dissertation. Ihr widme ich diese Arbeit.

Kiel, 10.02.2012

Nikolas Woltmann

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|---|
| Name | Nikolas Woltmann |
| Geburtsdatum | 23.12.1983 |
| Geburtsort | Gießen |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Familienstand | verheiratet |
| Eltern | Dr. med. Norbert Woltmann, Irmgard Woltmann, geb. Jäger |

Schulbildung

| | |
|---------------|---|
| 1991 bis 1994 | Grundschule Biebertal |
| 1994 bis 2001 | August-Hermann-Francke Gymnasium Gießen |
| 2001 bis 2003 | Herderschule Oberstufengymnasium Gießen |
| 23.06.2003 | Abitur |

Studium

| | |
|---------------------|--|
| 10/2004 bis 03/2007 | Medizinische Hochschule Hannover |
| 04/2007 bis 05/2011 | Christian-Albrechts-Universität Kiel |
| 10.05.2011 | Klinischer Abschnitt der ärztlichen Prüfung, 2. Staatsexamen |

Famulaturen

| | |
|---------------------|--|
| 08/2007 bis 09/2007 | Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Balseische Stiftung, Gießen |
| 07/2008 bis 09/2008 | Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. med. N. Woltmann/A. Bauer |
| 03/2009 bis 04/2009 | Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg |
| 08/2009 bis 09/2009 | Allgemeinchirurgie/Thoraxchirurgie Universitair Medisch Centrum Utrecht, Niederlande |

Praktisches Jahr

| | |
|---------------------|---|
| 02/2010 bis 06/2010 | Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel |
|---------------------|---|

06/2010 bis 10/2010 Klinik für Innere Medizin, Friedrich-Ebert-Krankenhaus
Neumünster

10/2010 bis 01/2011 Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie/Unfallchirurgische
Klinik, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel

Beruflicher Werdegang

Seit Oktober 2011 Bethesda Krankenhaus Bergedorf, Hamburg
Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin

Veröffentlichungen

08/2011 Schniewind, B., Rose T., Woltmann N., Walter J., Becker T.,
Dohrmann P., Kuchler T., Kurdow R., *Clinical outcomes and
health-related quality of life after thoracoscopic talc
pleurodesis*. J Palliat Med. 15(1): p. 37-42.