

Abteilung Onkologie
Krankenhaus Großhansdorf
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie

Ärztlicher Direktor:

Professor Dr. med.

H. Magnussen

Der Vergleich einer Pleurodese mit Talkum
versus alleiniger Schlauchdrainage
bei malignem Pleuraerguß

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Anke Leverenz

aus Hamburg

Hamburg 2000

Für Christian

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19. September 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. H. Magnussen

Korreferent: Prof. Dr. H. Greten

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	5
1.1 ALLGEMEINE EINLEITUNG.....	5
1.2 BISHERIGE ERGEBNISSE	7
1.3 BEGRÜNDUNG DER STUDIE.....	9
2 MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN ZU TALKUM	11
2.2 STUDIENDESIGN	12
2.2.1 EINSCHLUßKRITERIEN	12
2.2.2 STUDIENABLAUF	13
2.2.3 LEBENSQUALITÄT.....	14
2.2.4 VISITE 2.....	14
2.2.5 BEURTEILUNGSKRITERIEN.....	15
2.2.6 ABBRUCHKRITERIEN	16
2.3 THERAPIEBESCHREIBUNG	17
2.3.1 ANLAGE DER DRAINAGE (THORAKOSKOPIE).....	17
2.3.2 ENTFERNUNG DER DRAINAGE	18
2.4 STATISTISCHE METHODEN	18
2.4.1 RANDOMISIERUNG.....	18
2.4.2 FALLZAHLSCHÄTZUNG	18
2.4.3 DOKUMENTATION	19
2.5 RECHTLICHE UND ETHISCHE RICHTLINIEN.....	19
2.6 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	20
2.6.1 NEBENERKRANKUNGEN	21
2.6.2 METASTASEN	23
2.6.3 VORBEHANDLUNG.....	23
2.6.4 NACHBEHANDLUNG	24
3 ERGEBNISSE.....	25
3.1 ÜBERLEBENSZEIT	25
3.1.1 TOD.....	33
3.2 REMISSION	33
3.2.1 REMISSIONSDAUER.....	34
3.2.2 REZIDIV.....	35
3.2.3 TUMORPROGREß	35
3.2.4 DRAINAGEDAUER.....	36
3.2.5 GESAMTERGUßMENGE.....	36
3.2.6 ERGUßMENGE TAG 0 BIS 7.....	37
3.2.7 LUNGENFUNKTION	37
3.3 NEBENWIRKUNGEN	38
3.3.1 TOXIZITÄT.....	39
3.3.2 ANDERE NEBENWIRKUNGEN	39
3.4 LABOR.....	39
3.5 LEBENSQUALITÄT.....	41
3.5.1 GESAMTSITUATION (SEELISCH, KÖRPERLICH UND SOZIAL).....	41
3.5.2 SEELISCHES BEFINDEN	43
3.5.3 SEELISCHE BELASTBARKEIT.....	43
3.5.4 KÖRPERLICHES BEFINDEN.....	43
3.5.5 KÖRPERLICHE BELASTBARKEIT.....	43

3.5.6	APPETIT.....	44
3.5.7	BERUFLICHE UND HÄUSLICHE AKTIVITÄT	44
3.5.8	KONTAKT ZU FREUNDEN UND BEKANNTEN.....	44
4	DISKUSSION	45
4.1	AUSBLICK.....	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	DANKSAGUNG	55
7	TABELLENVERZEICHNIS	56
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	56
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	57
10	ANHANG:.....	65
11	LEBENS LAUF	82

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Ein in der Klinik oft anzutreffendes Ereignis ist der Pleuraerguß.

Die Patienten schildern Symptome [16,73] wie Husten, Atemnot, „pleuritische“ Thoraxschmerz bei oft langsam einsetzender Symptomatik. Bei immobilisierten Patienten treten Symptome manchmal erst bei großen Ergüssen auf.

Die häufigsten Ursachen von Pleuraergüssen sind

- Maligne Erkrankungen 45%
- Herzinsuffizienz 12%
- Infektionen 22%
 - davon: Tuberkulose 10%
 - sowie: andere Infektionen 12%
- Andere Ursachen 21%
z.B. Pneumothorax, Lungenfibrose, Zirrhose, Pankreatitis, Hepatitis, Lungenembolie

In der Bundesrepublik Deutschland trat der maligne Pleuraerguß 1986 mit einer Inzidenz von 15.000 Fällen pro Jahr auf [16]. Speziell dieser Anteil der Pleuraergüsse ist Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

Eine Vielzahl von bösartigen Tumoren können in ihrem Verlauf zu einem malignen Pleuraerguß führen [14,61].

Nach ihrer Primärhäufigkeit aufgelistet führen vor allem das Bronchialcarcinom (10-35%) [16], das Mammacarcinom (23-49%), das Ovarialcarcinom (6-17%), das Mesotheliom (11%) sowie Lymphome und Leukämien (7-15%) in fortgeschrittenen Stadien zu Ergüssen. Ferner können auch andere Primärtumorlokalisationen [1] wie die des Colons, des Magens, des Pankreas, der Prostata, der

Nebennierenrinde, der Urethra, des Kiefers, der Nieren, der Harnblase und der Leber zu malignen Pleuraergüssen führen. In der Regel bedeutet das Auftreten eines malignen Pleuraergusses einen infausten, non-curativen Verlauf.

Als pathophysiologische Ursachen für einen malignen Pleuraerguß [34,56,78] wird angenommen, daß durch die Tumordinfiltration oder Metastasierung in die Pleura die Permeabilität für Flüssigkeiten und Eiweiße gesteigert werden und daß dadurch der kolloidosmotische Druck im Pleuraraum ansteigt [34]. Zudem können die Lymphabflußwege der Pleura parietalis ins Mediastinum verlegt werden. Auch findet man Tumordinvasion in den Arteriolen der Lunge, vor allem beim Bronchialcarcinom. Bei dem malignen Erguß handelt es sich um ein steriles Exsudat [25].

Eine systemische Behandlung des Pleuraergusses ist mit Ausnahme des malignen Lymphoms in den wenigsten Fällen erfolgreich.

Deshalb stehen vor allem lokale Maßnahmen im Vordergrund. Ziel einer lokalen Therapie ist eine palliative Pleurodese, d.h. eine Verklebung der Pleurablätter und dadurch ein Sistieren des Ergusses.

Eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit ist die chirurgische Pleurektomie, für die aber nur wenige Patienten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes und der sehr schlechten Prognose in Frage kommen. Zudem ist die chirurgische Pleurektomie trotz Remissionsraten bis zu 100% mit einer hohen Morbidität (23%) und Mortalität (10%) behaftet [34].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der konservativen Pleurodese, die mit einer sehr viel geringeren Mortalität und Morbidität behaftet ist.

Die Remissionsraten, d.h. das Sistieren des Pleuraergusses, liegen über einen Zeitraum von ein bis zu 12 Monaten zwischen 71 – 100% [67,73,80].

1.2 Bisherige Ergebnisse

Eine Pleurodese kann mittels einer Reihe von Methoden, die Operationen oder chemische Stoffe einschließen, erreicht werden [46].

Folgende Substanzgruppen werden verwendet:

- a.) Talkum [1,18,22,29,30,36,40,51,67,75,80,81,88]
- b.) Antibiotika wie Tetrazyklin [5,31,60,63]
- c.) Zytostatika wie Mitoxantron [27,65], Thiotepa, Bleomycin [39,85], Doxorubicin, 5- Fluoruracil
- d.) Malariamittel wie Quinacrin, Mepacrin [73]
- e.) Fibrinkleber [73]
- f.) Immunmodulatoren wie Corynebakterium parvum [23,50,51], Beta-Interferon [44], Interleukin 2 [4,6,76]
- g.) Radioisotope wie radioaktives Gold, Phosphor, Yttrium [73]

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über verschiedene Studien mit den aufgeführten Substanzgruppen.

Das Nebenwirkungsspektrum variiert und muß bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden [34]. Tetrazykline zum Beispiel haben eine hohe Wirksamkeit und werden aus diesem Grund derzeit am häufigsten angewendet. Sie sind aber demgegenüber mit einer hohen lokalen Schmerzsymptomatik behaftet.

Zytostatika können neben erheblichen Allgemeinsymptomen im Extremfall eine Knochenmarkdepression induzieren. Bei diesen Substanzen liegt die Responstrate unter 80%.

Tabelle 1 Studienübersicht

Substanzgruppe	n =	Remission in % ¹	mittleres Überleben in Monaten	Nebenwirkungen	Referenz
Talkum	25	88	3,4	Cellulitis am Einstechort	1
	11	100	6,8+/-5.0		18
	24	88	9		22
	44	70			29
	39	97		Schmerzen	30
	50	94			36
	22	75		Hautemphysem	40
	47	96		Reexpansionsödem	51
	31	100		Sepsis	67
	360	90		Fieber, Empyem, Pneumonie	75
	38	87			80
	34	100			81
	17	90			88
Tetrazyklin	41	67		Schmerzen, Fieber, Dyspnoe	60
Bleomycin	49	91			65
	11	79			88
	44	36		Schmerzen, Fieber, Dyspnoe	60
Mitoxantron	47	73			65
	41	83		Fieber, Leukopenie	27
Mepacrine	20	16 Patienten		Schmerzen	39
Corynebacterium parvum	27	92			50
	10	90			23
Interleukin-2	23	22		Fieber, Empyem, Nierenversagen	76
	22	50			6
β-Interferon	22	10 Patienten			44
alleinige Schlauchdrainage	49	77			27

¹ Die hier angegebene Remission bezieht sich auf die von den einzelnen Autoren veröffentlichten Studien, sie muß nicht zwangsläufig mit unserer Definition der Remission übereinstimmen.

Anders verhält es sich mit Talkum, womit Remissionsraten bis zu 100% berichtet werden. Darüber hinaus handelt es sich um eine besser verträgliche [41], einfach zu handhabende und preiswerte Pleurodesemethode.

1935 berichtete BETHUNE erstmals über die intraoperative Talkumpleurodese. Lange Zeit wurde Talkum dann lediglich zur Behandlung des Spontanpneumothorax eingesetzt [67,72]. Ab 1958 wurde Talkum bei rezidivierenden malignen Pleuraergüssen von CHAMBERS eingesetzt. Langzeituntersuchungen [17,41] kamen zu dem Schluß, daß Talkum keine cancerogene Wirkung hat, wie von GAMBLE [24] und JACKSON [35] berichtet. Erst in den letzten Jahrzehnten ist die Talkumpleurodese in Form einer Talkuminsufflation oder Talkumaufschwemmung (Slurry) nach Thorakoskopie oder Pleurapunktion zu einer sicheren etablierten Methode geworden [77].

1.3 Begründung der Studie

Zahlreiche Studien seit 1958 [37,69] berichten über die Anwendung von Talkum mit einer Remissionsrate von 72-100%. Allerdings gibt es nur wenige Studien, die eine Talkumpleurodese mit einer alleinigen Schlauchdrainage vergleichen [66,80]. Untersuchungen von GROTH und Mitarbeitern [27] konnten zeigen, daß die alleinige Schlauchdrainage eine effektive Behandlungsform des malignen Pleuraergusses darstellt und in der Primärtherapie der zusätzlichen Installation des Cytostatikums Mitoxantron gleichwertig ist. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Indikation für eine Installation einer sklerosierenden Substanz nicht erst im Falle eines Rezidivs diskutiert werden sollte.

Die Effektivität der alleinigen Schlauchdrainage ohne Installation sklerosierender Substanzen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Ansprechrate liegt in den wenigen Studien meistens unter 50%.

Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, inwieweit eine Pleurodesebehandlung mit Talkum unter gleichen Vorbedingungen einer Therapie mit einer

alleiniger Schlauchdrainage hinsichtlich Rezidivrate, Remissionsdauer und der Verträglichkeit überlegen ist.

In die Studie aufgenommen werden Patienten mit gesicherten malignen Pleuraergüssen, die keiner systemischen Therapie mehr zugänglich sind. Die Pleurodesebehandlung mit Installation einer sklerosierenden Substanz stellt hier lediglich eine palliative Therapie im terminalem Tumorstadium dar.

Ziel der 2-armigen prospektiv-randomisierten klinischen Studie ist es :

1. „die Talkuminsufflation nach Thorakoskopie und Schlauchdrainage mit der alleinigen Schlauchdrainage hinsichtlich der Remissionsrate, Remissionsdauer und Rezidivrate zu vergleichen,
2. und herauszufinden, ob die Talkumpleurodese die Lebensqualität des Patienten stärker beeinträchtigt als die alleinige Schlauchdrainage.“

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein genehmigt. Die Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Aus besonderem Interesse erstellte ich einen Fragebogen zur „Life-event-Forschung und ließ diesen von den Patienten ausfüllen. Darin geht es vor allem um Fragen nach dem sozialen Umfeld des Patienten, die sich auf den Zeitpunkt zu Beginn des Tumorleidens beziehen. Es wurde besonders nach familiären und sozialen Ereignissen gesucht um mögliche Gemeinsamkeiten zu entdecken. Da die Auswertung des Fragebogens in keinem direkten Zusammenhang mit der Studie steht, ist der Fragebogen unter Anhang Abbildung C und die Auswertung unter Anhang K zu finden.

2 Material und Methoden

2.1 Pharmakokinetische Untersuchungen zu Talkum

Bei dem von uns verwendeten Talkum handelt es sich um ein Magnesiumhydrogensilicat ($Mg_6(SiO_5)_4(OH)_4$).

Das für klinische Zwecke benutzte Talkum von der Firma Novatech SA ist steril und asbestfrei. Aufgrund von Langzeitbeobachtungen intrapleuraler Applikation von Talkum bei benignen Pleuraprozessen über einen Zeitraum von 14-40 Jahren konnten keine Zunahme an Lungenkrebs oder Pleuramesotheliomen beobachtet werden [17].

Die Talkumpartikel haben abhängig von der Verarbeitung (Feinheitsgrad) eine Größe zwischen 10 und 50 μ m. Die Wirkung des Talkums ist von der Partikelgröße abhängig. Partikel unter 3 μ m sollen keinen fibrosierenden Effekt auf die Pleura haben.

Üblicherweise werden bei der Talkumpleurodese Mengen zwischen 2 und 10g installiert.

Applikationsformen sind entweder die Talkuminsufflation während Thorakotomie oder Thorakoskopie und die Talkumaufschwemmung (Slurry) bei einer Schlauchdrainage oder Punktion.

Untersuchungen an gesunden Tieren zeigten, daß nach intrapleuraler Talkumapplikation sich ein Entzündungsprozeß der Pleurablätter abhängig von der Partikelgröße entwickelt [41]. Die Gerinnungskaskade wird aktiviert und das pleurale Fibrinolysesystem wird inhibiert. Durch die anschließende Proliferation von Fibroblasten und Induktion von Fremdkörpergranulomen entwickelt sich innerhalb von 16 Wochen eine Verschwartung der Pleura [4]. Das Ziel ist eine vollständige Verklebung der Pleurablätter und somit ein Sistieren des Ergusses.

Bei der intrapleuralen Applikation von Talkum können schwerwiegende, aber seltene Nebenwirkungen auftreten. Meist handelt es sich dabei um Schmerzen, Fieber, vorübergehenden Blutdruckabfall oder ARDS[55].

2.2 Studiendesign

Nachfolgend werden die Einschlusskriterien und der Studienablauf näher erläutert.

2.2.1 Einschlusskriterien

In dem Zeitraum vom 25.04.1996 bis zum 21.12.1998 wurden 61 Patienten in die Studie eingeschlossen, nachdem sie folgende Kriterien erfüllten:

- Diagnose eines malignen Pleuraergusses
- Alter über 18 Jahre
- Kooperationsbereitschaft des Patienten
- Schriftliches oder mündliches Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie gemäß § 40/41 AMG

Nicht aufgenommen wurden Patienten mit:

- einer Lebenserwartung unter 3 Monaten
- Karnowsky-Index kleiner 50
- gekammerten Ergüssen
- systemischer Chemotherapie in den letzten 4 Wochen oder geplant in den nächsten 4 Wochen
- großem Mediastinaltumor
- Atelektasen bei Bronchusstenose
- ausgeprägter Verschwartung der Lunge, so daß eine Entfaltung unmöglich erscheint (= gefesselte Lunge)
- Herzinsuffizienz NYha 3 und 4

Das Krankheitsstadium der Patienten wurde nach den Richtlinien des TNM-Systems, dem Stage Grouping und der Definition von „limited“ und „extensive disease“ soweit möglich eingeteilt.

2.2.2 Studienablauf

Bei der ersten Visite eines potentiellen Patienten ist folgende Vorgehensweise erfolgt:

- Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung
- EKG
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Thorax-Sonographie
- Bestimmung von Blutbild, Gerinnungsparametern, Nieren- und Leberwerten
- Dokumentation der Diagnose mit Diagnosesicherung
- Symptomscore (Atemnot, Schmerzen beim Atmen) aufgenommen
- Ausgangswerte der Lebensqualität ermittelt
- Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien
- Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Gemäß § 40/41 AMG wurden die Patienten vor Beginn der Therapie über Inhalt und Nebenwirkungen der Therapie in angemessener und verständlicher Weise aufgeklärt. Dabei wurde speziell auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung eingegangen und über den Stand der Wissenschaft und andere Behandlungsmöglichkeiten informiert. Der Patient wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß er sich ohne jegliche Nachteile gegen eine Studienteilnahme entscheiden kann und er seine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Die schriftliche Einwilligung des Patienten war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Für die Einverständniserklärung wurde ein Standard erstellt (siehe Anhang Abbildung A).

2.2.3 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität erhielten die Patienten mindestens einen Tag vor und einen Tag nach der Thorakoskopie einen Fragebogen. Der von uns benutzte „Smiliebogen“ ermöglichte durch eine einfache Ankreuztechnik (Skala von 4 über 0 bis -4) den Patienten eine einfache Handhabung (siehe Anhang Abbildung B).

2.2.4 Visite 2

Bei der zweiten Visite wurde die Thorakoskopie mit Schlauchdrainage und zusätzlich mit oder ohne Talkum durchgeführt. Hierbei empfahl sich das folgende Schema:

- Thorakoskopie mit Anlage der Schlauchdrainage mit oder ohne Talkuminsufflation
- Röntgenkontrolle des Thorax zur Sicherung der richtigen Schlauchdrainagelage
- Laborkontrollen, z.B. Entzündungsparameter
- spezielle Untersuchungen, z.B bei Fieber
- Dokumentation der Lebensqualität
- Dokumentation von Schmerzen, Fieber, Infektionen oder Gewichtsverlust
- Dokumentation von möglichen Nebenwirkungen
- Dokumentation des Life-event Fragebogens

2.2.5 Beurteilungskriterien

Die Beurteilung des Verlaufs und der Therapie erfolgte grundsätzlich nach 4, 8 und 12 Wochen sowie 6 und 8 Monaten nach Abschluß der Therapie. Bei fehlendem Ansprechen ist eine vorzeitige Beurteilung erforderlich.

Zur Dokumentation des Verlaufes wurden regelmäßige Nachuntersuchungen durchgeführt. Dabei konnte es sich um eine Vorstellung des Patienten in unserer Ambulanz handeln oder um eine Untersuchung beim Hausarzt des Patienten. In letzterem Fall wurden die Hausärzte mit einem speziellen Fragebogen angeschrieben (siehe Anhang Abbildung D).

Pleuraerguß:

Die Beurteilungskriterien sind die abgelassene Flüssigkeitsmenge und die Punktionspflichtigkeit des nachgelaufenen Ergusses innerhalb von 4 Wochen. Als Kontrolle ist das Thoraxröntgen in zwei Ebenen obligat. Im Verlauf erfolgten weitere Beurteilungen nach 8 und 12 Wochen, sowie nach 6 und 8 Monaten.

1. **Komplettes Ansprechen (CR)**: d.h. kein Nachlaufen des vollständig abgesaugten Ergusses oder keine Zunahme des nach Pleuradrainage verbliebenen Restergusses.
2. **Teilweises Ansprechen (PR)**: d.h. ein Nachlaufen des vollständig abgesaugten Ergusses oder eine Zunahme des nach Pleuradrainage verbliebenen Restergusses, der aber nicht punktionsbedürftig ist ($\leq 50\%$).
3. **Kein Ansprechen (NR)**: d.h. ein punktionsbedürftiges Nachlaufen des vollständig abgesaugten Ergusses ($> 50\%$) oder eine punktionspflichtige Zunahme des Restergusses.

Rezidiv

Bei Auftreten eines punktionsbedürftigen Rezidivergusses scheidet der Patient aus der Studie aus und wird alternativ behandelt, z.B. mit einer Tetrazyklin-Pleurodese.

2.2.6 Abbruchkriterien

Zum Abbruch der Teilnahme an der Studie können zum einen unerwünschte Ereignisse oder speziell definierte Abbruchkriterien führen, die nachfolgend näher erläutert werden.

Unerwünschte Ereignisse:

Als schwerwiegend gelten unerwünschte Ereignisse, wenn sie:

- lebensbedrohlich sind
- die Einweisung ins Krankenhaus erfordern oder die stationäre Verweildauer verlängern
- bleibende Schäden verursachen
- intensive therapeutische Maßnahmen erfordern

Alle unerwünschten Ereignisse (UE) werden grundsätzlich auf den WHO-Toxizitätsbögen sowie speziellen UE-Meldebögen dokumentiert.

Während der Behandlung erstmals aufgetretene schwerwiegende UE und Todesfälle sind innerhalb von 24 Stunden dem Leiter der klinischen Prüfung zu melden und die ausgefüllten Meldebögen müssen umgehend abgegeben werden. Auch Todesfälle, die nicht als mögliche Arzneimittelnebenwirkung angesehen werden können, sind als Anlage zum Dokumentationsbogen, in einer ausführlichen Epikrise zu würdigen. Es soll grundsätzlich immer versucht werden eine Obduktion zu erreichen, der Obduktionsbefund ist als Dokument beizufügen.

Vor Studienbeginn wurden mögliche Kriterien definiert, die zum Ausschluß des Patienten aus der Studie führen sollten, für den Fall, daß

erhebliche Nebenwirkungen auftraten oder der Patient nicht mehr in das definierte Studienprotokoll paßte.

Allgemeine Abbruchkriterien:

- wenn die komplette Drainage des Ergusses nicht möglich ist
- unvorhersehbare schwere Toxizität
- bekanntwerden einer nachweislich wirksameren Therapieform
- statistischer Nachweis der Überlegenheit eines Therapiearmes hinsichtlich Remissionsdauer und Remissionsrate

Individuelle Abbruchkriterien in Form von Nebenwirkungen der Therapie:

- Fieber WHO Grad 3
- Schmerzen WHO Grad 4
- allergische Nebenwirkungen ab WHO Grad 2
- Infektionen, wie Pleuraempyem oder Sepsis
- alle sonstigen unvorhersehbaren Nebenwirkungen

2.3 Therapiebeschreibung

Nachfolgend werden die Drainageanlage und Drainageliegedauer erläutert.

2.3.1 Anlage der Drainage (Thorakoskopie)

In Lokalanästhesie erfolgt die Anlage eines Pneumothorax im 6 oder 7 ICR in der mittleren Axillarlinie unter Durchleuchtung. Nach Ablassen des Pleuraergusses wird der Pleuraraum inspiziert. Dabei kann an auffälligen Stellen eine Entnahme von Pleurabiopsien erfolgen, die zusammen mit dem Pleuraerguß zytologisch untersucht werden[41]. Über das Thorakoskop wird nach möglichst vollständiger Entleerung des Pleuraraumes bei Patienten der Gruppe Arm A 3g Talkum versprüht [46]. Abschließend wird eine Schlauchdrainage mit mindestens 20 Charrier (in der Regel 24 Charrier) angelegt.

Bei Patienten der Gruppe B erfolgt die Anlage der Drainage bis auf die Talkuminsufflation nach dem gleichen Schema.

2.3.2 Entfernung der Drainage

Nach der Installation von Talkum wird der Pleurakatheter für einige Stunden abgeklemmt. In diesem Zeitraum sollte der Patient möglichst viele verschiedene Lagerungspositionen einnehmen, damit sich das Talkum im Pleuraspalt gut verteilen kann. Anschließend wird der Pleurakatheter an ein Drainagesystem angeschlossen.

Entleeren sich nach mindestens 3 tägiger Drainagedauer weniger als 200ml pro Tag wird die Drainage entfernt.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Randomisierung

Die Patienten wurden zentral bei der Aufnahme mittels eines Umschlagverfahren den beiden Behandlungsarmen A = Talkum und B = alleinige Schlauchdrainage zugeteilt.

2.4.2 Fallzahlschätzung

Die Fallzahl von 30 behandelten Patienten und 30 Kontrollen ergibt sich aus einer Analyse der Remissionsdauer. Nimmt man für diese einen Unterschied von 4 Wochen an, so kann ein Effekt der Talkumbehandlung von 4 Wochen Verlängerung der Remissionsdauer bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% und einer Gruppengröße von $n = 26$ mit einer Reststärke (power) von 90 % detektiert werden. Somit enthält die Gruppengröße von $n = 30$ noch eine statistische Reserve.

2.4.3 Dokumentation

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes wurden erfüllt. Patientenunterlagen und Einverständniserklärungen werden beim Prüfarzt 15 Jahre aufbewahrt. Eine Zuordnung der Studienpatienten zu den entsprechenden Krankenunterlagen ist gewährleistet worden.

Dokumentiert und Ausgewertet wurde mit dem Programm IDV Report 6.0 der Firma DV München. Diese Arbeit wurde mit Microsoft Word 97 geschrieben.

Die Remissionsdauer wurde mit dem Chi²-Test ermittelt, der Vergleich der Remissionsdauer und des Überlebens mit dem Logranktest erstellt, ansonsten wurde die Signifikanz mit dem Vierfeldertest errechnet [7].

2.5 Rechtliche und ethische Richtlinien

Deklaration von Helsinki

Die Prüfung erfolgte nach den Bestimmungen der revidierten Deklaration von Helsinki (Hongkong 1989) Anlage 4 und nach § 40/41 des AMG der Bundesrepublik Deutschland.

Den entsprechenden Landesbehörden wurde die Durchführung der klinischen Prüfung sowie die Namen und Adressen der teilnehmenden Prüfarzte durch den Leiter der klinischen Prüfung gemeldet.

Vor dem Beginn der Studie wurde von der Ethikkommission ein Votum eingeholt.

Die Studienpräparate sind vom BGA zugelassen.

2.6 Patientencharakteristika

In dem Zeitraum vom 25.04.1996 bis zum 21.12.1998 wurden 61 Patienten mit den Primär Diagnosen Bronchialcarcinom, Mammacarcinom, Pleuramesotheliom oder extrathorakale Tumoren mit malignem Pleuraerguß in die Studie aufgenommen. Sie wurden unabhängig von ihrer Grunderkrankung randomisiert und in zwei Therapiegruppen eingeteilt.

Der maligne Pleuraerguß mußte durch Nachweis von Tumorzellen cytologisch und/oder histologisch aus dem Erguß oder in der Pleurabiopsie nachgewiesen worden sein.

Über den Zeitraum von zwei Jahren ergab sich ein gemischtes Patientengut, über ein Drittel der Patienten hatten ein Bronchialcarcinom. Dabei fiel auf, daß der Anteil von Adenocarcinomen besonders hoch war mit 46 %. Gut 30 % der Patienten litt an einem Pleuramesotheliom, eine Krebserkrankung die für ihr schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie bekannt ist. Die dritte große Gruppe von Patienten mit 13 % litt unter einem meist schon lange bekanntem und ausbehandelten Mammacarcinom. Die übrigen Primärtumore waren unterschiedlicher Herkunft, ein Ovarialcarcinom, ein Nierenzellcarcinom, ein Leiomyosarkom, ein Carcinom des Müller-Ganges, ein Colonicarcinom und zwei Primärtumore unklaren Ursprunges.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt über die genaue Zusammensetzung des Patientenkollektivs und ihrer Aufteilung in Arm A = Talkumpleurodese und Arm B = Schlauchdrainage näheren Aufschluß:

Tabelle 2 Primär Diagnosen

Primärtumor	Gesamt n = 61	Talkum n = 33	Drainage n = 28
Bronchialcarcinom	28	20	8
--Kleinzelliges Bronchialc.	2	2	-
--Adenocarcinom	19	13	6
--Plattenepithelcarcinom	4	3	1
--Sonstiges	3	2	1
Pleuramesotheliom	18	8	10
Mammacarcinom	8	1	7
Ovarialcarcinom	1	1	-
Nierenzellcarcinom	1	1	-
Leiomyosarkom	1	-	1
Carcinom des Müller-Ganges	1	-	1
Colonicarcinom	1	-	1
unklarer Primärtumor	2	2	-

2.6.1 Nebenerkrankungen

Zu der Primär diagnose wurden zahlreiche Nebenerkrankungen erfasst.

Dabei handelt es sich vor allem um Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, arteriellen Hypertonus, KHK, Asthma bronchiale, Hypercholesterinämien und Diabetis mellitus. Einzeln traten in der Vorgeschichte auch ein Lymphom, ein Myom, ein Parotiscarcinom, und ein akuter Insult auf.

Folgende Tabelle fasst die Alterstruktur, die Geschlechtsverteilung und den Karnofskycode unserer Patienten zusammen.

Tabelle 3 Patientencharakteristika

	Talkum (n=33)	Drainage (n=28)
Alter > 60 Jahre	25 (76%)	21 (75%)
Alter < 60 Jahre	8 (24%)	7 (25%)
Median	66	67
Range	42-82	48-79
Frauen	14 (42%)	16 (57%)
Männer	19 (56%)	12 (43%)
Karnofsky > 80	25 (76%)	23 (82%)
Karnofsky < 80	8 (24%)	5 (18%)
Median	90	90
Range	60-90	60-90

TNM-Klassifikation

Soweit vorhanden wurde die TNM-Klassifikation aufgelistet. Die Zusammensetzung ist sehr unterschiedlich von ehemals T1NoMo bis zu T4N3M1. Da es sich um verschiedene Tumorerkrankungen handelt, ist kein Vergleich möglich.

Stage

Dem Staging der Bronchialcarcinome liegt die WHO Histological Classification of Carcinoma zugrunde auf der Basis der TNM-Klassifikation. Der Mittelwert in der Gesamtpatientengruppe, sowohl in der Talkumgruppe als auch in der Drainagegruppe ist Stage 4.

Limited Disease/ Extensive Disease

Es erfolgte eine Zuteilung der Patienten mit Bronchialcarcinomen laut Anamnesebogen in Limited Disease und Extensive Disease nach UICC-Liste (Union internationale contre le cancer). Der Anteil der Talkumpatienten mit Extensive Disease ist größer als der vom Pleurodesearm.

2.6.2 Metastasen

Falls die Patienten zu Beginn dieser Studie bereits Metastasen hatten, wurden diese aufgelistet. Besonders waren dabei Metastasen in der Pleura (12 Patienten), in den Knochen (5 Patienten) und in der Leber (4 Patienten) vertreten. Die Verteilung bei den Metastasen in die Pleura ist mit 6 Patienten in beiden Armen gleich, wohingegen 3 der 4 Patienten mit Lebermetastasen aus dem Talkumarm kommen. Demgegenüber sind 4 der 5 Patienten mit Knochenmetastasen aus der Drainagegruppe, sowie 2 Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa. Im Talkumarm fanden sich bei 2 Patienten bereits beidseitig Lungenmetastasen.

Tabelle 4 Metastasenorte

	Talkum	Drainage
Lymphangiosis	-	2
Leber	3	1
Knochen	1	4
Pleura	6	6
bds. Lungenmetastasen	2	-

21 Patienten hatten zum Studienbeginn Metastasen, davon 10 Patienten bereits zwei und mehr Metastasen.

2.6.3 Vorbehandlung

Ein Teil des Patienten wurde bereits per Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung vorbehandelt. Das bezieht sich nicht auf den malignen Pleuraerguß, lediglich auf die maligne Grunderkrankung. Es wurde darauf geachtet, daß die Vorbehandlung vier Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen war. Der Anteil beträgt im Drainagearm 11 vorbehandelte Patienten, im Talkumarm 10 Patienten.

2.6.4 Nachbehandlung

Ebenso wie ein Teil der Patienten aufgrund ihres Grundleidens vorbehandelt wurden, unterzog sich auch ein Teil der Patienten im weiteren Verlauf einer Nachbehandlung. Überwiegend handelte es sich dabei um eine Chemotherapie, vereinzelt aber auch um eine Operation oder Bestrahlung. In beiden Armen wurden jeweils Patienten nachbehandelt.

Tabelle 5 Vorbehandlung/ Nachbehandlung

	Talkum (n=33)	Drainage ² (n=28)
Vorbehandlung	10 (29%)	11 (41%)
-Chemotherapie	6	7
-Operation	3	8
-Bestrahlung	4	3
keine Vorbehandlung	24 (70%)	16 (59%)
Nachbehandlung	4 (12%)	5 (19%)
-Chemotherapie	3	3
-Operation	1	1
-Bestrahlung	1	1
keine Nachbehandlung	29 (88%)	22 (81%)

² Von einem Patienten aus der Drainagegruppe wurden keine Angaben erfaßt.

3 Ergebnisse

In die Studie wurden 61 Patienten in dem Zeitraum vom 25.04.1996 bis zum 21.12.1998 eingeschlossen.

Stichtag der Auswertung war der 24.02.1999.

Bis auf einen Patienten wurden Verläufe (Follow-ups) der Patienten bis zum Stichtag der Auswertung geführt. Der weitere Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum November 1999.

3.1 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit nach Behandlung wurde in Wochen geführt.

Die längste Überlebenszeit beträgt 23,25 Monate von einem Patienten aus dem Talkumarm. Die kürzeste Überlebenszeit ebenfalls eines Talkumpatienten betrug eine Woche, er verstarb durch Suizid.

Tabelle 6 Überlebensmonate

	Überlebensmonate
Talkum	5.0
Drainage	6.125

Nachfolgend ist die Überlebenszeit der beiden Arme in einer Kurve dargestellt. Gemessen daran, daß in der Talkumgruppe 5 Patienten mehr waren, fällt der etwas frühere Abfall auf. Doch handelt es sich dabei um keinen großen Unterschied, der sich im Chi²-Test, als nicht signifikant herausstellte.

Bei der Geschlechterverteilung mit 14 Frauen und 20 Männern im Talkumarm gegenüber 16 Frauen und 11 Männern im Drainagearm fällt ein Ungleichgewicht auf. Nach 19 Wochen lebten noch die Hälfte der Frauen, wohingegen die Hälfte der Männer erst nach 24 Wochen verstorben sind. Im Chi²-Test wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

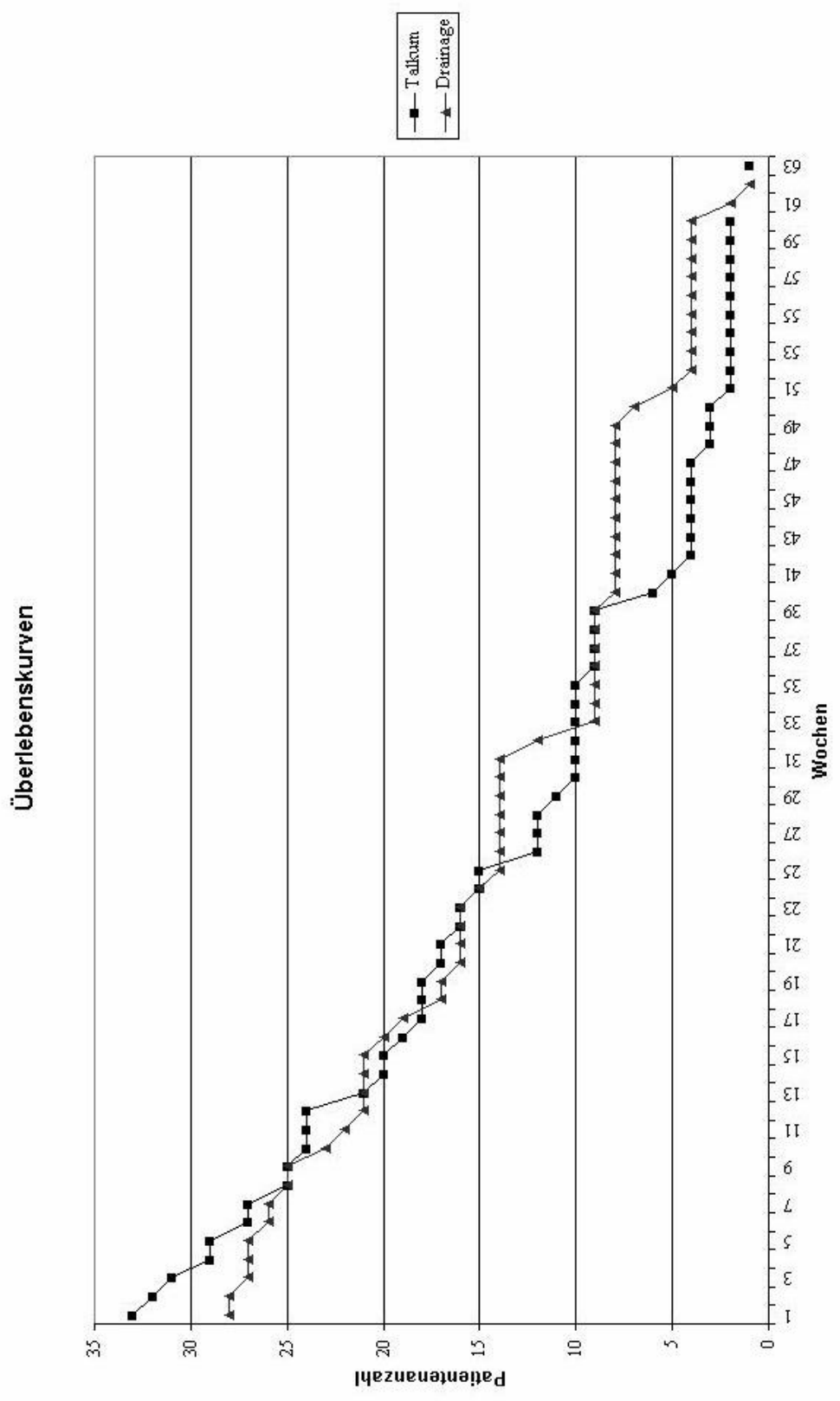


Abbildung 1 Überlebenszeitkurve

Auf den beiden nächsten Seiten abgebildet sind die Überlebenskurven nach Tumorerkrankung, zuerst bei Talkumbehandlung und nachfolgend bei alleiniger Drainagebehandlung.

Bei der Talkumbehandlung fällt deutlich der steile Abfall der Bronchialcarcinome auf, wohingegen vor allem die Patienten mit einem Mesotheliom deutlich länger überleben.

In der Drainagegruppe sind die Mesotheliompatienten mit 10 deutlich mehr vertreten, aber im Verlauf versterben sie eher als im Talkumarm. Insgesamt haben die Mesotheliompatienten in beiden Armen die längsten Überlebenszeiten.

Die Bronchialcarcinompatienten in der Drainagegruppe sind nur mit 8 gegenüber 20 in der Talkumgruppe vertreten, hier ist kein so steiler Abfall zu verzeichnen. Die Überlebenszeit der beiden letzten Patienten im Drainagearm ist fast doppelt solange wie derer mit Talkumbehandlung.

Bei den unter „andere Carcinomen“ zusammengefaßten Kurven fällt ein kontinuierlicher Abfall und kurzes Überleben von 40 Wochen auf.

Die Mammacarcinompatienten in der Drainagegruppe haben eine mittlere Überlebenszeit von etwa 16 Wochen gegenüber den Bronchialcarcinomen mit 10 Wochen. Dabei ist die letzte Patientin mit Mammatumor deutlich früher - nach 40 Wochen- verstorben als der letzte Bronchialcarcinompatient. Die eine Mammatumorpatientin aus der Talkumgruppe überlebte nur 4 Wochen.

Diese Ergebnisse sind sowohl im Petro-Logrank als auch im Gehan-Wilcoxon-Test für Talkum und Drainage signifikant.

Überlebenszeit nach Tumorerkrankung bei Talkumbehandlung

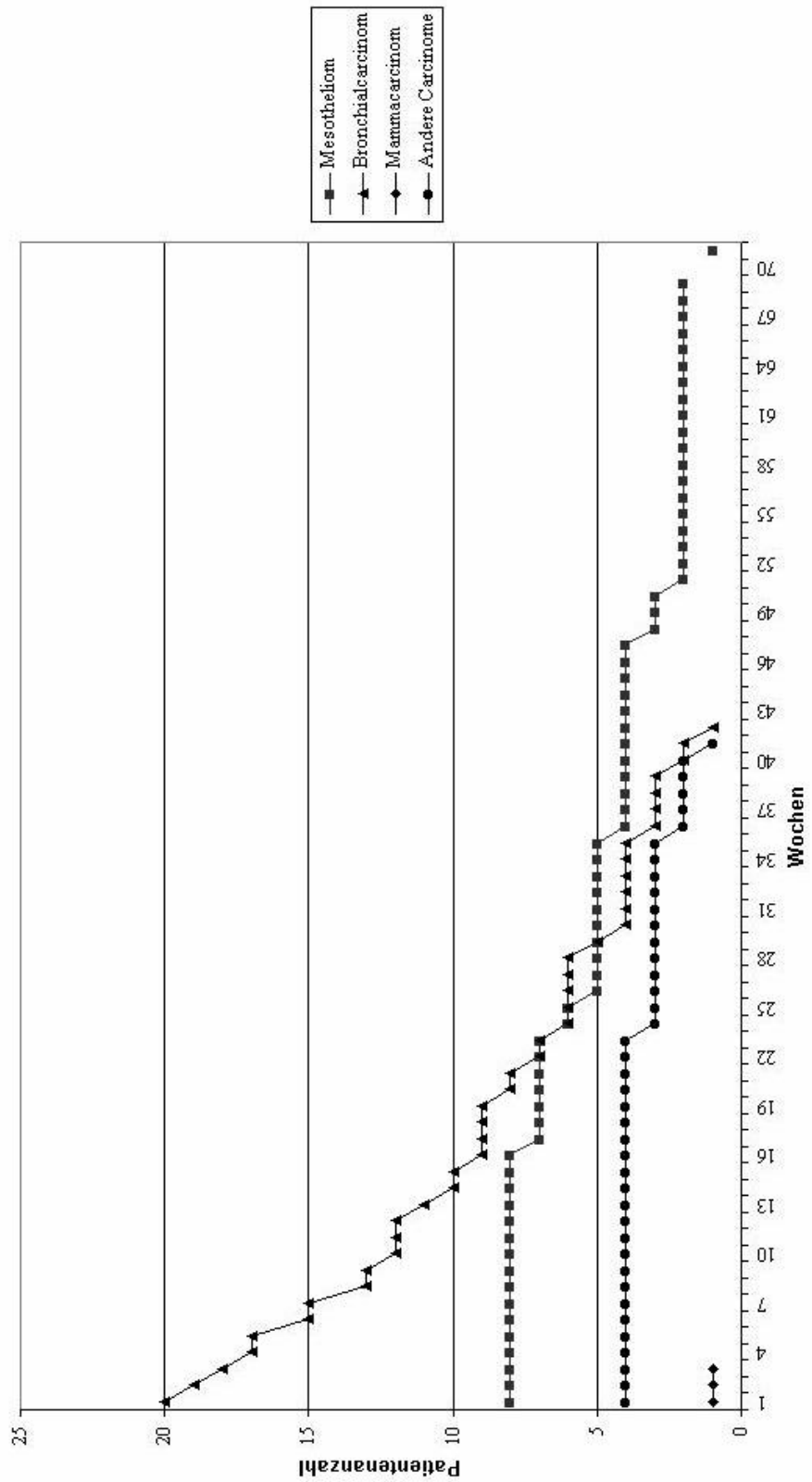


Abbildung 2 Überlebenszeit nach Tumortyp bei Talkumbehandlung

Überlebenszeit nach Histologie bei Drainagebehandlung

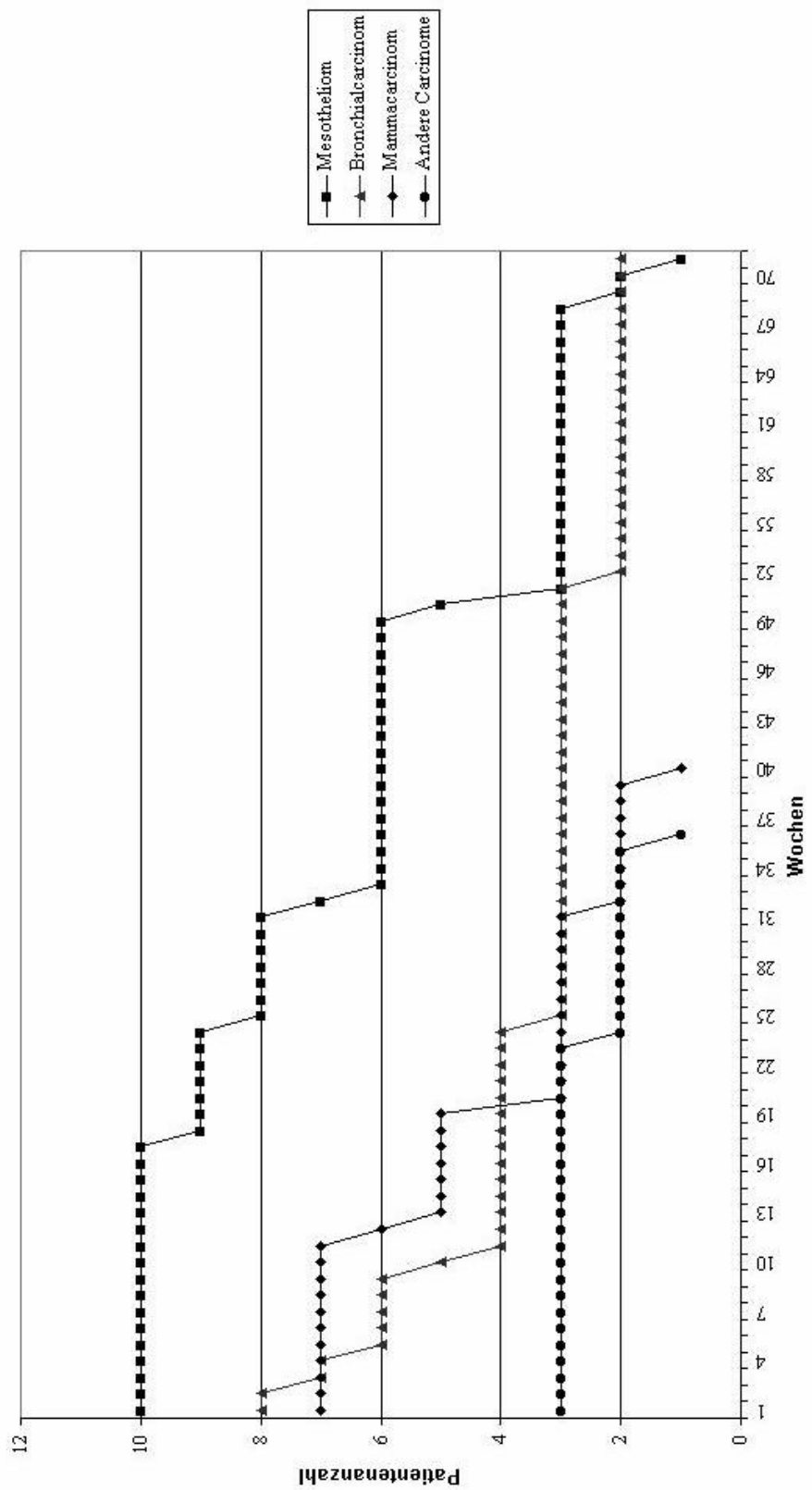


Abbildung 3 Überlebenszeit nach Tumortyp bei Drainagebehandlung

Abgebildet auf den nachfolgenden Seiten sind die unterschiedlichen Überlebenszeiten unterteilt in Rezidiv und kein Rezidiv, sortiert nach der Tumorerkrankung.

Auffällig ist der große Anteil von 19 Bronchialcarcinomen mit Rezidiv, deren Kurve steil abfällt, aber deren letzten 3 Patienten 9 Wochen länger als die ohne Rezidiverguß überleben. Nach 12 Wochen lebt noch die Hälfte der Bronchialcarcinompatienten mit Rezidiven, in der Gruppe ohne Rezidiv beträgt das mittlere Überleben 8 Wochen. Die Bronchialcarcinompatientenkurve ohne Rezidiv als auch mit Rezidiverguß fällt in etwa gleich ab. Es erleiden mit 9 Patienten auffällig weniger ein Rezidiv.

11 Patienten mit Mesotheliom hatten kein Rezidiv, 36 Wochen beträgt das mittlere Überleben. Bei den 7 Mesotheliompatienten mit Rezidiverguß beträgt das mittlere Überleben 48 Wochen.

Bei den unter anderen Carcinomen zusammengefaßten Patienten finden wir ob mit oder ohne Ergußrezidiv ein kurzes Überleben mit maximal 40 Wochen.

Bei den beiden Mammacarcinomen ohne Rezidiv fällt auf, daß beide Patientinnen früh nach 16 Wochen verstorben sind. Die 2 am längsten überlebenden Patientinnen mit Mammatumor mit Rezidiv überlebten mehr als doppelt solange mit 40 Wochen, ihre Kurve verläuft eher langsam abfallend.

Unsere Ergebnisse sind für χ^2 sowohl im Peto-Logrank-Test als auch im Gehan-Wilcoxon-Test für beide Arme signifikant.

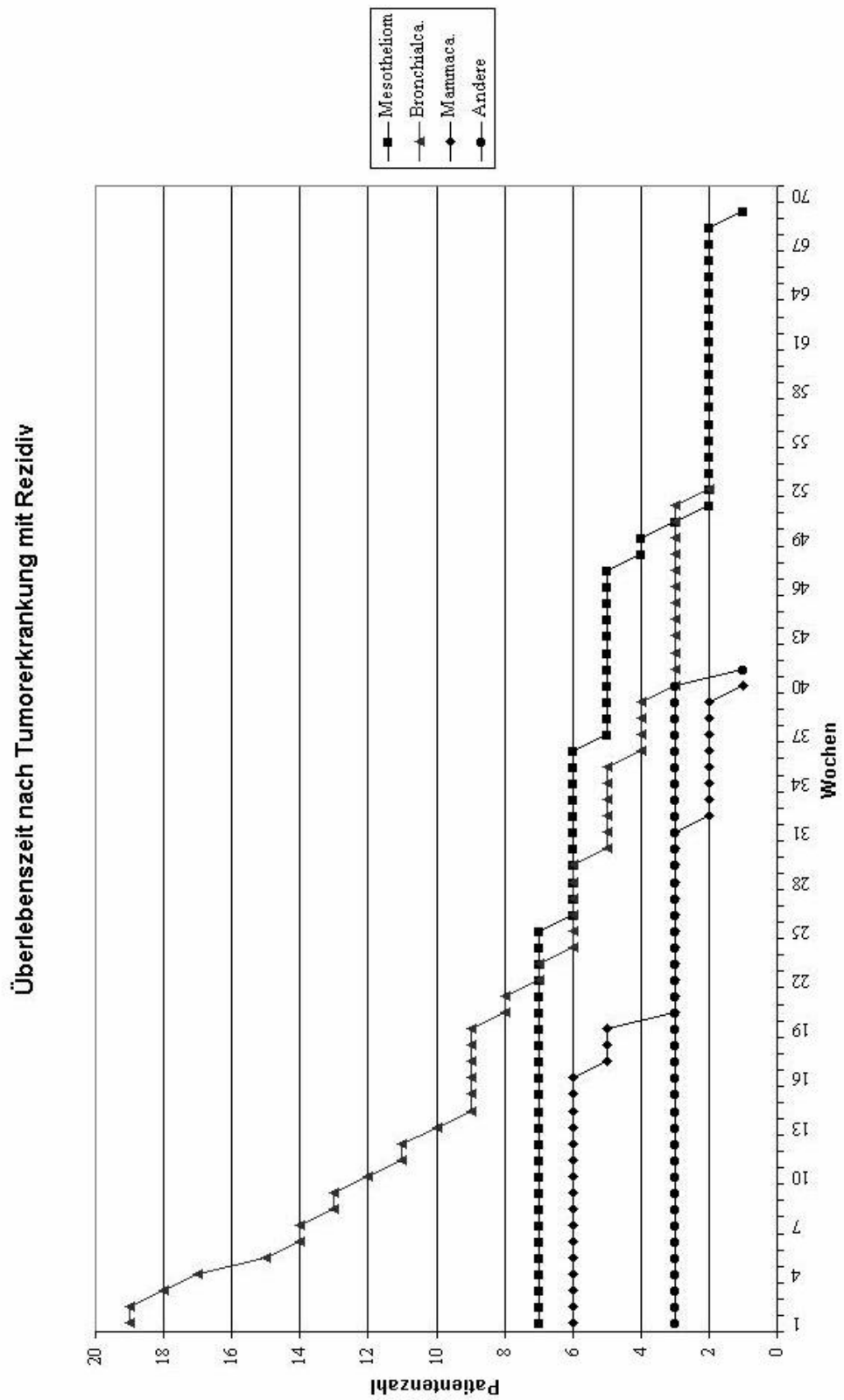


Abbildung 4 Überlebenszeit nach Tumortyp mit Rezidiv

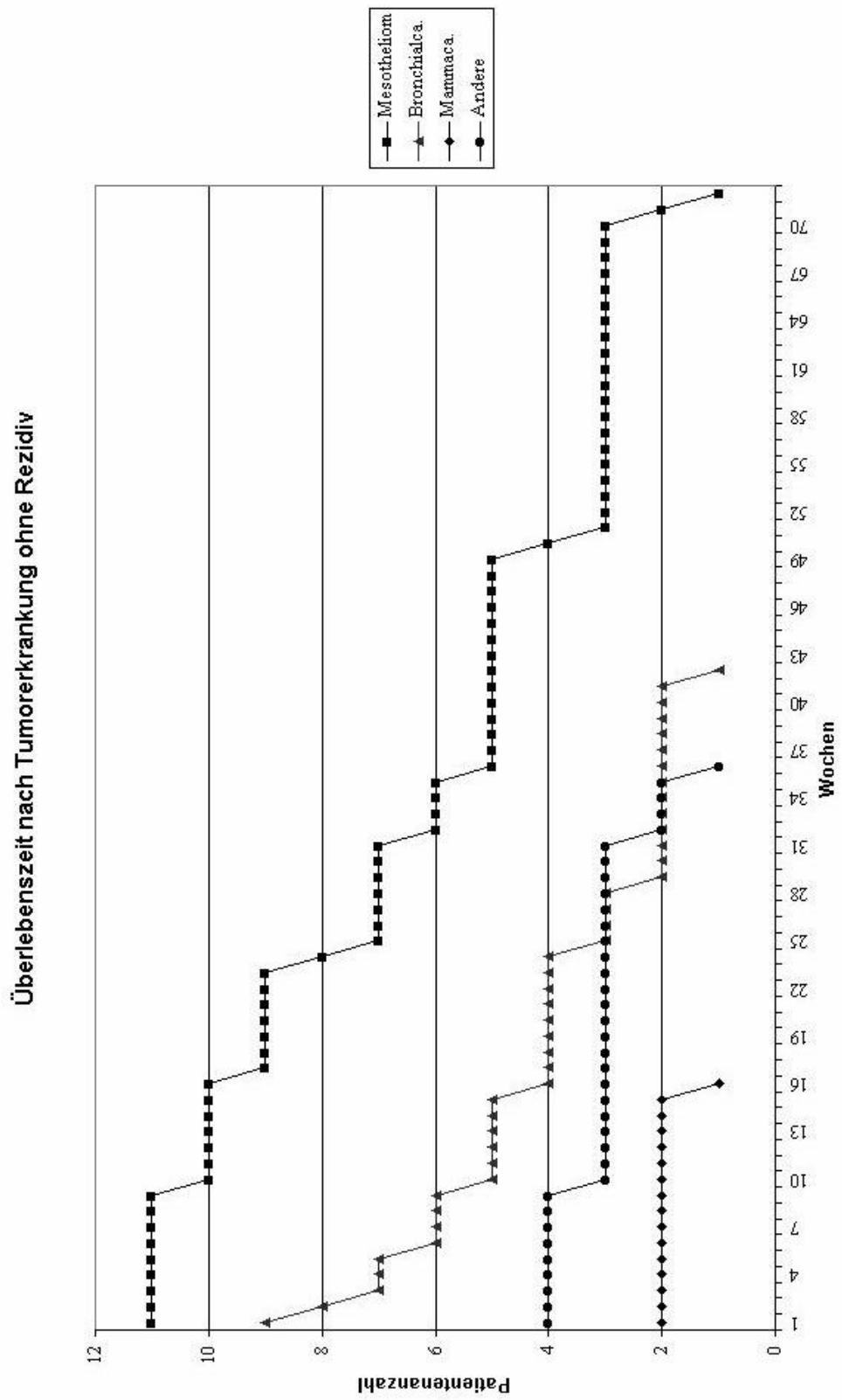


Abbildung 5 Überlebenszeit nach Tumortyp ohne Rezidiv

3.1.1 Tod

Zum Stichtag der Auswertung sind 51 Patienten verstorben. 9 Patienten lebten noch, davon 5 Talkum- und 4 Drainagepatienten. Ein Patient aus der Talkumgruppe war nach einem Follow-up unauffindbar.

Tabelle 7 Tod bei Stichtag

Arm	Verstorben	Lebend
Talkum	27 (82%)	6 (18%)
Drainage	24 (86%)	4 (14%)

Disease-Related-Death (DRD)

Von den verstorbenen 51 Patienten sind 47 am Tumorprogreß verstorben. Von den übrigen 4 sind 2 durch Selbstmord, eine Patientin an einem Ileus und ein Patient an einer Sepsis nach Chemotherapie verstorben.

Bei den Todesursachen handelt es sich bedingt durch den Tumorprogreß der Grunderkrankung um eine Gesamtdekomensation der Patienten, die zu einem Herz-Kreislaufversagen führte.

3.2 Remission

Die Auswertung der Remission erfolgte gemäß den im Studienprotokoll erstellten Remissionsbeurteilungen in „Komplettes Ansprechen (CR)“, „Teilweises Ansprechen (PR)“ und „Kein Ansprechen (NC)“. Bei 5 Talkumpatienten sprach die Therapie nicht an. Bei 24 % der Talkumpatienten gelang ein teilweises Ansprechen, bei 61 % ein komplettes Ansprechen. Demgegenüber hatten 36 % der Drainagepatienten ein teilweises und 64 % sogar ein komplettes Ansprechen, d.h. alle Drainagepatienten sprachen auf die alleinige Schlauchdrainage als Therapie an.

Tabelle 8 Remission

Remission	Talkumpatienten	Drainagepatienten
NC	5 (15%)	0
PR	8 (24%)	10 (36%)
CR	20 (61%)	18 (64%)

Diese Ergebnisse haben sich im Vierfeldertest als signifikant erwiesen.

Acht Patienten der Studie sind innerhalb der ersten vier Wochen verstorben, da von allen ein Follow-up vorliegt und kein Ausschlußkriterium vorliegt, wurden sie gemäß der Fallzahlbestimmung der Statistik ausgewertet. Von der Verteilung sind davon sechs Patienten aus dem Talkumarm und zwei aus dem Pleurodesearm.

Um Unterschiede aufzuspüren, wurde die Remission zusätzlich ohne diese acht Patienten ausgerechnet, wobei sie sich im Vergleich nicht signifikant von der oben erwähnten Remission aller Patienten unterscheidet.

3.2.1 Remissionsdauer

Die Remissionsdauer wurde in Monaten aufgelistet. Dabei unterscheiden sich die beiden Arme nicht signifikant. Die Drainagepatienten hatten im Mittel über die Dauer von 4 Monaten eine Remission. Bei den Talkumpatienten betrug die Remission 3,75 Monate. Zur Kontrolle ohne die Early-Death-Patienten (E.D.) berechnet ergab sich für beide Arme eine Remissionsdauer von 4 Monaten.

Die kürzeste Remissiondauer betrug eine Woche bei einem Talkumpatienten, die längste Remissionsdauer wurde am Stichtag mit 20 Monaten ebenfalls von einem Talkumpatienten dokumentiert.

Tabelle 9 Remissionsdauer

	mittlere Remissionsdauer in Monaten
Talkum	3.75
Drainage	4.0

3.2.2 Rezidiv

Als Rezidiv gewertet wurde ein erneut punktionsbedürftiger Erguß.

18 Patienten nach Talkumbehandlung und 17 Patienten nach der alleinigen Schlauchdrainage erlitten im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Die Unterschiede ob ein Rezidiv oder kein Rezidiv zwischen den einzelnen Tumorerkrankungen auftrat, sind im Chi²-Test signifikant.

(Überlebenskurven erstellt nach Rezidiv oder kein Rezidiv und nach Tumorerkrankung siehe Seite 30 und 31.)

3.2.3 Tumorprogreß

Mit Tumorprogreß ist ein Voranschreiten der zugrundeliegenden Tumorerkrankung gemeint. Mit 94% in der Talkumgruppe ein deutlicher Unterschied zur Drainagegruppe mit 75%, was sicherlich auch durch die nicht gleiche Verteilung der Grunderkrankungen mitbedingt ist.

Da im Talkumarm erheblich mehr Patienten mit Bronchialcarcinomen mit schlechterer Prognose eingeschlossen sind, im Drainagearm mehr Mammacarcinome, erklärt sich der unterschiedliche Progreß zum Teil schon dadurch. Auffällig ist, daß die Rezidivergüsse nicht synchron mit dem Progreß einhergehen, da der Anteil der Rezidive im Drainagearm größer ist.

Tabelle 10 Response, Rezidiv und Tumorprogreß

	Talkum n = 33	Drainage n = 28
Response		
Ja	29 (88%)	28 (100%)
Nein	4 (12%)	0
Rezidiv		
Ja	18 (55%)	17 (61%)
Nein	15 (45%)	11 (39%)
Tumorprogreß		
Ja	31 (94%)	21 (75%)
Nein	2 (6%)	7 (25%)

3.2.4 Drainagedauer

Die Dauer der Schlauchdrainage reichte von 1 bis 20 Tagen, im Median in beiden Armen annähernd gleich bei 5 Tagen im Talkumarm und 5,5 Tagen im Drainagearm.

Tabelle 11 Drainagedauer

	Drainagedauer in Tagen (Median)
Talkum	5
Drainage	5,5

3.2.5 Gesamtergußmenge

Die Gesamtergußmenge beinhaltet den Erguß von dem Tag der Anlage der Drainage bis zu ihrer Entfernung. Die einzelnen Werte waren sehr unterschiedlich von 30 ml bis 9610 ml.

Der gebildete Mittelwert liegt im Drainagearm mit 2870 ml höher als im Talkumarm mit 2100 ml.

Tabelle 12 Gesamtergußmenge

	Gesamtergußmenge in ml (im Mittel)
Talkum	2100
Drainage	2870

3.2.6 Ergußmenge Tag 0 bis 7

Es wurden für die einzelnen Tage der Verweildauer des Schlauches Protokolle geführt. Dabei fiel auf, daß am Tag der Installation bei den Drainagepatienten mit 2025 ml mehr als doppelt soviel Flüssigkeit drainiert wurde als in der Talkumgruppe mit 1000 ml. Bis auf Tag 3 und Tag 7 war die Ergußmenge im Drainagearm größer. Im Verlauf der Tage kam es zu immer größeren Schwankungen, da immer weniger Patienten noch einer Schlauchdrainage bedurften.

Tabelle 13 Mittlere Ergußmenge

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7
Talkum (ml)	1000	300	100	190	150	110	145	130
Drainage (ml)	2025	290	177.5	150	190	200	180	100

3.2.7 Lungenfunktion

Gemessen wurden jeweils vor und nach der Therapie die Vitalkapazität (VC) und die expiratorische Sekundenkapazität (FEV1).

Tabelle 14 Lungenfunktion

	VC vor	VC nach	FEV1 vor	FEV1 nach
Talkum (Median)	1,97	2,01	1,35	1,38
Min	0,70	2,40	0,60	1,80
Max	3,10	3,60	2,20	2,60
Drainage (Median)	2,01	1,97	1,45	1,46
Min	1,30	0,70	0,80	0,70
Max	3,30	1,90	2,80	1,40
Median gesamt	1,99	1,99	1,40	1,42

Es fällt auf, daß die Patienten in der Talkumgruppe ihre Vitalkapazität leicht verbessern, wohingegen sich die Vitalkapazität bei der Pleurodesegruppe nach der Therapie gering verschlechtert.

Bei der expiratorischen Sekundenkapazität verhielt es sich ähnlich, wenn auch nicht ganz so ausgeprägt wie bei der VC. Die Talkumpatienten verbesserten sich, wohingegen die Drainagegruppe sich eher konstant gehalten hat.

Berechnet man für die VC und die FEV1 die Standardabweichung vom Mittelwert, so gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied mehr.

3.3 Nebenwirkungen

Zur Therapiekontrolle wurde sorgfältig auf Nebenwirkungen geachtet. Besonders auf Schmerzen, Fieber, Infektionen und Übelkeit.

Tabelle 15 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Talkum (n=33)	Drainage (n=28)
Schmerzen	9 (27%)	7 (25%)
keine Schmerzen	24 (73%)	21 (75%)
Fieber	2 (6%)	2 (7%)
kein Fieber	31 (94%)	26 (93%)
Infektion	1 (3%)	2 (7%)
keine Infektion	32 (97%)	26 (93%)

Fieber nach WHO-Einteilung

Bei allen 4 Patienten, die unter der Therapie Fieber bekamen, handelte es sich um Fieber des WHO Grades 2.

3.3.1 Toxizität

Es traten keine weiteren Toxizitäten während der Therapie auf weder in der Talkum- noch in der Drainagegruppe.

3.3.2 Andere Nebenwirkungen

Über einen möglichen Gewichtsverlust unter Therapie können wir keine Aussage treffen, da keine regelmässigen Messungen erfolgt sind.

Ein Patient bekam ein Exanthem im Gesicht als mögliche Folge einer Talkumallergie.

3.4 Labor

Zur therapiebegleitenden Kontrolle wurden die Laborparameter Hämoglobin (Hb), Leukozyten und Thrombozyten überwacht.

Hämoglobin

Die Ausgangshämoglobinwerte sind im unteren Normbereich da es sich um ein Frauen- und Männer-Kollektiv handelt. Im Therapieverlauf erhielten wir im Schnitt einen minimalen Abfall, wobei es keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen den beiden Armen gab.

Als Normbereich gilt für Frauen 12,3-15,3 g/dl und für Männer 14-17,5 g/dl.

Leukozyten

Auch bei den Leukozytenwerten gab es kaum Unterschiede.

Als Normbereich unseres Labors gilt 4400-11300/mm³.

Thrombozyten

Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede³.

Als Normbereich gilt 136000-423000/mm³.

³Bei der Berechnung lagen Angaben von 58 Patienten vor, von 1 Patient aus der Talkumgruppe und 2 aus der Drainagegruppe konnten die Daten dafür nach Therapie nicht ermittelt werden.

Tabelle 16 Labor

Labor	Talkum (n=33)	Drainage (n=28)
Hb g/dl vor Therapie	13,95	14,00
Hb g/dl während Therapie	13,70	14,00
Hb g/dl nach Therapie	13,70	13,70
Leukozyten/mm ³ vor Therapie	9.000	9.250
Leukozyten/mm ³ während Therapie	9.000	9.200
Leukozyten/mm ³ nach Therapie	9.200	9.300
Thrombozyten/mm ³ vor Therapie	321.5	339.5
Thrombozyten/mm ³ während Therapie	334.5	356.0
Thrombozyten/mm ³ nach Therapie	353.0	364.0

Labor nach WHO-Einteilung

4 Patienten aus dem Talkumarm erlitten eine Anämie WHO Grad 1 sowie 1 Patient aus der Drainagegruppe. Auf den Talkumarm kamen zusätzlich noch je eine Anämie Grad 2 und 3, sowie eine Thrombozytopenie Grad 3.

Tabelle 17 Labor nach WHO-Einteilung

WHO Grad	Anämie	Leukozytopenie	Thrombozytopenie
1	5	-	-
2	1	-	-
3	1	-	1
4	-	-	-

Daten von 59 Patienten standen zur Verfügung.

3.5 Lebensqualität

Die Patienten erhielten jeweils vor und nach der Therapie einen Bogen mit einer Skala von 4 (=sehr gut) bis -4 (=sehr schlecht) Ankreuzmöglichkeiten (insgesamt 9) zu den einzelnen Fragen (siehe Anhang Abbildung B). Die Daten in den folgenden Tabellen wurden gerundet und beziehen sich immer auf 100% innerhalb eines Therapiearmes. Leider haben nicht alle Patienten die Bögen korrekt ausgefüllt oder nicht abgegeben, dadurch wurde nicht immer die volle Fallzahl erreicht.

3.5.1 Gesamtsituation (seelisch, körperlich und sozial)

Es fällt auf, daß es den Pleurodesepatienten nach Therapie subjektiv deutlich besser geht als den Talkumpatienten. Bei beiden Gruppen ist ein Aufwärtstrend zu bemerken und eine Häufung im positiven Bereich nach Therapie.

Tabelle 18 Lebensqualität

	vor Therapie %		nach Therapie %	
	Talkum	Drainage	Talkum	Drainage
4	27	13	19	8
3	19	17	31	42
2	23	33	23	17
1	4	8	8	21
0	8	25	0	12
-1	8	0	4	0
-2	4	4	4	0
-3	4	0	8	0
-4	4	0	4	0

Erhoben von 50 Patienten.

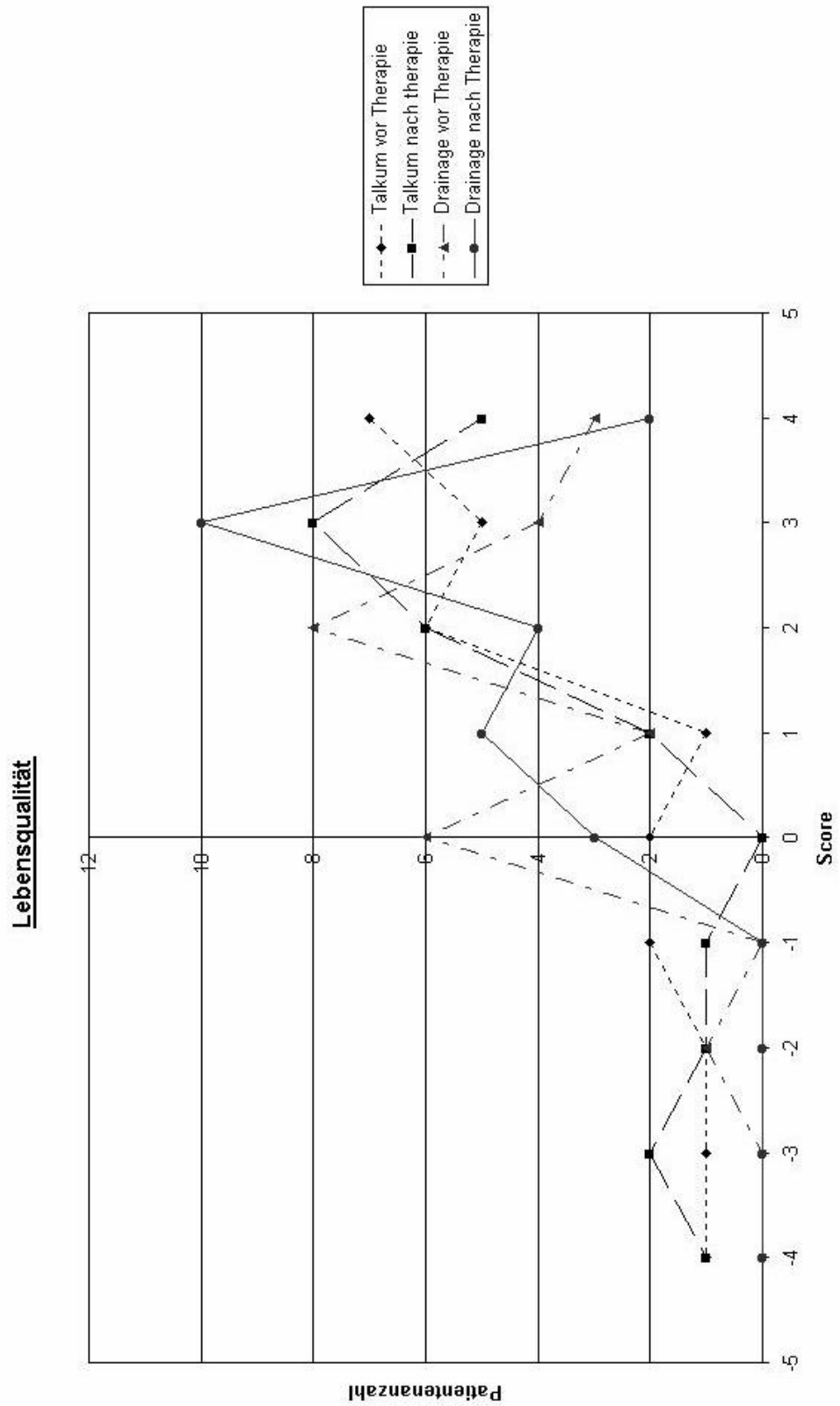


Abbildung 6 Lebensqualität

3.5.2 Seelisches Befinden

Auch hier geben die Drainagepatienten nach Therapie ein etwas besseres seelisches Befinden an, als die Talkumpatienten, deren Angaben breit gestreut sind. Die Beurteilung von vorher zu nachher ist im Drainagearm ausgeprägt positiver (siehe Anhang Abbildung E).

3.5.3 Seelische Belastbarkeit

Bei der seelischen Belastbarkeit war kein großer Unterschied zwischen den beiden Armen zu finden, wobei mehr Patienten mit Drainagebehandlung im positiven Bereich lagen. Auch wurde die seelische Belastbarkeit in der Drainagegruppe von vorher zu nachher deutlich als besser beurteilt, ein Trend, der nicht so ausgeprägt in der Talkumgruppe war (siehe Anhang Abbildung F).

3.5.4 Körperliches Befinden

Auch hier muß festgestellt werden, daß die Beurteilung des körperlichen Befindens nach der Therapie bei der Drainagegruppe mit 85% ab 0 aufwärts, gegenüber 73% in der Talkumgruppe, besser ausfällt. Innerhalb der Talkumgruppe gab es eine deutliche Verbesserung des Befindens, die in der Drainagegruppe nicht so ausgeprägt war (siehe Anhang Abbildung G).

3.5.5 Körperliche Belastbarkeit

Die Drainagepatienten beurteilten ihre körperliche Belastbarkeit mit 80% ab 0 und aufwärts besser als die Talkumgruppe mit 25% unter 0. Insgesamt ist die körperliche Belastbarkeit nach der Therapie als besser eingestuft worden (siehe Anhang Abbildung H).

3.5.6 Appetit

Bezüglich des Appetits fallen keine großen Unterschiede auf. In der Talkumgruppe sind die Angaben allerdings weiter gestreut. Generell wird der Appetit von beiden Gruppen nach der Therapie als besser angegeben (siehe Anhang Abbildung I).

3.5.7 Berufliche und häusliche Aktivität

Die Aktivität wird von den Talkumpatienten schlechter eingeschätzt, gut ein Drittel bezeichnet sie mit 0 und 27% darunter. Von den Pleurodesepatienten geben 28% den Wert 0 an und 16% unter Null. Damit hat sich in beiden Gruppen die Aktivität gegenüber der Aktivität vor Therapie verschlechtert (siehe Anhang Abbildung J).

3.5.8 Kontakt zu Freunden und Bekannten

Den Kontakt zu Freunden und Bekannten beurteilten 73% der Drainagepatienten mit den Werten 3 oder 4. Diese Beurteilung fiel bei den Talkumpatienten etwas niedriger aus. Von vor Therapie und nach Therapie ist kein wesentlicher Unterschied in den beiden Gruppen zu ersehen.

4 Diskussion

Diese Arbeit befaßt sich mit dem Vergleich zwischen einer Talkumpleurodese und einer alleinigen Schlauchdrainage bei malignen Pleuraerguß. Das seit 1935 von Bethune benutzte Talkum ist seitdem Inhalt vieler Studien gewesen, mit zum Teil recht unterschiedlichen Ergebnissen.

In dieser Studie erreichten die Patienten, die mit Talkum behandelt wurden zu 24% ein teilweises und zu 61% ein komplettes Ansprechen auf die Therapie. Das bedeutet, daß 85% der Talkumpatienten auf die Poudrage mit einem zumindest teilweisen Sistieren des Ergusses reagiert haben. Demgegenüber haben 100% der Drainagepatienten mit der alleinigen Schlauchdrainage eine partielle oder komplette Remission erreicht, 36% ein teilweises und 64% ein komplettes Ansprechen. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant. Das läßt den Schluß zu, daß die alleinige Drainage des malignen Ergusses, die dem Patienten oft sofort Erleichterung bringt, schon zur Verklebung der Pleurablätter führt. Eine weitere Gabe von Medikamenten könnte beim erstmals aufgetretenden Erguß entfallen, das bedeutet dem Patienten unnötige Schmerzen und einen eventuell verlängerten Krankenhausaufenthalt zu ersparen. Im Hinblick auf die schlechte Prognose des zu diesem Zeitpunkt sich im fortgeschrittenen Tumorstadium befindenden Patienten bedeutet das ein Gewinn an Lebensqualität. Auch die Kosten, die durch die zusätzlich zur Schlauchdrainage verabreichten Medikamente und die Thorakoskopie entstehen, könnten gesenkt werden.

Verglichen mit der Literatur stehen unsere Ergebnisse mit Talkum eher am unteren Rand, während die Schlauchdrainage besser abschneidet als in den meisten Publikationen. CHARVAT [18] und WEBB [81] berichten in ihren Übersichtsarbeiten von 100% Remissionsraten nach Talkumpleurodese und favorisieren Talkum als Mittel der ersten Wahl zur Verklebung der Pleurablätter. Bei beiden Arbeiten sind die Patientenzahlen allerdings unter der statistischen Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. 1997 erzielte JACOBI [36] mit der Talkumslurry bei malignen Pleuraergüssen und spontanen Pneumothoraxen einen 94% Erfolg. Im Vergleich mit Bleomycin,

Tetrazyclin und Talkum schneidet Letzteres bei HARTMANN [30] mit 95% Remission nach 90 Tagen mit Abstand besser ab.

WALTER [80] hatte 1996 mit der Talkumbehandlung bei 38 Patienten in 86,8% Erfolg. In dieser Studie verstarben 3 Patienten innerhalb des ersten Monats, welches sich mit der allgemein schlechten Prognose begründen läßt. Die alleinige Pleurodese war nur in 22% effektiv, ein deutlich schlechteres Ergebnis als in unserer Studie.

In einer großen retrospektiven Studie mit 360 Patienten von VIALLAT [75] wurde mit Talkum eine 90% Remission erzielt, in 82% sogar eine lebenslange Remission bei einer mittleren Überlebenszeit von 2,6 Monaten.

1979 erzielte HARLEY [29] bei 44 Patienten in 70% eine Verklebung mit Talkum, 29% der Patienten sprachen nicht auf die Therapie an.

SORENSEN [67] veröffentlichte 1984 eine Studie in der er eine 10g Talkumpleurodese mit alleiniger Schlauchdrainage verglich. Von den 21 auswertbaren Patienten gelang bei den 9 Talkumpatienten eine 100% Remission, bei der alleinigen Schlauchdrainage wurde ein Ergebnis von 60% erzielt, was unserem Ergebnis näher kommt. SORENSEN kommt zu dem Schluß, daß eine Talkumpleurodese dem Patienten die bestmögliche Behandlung bietet mit den besten Erfolgsaussichten und wenigsten künftigen Komplikationen. Dem würde ich zustimmen, wenn der Patient auf einer medikamentösen Therapie besteht, auf jeden Fall wenn es sich um ein Ergußrezidiv handelt.

Mit 25 Patienten führte AELONY [1] 1998 eine Studie durch mit 88% kompletter Remission nach Talkumbehandlung. Vier Patienten in dieser Studie verstarben innerhalb des ersten Monats bei einer mittleren Überlebenszeit von 3,4 Monaten. Einen Überblick über Therapiemöglichkeiten des malignen Pleuaergusses gibt GROSSI [26]. 90-100% Erfolgsraten für die Talkumpleurodese und 70% für die Schlauchdrainage wurden darin berichtet. LANGE [42] berichtete 1988 von einem besseren Abschneiden der einfachen Drainage ohne Talkum mit 96% Wiederherstellung der totalen Lungkapazität gegenüber 89% bei der Talkumpleurodese vor dem Hintergrund des spontanen Pneumothorax. Schon 1991 hatten GROTH und GATZEMEIER [27] bei 103 Patienten zwischen der Behandlung mit Mitoxantron und alleiniger Schlauchdrainage keinen signifikanten Unterschied

in der Ansprechrate und Dauer finden können. Beim erstmalig auftretenden Pleuraerguß ist es demnach ebenso korrekt zuerst mit der alleinigen Schlauchdrainage zu behandeln.

Die niedrige Ansprechrate der alleinigen Schlauchdrainage in einem Teil der Literatur liegt vielleicht mit daran, daß ein Teil der Patienten in Unkenntnis eines malignen Prozesses normal per Drainage entlastet wird und erst später nach Diagnose im erschwerten Verlauf erneut lediglich punktiert wird, was an sich schon einem Rezidiv entsprechen würde, also eine schlechtere Ansprechrate auf erneute alleinige Pleurodese haben.

Richtet man das Augenmerk auf die Remissionsdauer so fällt auf, daß diese im Talkumarm mit 3,75 Monaten kürzer als mit 4 Monaten in der Drainagegruppe ist. Da 8 Patienten dieser Studie im ersten Monat verstorben sind, wurden diese Unterschiede auf eine statistische Signifikanz hin untersucht, im Vierfeldertest konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Die Remission ist nicht das einzige Beurteilungskriterium dieser Studie, vielmehr ist es wichtig auch die Überlebenszeiten zu vergleichen.

Vom Gesamtkollektiv von 61 Patienten aufgeteilt in 33 Talkumpatienten und 28 Drainagepatienten fällt auf, daß die Drainagepatienten mit 6,125 Monaten gegenüber Talkumpatienten mit 5 Monaten Überlebenszeit im Schnitt einen Monat und eine Woche länger überleben. Dieses Ergebnis ist im Peto-Logrank und Gehan-Wilcoxon-Test nicht signifikant, was vielleicht an der zufälligen Patientenaufteilung liegt. Einen guten Monat die Lebenszeit zu verlängern ist sicherlich für jeden Patienten erstrebenswert, vor allem mit der infausten und ohnehin schon schlechten Prognose einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. In der Studie von CHARVAT [18] betrug das mittlere Überleben 6,8 Monate, bei AELONY [1] 3,4 Monate und bei VIALLAT [75] nur 2,6 Monate. Somit liegen wir mit unseren Ergebnissen im oberen Bereich. Zusätzlich kann man das Überleben gemessen an dem Alter der Patienten noch mit der Normalsterblichkeit in der Bevölkerung vergleichen, und findet hier keine auffällige Differenz.

Unsere Ergebnisse müssen näher erläutert werden. Zum einen gab es in unserer Studie durch die Randomisierung eine ungleiche Aufteilung der verschiedenen Krebserkrankungen auf die beiden Arme. Im Talkumarm sind 20 Patienten mit einem Bronchialcarcinom, d.h. mit einer 5-Jahres-Überlebensrate für nichtkleinzellige Bronchialcarcinome im Stadium 3 (T1-3 N2 M0) mit 10 – 20% nach PFREUNDSCHUH [54]. Im Drainagearm stehen demgegenüber nur 8 Patienten mit einem Bronchialcarcinom, aber 7 Patienten von insgesamt 8 mit einem Mammacarcinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bei Fernmetastasen von 10% [54]. Von den 18 Patienten mit einem Pleuramesotheliom gelangten 10 in den Talkumarm und 8 in den Drainagearm. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Pleuramesotheliome beträgt weniger als 5%, als mittlere Überlebenszeit wird von CANTO [15] 10,8 Monate angegeben. Die im übrigen vereinzelt auftretenden Tumorerkrankungen (Ovarialcarcinom, Nierenzellcarcinom, Leiomyosarkom, Carcinom des Müller-Ganges und Colonicarcinome) verteilen sich auf beide Arme. Ein Einzelvergleich ist hier nicht möglich, da er keine statistische Aussage hätte. Generell muß nochmals darauf hingewiesen werden, daß alle Patienten schon vor Beginn dieser Talkumstudie austherapiert waren, und eine allgemein schlechte Prognose und kurze Überlebenswahrscheinlichkeit bestand.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Rezidivfreiheit. Hier gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Talkumpatienten von denen 55% ein Rezidiv erlitten und 61% der Drainagepatienten. Das ist kein besonders großer Unterschied, vor allem wenn man bedenkt, welchen Therapiemehraufwand die Talkumpatienten erhalten haben, spricht aber letztlich doch für die bessere Verklebung der Pleura durch Talkum. Aufgeschlüsselt nach den Histologien ergeben sich einige interessante Auffälligkeiten, so ist es zum Beispiel für die Überlebensdauer der Bronchialcarcinompatienten und Mammacarcinompatienten unerheblich ob es ein Rezidiv gab oder nicht.

Betrachtet man das Patientenkollektiv einmal genauer, so fallen noch einige andere Unterschiede auf. Der Frauenanteil in der Drainagegruppe ist deutlich größer als in der Talkumgruppe bei insgesamt gleichem Anteil von Frauen und

Männern in der Studie. Dadurch ergeben sich Unterschiede in beiden Armen, zum Beispiel ist der Anteil der Mammacarcinome in der Drainagegruppe deutlich größer mit sieben Drainagepatientinnen gegenüber einer im Talkumarm. Da Frauen eine längere Lebenserwartung in der Normalbevölkerung haben als Männer ist es so nicht überraschend, daß das Überleben in der Drainagegruppe länger ist, als in der Talkumgruppe.

Die Altersstruktur ist in beiden Gruppen in etwa gleich. Der Anteil von Patienten mit einem über 80% Karnofskycode ist in der Drainagegruppe ein wenig größer. Das und der mit nur 8 Patienten mit Extensive Disease gegenüber 11 Talkumpatienten geringere Anteil haben eventuell schon eine Auswirkung auf das bessere Abschneiden der alleinigen Schlauchdrainage in dieser Studie.

Auch fällt auf, daß deutlich mehr Drainagepatienten (41%) vorbehandelt waren, als von den Talkumpatienten (29%), bei der Nachbehandlung nicht ganz so deutlich mit 19% (Arm B) zu 12% (Arm A).

Am Stichtag bei der Auswertung der Studie lebten noch 8 Patienten, je 4 aus beiden Gruppen. Ein Patient aus der Talkumgruppe ist nach einem Follow-up nicht mehr aufzufinden gewesen. Verstorben sind 51 Patienten, 47 davon infolge des Progresses der Tumorerkrankung. Von den restlichen 4 Patienten sind zwei durch Suizid, einer infolge Sepsis unter der nachbehandelnden Chemotherapie und 1 durch einen Ileus verstorben. Daran ist nichts auffälliges festzustellen gemessen an der kurzen Lebenserwartung der Patienten.

Der Tumorprogreß nach der Pleurodese ist in der Talkumgruppe mit 94% deutlich größer als in der Drainagegruppe mit 75%. Auch darin kann das längere Überleben der Drainagepatienten begründet sein, was jedoch nicht gut mit den Überlebenskurven der einzelnen Tumorerkrankungen übereinstimmt. Die Bronchialcarcinompatienten scheinen trotz ihres häufigen Progresses länger zu überleben als zum Beispiel die Mammacarcinompatientinnen. Auch der Response auf die Therapie war mit 100% bei der alleinigen Schlauchdrainage der Talkumgruppe mit 88% deutlich überlegen. Auffällig ist, daß die Rezidivergüsse nicht synchron mit dem Progreß einhergehen, der

Anteil der Rezidive ist im Drainagearm deutlich höher scheinen, aber nicht mit dem Progreß zu korrelieren.

Im Verlauf der Pleurodese fällt auf, daß die Gesamtergußmenge in der Drainagegruppe deutlich größer war mit 2870 ml als im anderen Arm mit nur 2100 ml. Dem sollte nicht zuviel beigemessen werden, da die Ergußmengen generell sehr unterschiedlich waren von 30 ml bis zu 9610 ml. Allerdings fällt im Verlauf der ersten 7 Tage der Schlauchdrainage auf, daß besonders zu Beginn die Drainagepatienten mehr Flüssigkeit produzierten.

Bei der Lungenfunktion fielen keine signifikanten Unterschiede bei der Vitalcapazität oder der expiratorischen Sekundenkapazität auf. Augenscheinlich schnitten die Talkumpatienten besser nach der Behandlung ab, sobald man jedoch die Standardabweichung vom Mittelwert berechnete, gab es zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied mehr.

Einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit bildete die Beobachtung von Nebenwirkungen der Pleurodesebehandlungen, insbesondere des Talkums. Bei den Schmerzen unter der Therapie gab es keinen nennenswerten Unterschied, 27% im Talkumarm und 25% im Drainagearm gaben Schmerzen von gering bis mittel stark an. Über Übelkeit klagte lediglich ein Talkumpatient. Fieber der WHO Grades 2 trat in 4 Fällen auf, je 2 in beiden Armen. Das entspricht anderen Studien. Zu Infektionen kam es in 3 Fällen, davon 2 im Drainagearm. Auch dieses Ergebnis ist im Rahmen anderer Veröffentlichungen. REHSE [55] stellte in einer großen retrospektiven Studie fest, daß respiratorische Komplikationen in 33% auftraten. Dieses kann in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es kam hier zu keiner respiratorischen Komplikation. Andere Toxizitäten traten in unserer Studie nicht auf. Lediglich ein Patient bekam ein Exanthem im Gesicht nach der Talkumbehandlung, welches sich anschließend schnell zurückbildete. Somit gab es in unserer Arbeit erstaunlich wenig Nebenwirkungen. In anderen Studien, wie in der von KELLER [40] wird von 3 reversiblen Hautemphysemen berichtet und bei HANSEN [28] von Empyemen, AELONY [1] berichtet von Cellulitis am Einstechort.

Bei unseren Patienten haben wir vor, während und nach der Therapie besonders auf die Laborwerte von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten geachtet. Unter der Therapie kam es in 5 Fällen zu einer Anämie nach WHO Grad 1, davon sind 4 Patienten aus der Talkumgruppe. Ebenfalls auf den Talkumarm kamen noch je eine Anämie nach WHO Grad 2 und 3 sowie eine Thrombozytopenie nach WHO Grad 3. Das kann an der starken Entzündungsreaktion des Talkums liegen, die in diesem Fall ausdrücklich erwünscht ist, aber für den Patienten vital bedrohlich sein kann. Demgegenüber erzielten wir in der Drainagegruppe sehr gute Remissionen ohne Auswirkungen auf die Laborwerte und damit verbundene Komplikationen. Das Absinken des Hämoglobins kann natürlich auch an der Tumorerkrankung liegen und nicht in direktem Zusammenhang mit der Pleurodese stehen. Aktuell wird gerade eine Tumoranämie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität in Verbindung gebracht. Im Vergleich mit anderer Literatur stehen unsere Ergebnisse im breiten Mittelfeld.

Die Lebensqualität war ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit (siehe Anhang Abbildung B). Bei der Frage nach der Gesamtsituation (seelisch, körperlich und geistig) fällt eine bessere Beurteilung der Drainagepatienten nach der Therapie auf als im Talkumarm. Beide Gruppen beurteilen ihre Situation nach der Therapie besser als vorher. Es ist demnach wichtig für den Patienten behandelt zu werden, das alleine scheint schon einen positiven Effekt auf die Gesamtsituation zu haben. Auch das seelische Befinden allein wird von den Drainagepatienten als besser beurteilt, sowohl von vorher zu nachher, als auch im Vergleich zur Talkumgruppe. Bei der Frage nach der seelischen und körperlichen Belastbarkeit schneidet die Drainagegruppe ein wenig besser ab. Das körperliche Befinden nach Therapie wird deutlich besser von den Drainagepatienten eingestuft. Zum Thema Appetit lassen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen, in beiden Armen gibt es nach Therapie einen Aufwärtstrend. Bei der Aktivität nach Therapie wiederum gibt es im Drainagearm einen klaren Aufwärtstrend, im Talkumarm wird die Aktivität nicht besser. Der Kontakt zu Freunden und Bekannten wurde im Talkumarm insgesamt schlechter beurteilt als im anderen Arm, läßt aber ansonsten keine großen Schlußfolgerungen aufgrund der kleinen Fallzahlen zu.

Insgesamt betrachtet, beurteilten die Drainagepatienten ihre Situation sowohl vor Therapie und nach Therapie gegenüber der Talkumgruppe subjektiv als besser. Daraus schließt sich, daß eine alleinige Schlauchdrainage den Patienten nicht so stark beeinträchtigen zu scheitert wie eine medikamentöse Pleurodese. Das bedeutet einen Gewinn an Lebensqualität.

Insgesamt ist durch unsere Fallzahlgröße eine statistische Aussage möglich, die bei manchen anderen Studien mit zum Teil unter 10 Patienten nicht gegeben ist.

Wie eingangs schon vermutet, schneidet die alleinige Schlauchdrainage nicht schlechter ab als die Talkumpleurodese, sondern in dieser Studie sogar besser. Für den Klinikalltag kann das heißen, daß nicht immer gleich eine medikamentöse Therapie beim erstmaligen malignen Pleuraerguß nötig ist, sondern der Patient auch mit der alleinigen Schlauchdrainage gut behandelt ist. Nebenwirkungen sind deutlich weniger und in der Regel gut beherrschbar. Im Falle eines Rezidives sollte sicherlich alles versucht werden und unter anderem auch weiterhin zu Talkum gegriffen werden. Drainagestudien sind weiterhin ein wichtiger Bestandteil in der Medizin, nur so lassen sich sowohl neue als auch alte Therapiemuster beurteilen und kontrollieren.

4.1 Ausblick

Während der Bearbeitung der Studie entwickelten sich Ansätze und Vorstellungen, wie sich die Arbeit noch weiterentwickeln ließe. In der aktuellen Literatur wird zum Beispiel die Talkumpleurodese mit der Talkumslurry verglichen [10,19]. Die Slurry ist einfacher anzuwenden ohne Thorakoskopie [22] und erzielt Erfolgsraten bis zu 100% nach YIM [11,32,59,84,86,87]. Oft handelt es sich dabei um Versuche an Ratten [53,82,84] oder Schweinen [19]. Hierzu fehlen noch Studien am Menschen [87]. Einen genaueren Vergleich in der Talkumpleurodesetechnik bietet die vermehrt durchgeführte „video-assisted talcum pleurodesis“ [12,47].

Einige Studien beschäftigen sich intensiv mit dem pH-Level und der Glucosekonzentration der Pleura [48,62]. RODRIGUES-PANANDERO vermutet, daß die Pleurodese nicht gelingt und die Überlebenszeit kurz ist, wenn der pH-Level und die Glucosekonzentration niedrig sind [58,64].

Einige weitere interessante Aspekte sind die Untersuchungen zum Thema Anästhesie [65] und Schmerzfreiheit unter der Therapie und deren Dauer, WALLER [79] beschäftigt sich mit diesem Thema. Ein Austausch mit Kollegen, die Talkum zur Verklebung in anderen Bereichen des Körpers anwenden, könnte interessant sein, so etwa mit TEICHE [70], der Talkum bei Lymphocelen einsetzt oder mit WONG [83], der vermutlich durch Talkumpuder verursachte Ovarialcarcinome behandelte.

Ein Vergleich des Krankenhausaufenthaltes in Tagen wäre eine Ansatzmöglichkeit die in Richtung Qualitätsmanagement geht. In den USA verbleiben die Patienten nur 4-7 Tage zur Pleurodesebehandlung im Krankenhaus [1,6], in der BRD fast doppelt so lange. Der Aufenthalt kann sich negativ auswirken, für alte Leute ist er mit sehr viel Streß verbunden entfernt von der vertrauten Umgebung zu sein.

Sicherlich kommt man heutzutage nicht umhin die Kosten einer Talkumpleurodese mit anderen zu vergleichen. Für BELANI [6,8] ist Talkum das günstigste gemessen an der zuverlässigen Wirkung und den geringeren Nebenwirkungen. Auch im Vergleich mit vielen anderen Medikamenten wird Talkum hervorgehoben und als sicheres Mittel propagiert [34,88], auch bei nicht malignen Pleuraergüssen [43,74]. Allerdings wird es nicht bei der „gefesselten Lunge“ oder vorangegangenen Thoraxoperationen [21] empfohlen.

Sicherlich hat der Allgemeinzustand des Patienten, z.B. ein guter Karnofskycode, positive Auswirkungen auf den Therapieerfolg. RODRIGUES-PANANDERO [57] hebt ausdrücklich hervor, je eher eine Pleurodese im Verlauf der Erkrankung durchgeführt wird, um so wirkungsvoller ist sie. Das müßte noch bei der alleinigen Schlauchdrainage untersucht werden.

Überhaupt ist der Erfolg einer Pleurodese sicherlich auch abhängig von der Durchführung und Betreuung durch den Arzt. Multizenter Studien haben trotz großer Fallzahlen den Nachteil darin, daß es Unterschiede in der Behandlung und Beurteilung durch viele Behandelnde gibt. COLLOP [20] und ebenso McALPINE [49] untersuchten die Behandlung von Pulmologen und Chirurgen beim malignen Pleuraerguß. Bislang gibt es kein auffälliges Ergebnis, aber ein Abgleich zum „state of the art“ ist dadurch möglich geworden.

5 Zusammenfassung

Vom April 1996 bis Dezember 1998 wurden 61 Patienten in die Studie eingeschlossen, um die Talkumpleurodese mit der alleinigen Schlauchdrainage bei malignen Pleuraerguß zu vergleichen. Aufgenommen wurden Patienten mit Bronchialcarcinom (28), Mesotheliom (18), Mammacarcinom (8), Ovarialcarcinom (1), Nierenzellcarcinom (1), Leiomyosarkom (1), Carcinom des Müller-Ganges (1), Colonicarcinom (1) und 2 Patienten mit malignen Pleuraergüssen bei unklarem Primärtumor.

33 Patienten wurden mit Talkum behandelt, es gelang in 24% ein teilweise und in 61% eine komplette Remission. 15% der Talkumpatienten sprachen nicht auf die Therapie an. In der Drainagegruppe mit 28 Patienten gelang zu 36% eine teilweise und mit 64% eine komplette Remission. Damit schneidet die alleinige Schlauchdrainage besser ab als die Pleurodese mit Talkum. Die Remissionsdauer war im Talkumarm eine Woche kürzer als im Drainagearm mit 4 Monaten, wobei es sich um kein signifikantes Ergebnis handelt.

Unterschiede gab es in der mittleren Überlebenszeit bei den Drainagepatienten mit 6,125 Monate gegenüber 5 Monaten bei den Talkumpatienten. Mit 55% erlitten weniger Talkumpatienten ein Rezidiv gegenüber 61% in der Drainagegruppe. Der Tumorprogreß nach Therapie war in der Drainagegruppe (75%) nicht so ausgeprägt wie im Talkumarm (94%). Dadurch lassen sich die längeren Überlebenszeiten der Drainagepatienten begründen.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen lagen eher im niedrigen Bereich. 27% der Patienten klagten über Schmerzen bei der Talkumpleurodese, 25% im anderen Arm. Es traten 4 Fälle von Fieber des WHO Grades 2 auf. In drei Fällen kam es nach Therapie zu Infektionen. 4 Talkumpatienten und ein Drainagepatient erlitten eine Anämie.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war es, die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen. Die Beurteilung der Gesamtsituation fiel bei den Drainagepatienten sowohl vor als auch nach Therapie besser aus, und wurde auch insgesamt im Verhältnis zur Talkumgruppe als besser beurteilt. Daraus leitet sich ab, daß die alleinige Schlauchdrainage gegenüber der Talkumpleurodese die Lebensqualität des Patienten weniger einschränkt und Mittel der ersten Wahl sein sollte. Bei Rezidivergüssen empfiehlt es sich auf eine sklerosierende Substanz wie Talkum zurückzugreifen.

6 Danksagung

Ohne Dr. Ullrich Gatzemeier wäre diese Arbeit nicht ins Leben gerufen worden. Ich danke ihm ganz herzlich für die nette Betreuung und freue mich auch sehr über die Chance unsere Ergebnisse in Tokyo präsentieren zu dürfen. Auch gebührt Frau Dr. Heckmayr mein Dank für die Zusammenarbeit an dieser Studie und viele gute Literaturhinweise.

Immer hilfsbereit in Sachen Dokumentation war das Team mit Frau Tischer-Neuhaus, Frau Schlüter und Frau Jagos. Insbesondere ohne Frau Tischer-Neuhaus Erfahrungen wäre die Einrichtung und die Auswertung der Studiendaten nur schwerlich möglich gewesen, auch hat mich so manches Gespräch mit ihr mich wieder motiviert.

Prof. Magnussen danke ich für die abschließenden Anregungen und Korrekturen. Und Herrn Jörres möchte ich für die statistische Abnahme danken.

Einige Personen am Rande haben nicht unwesentlich den Abschluß dieser Arbeit mitgetragen, dafür möchte ich ihnen herzlich danken.

Vorneweg meinem Mann Dr. Christian Leverenz, der mir mit seinen Kenntnissen und Ideen viele Wochenende stets hilfreich zur Seite stand und der mit mir den Kampf gegen den teilweise recht eigensinnigen Computer gewann. Ganz tapfer und hilfreich für mich war Günja Knop, die meine Arbeit gründlich unter die Lupe genommen hat und mir viele gute Hinweise zum Aufbau geliefert hat.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht auch an meine Eltern, die es mir ermöglicht haben zu studieren und ihr Vertrauen über die ganze Zeit in mich gesetzt haben.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Studienübersicht	8
Tabelle 2 Primär Diagnosen	21
Tabelle 3 Patientencharakteristika	22
Tabelle 4 Metastasenorte	23
Tabelle 5 Vorbehandlung/ Nachbehandlung	24
Tabelle 6 Überlebensmonate	25
Tabelle 7 Tod bei Stichtag	33
Tabelle 8 Remission	34
Tabelle 9 Remissionsdauer	35
Tabelle 10 Response, Rezidiv und Tumorprogreß	36
Tabelle 11 Drainagedauer	36
Tabelle 12 Gesamtergußmenge	36
Tabelle 13 Mittlere Ergußmenge	37
Tabelle 14 Lungenfunktion	37
Tabelle 15 Nebenwirkungen	38
Tabelle 16 Labor	40
Tabelle 17 Labor nach WHO-Einteilung	40
Tabelle 18 Lebensqualität	41

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Überlebenszeitkurve	26
Abbildung 2 Überlebenszeit nach Tumortyp bei Talkumbehandlung	28
Abbildung 3 Überlebenszeit nach Tumortyp bei Drainagebehandlung	29
Abbildung 4 Überlebenszeit nach Tumortyp mit Rezidiv	31
Abbildung 5 Überlebenszeit nach Tumortyp ohne Rezidiv	32
Abbildung 6 Lebensqualität	42

9 Literaturverzeichnis

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der Medline (www.medline.de) bis zum July 2000 durchgeführt.

- 1.) Aelony J, King RR, Boutin C (1998) Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusion. Chest 113: 1007-12
- 2.) Almind M, Lange P, Viskum K (1989) Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 44:627-630
- 3.) Antony VB (1999) Pathogenesis of malignant pleural effusions and talc pleurodesis. Pneumologie 53: 493-498
- 4.) Antony VB, Hott JW, Kunkel SL, Godbey SW, Burdick MD, Strieter RM (1995) Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemotactic peptid) and C-X-C (interleukin 8) chemokines. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12: 581-588
- 5.) Antony VB (1981) Pleurodesis-testing the waters. Thorax 36: 319-20
- 6.) Astoul P, Viallat J-R, Laurent JC, Brandely M, Boutin C (1993) Intrapleural recombinant IL-2 in passiv immunotherapy for malignant pleural effusion. Chest 103: 209-13
- 7.) Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H (1997) Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken. Rowohlt, Reinbek, S 47-50
- 8.) Belani C, Pajean TS, Bennet Cl (1998) Treating malignant pleural effusions cost consciously. Chest 113: 78S-85S
- 9.) Belani CP, Einarson TR, Arikian SR, Doyle J (1995) Cost-effectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion. Reprinted from The Journal of oncology Management
- 10.) Berger R (1994) Pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Chest 106: 992-993

- 11.) Bohle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D (1999) Effective treatment of malignant pleural effusion: Thoracoscopic talcum pleurodesis and pleuro-peritoneal shunt. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 341-5
- 12.) Bohle AS, Kudow R, Dohrmann P (1998) Video-assisted thoracoscopy for effective palliation of malignant pleural effusion. *Langenbecks Arch Chir* 115: 1268-70
- 13.) Bourke S, Kelly C, Bundi RS, Boyd G (1987) Bilateral talc pleurodesis in metastatic pneumothorax. *Chest* 92: 576
- 14.) Brody AR (1995) Pleural disease. *Am. J Respir Cell Mol Biol.* 12: 579-580
- 15.) Canto A, Guijarro R, Galbis J, Matorell M, Aguado RG (1996) Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 45: 16-19
- 16.) Chahinian AP (1986) Management of pleural tumors and malignant pleural effusions. In: Vladentin A O, *Pleural Effusion*. Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco, New York, p. 571-584
- 17.) Chappell AG, Johnson A, Charles J, Wagner JC, Seal RME, Berry G, Nicholson D (1979) A survey of the long-term effects of talc and kaolin pleurodesis. *Chest* 73: 285
- 18.) Charvat JC, Brutsche M, Frey J-G, Tschopp J-M (1998) Stellenwert der Thorakoskopie und Talkpleurodese in der Diagnostik und palliativen Behandlung maligner pleuraler Mesotheliome. *Praxis* 87: 336- 340
- 19.) Cohen RG, Shely WW, Thompson SE, Hagen JA, Marboe CC, DeMeester TR, Starnes VA (1996) Talc pleurodesis: Talc slurry versus thoracoscopic talc insufflation in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 62: 1000– 4
- 20.) Collop NA, Kim S, Sahn S (1997) Analysis of tube thoracostomy performed by pulmonologist at a teaching hospital. *Chest* 12: 709- 13
- 21.) Colt HG, Russack V, Chiu Y, Konopka RG, Chiles PG, Pedersen C, Kapelanski D (1997) A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest* 111: 442- 48

- 22.) Danby C, Adebajo SA, Moritz DM (1998) Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and IV sedation. *Chest* 113: 739-42
- 23.) Felletti R, Ravazzoni C (1983) Intrapleural *Corynebacterium parvum* for malignant pleural effusions. *Thorax* 38: 22-24
- 24.) Gamble JF, Fellner W, Dimeo MJ (1979) An epidemiologic study of a group of talc workers. *Am Rev Respir Dis* 119: 741-52
- 25.) Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1994) *Die Innere Medizin*, 8. Aufl., Schattauer, Stuttgart New York, S 443-446
- 26.) Grossi F, Pennucci MC, Tixi L, Cafferata MA, Ardizzoni A (1998) Management of malignant pleural effusions. *Drugs* 55: 47-58
- 27.) Groth G, Gatzemeier U, Häußingen K, Heckmayr M, Magnussen H, Neuhauss R, Pavel J V (1991) Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus Drainage (pleural tube alone). *Ann of Oncol.* 2: 213-215
- 28.) Hansen M, Faurschou P, Clementsen P (1998) Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir Med* 92: 228-232
- 29.) Harley HRS (1979) Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Chest* 73: 173-77
- 30.) Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN (1993) Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105: 743-8
- 31.) Heffner JE, Unruh LC (1992) Tetracycline pleurodesis. *Chest* 101: 5-6
- 32.) van den Heuvel MM, Smit HJ, Barbierato SB, Havenith CE, Beelen RH, Postmus PE (1999) Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 12: 1419-23
- 33.) Hopkins GB, Taylor DG (1970) Pulmonary talc granulomatosis. *Am Rev of Respir Dis* 101: 101-104

- 34.) Hott JW (1995) Malignant pleural effusions. *Respir Critical Care Med* 16: 333-38
- 35.) Jackson JW, Bennett MH (1969) Chest wall tumour following iodized talc pleurodesis. *Thorax* 28: 788-793
- 36.) Jacobi CA, Wenger FA, Schmitz-Rixen T, Müller JM (1998) Talc pleurodesis in recurrent pleural effusions. *Langenbecks Arch Surg* 383: 156- 159
- 37.) Jones GR (1969) Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 24: 69-73
- 38.) Kennedy L, Sahn SA (1994) Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 106: 1215- 22
- 39.) Koldslund S, Svennevig JL, Lehne G, Johnson E (1993) Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomised prospective study of mepacrine versus bleomycin. *Thorax* 48: 790- 793
- 40.) Keller C, Koch S, Rösch W (1995) Talkumpleurodese bei Patienten mit Pleuritis carcinomatosa. *Pneumologie* 49: 347
- 41.) Krismann M, Pieper K, Müller K-M (1998) Pleurale Reaktionsmuster nach Talkum-Pleurodese. *Pathologie* 19: 214- 220
- 42.) Lange P, Mortsen J, Groth S (1988) Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 43: 559- 561
- 43.) Light RW (1993) Managment of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 148:245- 248
- 44.) Lissoni P, Barni S, Tancini G, Ardizzoia A, Tisi E, Angeli M, Rizzi A (1995) Intracavity therapy of neoplastic effusions with cytokines: comparison among interferon α , β and interleukin-2. *Support Care Cancer* 3: 78- 80
- 45.) Loddenkemper R (1998) Thoracoscopy- state of the art. *Eur Respir J* 11: 213- 221
- 46.) Loddenkemper R, Boutin C (1996) Thorakoskopie: Aktuelle diagnostische und therapeutische Indikationen. *Pneumologie* 50: 189-201

- 47.) Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, Goodman PC, Herndon JE (1999) Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 210: 277-81
- 48.) Martinez- Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, Menendez R, Rodago MC, Sanchis F (1998) Malignant pleural effusion: Prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 65: 108- 113
- 49.) McAlpine KG, Hulks G, Thomson NC (1990) Management of recurrent malignant pleural effusion in the United Kingdom: survey of clinical practice. *Thorax* 45: 669- 701
- 50.) McLeod DT, Calverley PMA, Millar JW, Horne NW (1985) Further experience of *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Thorax* 40: 515- 518
- 51.) Milanez RC, Vargas FS, Filomeno LB, Teixeira LR, Fernandez A, Jatene F, Light RW (1995) Intrapleural talc for the treatment of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Cancer* 75: 2688-92
- 52.) Millar JW, Hunter AM, Horne NW (1979) Intrapleural immunotherapy with *Corynebacterium parvum* in recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 35: 856- 858
- 53.) Mitchem RE, Herndon BL, Fiorella RM, Molteni A, Battie CN, Reisz GR (1999) Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg*, 67: 917-21
- 54.) Pfreundschuh M (1997) *Onkologische Therapie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- 55.) Rehse DH, Aye RW, Florence MG (1999) Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg*, 177: 437-40
- 56.) Riede U-N, Schaefer H-E (1995) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
- 57.) Rodriguez-Panandero F, Antony VB (1997) Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 10: 1648- 1654

- 58.) Rodrigues- Panadero F, Lopez Mejias J (1989) Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 139: 663- 667
- 59.) Ruckdeschel JC (1995) Management of malignant pleural effusions. *Seminars in Oncology* 22: 58- 63
- 60.) Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, Weiss GR, Losada M, Keller JH (1991) Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest* 100: 1528- 35
- 61.) Sahn SA (1997) Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 10: 1907- 1913
- 62.) Sahn SA, Good JT (1981) The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis* 124: 65- 67
- 63.) Sahn SA, Potts DE (1978) The effect of tetracycline on rabbit pleura. *Am Rev Respir Dis* 117: 493-99
- 64.) Sanches-Armengol A, Rodrigues-Panadero F (1993) Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma. *Chest* 104: 1482- 85
- 65.) Schmidt M, Schaarschmidt G, Chemaissani A (1997) Pleurodese bei malignem Pleuraerguß: Bleomycin vs. Mitoxantron. *Pneumologie* 51: 367- 372
- 66.) Sherman S, Ravikrishnan KP, Patel AS, Seidman JC (1988) Optimum anesthesia with intrapleural lidocaine during chemical pleurodesis with tetracycline. *Chest* 93: 533-36
- 67.) Sorensen PG, Svendsen TL, Enk B (1984) Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without installation of talc. *Eur J Respir Dis* 65: 131- 135
- 68.) Sudduth CD, Sahn SA (1992) Pleurodesis for nonmalignant pleural effusions. *Chest* 102: 1855- 60
- 69.) Tattersall MHN, Boyer MJ (1990) Management of malignant pleural effusions. *Thorax* 45: 81- 82
- 70.) Teiche PE, Paner W, Schmid N (1999) Use of talcum in sclerotherapy of pelvic lymphoceles. *Tech Urol* 5: 52-53
- 71.) Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P (1990) Pleuropertoneal shunt for recurrent malignant effusions. *Thorax* 45: 369- 372

- 72.) Tunon-de-Lara J-M, Constanz J, Vincent M-P, Receveur M-C, Conri C, Taytard A (1992) Spontaneous pneumothorax associated with Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 101: 1177- 78
- 73.) Türler A, Walter M, Schmitz-Rixen T (1996) Aktuelle Behandlungsstrategie bei malignen Pleuraergüssen. Wien Klin Wochenschr 108: 255- 261
- 74.) Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB, Fernandez A, Jatene A, Light R (1994) Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusions. Chest 106: 1771- 75
- 75.) Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C (1996) Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. Chest 110: 1387- 93
- 76.) Viallat JR, Boutin C, Rey F, Astoul P, Farisse P, Brandely M (1993) Intrapleural immunotherapy with escalating doses of interleukin-2 in metastatic pleural effusions. Cancer 71: 4067- 71
- 77.) Viallat JR, Boutin C (1998) Malignant pleural effusions: recourse to early use of talc. Rev Med Interne 19: 811-18
- 78.) Vladentin AO (1986) Pleural Effusion. Futura Publishing Company. Inc. Mount Kisco, New York
- 79.) Waller DA, Morritt GN, Foty J (1995) Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. Chest 107: 1454- 56
- 80.) Walter M, Türler A, Schmitz-Rixen T (1996) Die Talkum-Pleurodese bei rezidivierenden malignem Pleuraerguß- Eine prospektive Beobachtungsstudie. Zentralbl Chir 121: 216- 222
- 81.) Webb WR, Ozmen PV, Shabahang B, Breaux J (1992) Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 881- 6
- 82.) Werebe EC, Parzetti R, Milanz de Campas JR, Fernandez PP, Capelozzi VL, Janthene FB, Vargas FS (1999) Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. Chest 115: 190-3

- 83.) Wong C, Hempling RE, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ (1999) Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol* 93: 372-6
- 84.) Xie C, Teixeira LR, Wang N-S, McGovern JP, Light RW (1998) Serial observations after high dose talc slurry in the rabbit model pleurodesis. *Lung* 176: 299- 307
- 85) Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Takanashi N, Asoh H, Ichinose Y, (1994) A simple technique to manage malignant pericardial effusion with a local installation of bleomycin in non-small cell carcinoma of the lung. *Oncology* 51: 507-509
- 86.) Yim APC, Chan ATC, Lee TW, Wan IYP, Ho JKS (1996) Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 62: 1655- 8
- 87.) Yim APC, Izzat MB (1997) Talc slurry versus talc insufflated revisited. *Ann Thorac Surg* 64: 285- 95
- 88.) Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE (1997) Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 112: 430- 34

10 Anhang:

Abbildung A Einverständniserklärung:

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sie sind darüber aufgeklärt worden, daß sich bedingt durch Ihre Erkrankung Flüssigkeit (Erguß) im Bereich des Rippenfells (Pleura) angesammelt hat. Diese Flüssigkeit ist die Ursache für Ihre Schmerzen und Atemnot.

Es ist unser Anliegen bei Ihnen eine schonende und wirksame Behandlung durchzuführen. Bei dieser Behandlung wird das Rippenfell gespiegelt (Thorakoskopie) und anschließend die Flüssigkeit über eine Drainage abgesaugt. Nach Entleerung des Rippenfellraumes erfolgt eine Verödung der Rippenfellblätter mit Talkum. Als Alternative kann auf eine Verödung mit Talkum verzichtet werden und lediglich eine Drainage durchgeführt werden. Beide Therapiemethoden werden seit längerem in der Behandlung von Pleuraergüssen angewandt.

Im Rahmen einer klinischen Studie soll durch längere Nachuntersuchungen der langfristige Erfolg dieser Behandlung ermittelt werden.

Bei dieser Therapie können außer des erwarteten Erfolges auch Nebenwirkungen auftreten, wie Schmerzen, Fieber, allergische Reaktionen sowie lokale Reizung und Entzündung des Rippenfells. Diese Nebenwirkungen können jeweils symptomatisch behandelt werden. Welche der Therapieformen auf längere Sicht gesehen die wirksamere ist, kann nur geklärt werden, wenn die Zuordnung eines Patienten zu einer der beiden Therapiealternativen nicht willkürlich, sondern nach statistischen Gesichtspunkten erfolgt. Durch Ihre Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen erklären Sie sich einverstanden, daß die bei Ihnen angewandte Therapieform entsprechend statistischer Vorgabe gewählt wird.

Im Fall eines Rückfalls des Ergusses wird auf eine andere etablierte Therapieform übergegangen. Um die Ergebnisse auswerten zu können, müssen die Daten erfaßt werden. Wir möchten Sie daher um Ihre Zustimmung bitten, daß Krankenunterlagen für eine Auswertung verwendet werden dürfen.

(Unterschrift Patienten)

(Unterschrift Arzt)

Abbildung B Lebensqualität:










<i>Wie geht es Ihnen?</i>									
Seelisches Befinden									
Seelische Belastbarkeit									
Körperliches Befinden									
Körperliche Belastbarkeit									
Appetit									
Berufliche/häusliche Aktivität									
Kontakt zu Bekannten/Freunden									
Gesamtsituation (seelisch + körperlich + sozial)									
Punkte	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4

Abbildung C Patientenfragebogen:

Patientenfragebogen

Dieser Fragebogen bezieht sich auf die Zeit kurz vor dem Bekanntwerden Ihrer Erkrankung.

Bitte kreuzen Sie bei der zutreffenden Antwort das Kästchen an oder benutzen Sie die vorgezeichnete Linie.

1. Haben Sie geraucht? ja nein
Wenn ja was Zigarette Zigarre Pfeife
Wieviel pro Tag etwa _____
Rauchen Sie noch ja nein
2. Konsumieren Sie regelmäßig Alkohol? ja nein
Wenn ja was: _____
Wieviel ungefähr? _____
3. Sind/Waren Sie berufsbedingt gefährdet, beispielsweise durch Asbestkontakt?
 ja nein
Wenn ja wodurch: _____
4. Sind in Ihrer Familie bereits Krebserkrankungen aufgetreten?
 ja nein
Wenn ja welche Krebserkrankung: _____
Welche Grad der Verwandtschaft: _____
5. Wie sieht Ihre derzeitige Wohnsituation aus?
Wohnen Sie in der Stadt oder eher im ländlichen Bereich?
Bewohnen Sie ein Einzelhaus oder eine Wohnung?
Leben Sie alleine? ja nein
6. Wie würden Sie Ihre Eßgewohnheiten beschreiben?
Sie ernähren sich überwiegend
 fleischreich vegetarisch
Essen Sie regelmäßig? ja nein
Wieviele Mahlzeiten pro Tag 2 3 5
7. Treiben Sie Sport (z.B. Gymnastik oder Schwimmen)?
 ja nein
Gehen Sie regelmäßig spazieren? ja nein
8. Sind Sie berufstätig? ja nein
Wenn Sie im Ruhestand sind, hatten Sie einen reibungslosen Übergang ?
 ja nein
Haben Sie eine Hauptbeschäftigung?
Welche: _____
Füllt Sie Ihre Lebenssituation aus?

Sind Sie zufrieden mit dem, was Sie in Ihrem Leben Erreicht haben?

ja nein

9. Ist Ihre familiäre Situation entspannt oder gab es in der letzten Zeit Probleme?

(z.B. finanzielle Schwierigkeiten oder Todesfälle)

ja nein

Haben Sie regelmäßigen Kontakt zu Ihren Angehörigen?

ja nein

10. Haben Sie Haustiere?

ja nein

11. Sehen Sie regelmäßig Fernsehen?

ja nein

Wielange pro Tag: eine Stunde zwei Stunden

mehr als drei Stunden

12. Fühlen Sie sich seit dem Auftreten Ihrer Erkrankung gut von den Ärzten und Pflegepersonal betreut?

ja nein

Wenn nein, woran mangelt es Ihrer Meinung nach:

Recht herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!!!

Mit freundlichen Grüßen

Anke Leverenz,

Onkologische Dokumentation Dr. med. Gatzemeier,
Krankenhaus Großhansdorf

Abbildung D Hausarztfragebogen:

Anbei folgender Fragebogen zur Talk-Studie:

Patient:
geb.:

Wird die Patientin/ der Patient von Ihnen noch behandelt?
() ja () nein () nicht bekannt

Wann war die letzte Untersuchung bei Ihnen?

Tag	Monat	Jahr
-----	-------	------

Falls verstorben, geben Sie bitte Todesdatum:
_____und

die Todesursache _____ an.

Besteht oder bestand ein Progreß?
() ja () nein () nicht bekannt

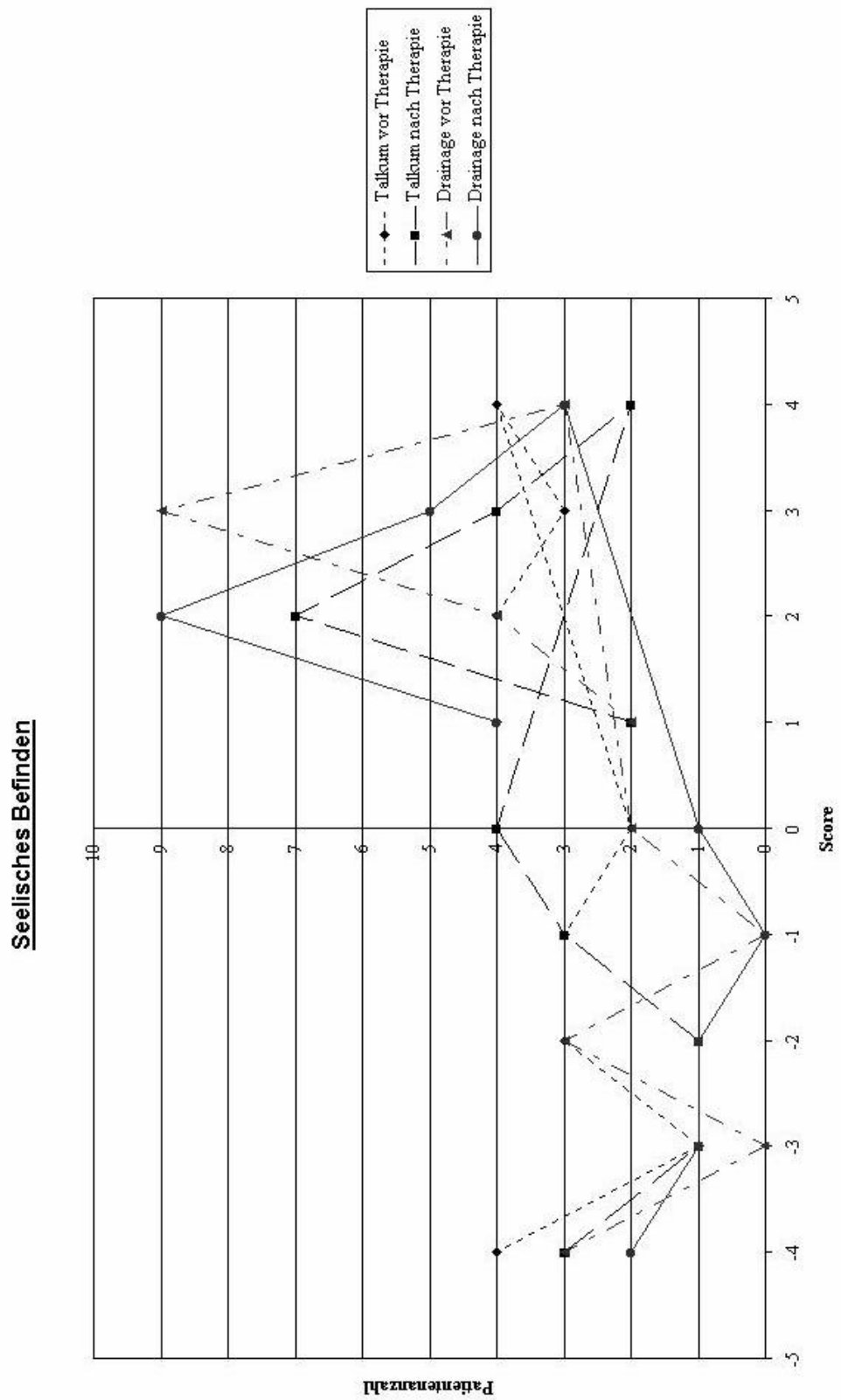
Besteht oder Bestand ein Hinweiß auf einen erneuten Pleuraerguß?
() ja () nein () nicht bekannt
wenn ja: -wann: _____
-Behandlung: _____
-Ergußmenge: _____ml

Wurde in der letzten Zeit ein Thorax-Röntgenbild angefertigt?
Wenn ja, wann: _____

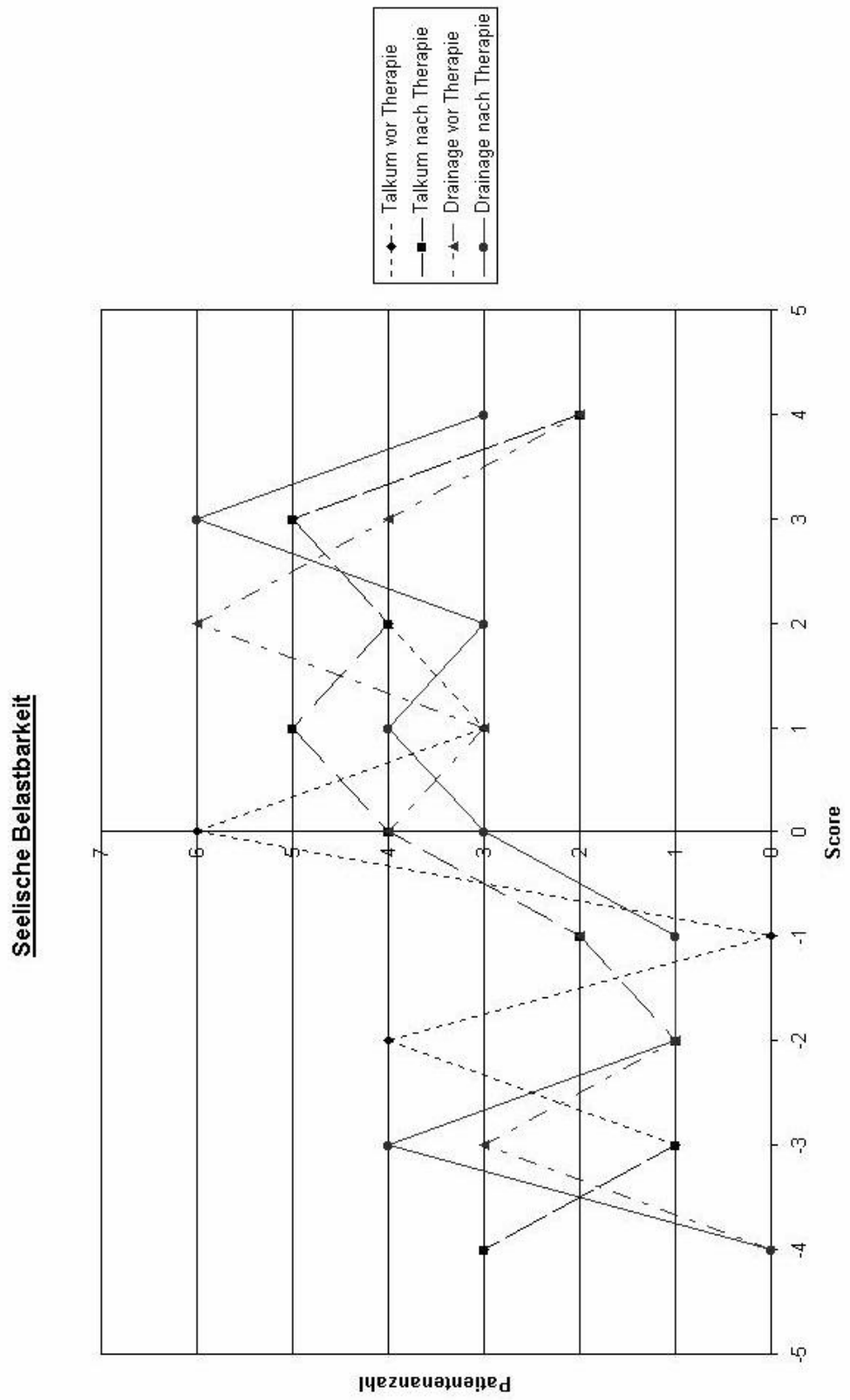
Bemerkung/ Mitteilungen:

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit! Mit freundlichen Grüßen Ihr
Dokuteam

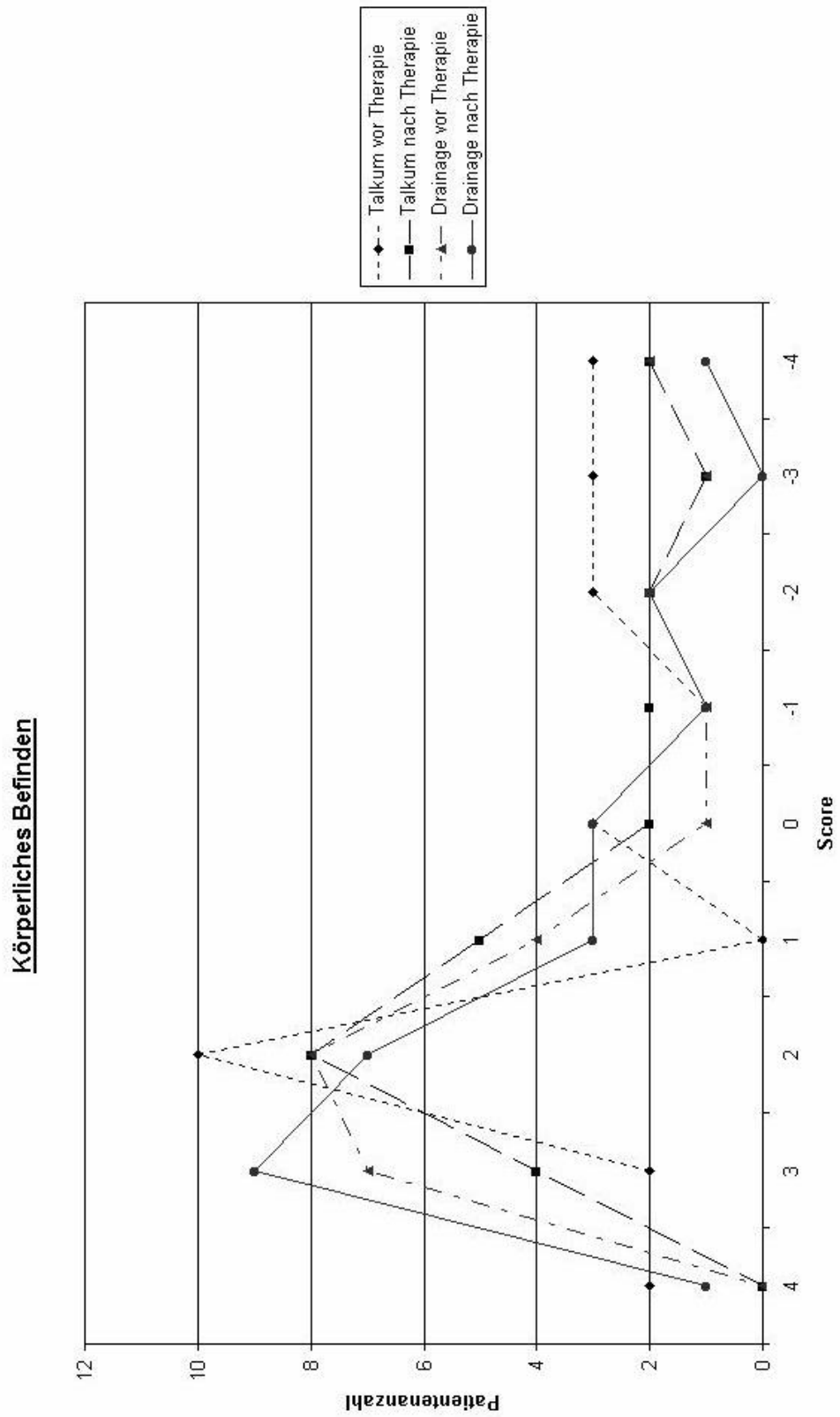
Anhang E Abbildung Seelisches Befinden



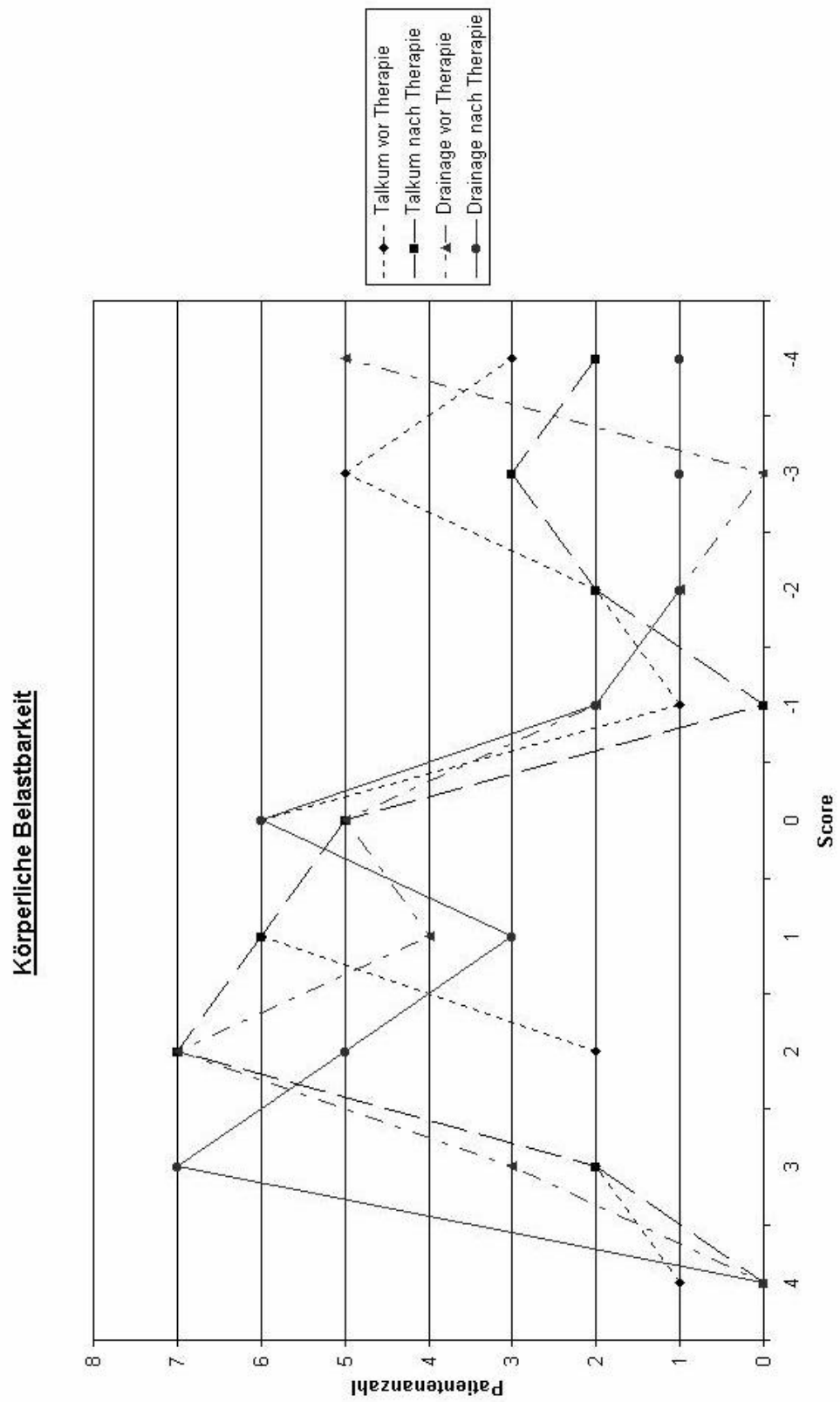
Anhang F Abbildung Seelische Belastbarkeit



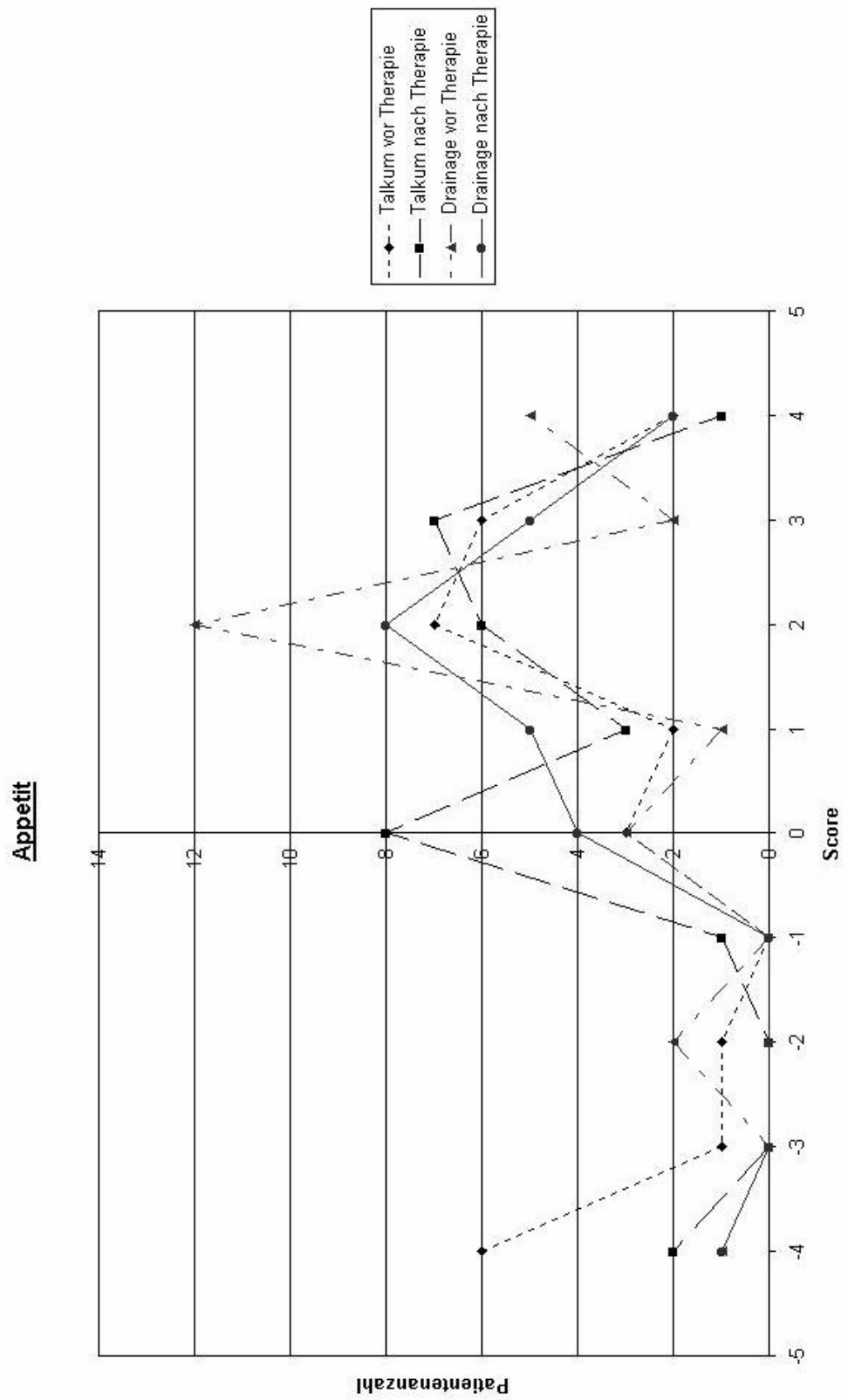
Anhang G Abbildung Körperliches Befinden



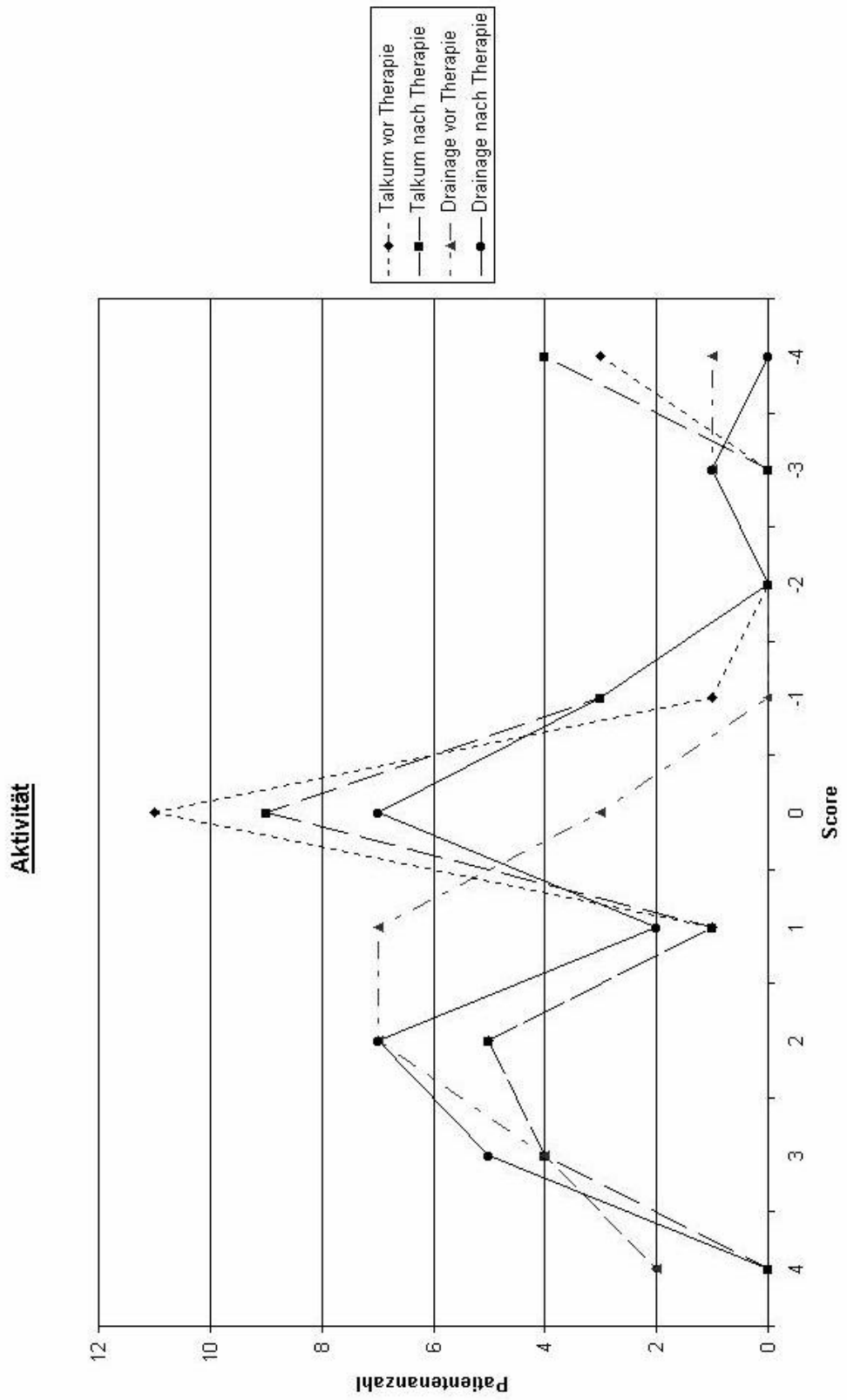
Anhang H Abbildung Körperliche Belastbarkeit



Anhang I Abbildung Appetit



Anhang J Abbildung Aktivität



Anhang K

Patientenfragebogen

Der folgende Abschnitt betrifft die Ergebnisse des Patientenfragebogens zur Life-event-Forschung (siehe Anhang Abbildung C). Leider haben nicht alle Patienten an der Befragung teilgenommen, oder haben den Bogen nur unvollständig ausgefüllt.

Nikotinkonsum

Deutlich mehr Patienten der Talkumgruppe mit 58% als in der Drainagegruppe mit 44% gaben an zu rauchen.

Alkoholkonsum

Jeweils um ein Drittel der Patienten aus beiden Armen gaben an regelmäßig Alkohol zu konsumieren (Talkum 31%, Drainage 26%).

Berufliche Exposition

28% der Talkumpatienten und 33% der Drainagepatienten gaben an beruflich bedingt mit cancerogenen Stoffen belastet worden zu sein.

Bei den Noxen handelt es sich ausschließlich um Asbestexposition auf der Werft oder im handwerklichen Betrieb.

Familiäre Disposition

44% der Talkumpatienten und 48% der Drainagepatienten berichteten von einer oder mehreren Krebserkrankungen innerhalb der Familie. Das ist eine Häufung gegenüber der Normalbevölkerung.

Wohnumgebung

Die Frage richtete sich nach der Wohnumgebung, ob es sich um eine Stadt oder eher um einen ländlichen Bezirk handelte. Die Hälfte der Drainagepatienten lebte zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Tumorerkrankung auf dem Land, das sind doppelt so viele wie aus der Talkumgruppe mit 26 %.

Wohnsituation

Bei der Frage ging es um die Wohnsituation, d.h. ob der Patient alleine oder in Gemeinschaft lebt. 75% der Talkumpatienten lebten nicht alleine, das sind deutlich mehr als Drainagepatienten mit 61%.

Ernährung

Um die Ernährungsgewohnheiten ging es im weiteren. Es fällt auf, daß 39% der Drainagepatienten angaben fleischarm zu essen und nur 20% der Talkumpatienten.

Regelmäßige Essenszeiten

Um regelmäßige Mahlzeiten waren bis auf einen Patienten aus der Talkumgruppe alle Patienten bemüht. Sicherlich liegt das mit an der Altersstruktur der Patienten, die oft noch an einem regelmäßigen Tagesablauf gewöhnt sind.

Sport

Weniger als ein Drittel aus beiden Gruppen machte regelmäßig Sport (Talkum 29%, Drainage 25%). Gemessen an der Altersstruktur sind es im Vergleich zur Normalbevölkerung erstaunlich viele.

Spaziergehen

Über zwei Drittel beider Patientengruppen gaben an regelmäßig spazierenzugehen (Talkum 75%, Drainage 67%).

Berufstätigkeit

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Krebserkrankung waren noch 23% der Talkumpatienten und 9% der Drainagepatienten berufstätig.

Zufriedenheit mit dem im Leben Erreichten

Bei der Frage nach der „allgemeinen Zufriedenheit mit dem im Leben Erreichten“ ging es um eventuelle innere Enttäuschungen oder andere

Konflikte. Subjektiv haben alle Patienten in beiden Armen eine 100% Zufriedenheit mit ihrem Leben angegeben.

In den Fragebogen wurde eine Kontrollfrage eingearbeitet. Dabei ging es um die täglichen Fernsehgewohnheiten. Es fiel auf, daß alle Patienten täglich über 2 bis 3 Stunden fernsahen.

Belastungen

Bei dieser Frage ging es um aktuelle Probleme oder belastenden Ereignisse wie Todesfälle oder finanzielle Belastungen im familiären Umfeld.

30% aus der Talkumgruppe gaben an Todesfälle oder andere schwere Belastungen zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung gehabt zu haben. Weniger waren es in der Drainagegruppe mit 24%.

Kontakt zur Familie und Freunden

Ein Großteil aus der Talkumgruppe (95%) und aus der Drainagegruppe (88%) gab an guten Kontakt zur Familie und zu Freunden zu besitzen.

Haustiere

In beiden Gruppen gaben die Patienten an je zu einem Viertel Haustierbesitzer zu sein.

Betreuung im Krankenhaus

90% der Talkumpatienten und 94% der Drainagepatienten waren mit der Betreuung von den Ärzten und dem Pflegepersonal zufrieden.

Dikussion der Ergebnisse des Patientenfragebogens zur Life-Event-Forschung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des Patientenfragebogens (siehe Anhang Abbildung C) fällt zunächst der mit 58% deutlich größere Raucheranteil im Talkumarm auf (Drainage 44%). Berücksichtigt man die große Anzahl von Bronchialcarcinomen im Talkumarm, deren Hauptrisikofaktor mit der Nikotinkonsum ist, überrascht das nicht. Eine präventive Maßnahme besteht eindeutig darin, nicht zu rauchen. Fraglich wäre es auch, ob sich ein Nikotinkonsum während der Pleurodesetherapie negativ auf deren Erfolg und auf die Überlebensdauer auswirken könnte. Das müsste in weiterführenden Studien untersucht werden. Keine Auffälligkeiten gab es bei dem Thema Alkoholkonsum, sicherlich nebenbei ein schwer zu erarbeitendes Thema, welches nur mit viel Einfühlungsvermögen richtig erarbeitet werden kann.

31% der Patienten hatten eine berufliche Exposition mit Asbest gehabt, sie stellen den Großteil der Pleuramesotheliome, deren Aufteilung auf beide Gruppen gleich war. Auch bei der familiären Disposition gab es in den beiden Armen keine großen Unterschiede. Insgesamt ist der Anteil von 46% familiärer Disposition sehr hoch, was auf eine erbliche Komponente schließen läßt.

Interessanterweise gab es einen deutlichen Unterschied bei der Wohnumgebung, 26% der Talkumpatienten lebten in der Stadt gegenüber 50% der Drainagepatienten. Leider haben wir hier nur Antworten von 35 Patienten, so daß es sich nur vermuten läßt, daß ein Leben in der Stadt nicht unbedingt durch Lärm und Abgase eine cancerogene Wirkung haben muß. Auch bei der Wohnsituation gab es Unterschiede, 39% der Drainagepatienten lebten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation allein, weniger in der Talkumgruppe mit 25%. Zum Thema Ernährung fiel auf, daß 39% der Drainagepatienten sich fleischarm ernährten, fast doppelt so viele wie Talkumpatienten (20%). Bei der Frage nach regelmäßigen Mahlzeiten gaben fast alle Patienten an regelmäßig drei Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Da es heute als gesichert gilt, daß zu fettes Essen ein Risikofaktor für einige Krebserkrankungen darstellt, wäre es eine weiterführende Fragestellung, ob das auch eine Auswirkung auf den Verlauf haben könnte. Nach unseren Ergebnissen kann es eine Auswirkung haben, da

die Drainagepatienten weniger Progreß und ein längeres Überleben als die Talkumpatienten haben.

Bedingt durch das fortgeschrittene Lebensalter scheint es nicht zu verwundern, daß kein Drittel der Patienten mehr Sport macht, während doch 75% der Talkumpatienten und 67% der Drainagepatienten regelmäßig spazieren gehen. Präventiv sollte hier mehr auf die kreislaufverbessernden Wirkungen von regelmäßigem Sport hingewiesen werden, auch noch im höheren Alter.

Einen deutlichen Unterschied gab es bei der Berufstätigkeit der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Krebserkrankung. 23% der Talkumpatienten waren noch berufstätig, demgegenüber nur 9% der Drainagepatienten. Ein möglicher Grund trotz der ähnlichen Altersstruktur wäre der größere Frauenanteil in der Drainagegruppe, die häufiger in dieser Altersgruppe nicht in einem Angestelltenverhältnis, sondern im Haushalt tätig sind. Der Grad der Entspannung oder andersherum das Angespantsein kann Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung haben, vielleicht eine mögliche Begründung für das bessere Abschneiden der Drainagegruppe.

Bei den Themen „Zufriedenheit mit dem im Leben Erreichtem“, Kontakt und Belastungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Das sind sicherlich auch Themen, zu denen nicht gerne Auskunft gegeben wird und bei denen die Einschätzung subjektiv ist.

Haustiere hatten nur je ein Viertel der Patienten in beiden Gruppen. In letzter Zeit gibt es viele Untersuchungen die zeigen, daß durch Haustiere positive Emotionen geschaffen werden, die sich auf die Lebensqualität in einer einsamen und immer älter werdenden Bevölkerung positiv auswirken können. Hier kann nur die Empfehlung ausgesprochen werden sich ein Haustier anzuschaffen.

Die Betreuung durch Pflegepersonal und Ärzte wurde durchweg mit 92% als sehr gut beurteilt, was einerseits erfreulich ist, uns aber auch im weiteren Umgang mit Krebspatienten anspornen sollte ihre Bedürfnisse vermehrt wahrzunehmen.

Generell muß ich leider feststellen, daß zum einen nicht alle Patienten einen Fragebogen ausgefüllt haben. Zudem ist es schwierig sich zum Zeitpunkt der Pleurodesebehandlung noch an alle Umstände, die sich zum Zeitpunkt der

Erstmanifestation der Krebserkrankung ereignet haben, objektiv zu erinnern. Sicherlich sind keine handfesten Schlüsse aus dem Fragebogen zu ziehen, trotzdem sind diese und andere Ansätze wichtig, um auf allen Wegen dem Auftreten einer Krebserkrankung entgegen zu kommen und diese möglichst durch vorbeugende Maßnahmen zu verhindern.

11 Lebenslauf

Name: *Anke Dagmar Leverenz, geb. Meier*
Anschrift: *Amselweg 27, 22941 Bargteheide*
Geburtsdatum: *08.02.1972*
Geburtsort: *Hamburg*
Familienstand: *verheiratet*
eMail: Anke@Leverenz.de

Ausbildung

1978-1991 Schule bis einschließlich Abitur in Hamburg.
1994-2000 Studium der Medizin an der Universität in Hamburg,
3. Staatsexamen November 2000.

Medizinische Tätigkeiten:

a) Famulaturen:

Famulaturen in den Fächern Kinderheilkunde, Innere Medizin, Gynäkologie, Orthopädie und Akupunktur unter anderem in London, Davos und Peking.

b.) Praktisches Jahr

In Hamburg im Adolfstift, im ev. Amalie-Sieveking-Krankenhaus und im Klinikum Nord mit dem Wahlfach Kinderheilkunde.

c) Andere medizinische Tätigkeiten

Ausbilderin für Kindernotfälle und Erste Hilfe, Rettungsassistentin beim DRK, Pflegehilfe und Nachtwache unter anderen in der psychiatrischen Akutaufnahme, Dokumentation im Krankenhaus Großhansdorf und Asthmatrainerin für Kinder und Jugendliche.

d) Andere Tätigkeiten:

EDV-Sachbearbeiterin beim Deutschen Ring, Arbeit mit Flüchtlingen bei Jubilee Partners in den USA, Tutor für Erstsemester und Mitglied im Berufungsausschuß der Universität Hamburg.

e) Medizinische Forschungstätigkeit

Dissertation mit dem Thema: „Der Vergleich einer Talkumpleurodese versus alleiniger Schlauchdrainage bei malignem Pleuraerguß“ bei Professor Magnussen, Krankenhaus Großhansdorf. Ein Poster darüber auf der 9th World Conference on Lungcancer in Tokyo im September 2000 präsentiert.

Freizeitaktivitäten:

Orientalischer Tanz, Flamenko, Klavier, IPPNW-Mitglied

Sprachen:

Englisch, Französisch, Latein und Gebärdensprache.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Anke Leverenz