

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prospektive Evaluation der Effektivität und
Sicherheit getunnelter Aszitesdrainagen bei
palliativen Patient*innen mit
therapierefraktärem Aszites bei maligner
Grunderkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Felix Constantin Heuschert

aus

Koblenz

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. Dr. rer. med. A. Neeße

Ko-Referen/in: Priv.-Doz. Dr. med. J. Erlenwein

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 13.10.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Prospektive Evaluation der Effektivität und Sicherheit getunnelter Aszitesdrainagen bei palliativen Patient*innen mit therapieresistentem Aszites bei maligner Grunderkrankung**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Petzold G, Bremer SCB, **Heuschert FC**, Treiber H, Ellenrieder V, Kunsch S, Nesses A, (2021): Tunnelled Peritoneal Catheter for Malignant Ascites – An Open-Label, Prospective, Observational Trial. *Cancers* 13, 2926

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Ätiologie	1
1.2 Physiologie	2
1.3 Pathophysiologie	3
1.4 Symptome des Aszites.....	4
1.5 Diagnostik des Aszites	6
1.5.1 Klinik.....	6
1.5.2 Bildgebung	6
1.5.3 Diagnostische Parazentese.....	7
1.6 Therapie.....	9
1.6.1 Medikamentöse Therapie.....	9
1.6.2 Therapeutische Parazentese.....	10
1.6.3 Peritoneovenöse Shunts.....	10
1.6.4 Alfapump.....	12
1.6.5 Tranjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt	13
1.6.6 Intraperitoneale Chemotherapie	14
1.6.7 Getunnelte Aszitesdrainagen.....	15
1.7 Zielsetzung	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Drainageanlage	19
2.2.1 Katheterset	19
2.2.2 Implantation.....	21
2.2.3 Entlassungsmanagement.....	23
2.3 Datenanalyse	23
2.4 Statistische Analyse	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientencharakteristika	26
3.2 Technische Erfolgsrate.....	27
3.3 Katheterassoziierte Komplikationen.....	27
3.4 Aszitesassoziierte Symptome	29
3.5 Hospitalisierung.....	31
3.6 Gesamtüberleben und Drainageliegezeit.....	32
3.7 Prädiktoren für die Drainageliegezeit.....	33

4	Diskussion	35
4.1	Patient*innencharakteristika.....	36
4.2	Sicherheit.....	37
4.2.1	Technische Erfolgsrate.....	37
4.2.2	Komplikationen.....	37
4.3	Effektivität	38
4.3.1	Aszitesassoziierte Symptome	39
4.3.2	Hospitalisierung.....	42
4.4	Drainageliegezeiten	44
4.5	Prädiktoren für Drainageliegezeit.....	46
4.6	Limitationen der Studie.....	47
5	Zusammenfassung.....	51
6	Anhang.....	53
6.1	Standardisierter Fragebogen bei Aufnahme in die Studie.....	53
6.2	Standardisiertes Interview zur telefonischen Nachverfolgung	54
7	Literaturverzeichnis	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen von Aszites.....	2
Abbildung 2: Symptommhäufigkeiten bei malignem Aszites.....	5
Abbildung 3: Steril vorbereiteter Tisch mit PleurX Asziteskatheterset.....	20
Abbildung 4: Implantation des PleurX getunnelten Asziteskatheters.....	22
Abbildung 5: Stationäre Hospitalisierungsrate (% der Tage) 90 Tage vor PleurX Drainageimplantation (Prä) und 30 Tage nach Entlassung (Post).....	32
Abbildung 6: Drainageliegezeiten.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient*innencharakteristika.....	27
Tabelle 2: Komplikationen	29
Tabelle 3: Aszitesassoziierte Symptome 30 Tage bzw. 90 Tage nach PleurX Drainageimplantation im Vergleich zu vor der Drainageimplantation.....	31
Tabelle 4: Labor- und Aszitesanalyse bei Drainageimplantation.....	34
Tabelle A1: Fragebogen zum Ausfüllen vor Anlage der PleurX Drainage	53

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
BMI	Body-Mass-Index
-CA	-Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIPEC	Hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
MSAS	<i>Memorial symptom assesment survey</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PVTT	<i>Portal vein tumor thrombosis</i> (Tumor Pfortaderthrombose)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAAG	Serum-Aszites-Albumin-Gradient
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SSQ	<i>Subjective significance questionnaire</i>
TIPS/TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Ätiologie

Als Aszites (Bauchwassersucht) bezeichnet man eine pathologische Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Aszites tritt als Symptom verschiedener Erkrankungen auf. Die Leberzirrhose (75 %) ist der häufigste Grund für die Entstehung von Aszites in der westlichen Welt, gefolgt von malignem Aszites (10 %), Herzinsuffizienz (3 %), Tuberkulose (2 %), Pankreatitis (1 %) und einer Vielzahl seltenerer, weiterer Ursachen (Oey et al. 2016). Maligne Grunderkrankungen stellen mit 10 % die zweithäufigste Ursache für das Auftreten von Aszites dar (Oey et al. 2016). Ayantunde und Parsons (2007) berichten in einer retrospektiven Studie von 209 Patient*innen mit malignem Aszites von einem vermehrten Auftreten bei Patientinnen (67 %) im Vergleich zu Patienten. Die häufigsten, mit malignem Aszites assoziierten Tumorentitäten waren das Ovarialkarzinom(-CA) (37 %), Karzinome aus dem pankreatikobiliären Bereich (21 %), Magen-CA (18 %), Ösophagus-CA (4 %), kolorektale CA (4 %) und Mamma-CA (3 %). Eine Zusammenfassung der Ursachen von Aszites auf Grundlage der Daten von Ayantunde und Parsons (2007) befindet sich in Abbildung 1. Das Auftreten von malignem Aszites ist häufig ein Zeichen für eine Peritonealkarzinose, dem Vorliegen von malignen Zellen in der Peritonealhöhle (Sangisetty und Miner 2012). Bei mehr als 95 % der Patient*innen mit malignem Aszites sind bereits Fernmetastasen nachweisbar, diese liegen in Peritoneum (90 %), Leber (27 %), Knochen (12 %) und Lunge (8 %)(Chung und Kozuch 2008). Bei bis zu 15 % der Patient*innen mit gastrointestinalen Tumoren tritt im Verlauf der Erkrankung maligner Aszites auf (Smith und Jayson 2003). Das Auftreten von malignem Aszites ist in vielen Fällen Kennzeichen für das Endstadium der Tumorerkrankung, und ist häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert (Adam und Adam 2004). Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnosestellung beträgt ca. 5,7 Monate. Ausschließlich bei Patientinnen mit Ovarial-CA können mitunter auch längere Überlebenszeiten beobachtet werden (Ayantunde und Parsons 2007). Maligner Aszites stellt bei 52 – 54 % der Patient*innen das Erstsymptom der malignen Erkrankung dar. Die therapeutischen Möglichkeiten sind jedoch oft nur sehr begrenzt (Sangisetty und Miner 2012).

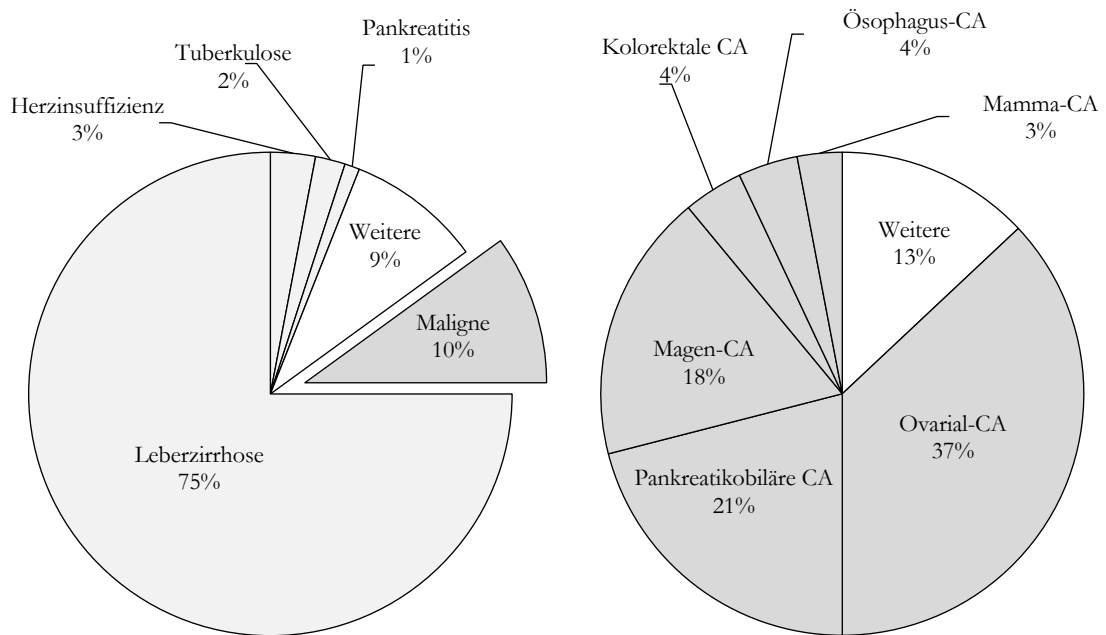


Abbildung 1: Ursachen von Aszites. Verteilung der Häufigkeiten für Entstehung von Aszites (links), basierend auf Oey et al. (2016). Verteilung der Tumorentitäten bei malignem Aszites (rechts) nach Ayantunde und Parsons (2007).

1.2 Physiologie

Das Peritoneum ist eine seröse Haut. Unterschieden wird das viszerale Peritoneum, welches die abdominalen Organe bedeckt, vom parietalen Peritoneum, welches die Peritonealhöhle nach außen auskleidet. Es besteht ein stetiger Austausch von Flüssigkeit, Zellen und anderen Substanzen in und aus der Peritonealhöhle. Die Menge der Flüssigkeit, die durch die Serosa produziert wird, steht dabei unter dem Einfluss von Faktoren wie dem portalvenösen Druck, dem kolloidosmotischen Druck, der Natrium- und Wasserretention, der hepatischen Lymphproduktion und der mikrovaskulären Permeabilität für Makromoleküle (Adam und Adam 2004). Physiologisch werden nahezu zwei Drittel der peritonealen Flüssigkeit über Lymphbahnen rückresorbiert und durch negativen intrathorakalen Druck über die Vena subclavia wieder dem Blutkreislauf zugeführt (Cavazzoni et al. 2013). Parsons et al. (1996) konnten den Austausch mithilfe von an humanes Serumalbumin gekoppeltem ^{131}I messen. Dieses wurde in die Peritonealhöhle injiziert, und schließlich im Blutplasma gemessen. Die Austauschrate betrug bei Gesunden ca. 4 – 5 ml/h. Physiologisch befinden sich daher intraperitoneal nur ca. 100 ml freie Flüssigkeit. Sie dient dazu, die Organe untereinander gleitfähig zu machen, und so eine Verschiebung gegeneinander zu ermöglichen (Cavazzoni et al. 2013).

1.3 Pathophysiologie

Die Entstehung von malignem Aszites unterscheidet sich von der Entstehung des nicht malignen Aszites. Nicht maligner Aszites entsteht meistens durch eine sinusoidale Hypertension auf dem Boden einer Leberzirrhose und dem daraus resultierenden Blutrückstau in die Splanchnikuszirkulation. Er wird daher auch als portaler Aszites bezeichnet. Es kommt zur lokalen Produktion und Freisetzung von Vasodilatoren, insbesondere Stickstoffmonoxid. Diese verursachen eine arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet. Als Folge ist das effektiv zirkulierende, arterielle Blutvolumen verringert, und es kommt durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur renalen Natriumretention. Die dadurch erhöhte Plasma-Natriumkonzentration führt zu einer gesteigerten Permeabilität der Kapillaren und einem Flüssigkeitsverlust ins Interstitium (Hodge und Badgwell 2019). Durch die gleichzeitig eingeschränkte hepatische Syntheseleistung kommt es zur Hypoalbuminämie und dadurch bedingt zu einem verminderten kolloidosmotischen Druck. Dies verstärkt den oben beschriebenen Effekt noch weiter (Wiest und Schölmerich 2006). Übersteigt die so entstehende erhöhte Produktion von freier Flüssigkeit die lymphatischen Resorptions- bzw. Drainagekapazitäten, kumuliert Flüssigkeit intraperitoneal und es entsteht Aszites (Salerno et al. 2010). Der häufigste Grund für die Entstehung einer portalen Hypertension ist die Leberzirrhose. Ein sinusoidaler Hochdruck kann jedoch auch durch maligne Prozesse in der Leber, wie beispielsweise einem hepatozellulären Karzinom (HCC), ausgedehnten Lebermetastasen sowie einer Portalvenenthrombose oder Portalvenenkompression durch eine Tumordinvasion bedingt sein. In diesen Fällen entsteht auch maligner Aszites auf dem Boden einer portalen Hypertension (Bettinger et al. 2015).

In den meisten Fällen unterscheidet sich die Entstehung von malignem Aszites jedoch grundlegend von der des nicht malignen Aszites. Die Pathogenese ist multifaktoriell bedingt und noch nicht vollständig verstanden. Auch bei malignem Aszites basiert die Pathogenese auf einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen Influx von Flüssigkeit in die Peritonealhöhle, bedingt durch eine vom Tumor induzierte erhöhte Produktion, und Efflux durch eine tumorbedingt verminderte lymphatische Drainage der intraperitonealen Flüssigkeit. Der Hauptgrund für eine erhöhte Produktion ist bei malignem Aszites eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität (Sangisetty und Miner 2012; Passler et al. 2017). Bei der Infusion von zellfreiem malignem Aszites in den Intraoperitonealraum zeigten sich bei Ratten messbar erhöhte interstitielle Proteinkonzentrationen, bedingt durch eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität (Garrison et al. 1986). Dabei spielt die tumorinduzierte Produktion von *vascular endothelial growth factor* (VEGF), also vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle. VEGF ist in malignem

Aszites in signifikant höheren Konzentrationen messbar als in nicht malignem Aszites bei portaler Hypertension und induziert eine erhöhte vaskuläre Permeabilität (Chung und Kozuch 2008; Cavazzoni et al. 2013). Unter dem zusätzlichen Einfluss von VEGF konnten Zebrowski et al. (1999) eine erhöhte endotheliale Durchlässigkeit der Kapillaren, auch in nicht malignem Aszites, induzieren. Außerdem ist VEGF verantwortlich für die Tumorangiogenese und verursacht tumorinduziert eine unkontrollierte Neovaskularisation im parietalen Peritoneum. Dadurch entsteht ein erhöhter hydrostatischer Druck auf das Peritoneum, der zur Aszitesbildung beiträgt (Nagy et al. 2008; Passler et al. 2017). So kann laut Beecham et al. (1983) das Ausmaß der Neovaskularisation bei Patientinnen mit epithelalem Ovarial-CA in Korrelation mit der Aszitesmenge gesetzt werden. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Gefäßpermeabilität kann eine tumorinduzierte Entzündungsreaktion sein (Cavazzoni et al. 2013). Neben der erhöhten Produktion ist aufgrund von einer gestörten lymphatischen Drainage gleichzeitig auch der Efflux von intraperitoneal anfallender Flüssigkeit verringert. Lange wurde dies als der Hauptgrund für die Entstehung von malignem Aszites betrachtet (Passler et al. 2017). Bei der Gabe von ^{99m}Tc -Sulfur Kolloid in neoplastischen Aszites konnte in 85 % der Fälle szintigraphisch keine Radioaktivität oberhalb des Zwerchfells detektiert werden (Coates et al. 1973). Durch das Tumorwachstum im Abdomen und eine Mikro- und Makroinvasion von Tumorzellen in die subdiaphragmalen Lymphkanäle bis hin zum Ductus thoracicus, wird der Abfluss der intraperitonealen Flüssigkeit unterbrochen (Cavazzoni et al. 2013). Durch den Verlust von Flüssigkeit in das Interstitium verringert sich im Verlauf das effektive zirkulierende arterielle Blutvolumen (Smith und Jayson 2003). Ähnlich wie bei der Entstehung von nicht malignem Aszites bei portaler Hypertension, kommt es durch eine Aktivierung des RAAS zur renalen Natriumretention. Die dadurch erhöhte Plasma-Natriumkonzentration führt zu einer weiter gesteigerten Permeabilität der Kapillaren des Splanchnikusgebietes (Hodge und Badgwell 2019). Eine durch die maligne Grunderkrankung ausgelöste Kachexie und katabole Stoffwechsellage kann eine Hypoproteinämie verstärken und zu einer weiteren Verminderung des onkotischen Druckes beitragen. Somit kann die Entstehung von malignem Aszites, bei ohnehin schon hohen Proteinverlusten durch eine erhöhte Permeabilität, begünstigt werden (Chung und Kozuch 2008).

1.4 Symptome des Aszites

Aszites stellt ein Phänomen von meist schwerwiegenden Grunderkrankungen dar. Gleichzeitig entstehen durch die Ansammlung von Aszites selbst Symptome, die nicht direkt im Zusammenhang mit der ursächlichen Grunderkrankung stehen. Diese aszitesassoziierten Symptome sind für die Patient*innen mitunter sehr belastend und können die Lebensqualität der Betroffenen

stark beeinträchtigen (Saif et al. 2009). Die Symptome entstehen zum einen durch die, sich im Bauchraum ansammelnde, freie Flüssigkeit, welche zu einer abdominellen Distension und intraabdominellen Druckerhöhung führt und sind zum anderen im Verlust von Proteinen und Elektrolyten begründet (Hodge und Badgwell 2019). Durch die pathologische Flüssigkeitsregulation kann es zu Elektrolytstörungen, Proteinverlust, Ödemen und Anasarka kommen (Cavazzoni et al. 2013). Unabhängig von der Entität der zugrundeliegenden malignen Grunderkrankung zeigen ca. 58 % der Patient*innen beim Auftreten von Aszites Symptome. Die häufigsten aszitesassoziierten Symptome sind eine abdominelle Distension (55 %), abdominelle Schmerzen (53 %), Übelkeit (37 %), Anorexie (36 %), Erbrechen (25 %), Fatigue (17 %) und Dyspnoe (11 %) (Ayantunde und Parsons 2007) (siehe Abbildung 2). Maligner Aszites verursacht in vielen Fällen mehr Beschwerden als die zugrundeliegende Krebserkrankung selbst (Passler et al. 2017). Eine adäquate, symptomorientierte Therapie des Aszites, besonders auch in palliativem Ansatz und unabhängig von der Therapie der Grunderkrankung, kann die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen deutlich verbessern (Adam und Adam 2004).

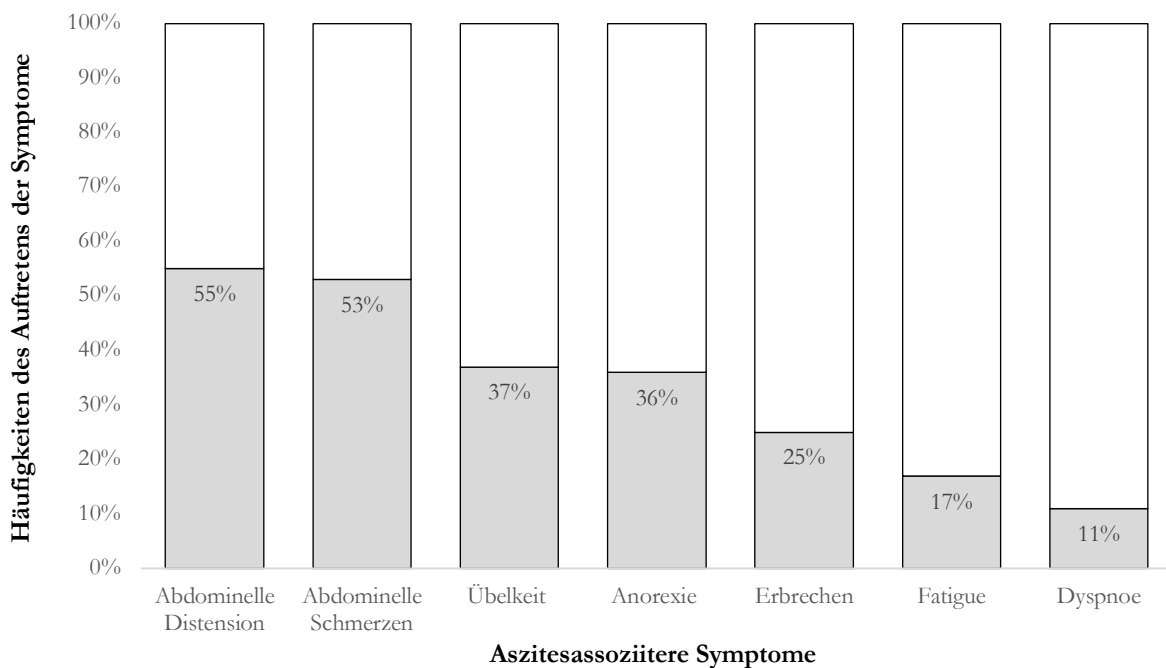


Abbildung 2: Symptommhäufigkeiten bei malignem Aszites. Basierend auf Ayantunde und Parsons (2007).

1.5 Diagnostik des Aszites

1.5.1 Klinik

Aszites kann das Symptom einer Vielzahl meist schwerer Grunderkrankungen darstellen, daher sollte bei Verdacht auf Aszites immer eine diagnostische Abklärung erfolgen. Das Ziel der Diagnostik sollte dabei die Bestätigung des Vorliegens von Aszites, die Beurteilung des Schweregrades und der Ursache sowie der Ausschluss von aszitesassoziierten Komplikationen sein (Hou und Sanyal 2009). Grundsätzlich kann ein ausgeprägter Aszites klinisch diagnostiziert werden. Es zeigt sich ein pralles, hervorgewölbtes Abdomen. Bei der Perkussion im Liegen tritt an den Flanken charakteristisch eine verstärkte Dämpfung auf. Eine Verlagerung der Klopferschalldämpfung bei Lageänderungen der Patient*innen spricht für das Vorliegen von mehr als 1500 ml Flüssigkeit im Abdomen. Weitere Methoden sind die Fluktuationswelle und die Perkussion in Knie-Ellenbogenlage bzw. das *puddle sign* (Runyon und AASLD Practice Guidelines Committee 2009). Da das Spektrum an Differentialdiagnosen breit ist, können bereits klinisch, neben der Diagnosestellung des Aszites selbst, Hinweise auf die ursächliche Grunderkrankung relevant sein. Dabei spielen insbesondere Zeichen einer Lebererkrankung (z. B. Erythema palmare, Spider naevi, Splenomegalie), einer Herzinsuffizienz (z. B. periphere Ödeme, Jugularvenenstauung, Herzgeräusche, pulmonale Rasselgeräusche) und Zeichen für Malignität (z. B. Lymphadenopathie) eine wichtige Rolle (Oey et al. 2016).

1.5.2 Bildgebung

Eine Zunahme des Bauchumfanges bzw. ein volles, hervorgewölbtes Abdomen kann neben dem Vorliegen von Aszites auch verschiedenste andere Gründe wie Obstipation, Blähungen oder Adipositas haben (Moore und Van Thiel 2013). Mithilfe der Computertomographie (CT) oder der Sonografie können auch deutlich kleinere Flüssigkeitsmengen sicher nachgewiesen werden (Hodge und Badgwell 2019). Die Sonografie ist schnell verfügbar, kostengünstig und besitzt eine sichere Aussagekraft in der Detektion von freier Flüssigkeit im Abdomen. Sie ist daher der Goldstandard, um das Auftreten von Aszites zu diagnostizieren. Schon kleine Mengen von ca. 50 – 100 ml freier Flüssigkeit können sonografisch an den Prädilektionsstellen paravesikal, perisplenisch oder perihepatisch dargestellt werden (Wiest und Schölmerich 2006). Auch die Schweregradeinteilung des Aszites kann sonografisch erfolgen. Es werden Grad eins (mild) mit ca. 100 ml, Grad zwei (moderat) mit ca. 1000 ml und Grad drei (schwer) mit mehreren Litern freier Flüssigkeit unterschieden (Hou und Sanyal 2009; Moore und Van Thiel 2013). Zu-

sätzlich können mithilfe der Sonografie mitunter bereits Rückschlüsse auf die Genese des Aszites gezogen werden. Diese umfassen Zeichen der Leberzirrhose mit portaler Hypertension bei nicht malignem Aszites sowie Zeichen einer Peritonealkarzinose oder Hinweise auf den Primärtumor bei malignem Aszites. Außerdem ist die Sonografie ein wichtiges Hilfsmittel bei der sicheren Durchführung von abdominellen Punktionen oder Parazentesen (Oey et al. 2016).

1.5.3 Diagnostische Parazentese

Trotzdem sind die Möglichkeiten der klinisch körperlichen Untersuchung und der Bildgebung begrenzt, wenn es darum geht zwischen den verschiedenen Differentialdiagnosen der Genese des Aszites zu unterscheiden. Insbesondere die grundsätzliche Differenzierung von nicht malignem Aszites und malignem Aszites ist ohne eine invasivere Diagnostik meist schwierig (Adam und Adam 2004). Diese Unterscheidung hat unter anderem auch deshalb einen hohen Stellenwert, da das Auftreten von malignem Aszites bei 52 – 54 % der Patient*innen das Erstsymptom ihrer malignen Erkrankung darstellt (Sangisetty und Miner 2012). Die Aszitesanalyse nach einer abdominellen Parazentese ist die effizienteste und effektivste Methode, um die Ursache des Aszites zu finden (Hou und Sanyal 2009). Die Parazentese ist bei allen Patient*innen mit neu aufgetretenem Aszites, einer Verschlechterung eines bekannten Aszites oder jeder nicht elektiven stationären Aufnahme von Patient*innen mit Aszites indiziert (Oey et al. 2016). Zur Punktion bietet sich aufgrund der etwas dünneren Wand des Abdomens und gleichzeitig häufig größten Flüssigkeitsansammlung am ehesten der linke untere Quadrant an (Sakai et al. 2005). Alternativ kann auch im rechten unteren Quadranten oder mittig auf der Linea alba zwischen Bauchnabel und Symphyse punktiert werden (Oey et al. 2016). Die Punktion sollte sonografisch assistiert oder sonografisch gezielt durchgeführt werden (Gerbes et al. 2019). Im Unterschied zur therapeutischen Parazentese werden für die diagnostische Parazentese lediglich kleine Mengen von 30 – 50 ml entnommen (Moore und Van Thiel 2013). Unter sterilen Punktionsbedingungen und unter sonografischer Kontrolle treten Komplikationen wie Hämatome der Bauchwand (1 %), Hämatoperitoneum (< 0,1 %), Organperforation (< 0,1 %) und Infektion (< 0,1 %), nur sehr selten auf (Ennis et al. 2014). Da die Aszitespunktion in der Diagnostik einen so hohen Stellenwert hat, stellen lediglich ein fehlender Zugangsweg zum Aszites, eine fehlende Einverständniserklärung der Patient*innen oder eine fehlende diagnostische bzw. therapeutische Konsequenz absolute Kontraindikationen dar. Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos ist eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) als relative Kontraindikation anzusehen. Es wird empfohlen, eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulanzen sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Glykoprotein-IIb/IIIa Inhibitoren vor der Aszitespunktion zu pausieren, nach Risikoabwägung kann je nach Dringlichkeit

der Diagnostik eine Punktion jedoch auch unter bestehender Medikation durchgeführt werden (Gerbes et al. 2019).

Schon makroskopisch kann eine erste Einschätzung des Aszites im Hinblick auf dessen Genese erfolgen. Hämorrhagischer Aszites hat häufig maligne, traumatische oder pankreatogene Ursachen (Wiest und Schölmerich 2006). Eine milchig trübe Farbe spricht für das Vorliegen von Chylomikronen mit einem hohen Anteil an Triglyceriden im Aszites und wird deshalb auch chylöser Aszites genannt. Dieser kann bei malignen Prozessen, Traumata oder Infektionen auftreten. Bei Leberzirrhose zeigt sich häufig ein klarer bis strohgelber Aszites (Oey et al. 2016). Zur spezifischeren Diagnostik ist eine mikroskopische, klinisch chemische, mikrobiologische und zytologische Untersuchung notwendig. Die Bestimmung von bestimmten Tumormarkern in der Aszitesflüssigkeit ist für die Diagnosestellung des malignen Aszites nicht sinnvoll, kann jedoch bei der Suche nach dem Primärtumor hilfreich sein (Sangisetty und Miner 2012). Zur mikroskopischen Untersuchung gehört vorrangig die Bestimmung der Granulozytenzahl. Die Spontan-Bakterielle-Peritonitis (SBP) gehört zu den wichtigsten Komplikationen der Leberzirrhose, eine Infektion des Aszites kann jedoch auch bei malignem Aszites auftreten. Bei Verdacht auf eine SBP sollte zusätzlich eine bakteriologische Untersuchung des Aszites erfolgen (Runyon 2009; Oey et al. 2016). In der klinisch chemischen Analyse des Aszites kann zunächst über die Konzentration des Gesamtproteins ein Transsudat ($< 2,5$ g/dl) von einem Exsudat ($> 2,5$ g/dl) unterschieden werden (Wiest und Schölmerich 2006). Dieses Konzept ist zur Bestimmung der Ätiologie des Aszites jedoch mittlerweile anderen Methoden unterlegen. Die Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration hat trotzdem prognostischen Wert, da Konzentrationen von < 15 g/l mit einem erhöhten Risiko für eine SBP assoziiert sind (Oey et al. 2016). Eine genauere Differenzierung zwischen portalem und nicht portalem Aszites ermöglicht der Serum-Aszites-Albumin-Gradienten (SAAG). Bei einem SAAG von $< 1,1$ g/dl ist eine portale Hypertension als Ursache für die Aszitesbildung mit > 95 % Sicherheit ausgeschlossen (Runyon et al. 1992). Ein weiterer, aus dem Aszites zu bestimmender, klinisch chemischer Parameter ist die Laktat-Dehydrogenase (LDH). Hohe LDH-Konzentrationen im Aszites können für das Vorliegen eines malignen Aszites sprechen, niedrige Werte schließen jedoch Malignität nicht aus. Außerdem sind für die LDH im Aszites keine eindeutigen Cut-Off-Werte definiert, daher ist die LDH zur Diagnosestellung eines malignen Aszites relativ unspezifisch (Tarn und Lapworth 2010; Oey et al. 2016). Bei begründetem Verdacht auf eine maligne Genese des Aszites sollte eine zytologische Untersuchung erfolgen. Insbesondere beim Vorliegen einer Peritonealkarzinose können Tumorzellen in die Peritonealhöhle streuen, und so in den Aszites gelangen. Nach wiederholten Punktionen und Analysen haben fast 97 % aller Patient*innen mit Peritonealkarzinose eine po-

sitive Zytologie. Da jedoch nicht alle Patient*innen mit malignem Aszites auch eine Peritonealkarzinose haben, fällt die zytologische Untersuchung beim Vorliegen eines malignen Aszites nur in ca. 50 – 60 % der Fälle positiv aus (Runyon et al. 1988; Wiest und Schölmerich 2006; Sangisetty und Miner 2012). Ein weiterer Grund für eine geringere Sensitivität, und für mitunter falsch negative Ergebnisse einer einzelnen zytologischen Untersuchung ist, dass häufig nur wenige Tumorzellen im Exsudat vorliegen (Passler et al. 2017). Zusammengefasst kann durch die diagnostische Parazentese und die Analyse der Aszitesflüssigkeit also zwar häufig, aber nicht immer, eine eindeutige Diagnose gestellt werden. In diesen Fällen entscheiden die Komorbiditäten und die Umfelddiagnostik über die Genese des Aszites, in Einzelfällen kann eine diagnostische Laparoskopie mit Gewebeproben notwendig sein (Adam und Adam 2004).

1.6 Therapie

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die Erstlinientherapie des durch eine portale Hypertension bedingten Aszites besteht aus einer diätetischen Kochsalzrestriktion und Diuretikagabe. Patient*innen mit malignem Aszites profitieren am ehesten von einer Diuretikatherapie, wenn tumorbedingt ebenfalls eine portale Hypertension besteht (Aslam und Marino 2001). Somit kann ein SAAG von $> 1,1$ g/dl Indikator für bessere Erfolgchancen der Therapie durch Kochsalzrestriktion und Diuretika sein (Chopra et al. 2017). Bei Patient*innen mit malignem Aszites, insbesondere mit einem SAAG von $\leq 1,1$ g/dl, ist eine portale Hypertension als vordergründige Ursache des Aszites jedoch unwahrscheinlich. In den meisten Fällen sprechen Patient*innen mit rezidivierendem malignem Aszites daher deutlich schlechter auf eine Diuretikatherapie und diätetische Kochsalzrestriktion an, und diese Maßnahmen alleine sind nicht ausreichend für eine adäquate Therapie (Lee et al. 1998). Ein fehlendes Ansprechen auf eine Diuretikatherapie mit 160 mg/d Furosemid (oder 40 mg/d Torasemid) und 400 mg/d Spironolacton in Verbindung mit moderater Kochsalzrestriktion von < 90 mmol/d für mindestens eine Woche wird als diuretikaresistenter Aszites bezeichnet. Ein fehlendes Ansprechen ist dabei definiert als ein mittlerer Gewichtsverlust von $< 0,8$ kg innerhalb von vier Tagen, verbunden mit einer Natriumausscheidung im Urin, die geringer ist als die Natriumaufnahme. Auch ein frühes Wiederauftreten von Aszites (Grad zwei oder drei) innerhalb der ersten vier Wochen nach der initialen Mobilisation ist Zeichen eines Therapieversagens. Beim Auftreten von Komplikationen oder dem Vorbestehen von Kontraindikationen für eine hochdosierte Diuretikatherapie spricht man von einem diuretikaintraktab-

len Aszites. Wichtige Komplikationen bzw. Kontraindikationen sind Enzephalopathie, Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen. Der diuretikaresistente und der diuretikaintraktable Aszites werden als therapierefraktärer Aszites zusammengefasst (Senousy und Draganov 2009; Singhal et al. 2012).

1.6.2 Therapeutische Parazentese

Ähnlich wie bei einer diagnostischen Parazentese zur Aszitesanalyse, wird bei der therapeutischen Parazentese der Aszites durch die Bauchdecke punktiert und dann drainiert. Die Parazentese ist die am häufigsten durchgeführte Therapie bei therapierefraktärem, malignem Aszites. In 90 % der Fälle können durch das Ablassen des Aszites die Symptome Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und abdominelles Unwohlsein temporär gelindert werden. Problematisch ist in vielen Fällen allerdings das schnelle Nachlaufen des Aszites. Häufig treten die Symptome schon innerhalb der ersten 72 Stunden nach einer entlastenden Parazentese erneut auf. Um in diesen Fällen eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erreichen, müssen die Punktionen regelmäßig wiederholt werden (Hodge und Badgwell 2019). Repetitive großvolumige Parazentesen sind für die Betroffenen nicht nur sehr belastend und setzen bei Tumorpatient*innen, die sich häufig in einer hochpalliativen Behandlungssituation befinden, wiederholte Krankenhausaufenthalte voraus, sondern bringen auch ein erhöhtes Risiko für punktionsbedingte Komplikationen mit sich. Dazu gehören u. a. Blutung, Organperforation, Hypotension und Infektion mit Sepsis. Zusätzlich führt eine regelmäßige Drainage von großen Flüssigkeitsmengen zu Protein- und Elektrolytverlusten (Sangisetty und Miner 2012; Cavazzoni et al. 2013). Die Drainage von nicht malignem Aszites ist bei Volumina von < 5 l meist sicher möglich, darüber hinaus jedoch häufiger mit Komplikationen wie Hypotension und Nierenfunktionseinschränkung assoziiert. Durch eine Substitution von Albumin oder Plasmaexpandern kann dieses Risiko gesenkt werden (Becker et al. 2006). Für die Parazentese von malignem Aszites existieren nur sehr wenige Daten, bei den meisten Patient*innen scheint jedoch ebenfalls die Drainage von > 5 l Aszites ohne intravenöse Hydratation sicher möglich zu sein. Hinzu kommt, dass der größte Effekt auf die Symptomlinderung bereits nach der Drainage der ersten Liter auftritt (McNamara 2000; Stephenson und Gilbert 2002).

1.6.3 Peritoneovenöse Shunts

Neben wiederholten therapeutischen Parazentesen gibt es verschiedene weitere Ansätze zur Symptomkontrolle bei therapierefraktärem Aszites. Dazu gehören auch peritoneovenöse Shunt-

systeme. Diese können entweder laparoskopisch chirurgisch oder perkutan interventionell implantiert werden (Hodge und Badgwell 2019). Sowohl der Denver-Shunt als auch der Le Veen-Shunt verfolgen das Prinzip, dass der Aszites von intraperitoneal in das zentralvenöse System und somit in den Blutkreislauf drainiert wird. Über ein Rückschlagventil wird ein retrograder Fluss verhindert (Becker et al. 2006). Ein Vorteil dieser Shuntsysteme ist, dass Elektrolyte und Proteine nicht, wie bei der Drainage nach extrakorporal, verloren gehen, sondern in den Blutkreislauf zurückgeführt werden (Cavazzoni et al. 2013). Die Implantation ist jedoch ein invasives Verfahren mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen sowie hohem Zeit- und Kostenaufwand. Daher sollte die Lebenserwartung der Patient*innen zum Zeitpunkt der Shuntimplantation ausreichend lang sein, um von dem Verfahren profitieren zu können (Becker et al. 2006). Die Daten über die minimale Lebenserwartung von Patient*innen für die Indikationsstellung einer Shuntimplantation variieren dabei zwischen einem Monat (Adam und Adam 2004) und drei Monaten (Yarmohammadi und Getrajdman 2017). Zusätzlich sind für die korrekte Auswahl der Patient*innen eine Vielzahl von Kontraindikationen zu beachten. Die Kontraindikationen leiten sich aus den Komplikationen des Verfahrens ab. Sie umfassen neben Infektion, Blutung und Organperforation insbesondere auch Volumenüberladung, Shuntokklusion und DIC. Durch die Flüssigkeitsrückführung in den venösen Kreislauf entsteht eine Vorlasterrhöhung, aus der eine Volumenüberladung folgen kann. Daher stellen eine Herzinsuffizienz, eine nicht dialysierte Niereninsuffizienz sowie stattgehabte Varizenblutungen oder bestehende Varizen ab Grad drei Kontraindikationen für eine Shuntimplantation dar. Ein weiteres Problem ist die Gefahr der Shuntokklusion. Patient*innen mit malignen Prozessen des Peritoneums sowie Patient*innen mit positiver Asziteszytologie haben ein erhöhtes Risiko für Shuntverschlüsse und eine häufigere Notwendigkeit von Revisionen. Aus diesem Grund galt lange auch ein erhöhter Proteingehalt von $> 4,5$ g/l im Aszites als Kontraindikation für das Verfahren. Seit der Verwendung von 15,5 F Kathetern sind solche erhöhten Proteinkonzentrationen jedoch eher tolerabel (Yarmohammadi und Getrajdman 2017). Die am meisten gefürchtete Komplikation, insbesondere bei Patient*innen mit Leberzirrhose, ist die Auslösung einer DIC u. a. durch die Einschwemmung von Kollagen in den Blutkreislauf (Adam und Adam 2004). Aus diesem Grund stellen das Vorliegen von hämorrhagischem Aszites, ein Lebersversagen mit erhöhten Bilirubinwerten von > 2 mg/dl sowie schon vorbestehende Gerinnungsstörungen weitere Kontraindikationen für das Shuntverfahren dar. Auch bei einer stattgehabten SBP oder anderen Hinweisen auf eine Infektion des Aszites sollte keine Implantation erfolgen (Smith und Jayson 2003; Adam und Adam 2004; Yarmohammadi und Getrajdman 2017). Weiterhin wird befürchtet, dass es durch die Einschwemmung von malignen Zellen in den Systemkreislauf zur Tumorzelldissemi-

nation und vermehrten hämatogenen Metastasen kommen kann (Passler et al. 2017). Laut Becker et al. (2006) hat sich diese Sorge in bisherigen klinischen Beobachtungen und Autopsien jedoch nicht bewahrheitet. Da Autopsien, insbesondere nach einem langen Krankheitsverlauf mit Tumorleiden, nur sehr unregelmäßig durchgeführt werden, besteht jedoch die Möglichkeit, dass hämatogene Metastasen als Komplikation des Verfahrens unterdiagnostiziert sind. Die Komplikationsraten sind in neueren Studien mit 0 – 5 % deutlich niedriger angegeben als in einigen älteren Studien mit 20 – 35 % (Yarmohammadi und Getrajdman 2017). Auch die Daten im Hinblick auf die Kontrolle aszitesassoziierter Symptome reichen von 70 % (Adam und Adam 2004; Chopra et al. 2017) bis zu annähernd 100 % (Yarmohammadi und Getrajdman 2017). Der Therapieerfolg scheint insbesondere bei Patientinnen mit Mamma-CA oder Ovarial-CA deutlich besser zu sein ($\geq 50\%$), als bei Patient*innen mit gastrointestinalen Tumoren (10 – 15 %). Auch das Überleben nach Shuntimplantation war bei Patient*innen mit nicht gynäkologischen Tumoren im Mittel lediglich 52 Tage. Dies spricht für eine insgesamt schlechtere Eignung des Verfahrens für diese Patient*innengruppe (Adam und Adam 2004).

1.6.4 Alfapump

Nach einem ähnlichen Prinzip wie der peritoneovenöse Shunt funktioniert die *Automated low flow ascites pump* oder Alfapump. Die Aszitesflüssigkeit wird hierbei durch die vollständig implantierbare und wiederaufladbare, subkutan liegende Pumpe in die Harnblase abgeleitet und kann über den Urin ausgeschieden werden (Lepida et al. 2019). Das Verfahren ist noch relativ neu und wurde primär nur für Patient*innen mit Leberzirrhose entwickelt und verwendet. Es existieren aber bereits erste retrospektive Daten über die Anwendung der Alfapump bei Patient*innen mit malignem Aszites (Storni et al. 2018; Fotopoulou et al. 2019). Fotopoulou et al. (2019) konnten eine signifikante Reduktion in der Anzahl von therapeutischen Parazentesen sowie eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität bei 57,1 % der Patient*innen mit malignem Aszites durch das Verfahren zeigen. Gleichzeitig traten jedoch in 23,5 % der Fälle interventionsbedingte Komplikationen auf und in 17,6 % der Fälle war eine chirurgische Reintervention notwendig. Bei Wong et al. (2020) traten in einer größer angelegten, prospektiven Multicenterstudie sogar bei 33,3 % der Patient*innen mit der Alfapump zusammenhängende Komplikationen innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation auf. Zudem trat bei 43,3 % der Patient*innen innerhalb von zwölf Monaten nach Implantation eine mit der Alfapump assoziierte Infektion auf. Hinzu kommt, dass auch die Implantation einer Alfapump verhältnismäßig aufwendig und teuer ist. Die Implantation erfolgt unter Vollnarkose und erfordert im Anschluss durchschnittlich vier Tage stationären Aufenthalt (Fotopoulou et al. 2019). Die Gesamtkosten der Alfapump

sind im Mittel in den ersten sechs Monaten signifikant höher als die der Standardtherapie mit großvolumigen, therapeutischen Parazentesen (Bureau et al. 2017). Die mittlere Überlebenszeit der retrospektiv betrachteten Patient*innen mit malignem Aszites betrug jedoch nur 111 Tage (Fotopoulou et al. 2019), und auch die mittlere Überlebenszeit von Patient*innen mit malignem Aszites im allgemeinen beträgt lediglich einen bis sechs Monate (Hodge und Badgwell 2019).

1.6.5 Tranjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Durch einen transjugulären, intrahepatischen, portosystemischen Shunt (TIPS) wird eine Kurzschlussverbindung zwischen dem Portalkreislauf und dem Systemkreislauf hergestellt. Die Implantation des TIPS erfolgt perkutan und minimalinvasiv unter radiologischer Kontrolle. (Fidelman et al. 2012; Strunk und Marinova 2018). Durch die Shuntverbindung wird der bei einer portalen Hypertension erhöhte sinusoidale Druck gesenkt. Gleichzeitig wird das effektiv zirkulierende Blutvolumen erhöht und durch eine Herunterregulation des RAAS die Natriuresis verstärkt. Diese Faktoren wirken der Entstehung von portalhypertensiv bedingtem Aszites entgegen (Copelan et al. 2014). Neben dem therapierefraktärem Aszites gehören weitere Komplikationen der portalen Hypertension wie zum Beispiel die akute und rezidivierende Varizenblutung, hepatischer Hydrothorax, hepatorenales Syndrom und Budd-Chiari-Syndrom zu den häufigsten Indikationen für eine TIPS-Anlage. Im Falle von malignem Aszites ist das Verfahren nur sinnvoll, wenn die Genese des Aszites pathophysiologisch auf einer portalen Hypertension basiert. Diese Voraussetzung ist nur bei einem kleinen Teil der Patient*innen mit malignem Aszites gegeben. Insbesondere bei Patient*innen mit einem HCC oder ausgedehnten Lebermetastasen extrahepatischer Tumoren kann jedoch eine portale Hypertension vorliegen. Diese kann sowohl durch eine zugrundeliegende Leberzirrhose als auch durch eine Portalvenenthrombose oder Portalvenenkompression durch eine Tumordinvasion bedingt sein. Neben den wichtigsten absoluten Kontraindikationen wie Rechtsherzversagen, systemischer Infektion und Sepsis, schwerem Leberversagen und schwerer hepatischer Enzephalopathie, zählt jedoch gerade das Vorliegen von intrahepatischer Malignität zu den relativen Kontraindikationen für das Verfahren. Der Grund dafür ist, dass je nach Lage und Ausdehnung der intrahepatischen Raumforderung, das Risiko für eine Blutung und/oder eine Tumorembolisation erhöht ist (Wallace und Madoff 2005; Bettinger et al. 2015). Es existieren nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen, die das Verfahren bei ausgewählten Patient*innen auch trotz des Vorliegens von intrahepatischer Malignität als relativ sicher und effektiv beschrieben haben. Die Gesamtüberlebenszeiten der Patient*innen mit HCC nach TIPS-Anlage reichten von 77 bis 180 Tagen. Auch dies macht den Stellenwert einer guten Vorauswahl der Patient*innen bei einem vergleichsweise immer noch invasiven und aufwendigen Verfahren deutlich (Wallace et al. 2004; Wallace und Madoff 2005;

Liu et al. 2014; Bettinger et al. 2015). Im Hinblick auf die Therapie des malignen Aszites im Allgemeinen stellt die Implantation eines TIPS zusammenfassend jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der Patient*innen eine Therapieoption dar.

1.6.6 Intraperitoneale Chemotherapie

Ein weiterer Ansatz ist die intraperitoneale Applikation von Chemotherapeutika. Es existieren verschiedene Strategien von intraperitoneal applizierten klassischen Chemotherapeutika, hyperthermischer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) und Immuntherapeutika bis hin zu zielgerichteten experimentellen Therapien. Der Grundgedanke hinter einer intraperitonealen Anwendung von Chemotherapeutika ist eine geringere Toxizität des Medikamentes im Vergleich zur systemischen Gabe von ähnlich hohen Wirkstoffmengen, bei trotzdem hohen intraperitonealen Wirkstoffkonzentrationen. Die Effizienz einer intraperitonealen Therapie mit klassischen Chemotherapeutika hängt jedoch von der Eindringtiefe des Medikamentes in die Tumorknötchen ab. Diese liegt meist < 1 mm. Eine temporäre Asziteskontrolle wird daher nur bei < 50 % der Patient*innen erreicht (Cavazzoni et al. 2013).

Die beim HIPEC-Verfahren induzierte Hyperthermie wirkt ab ca. 39 °C synergistisch zur applizierten Chemotherapie, so kann eine zusätzliche Zytotoxizität erreicht werden. Diese Form von intraperitonealer Chemotherapie kann bei einem kurativem Ansatz in Verbindung mit einer operativ zytoreduktiven Therapie angewendet werden (Sangisetty und Miner 2012; Cavazzoni et al. 2013). Zum einen ist das HIPEC-Verfahren als Therapieoption bei malignem Aszites jedoch beschränkt auf Patient*innen mit einer Peritonealkarzinose, zum anderen kommen eine Vielzahl von Patient*innen mit malignem Aszites schon aufgrund ihrer schlechten Prognose mit kurzer Lebenserwartung und einer geringen Chance der vollständigen Zytoreduktion nicht für einen kurativen, operativen Therapieansatz in Frage. Für diese Patient*innen besteht die Möglichkeit eine laparoskopische HIPEC ohne zytoreduktive Therapie durchführen zu lassen (Hodge und Badgwell 2019). Eine dauerhafte Asziteskontrolle wurde in mehreren kleineren Studien bei $83 - 100$ % dieser Patient*innen beschrieben (Garofalo et al. 2006; Facchiano et al. 2008; Valle et al. 2009; Ba et al. 2010; Valle et al. 2015). Ein Therapieansprechen im Sinne einer Asziteskontrolle trat bei Valle et al. (2015) im Durchschnitt nach 1,4 Wochen auf, trotzdem waren regelmäßige Krankenhausaufenthalte nötig, da die Therapiezyklen alle vier bis sechs Wochen wiederholt werden mussten.

Als weiterer Ansatz wird die intraperitoneale Anwendung von Immuntherapeutika wie beispielsweise Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interferon α/β und Picibanil untersucht. TNF- α inhibiert die Rezeptorbindung von VEGF, Interferon α/β verbessert über einen noch nicht

vollständig verstandenen Mechanismus die T-Zell Aktivität, und auch Picibanil wirkt über die Aktivierung von T-Zellen. Neuere, zielgerichtete Ansätze umfassen ebenfalls die Inhibition von VEGF durch Anti-VEGF Antikörper (z. B. Bevacizumab) oder andere VEGF Inhibitoren sowie zytostatisch wirkende Metalloproteinase-Inhibitoren (Smith und Jayson 2003; Cavazzoni et al. 2013). Die Erfolge dieser neuen, zum Teil noch experimentellen, Therapieansätze zur Behandlung von malignem Aszites waren jedoch bisher begrenzt (Hodge und Badgwell 2019). Vielversprechend ist hingegen die Therapie von malignem Aszites mit dem monoklonalen Antikörper Catumaxomab. Dieser aktiviert unter anderem über das *epithelial cell adhesion molecule* T-Zellen und verstärkt so deren Aktivität gegen den Tumor (Borges et al. 2007; Frampton 2012). In einer Phase II/III Studie verglichen Heiss et al. (2010) Patient*innen unter Therapie durch Parazentese in Kombination mit Catumaxomab mit Patient*innen, die nur Parazentese erhielten. Die Autor*innen konnten eine signifikante Reduktion der Rate von Parazentesen in der Catumaxomabgruppe beobachten. Trotzdem fehlen noch weitere Daten aus randomisierten Studien, um diese Therapieoption im breiten klinischen Alltag anwendbar zu machen.

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die intraperitoneale Chemotherapie, ähnlich wie auch eine systemische Chemotherapie, stark von der Tumorentität, dem Performancestatus der Patient*innen, bereits vorausgegangenen Therapien und von den Nebenwirkungsprofilen der spezifischen Medikamente abhängig ist. Insbesondere im Hinblick auf die schlechte Prognose von Patient*innen mit malignem Aszites müssen bei der Therapieentscheidung Nutzen und Risiko abgewogen werden. Während eine intraperitoneale Chemotherapie für Patient*innen mit verhältnismäßig längerer Lebenserwartung von einigen Monaten eine gute Therapieoption darstellen kann, ist bei vielen Patient*innen mit malignem Aszites die Lebenszeit zu gering, um ausreichend von einer intraperitonealen Chemotherapie profitieren zu können (Chung und Kozuch 2008; Hodge und Badgwell 2019).

1.6.7 Getunnelte Aszitesdrainagen

Für viele Patient*innen mit refraktärem, malignem Aszites ist die regelmäßig wiederholte großvolumige Parazentese als einzige Therapieoption verfügbar. Eine Alternative zu repetitiven Punktionen stellen permanente Aszitesdrainagen dar. Bei diesem Verfahren verbleibt nach der Punktion des Aszites eine permanente Drainage intraperitoneal. Diese ermöglicht ein regelmäßiges Ablassen des Aszites ohne die Notwendigkeit von erneuten, belastenden Punktionen und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten (Cavazzoni et al. 2013). Es existieren getunnelte Peritonealkatheter, wie der PleurX Asziteskatheter, und nicht getunnelte peritoneale Pigtailka-

theter (Buttondrainagen) (Chung und Kozuch 2008). Bei der Verwendung von nicht getunnelten Kathetern besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für Infektionen und Peritonitis. Lee et al. (2000) beschreiben ein Auftreten von einer Kathetersepsis in 43 % der Fälle mit nicht getunnelten permanenten Asziteskathetern. Die Infektionsgefahr kann durch eine subkutane Tunnelung der Drainage vor dem Eintritt in den Bauchraum verringert werden (Fleming et al. 2009). Es existieren bereits wenige, meist kleine und retrospektive Studien über das Verfahren (Richard et al. 2001; Barnett und Rubins 2002; Rosenberg et al. 2004; Lungren et al. 2013; Narayanan et al. 2014; Meier et al. 2015; Qu et al. 2016; Knight et al. 2018; Riedel et al. 2018; H'ng und Leow 2019; Chan et al. 2020). Der Einsatz von getunnelten Aszitesdrainagen, wie der PleurX Aszitesdrainage, wurde in diesen Studien im Hinblick auf die technische Erfolgsrate und katheterassoziierte Komplikationen als vorwiegend sicher und effizient zur Symptomkontrolle bewertet. Erste kleinere prospektive Studien zur Anwendung von getunnelten Aszitesdrainagen bei malignem Aszites unterstützen die retrospektiven Daten (Courtney et al. 2008; Tapping et al. 2012), für eine breitere klinische Anwendung und eine Etablierung des Verfahrens in einheitlichen Behandlungsleitlinien für malignen Aszites sind jedoch weitere prospektive Studien notwendig.

1.7 Zielsetzung

Diese monozentrische Beobachtungsstudie soll prospektiv die Sicherheit und Effektivität der Therapie von refraktärem Aszites bei maligner Grunderkrankung mit der PleurX getunnelten Aszitesdrainage evaluieren. Ziele der Studie sind die Bewertung der Sicherheit der Therapie bei schwerkranken, hochpalliativen Patient*innen, der technischen Erfolgsrate bei Implantation und möglicher Komplikationen im Verlauf.

Patient*innen mit malignem Aszites leiden mitunter an einer Vielzahl von aszitesassoziierten Symptomen. Diese können für die Betroffenen häufig eine größere Belastung darstellen als die Symptome der malignen Grunderkrankung. Ein weiteres Ziel dieser Studie soll daher die Evaluation der Effektivität von getunnelten peritonealen Kathetern bei der Linderung der Symptome sein.

Die betroffenen Patienten befinden sich häufig in einer hochpalliativen Behandlungssituation mit Hauptaugenmerk auf einer Symptomkontrolle und dem Erhalt bzw. der Verbesserung der Lebensqualität. Durch die Implantation einer getunnelten Aszitesdrainage soll den Patient*innen ein selbstständiges Management des Aszites in der Häuslichkeit ermöglicht werden. Deshalb soll ein weiterer Fokus dieser Studie auf der Evaluation der Effektivität der Therapie mit

getunnelten Aszitesdrainagen in der Reduktion der Hospitalisierungszeiten von Patient*innen mit malignem Aszites liegen.

Patient*innen mit malignem Aszites haben häufig nur noch eine sehr geringe Lebenserwartung. Ein weiteres Ziel dieser Studie soll daher die Identifikation von Prädiktoren für eine kurze Drainageliegedauer sein. Dadurch soll eine bessere Auswahl der Patient*innen ermöglicht werden, die von einer Aszitestherapie mit getunnelten peritonealen Kathetern profitieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die prospektive, monozentrische Datenanalyse wurden alle Patient*innen mit therapierefraktärem, symptomatischem Aszites bei maligner Grunderkrankung eingeschlossen, bei denen durch die Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie eine getunnelte Aszitesdrainage implantiert wurde. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen fand nach dem Erhalt des Ethikvotums (Aktenzeichen Nr. 10/6/18) im Zeitraum zwischen August 2018 und Juli 2020 statt. Die Aufnahme in die Datenanalyse erfolgte durch die Studienleiter*innen und Prüfarzt*innen vor der Implantation der Drainage, wenn sämtliche Einschlusskriterien erfüllt waren und keine Ausschlusskriterien vorlagen.

Einschlusskriterien waren die Indikation zur Implantation einer getunnelten Aszitesdrainage bei maligner Grunderkrankung, die freiwillige Teilnahme an der Studie, eine unterschriebene Einverständniserklärung bei Einwilligungsfähigkeit und Volljährigkeit der Patient*innen in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (WHO 2013). Die Indikationsstellung zur Anlage der Drainage erfolgte unabhängig von der Teilnahme an der Studie bei therapierefraktärem, also diuretikaresistentem oder diuretikaintraktalem, konservativ nicht zufriedenstellend therapierbarem, malignem Aszites. Maligner Aszites war dabei definiert als das Auftreten von Aszites bei gesicherter abdomineller Malignität. Die Einwilligung umfasste die Erhebung und Speicherung personenbezogener Daten und Laborwerte und eine regelmäßige telefonische Kontaktaufnahme zu den Patient*innen im Rahmen der Nachverfolgung. Die Gültigkeit der Einwilligung reichte auch über den Tod der Patient*innen hinaus, im Falle des Ablebens wurden die nächsten Angehörigen kontaktiert. Bei Vorliegen einer Entbindung von der Schweigepflicht konnten für Rückfragen zusätzlich die behandelnden Hausarzt*innen kontaktiert werden.

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren ein fehlendes Einverständnis, eine fehlende Einwilligungsfähigkeit sowie eine Minderjährigkeit der Patient*innen. Voraussetzung für den elektiven Eingriff war eine umfassende Aufklärung der Patient*innen mit anschließender schriftlicher Einverständniserklärung.

Vor dem Eingriff wurde eine Kontrolle der aktuellen Gerinnung durchgeführt. Thrombozytenzahlen von $< 40000 /\mu\text{l}$ oder eine DIC stellten aufgrund von einer erhöhten Blutungsgefahr eine Kontraindikation für die Katheterimplantation dar. Eine therapeutische Antikoagulation wurde für den Eingriff pausiert. Stellte sich sonografisch eine nicht ausreichende Menge von Aszites im Abdomen dar, galt dies aufgrund eines erhöhten Risikos einer Organperforation

ebenfalls als Kontraindikation für den Eingriff. Weitere Kontraindikationen für die Implantation der Drainage waren eine ausgeprägte Kammerung des Aszites, durch die eine vollständige Drainage der Flüssigkeit aus dem Bauchraum verhindert werden würde, oder klinische Zeichen einer Peritonitis. Eine wichtige Voraussetzung für die Katheteranlage war die Sicherstellung der Heimversorgung in Bezug auf das selbständige Ablassen von Aszites durch die Patient*innen selbst, Angehörige oder einen ambulanten Pflegedienst.

Da es sich bei dieser Datenanalyse um eine reine Beobachtungsstudie handelt, wurde das Therapieregime der Patient*innen durch die Datenanalyse nicht beeinflusst. Insbesondere entstanden durch die Studienteilnahme keine veränderten Hospitalisierungszeiten, keine Veränderungen in der Ernährung der Patient*innen und keine Änderungen der üblichen Medikation.

2.2 Drainageanlage

Es wurde bei allen Studienteilnehmer*innen das PleurX Asziteskatheterset (*PleurX; CareFusion Corporation, San Diego, California, USA*; lokaler Vertrieb: Fa. Ewimed, Hechingen, Deutschland) implantiert. Die Bestandteile des Drainagesets, die einzelnen Arbeitsschritte bei der Implantation der Drainage und die notwendigen Schritte zur Sicherstellung der Heimversorgung der Patient*innen werden im Folgenden so beschrieben, wie sie durch die Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen in Anlehnung an den Klinikleitfaden der Firma Ewimed¹ durchgeführt werden².

2.2.1 Katheterset

Das verwendete Katheterset beinhaltet den PleurX Asziteskatheter (15,5 F) aus Silikon in 710 mm Länge sowie eine Einführkanüle (18 G), eine Spritze (10 ml), einen Führungsdraht mit J-Spitze, ein Tunnelungsinstrument (16 F) und ein Einführinstrument mit Splitschleuse (16 F) für die Implantation. Zusätzliche Materialien im Set umfassen einen PleurX Spülschlauch, eine Kanüle für die Lokalanästhesie (17G x 25 mm), eine Schutzkappe sowie einen fünf-in-eins Adapter.

Der eigentliche Drainageschlauch ist am intraperitoneal einliegenden Ende offen und gefensterter.

¹ drainova® & PleurX™ Klinikleitfaden für Ärzte und Fachkräfte. https://ewimed.com/wp-content/media/2019/10/EW_B0003DE_R006_2021-04-Klinikleitfaden.pdf; zuletzt abgerufen am: 12.05.2021

² Den genauen Ablauf der Implantation einer PleurX Aszitesdrainage an der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen erläuterte mir Herr Dr. med. Golo Petzold anhand von einer kurzen Präsentation am 15.06.2020.

Der Schlauchteil, welcher nach der Implantation im Bereich des 5 – 8 cm messenden, subkutanen Tunnels zu liegen kommt, weist eine Polyestermanschette auf. Diese soll das Einwachsen der Drainage fördern und dadurch Infektionen minimieren. Am Ende des externen Schlauchabschnittes befindet sich ein Ventil zum Anschließen des Drainagebeutels. Der Ventilmechanismus schließt nach dem Lösen der Steckverbindung zum Drainagesystem selbstständig, so dass der Schlauch nicht zusätzlich abgeklemmt werden muss. Zur Veranschaulichung findet sich in Abbildung 3 eine detaillierte Auflistung aller benötigter Materialien.

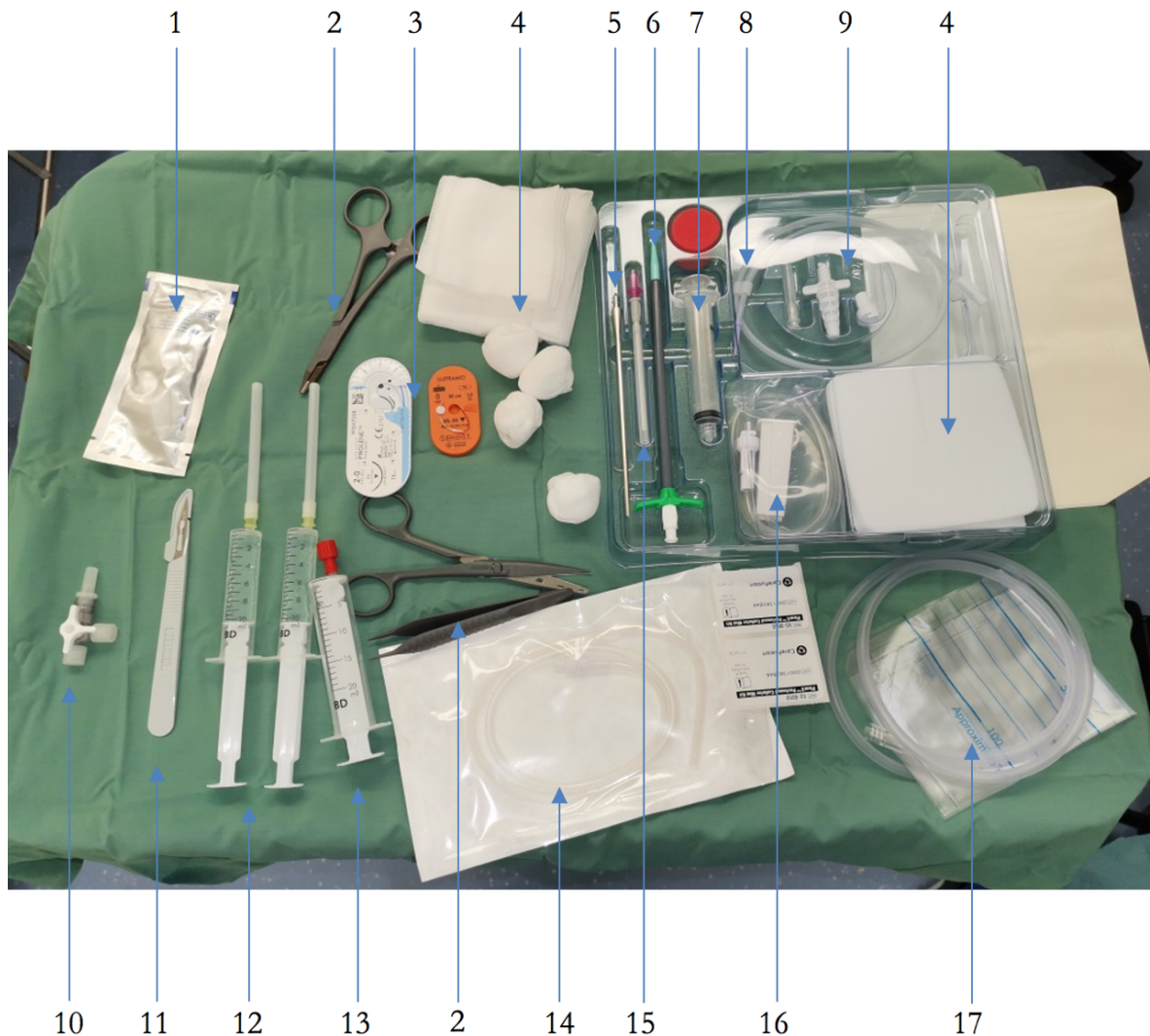


Abbildung 3: Steril vorbereiteter Tisch mit PleurX Asziteskatheterset. (1) Steriles Sonografie-Gel. (2) Schere, Nadelhalter und chirurgische Pinzette zur Wund- und Haltenaht. (3) Nahtmaterial für Wund- und Haltenaht. (4) Sterile Tupfer und Kompressen. (5) Tunnelungsinstrument (Trokar). (6) Einführungsinstrument mit Splitschleuse. (7) Spritze, 10 ml. (8) Führungsdraht mit J-Spitze. (9) PleurX Schutzkappe. (10) 5-in-1 Adapter. (11) Skalpell. (12) Spritzen, 10 ml mit Bricain für Lokalanästhesie. (13) Spritze, 20 ml. (14) PleurX Asziteskatheter. (15) Einführkanüle; 18 G. (16) PleurX Spülschlauch. (17) Drainagebeutel.

2.2.2 Implantation

Sämtliche Implantationen der PleurX Asziteskatheter erfolgten im Zentrum für interventionelle Endoskopie und Sonografie der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen. Die Implantationen der getunnelten Aszitesdrainagen erfolgten durch erfahrene Fachärzt*innen der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie, unterstützt durch zwei Assistent*innen, unter sterilen Kautelen, nach standardisiertem Vorgehen und unter Monitorüberwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung über die Dauer der gesamten Prozedur. Der Eingriff erfolgte in den meisten Fällen unter bedarfsadaptierter Analgosedierung mit Piritramid und/oder Propofol intravenös in fraktionierter Gabe. Bei schlechtem Allgemeinzustand der Patient*innen und einem in diesem Zusammenhang erhöhtem Risiko für sedierungsassoziierte Komplikationen konnte die Implantation jedoch auch ausschließlich in Lokalanästhesie mit Bricain 1 % durchgeführt werden. Im Durchschnitt betrug der Zeitaufwand für den Eingriff ca. 30 Minuten. Periinterventionell wurde eine single-shot Antibiose mit Ceftriaxon 2 g intravenös verabreicht. Im Rahmen der Vorbereitung zur Implantation erfolgte zunächst eine sonografische Kontrolle des Abdomens, um eine Kammerung des Aszites auszuschließen und die am besten geeigneten Punktionsstellen festzulegen. Die Punktionsstellen, also Eintrittsstelle und Austrittsstelle des Drainageschlauches, wurden markiert und so die Verlaufsrichtung des 5 – 8 cm messenden Tunnels dargestellt. Die Eintrittsstelle bezeichnet dabei den Ort, an dem später die Drainage in den Bauchraum eingelegt wird. Alle Punktionsstellen wurden großflächig desinfiziert und im Anschluss mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Stichkanal, Inzisionsstellen und Tunnelstrecke wurden von beiden Seiten großzügig mit insgesamt ca. 20 ml Bricain 1 % lokal unterspritzt (siehe Abbildung 4A). Im Anschluss erfolgten Stichinzisionen an der Ein- und Austrittsstelle, dann wurde der Katheterschlauch mithilfe des Trokars von der Austrittsstelle in Richtung Eintrittsstelle subkutan getunnelt. Die Polyester-manschette sollte dabei kurz vor der Eintrittsstelle im subkutanen Tunnel zu liegen kommen, um sicherzustellen, dass sie beim späteren Straffziehen des Schlauches in Richtung Austrittsstelle nicht nach extrakorporal zu liegen kommt (siehe Abbildung 4B). Nach erneuter sonografischer Kontrolle der Punktionsstellen wurde an der Eintrittsstelle der Aszites unter Aspiration punktiert und der Führungsdraht in Seldingertechnik durch die Kanüle vorgeschoben (siehe Abbildung 4C). Im Anschluss konnte die Kanüle entfernt, und die Lage des Drahtes sonografisch kontrolliert werden (siehe Abbildung 4D). Über den Führungsdraht konnte im Anschluss das Einführungsinstrument mit Splitschleuse vorgeschoben und die Eintrittsstelle dilatiert werden. Nach dem Zurückziehen der Einführungsnadel (Mandrin) und des Drahtes, konnte über die Splitschleuse der intraabdominelle Teil des PleurX Katheterschlauches, welcher bereits im vorher geschaffenen subkutanen

Tunnel vorbereitet lag, ins Abdomen vorgeschoben werden. Bei korrekter Lage des Drainageschlauches wurde die Splitschleuse aufgebrochen und entfernt, ohne dabei den einliegenden Katheter mit der Schleuse zu dislozieren. Anschließend konnte der Katheter von der Austrittsstelle aus gestrafft werden, sodass die Polyestermanschette am Ende ca. 1 cm vor der Austrittsstelle aus dem subkutanen Tunnel platziert war (siehe Abbildung 4E). Die Inzision an der Eintrittsstelle wurde mit einer Hautnaht verschlossen, und der Katheter wurde mit einer Haltenaht an der Austrittsstelle fixiert. Nach Abschluss der Implantation wurde ein Wundverband angelegt und eine sonografische Lagekontrolle durchgeführt. Diese konnte optional auch kontrastmittelgestützt erfolgen, dazu wurden einige Tropfen SonoVue (Bracco) in 0,9 % Kochsalzlösung über die Drainage appliziert (siehe Abbildung 4F).

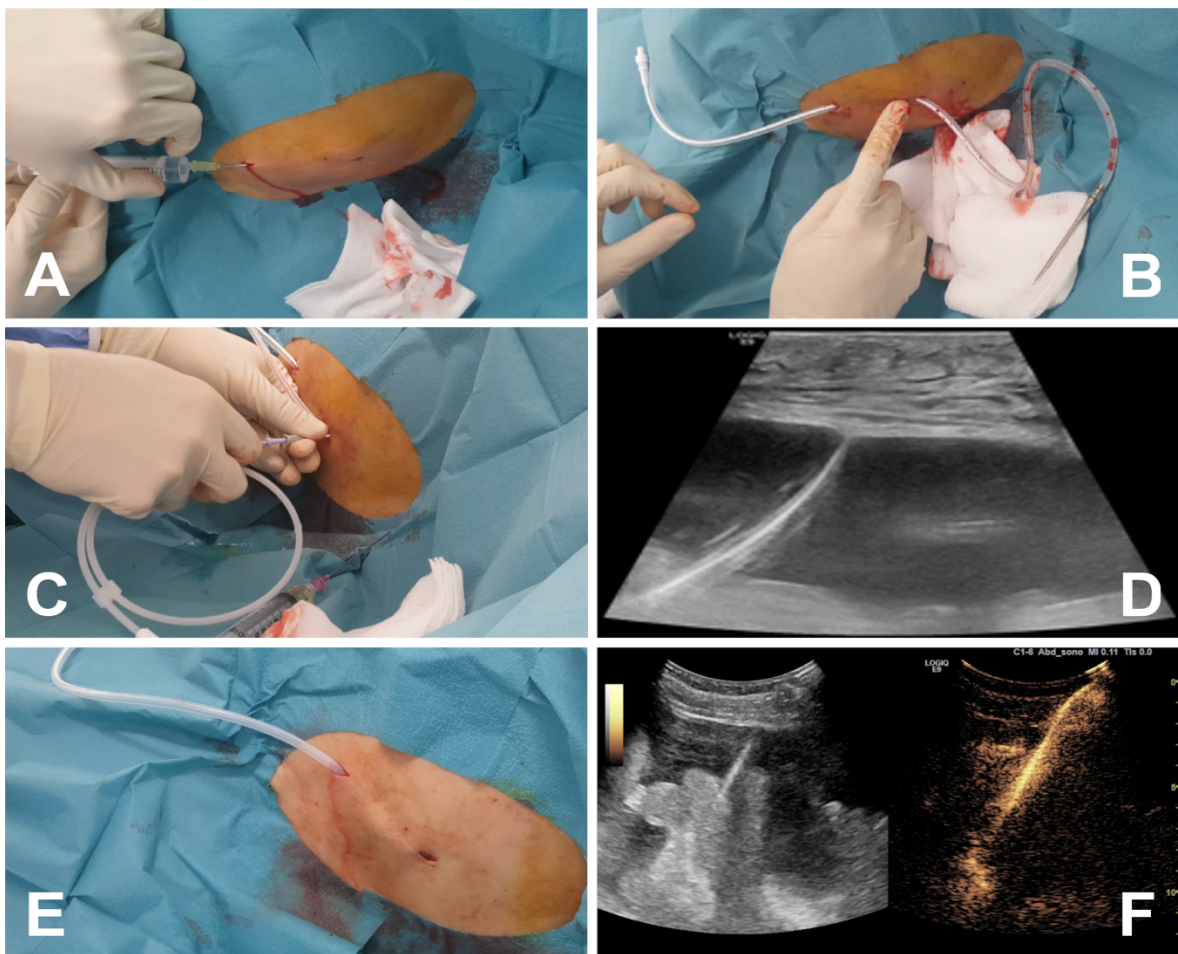


Abbildung 4: Implantation des PleurX getunnelten Asziteskatheters. (A) Stichinzision der Ein- bzw. Austrittsstelle und Lokalanästhesie des Tunnels. (B) Die Fingerspitze zeigt die Position der Polyestermanschette innerhalb des Tunnels an. (C) Punktion und Drahteinlage. (D) Sonografische Kontrolle des Führungsdrahtes in der Abdominalhöhle. (E) Nach der Entfernung der Splitschleuse befindet sich der fenestrierte Anteil der Drainage intraabdominell. (F) Optional kann die intraabdominelle Position der Drainage kontrastmittelgestützt dargestellt werden.

Die Fäden der Hautnaht an der Eintrittsstelle konnten nach 10 Tagen, die Fäden der Haltenaht an der Austrittsstelle des Katheters nach 30 Tagen durch die weiterbehandelnden Hausärzt*innen entfernt werden. Insbesondere zu Beginn wurden regelmäßige Verbands- und Wundkontrollen empfohlen.

2.2.3 Entlassungsmanagement

Im Anschluss an die Implantation einer getunnelten Aszitesdrainage wurden die Patient*innen in das Versorgungsprogramm der Firma Ewimed eingegliedert. Dieses beinhaltet eine Versorgung der Patient*innen mit allen Materialien und Hilfsmitteln, welche im Rahmen der Entlassung aus dem Krankenhaus zur Pflege der Drainage, zum selbstständigen Ablassen von Aszites und zum Verbinden der Drainageaustrittsstelle benötigt werden. Außerdem erfolgte eine spezielle Schulung der Patient*innen selbst, Angehörigen oder des Pflegepersonals, um eine sichere Handhabung der Aszitesdrainage im häuslichen Umfeld zu gewährleisten. Ein reibungsloser Übergang in die häusliche Versorgung wurde durch eine eigene Entlassungsverordnung der Firma Ewimed sichergestellt, welche durch die behandelnden Ärzt*innen an die Firma übermittelt sowie den Patient*innen im Original ausgehändigt wurde. Im Rahmen der Entlassungsverordnung wurden die Kontaktdaten der Patient*innen und ihren gegebenenfalls involvierten Angehörigen oder Pflegediensten sowie auch die Kontaktdaten der zuständigen Ärzt*innen an die Firma Ewimed weitergeleitet, um eine bestmögliche Vernetzung zu ermöglichen. Am Tag der Entlassung wurden nach vollständiger Aszitesdrainage alle angeschlossenen Systeme entfernt, die Ventilöffnung nach Desinfektion mit einer Schutzkappe versehen und der Katheterschlauch unter einem frisch gewechselten Verband zusammengerollt.

2.3 Datenanalyse

Bei der Aufnahme in die Datenanalyse im Rahmen der geplanten Implantation einer getunnelten Aszitesdrainage wurden folgende personen- und krankheitsbezogene Daten ermittelt: Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index (BMI), maligne Grunderkrankung, Medikation (tumorspezifische Therapie und Antikoagulation).

Labordiagnostisch wurden die Thrombozytenzahl und der Quick-Wert sowie die Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein (CRP) im Serum für die Datenanalyse erhoben. Die Blutentnahme sollte nach Möglichkeit vom Tag der Implantation selbst, jedoch nicht mehr als zwei Tage älter oder jünger sein. Außerdem erfolgte eine Analyse des bei der Implantation der Drainage abgelassenen Aszites. Hierbei wurden in der klinisch chemischen Analyse die Leukozytenzahl sowie der Anteil an segmentkernigen Zellen im Aszites gemessen. Außerdem wurden der

Gesamtproteingehalt und die LDH-Konzentration im Aszites erfasst. Zusätzlich wurde eine bakteriologische Untersuchung ggf. mit einer Keimdifferenzierung sowie eine zytologische, bzw. histopathologische Untersuchung durchgeführt.

Mithilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang 6.1) wurde bei der Drainageimplantation die zeitliche Dauer seit dem erstmaligen Auftreten von Aszites, die bisherige Frequenz von Parazentesen oder Aszitesdrainagen mithilfe von nicht getunnelten Kathetern im Verlauf der letzten drei Monate, inklusive der dabei drainierten Aszitesmengen (falls bekannt), abgefragt. Um die aszitesassoziierten Symptome im Verlauf bewerten zu können, wurden im Fragebogen die aktuellen aszitesbedingten Symptome Dyspnoe, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, körperliche Schwäche und Einschränkung der Beweglichkeit vor Drainageimplantation einzeln abgefragt, um als Vergleichswert für spätere Symptomabfragen im Verlauf zu dienen. Außerdem wurden die Krankenhausaufenthalte der letzten drei Monate (stationär und ambulant) erfragt, um den Verlauf der Hospitalisierungsraten nach Drainageimplantation bewerten zu können. Weiterhin wurde nach erfolgter Implantation die Lage des Drainagekatheters sowie gegebenenfalls durch die Anlage verursachten Akutkomplikationen dokumentiert. Als mögliche Akutkomplikationen wurden hierbei Organperforation, Blutung, starker Blutdruckabfall und sedierungsassoziierte Komplikationen definiert. Der technische Erfolg einer Implantation wurde definiert durch eine korrekte Lage der Drainage mit der Möglichkeit Aszites abzulassen, ohne das Auftreten von Akutkomplikationen.

Die Nachbeobachtung erfolgte nach Möglichkeit bis zum Versterben der Patienten*innen oder aber bis zur Entfernung der Drainage. Sofern die Patient*innen im Rahmen Ihrer Grunderkrankung nicht regelmäßig in der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden, erfolgte die Nachbeobachtung telefonisch. Der erste Anruf erfolgte vier Wochen nach dem Implantationsdatum, alle Weiteren im Abstand von zwei Monaten zum vorausgegangenen Anruf. Mithilfe eines standardisierten Telefonfragebogens (siehe Anhang 6.2) wurde das allgemeine Befinden und die Lebensqualität sowie die spezifischen aszitesassoziierten Symptome Dyspnoe, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen, körperliche Schwäche und Einschränkung der Beweglichkeit erfragt. Die Veränderungen wurden mithilfe einer subjektiven Fünf-Punkte-Skala (deutlich besser – etwas besser – gleich – etwas schlechter – deutlich schlechter) ins Verhältnis gesetzt. Die wöchentlich abgelassene Aszitesmenge sowie eine benötigte Hilfestellung beim Ablassen wurden protokolliert. Im Hinblick auf die Hospitalisierungsraten wurden die Anzahl und Dauer der stationären und ambulanten Krankenhausaufenthalte erfragt. Sowohl Major-Komplikationen als auch Minor-Komplikationen wie

Rötung, Juckreiz, Bluterguss, ein Paralaufen von Aszites und weitere, drainageassoziierte Probleme im Verlauf, wurden erfasst. Als Major-Komplikationen wurden dabei alle katheterassoziierten Komplikationen definiert, die eine stationäre Behandlung oder sogar eine Entfernung des Katheters notwendig machten. Neuanlagen von Kathetern nach vorausgegangener Entfernung der Drainage aufgrund von Major-Komplikationen wurden nicht als neuer Fall gewertet, sondern ausschließlich als eine drainageassoziierte Komplikation erfasst. Die Drainageliegezeit nach einer Reimplantation wurde nicht zur Drainageliegezeit der ursprünglichen Drainage hinzugezählt.

Die Erfassung der erhobenen Befunde erfolgte mittels elektronischer Datenverarbeitung. Die Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Zum Schutz dieser Daten wurden organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von SPSS (Version 26 (IBM, Armonk, NY, USA)) und GraphPad prism (Version 8 (GraphPad, San Diego, CA, USA)). Es wurde die Normalverteilung der quantitativen Variablen evaluiert und als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Die Drainageliegezeiten im zeitlichen Verlauf wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Der unabhängige t-Test, bei normalverteilten, intervallskalierten Variablen, und der Mann-Whitney-U-Test, bei verteilungsfreien, ordinalskalierten Variablen, wurden jeweils zum Vergleich von unabhängigen Stichproben verwendet. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei p-Werten von $< 0,05$ definiert. Um die Beeinträchtigung der Patient*innen durch die aszitesassoziierten Symptome vor und nach der Drainageimplantation zu vergleichen, wurde der Vorzeichentest verwendet. Eine lineare Korrelation zwischen der Drainageliegezeit und patientenbezogenen Parametern wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von August 2018 bis Juli 2020 wurden bei 51 Patient*innen mit Aszites bei maligner, abdomineller Grunderkrankung 53 permanente, getunnelte Aszitesdrainagen implantiert. Das Studienkollektiv war aufgeteilt in 18 (35,3 %) weibliche und 33 (64,7 %) männliche Patientinnen und Patienten. Das Alter der Patient*innen bei der Drainageimplantation lag zwischen 50 und 84 Jahren. Das mittlere Alter bei Anlage betrug 66,6 (\pm 7,9) Jahre. Der BMI vor Implantation betrug im Mittel 25,46 (\pm 4,1) kg/m², das Spektrum reichte von 19,2 kg/m² bis 35,7 kg/m². Definitionsgemäß lag somit in 52,1 % der Fälle ein Übergewicht mit BMI-Werten von > 25 kg/m² vor. Die übrigen 47,9 % befanden sich im normalgewichtigen Bereich (BMI = 18,5 – 25 kg/m²).

Die häufigsten malignen Grunderkrankungen unter den Studienteilnehmer*innen waren Pankreas-CA (19,6 %), cholangiozelluläres Karzinom (CCC) (17,6 %) und HCC (15,7 %). Unabhängig von einer Pausierung der laufenden Antikoagulation für den Tag der Drainageimplantation, aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos, erhielten zum Zeitpunkt der Drainageanlage 40 % der Patient*innen unterschiedliche Antikoagulanzen. Bei Drainageimplantation erhielten noch 22 (43,1 %) der Patient*innen eine tumorspezifische Therapie, der Rest befand sich zu diesem Zeitpunkt bereits in *Best-supportive-care*-Therapie. Alle relevanten Charakteristika der Patient*innen im Studienkollektiv sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Im Durchschnitt betrug die Zeit zwischen dem erstmaligen Auftreten von Aszites und der Drainageanlage 10,2 Wochen. Unter den Studienteilnehmer*innen gab es jedoch auch Patient*innen, die schon deutlich länger (Maximum 164 Tage) unter Aszites litten, und solche, bei denen sich erst seit kurzer Zeit (Minimum 14 Tage) Aszites entwickelt hatte. Im Zeitraum von drei Monaten vor der Drainageanlage wurden bei den Studienteilnehmer*innen durchschnittlich 2,2 (\pm 1,67) großvolumige, therapeutische Parazentesen durchgeführt (0 – 7). Bei 16 Patient*innen (31,4 %) wurde in den drei Monaten vor der PleurX Drainageimplantation Aszites mithilfe von permanenten, nicht getunnelten Peritonealdrainagen (8 F oder 10 F Buttondrainagen) drainiert. Diese befanden sich zwischen drei und zehn Tagen *in situ*.

Tabelle 1: Patient*innencharakteristika

Charakteristikum	n = 51
Weiblich (n)	18 (35,3 %)
Männlich (n)	33 (64,7 %)
Alter (Jahre)	66,6 (\pm 7,9)
BMI (kg/m ²)	25,46 (\pm 4,1)
Maligne Grunderkrankung (n)	51 (100 %)
Pankreas-CA (n)	10 (19,6 %)
CCC (n)	9 (17,6 %)
HCC (n)	8 (15,7 %)
Magen-CA (n)	5 (9,8 %)
Kolorektal-CA (n)	3 (5,9 %)
Ovarial-CA (n)	3 (5,9 %)
Andere (n)	13 (25,5 %)
Laufende tumorspezifische Therapie (n)	22 (43,1 %)
Laufende Antikoagulation (n)	20 (40,0 %)

3.2 Technische Erfolgsrate

Die technische Erfolgsrate bei der Implantation der PleurX getunnelten Aszitesdrainage betrug 100 %. Es wurden keine anlage- oder sedierungsbedingten Akutkomplikationen beobachtet. Die häufigsten Lokalisationen für die Drainageanlage waren mit jeweils 31,1 % der linke Mittel- und Unterbauch. Weitere Lokalisationen waren rechter Mittelbauch (20 %), rechter Unterbauch (15,6 %) und in einem Fall linker Oberbauch (2,2 %).

3.3 Katheterassoziierte Komplikationen

Im Verlauf der Nachbeobachtung kam es zu insgesamt vier Major-Komplikationen. In allen vier Fällen war daraufhin eine Explantation der Drainage notwendig. Insgesamt wurden im Verlauf der Nachbeobachtung fünf Katheter explantiert. In zwei Fällen wurde die Drainage an den Tagen 13 und Tag 668 nach der Implantation aufgrund von einer Phlegmone explantiert, in je einem Fall aufgrund von einer SBP an Tag 39 und einer Dislokation an Tag 13 nach Drainageimplantation. In zwei Fällen kam es im Verlauf zu einem Sistieren der Aszitesbildung, wodurch

in einem Fall an Tag 289 nach Implantation eine Explantation der Drainage erfolgte. Diese Explantation wurden nicht als Komplikation gewertet. Die Explantationen waren in allen Fällen technisch problemlos möglich. In zwei Fällen (SBP und Phlegmone) konnte nach einer erfolgreichen antibiotischen Behandlung des Infektes die Neuanlage einer getunnelten Peritonealdrainage erfolgen. Auch die Reimplantationen waren mit einer technischen Erfolgsrate von 100 % und ohne Akutkomplikationen möglich.

In den vier Wochen zwischen Drainageimplantation und dem ersten telefonischen Nachverfolgungstermin traten bei zehn Patient*innen Minor-Komplikationen auf. Diese umfassten eine Rötung der Austrittsstelle in sieben Fällen (50 %), Juckreiz unter dem Drainageverband in drei Fällen (21,4 %), ein Paralaufen von Aszites in vier Fällen (26,7 %) und eine (transiente) Okklusion des Katheters in zwei Fällen (14,3 %). Für den Zeitraum bis zum zweiten telefonischen Nachverfolgungstermin zwölf Wochen nach Drainageanlage liegen für sechs Patient*innen Daten in Hinblick auf drainageassoziierte Minor-Komplikationen im Verlauf vor. Diese umfassten Juckreiz (n = 2), Paralaufen von Aszites (n = 1), Okklusion (n = 1) und einen Schaden am Schlauchverschluss der Drainage (n = 1).

Kumulativ klagten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg zwölf Patient*innen über Minor-Komplikationen. Eine Rötung fiel acht Patient*innen auf und fünf Patient*innen litten unter Juckreiz. Von einer Okklusion berichteten drei Patient*innen. Ein Paralaufen von Aszites wurde von fünf Patient*innen beobachtet, meistens in den ersten Wochen nach Implantation. Insbesondere bei täglichem Ablassen berichteten zwei Patient*innen von Schmerzen beim bzw. nach dem Ablassen von Aszites. In einem Fall kam es nach der Drainage zu fraglichen Hypotensionen bzw. Schwäche. In einem Fall trat ein Bluterguss auf, bei einer Patientin zeigte sich eine schmerz- und reizlose Schwellung der Austrittsstelle und bei einer Drainage lag ein Schaden am Verschluss des Drainageschlauches vor. Die genannten Probleme traten in den meisten Fällen transient auf und bedurften keiner spezifischen Therapie. Eine Okklusion der Drainage war durch die Spülung mit Kochsalz schnell behebbar. In keinem Fall war ein Krankenhausaufenthalt zur Behebung des Problems notwendig. Eine Zusammenfassung aller beobachteten Major- und Minor-Komplikationen über den gesamten Nachverfolgungszeitraum hinweg findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Komplikationen

	Art der Komplikation	Betroffene Patient*innen (n)
Major-Komplikationen	Gesamt	4
	Phlegmone	2
	SBP	1
	Dislokation	1
Minor-Komplikationen	Gesamt	12
	Rötung	8
	Juckreiz	5
	Okklusion	3
	Paralauen von Aszites	5
	Schmerzen	2
	Hypotension	1
	Schmerzlose Schwellung	1
	Schaden am Drainageverschluss	1

3.4 Aszitesassoziierte Symptome

In den ersten vier Wochen nach der Drainageimplantation wurden wöchentlich im Mittel 5,44 l ($\pm 4,08$) Aszites abgelassen. In den folgenden acht Wochen bis zur zweiten telefonischen Nachverfolgung in der zwölften Woche nach der Implantation betrug die mittlere wöchentlich drainierte Aszitesmenge 5,18 l ($\pm 5,20$). Die Drainagevolumina variierten zwischen 0 l (bei einem Sistieren der Aszitesbildung) und 14 l wöchentlich. Bei einem Großteil der Patient*innen fand die Aszitesdrainage im Zwei-Tages-Rhythmus statt, wobei bei einigen Studienteilnehmer*innen auch täglich Aszites abgelassen wurde. In den meisten Fällen (40,0 %) wurde die Drainage von einem Pflegedienst, oder zumindest unter der Hilfestellung einer Pflegekraft, durchgeführt. Viele der Patient*innen ließen den Aszites jedoch nach einem Anwendungstraining zur Handhabung des Katheters durch die Firma Ewimed auch komplett selbstständig (33,3 %) oder unter Zuhilfenahme von ihren Angehörigen (26,7 %) ab. Zum Zeitpunkt der ersten telefonischen Nachverfolgung (vier Wochen nach Implantation) änderte sich die angegebene Art der Hilfestellung bei der Aszitesdrainage bis zum Tod der Patient*innen nicht mehr.

Bei der Abfrage der aszitesassoziierten Symptome vor der Drainageimplantation gaben 100 % der Patient*innen Symptome an. Im Hinblick auf die spezifischeren aszitesassoziierten Symptome trat Dyspnoe bei 71,7 %, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen bei 95,7 %,

Übelkeit und/oder Erbrechen bei 48,9 %, eine Einschränkung der Beweglichkeit in 87 % der Fälle, Müdigkeit bei 68,1 % und körperliche Schwäche bei 85,1 % der Patient*innen auf.

Vier Wochen nach Drainageimplantation konnten die Symptome bei 17 von 23 Patient*innen erfragt werden. Dabei fühlten sich 85,7 % im Hinblick auf das subjektive Allgemeinbefinden besser als zuvor. In 42,9 % der Fälle gaben die Patient*innen sogar an, sich deutlich besser zu fühlen. Zum Zeitpunkt des zweiten telefonischen Nachverfolgungstermins, zwölf Wochen nach Drainageimplantation, fühlten sich alle der sechs noch lebenden Patient*innen subjektiv besser und 83,3 % sogar deutlich besser als zuvor. Bei den spezifischen aszitesassoziierten Symptomen zeigte sich vier Wochen nach der Drainageimplantation eine signifikante Verbesserung der Symptome Dyspnoe, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen und Einschränkung der Beweglichkeit ($p < 0,05$). Eine vor Drainageimplantation bestehende Dyspnoe konnte bei 62 % der Patient*innen gebessert werden, bei 56,3 % sogar deutlich. Ein abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen war in 87,5 % der Fälle gebessert, in 50 % der Fälle deutlich. 37,5 % der Patient*innen gaben an, dass sich ihre Müdigkeit gebessert habe. Übelkeit und/oder Erbrechen besserte sich bei 56,3 % der Patient*innen. Eine körperliche Schwäche konnte in 33,3 % der Fälle gebessert werden, während 6,7 % in den vier Wochen nach der Drainageimplantation eine Verschlechterung angaben. Eine Einschränkung der Beweglichkeit besserte sich in 64,7 % der Fälle. Auch drei Monate nach der Drainageimplantation zeigte sich eine deutliche Reduktion von Symptomen wie Dyspnoe und abdominellem Druckgefühl und/oder Schmerzen ($p = 0,063$). Die aszitesassoziierten Symptome im Verlauf der Nachbeobachtung 30 Tage bzw. 3 Monate nach Drainageimplantation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Aszitesassoziierte Symptome 30 Tage bzw. 90 Tage nach PleurX Drainageimplantation im Vergleich zu vor der Drainageimplantation

Symptom	Nach 30 Tagen (n = 17)					Nach 90 Tagen (n = 6)				
	+	=	-	Veränderung	p	+	=	-	Veränderung	p
Dyspnoe	10	6	0	1,19	0,02	5	1	0	1,50	0,063
Abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen	14	2	0	1,38	< 0,001	5	0	0	1,40	0,063
Müdigkeit	6	10	0	0,62	0,031	2	4	0	0,67	0,5
Übelkeit und/oder Erbrechen	9	6	1	1,13	0,021	3	3	0	0,83	0,25
Körperliche Schwäche	5	9	1	0,40	0,219	2	2	2	0,17	1
Einschränkung der Beweglichkeit	11	6	0	1,00	< 0,001	4	2	0	1,00	0,125

„+“ = Verringerung der Symptomlast; „=“ = keine Veränderung der Symptomlast; „-“ = Verschlimmerung der Symptomlast; **„Veränderung“** = mittlere Veränderung der Symptomlast anhand einer Fünf-Punkt-Skala: („-2“ = deutliche Verschlechterung; „-1“ = leichte Verschlechterung; „0“ = keine Veränderung; „1“ = leichte Verbesserung; „2“ = deutliche Verbesserung)

3.5 Hospitalisierung

Im Durchschnitt konnten die Patient*innen 5,69 (\pm 5,99) Tage nach der Drainageimplantation aus dem Krankenhaus entlassen werden. Nach der Implantation der Drainage und dem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt mussten 24 (47,1 %) der Patient*innen nach ihrer Entlassung bis zu ihrem Tode nicht mehr stationär aufgenommen werden. Diese Patient*innen konnten im Mittel 25,8 Tage unabhängig Zuhause oder im Hospiz mit funktionierenden Drainagen Aszites ablassen. Bei den Patient*innen, die zum Zeitpunkt des ersten telefonischen Rückverfolgungsanrufes, vier Wochen nach der Implantation, nicht mehr lebten (n = 27), waren sogar in 59,3 % der Fälle nach der Entlassung keine stationären Hospitalisierungen mehr notwendig.

Die durchschnittliche Anzahl von Krankenhaustagen in den drei Monaten vor der Katheterimplantation betrug 24,37 (\pm 16,53) Tage. Nach Drainageanlage und Entlassung aus dem Krankenhaus betrug die stationäre Hospitalisierungsrate 11,27 % (\pm 21,59) der auf die Entlassung folgenden 30 Tage bzw. bis zum Tod der Patient*innen, verglichen mit 27,08 % (\pm 18,36) der 90 Tage vor der Drainageimplantation (p < 0,001; Abbildung 5A).

In der Subgruppe von Patient*innen, die vier Wochen nach der Entlassung noch lebten und deren Drainage sich noch *in situ* befand (n = 23), betrug die stationäre Hospitalisierungsrate

32,7 % der 90 Tage vor der Drainageanlage. Die stationäre Hospitalisierungsrate dieser Patient*innen senkte sich auf 18,8 % der auf die Entlassung aus dem Krankenhaus folgenden 30 Tage ($p < 0,001$; Abbildung 5B).

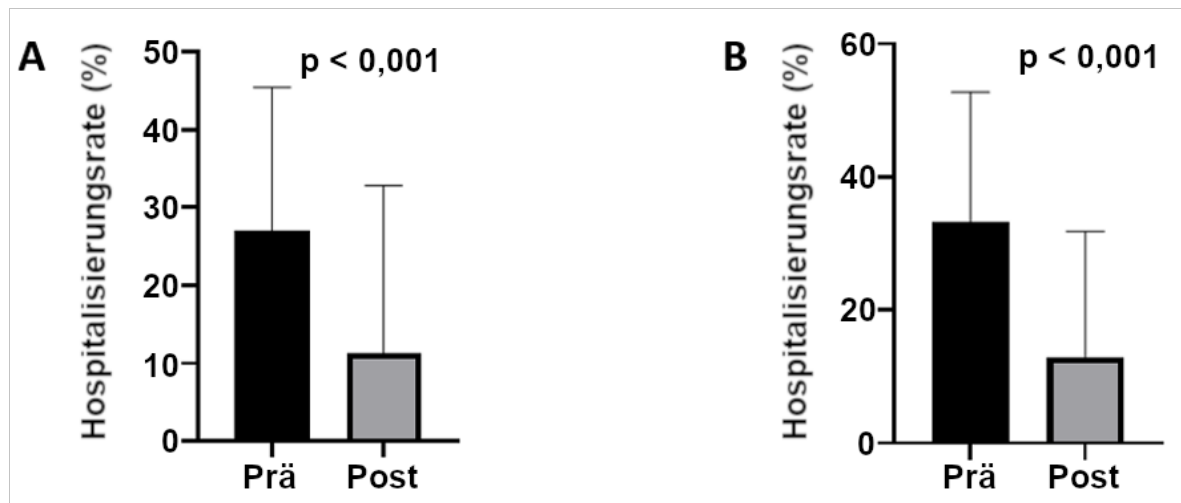


Abbildung 5: Stationäre Hospitalisierungsrate (% der Tage) 90 Tage vor PleurX Drainageimplantation (Prä) und 30 Tage nach Entlassung (Post). A: Alle Patient*innen (n = 51), B: Patient*innen mit Drainage nach 30 Tagen noch *in situ* (n = 23)

3.6 Gesamtüberleben und Drainageliegezeit

Zum Zeitpunkt des ersten telefonischen Nachverfolgungstermins, vier Wochen nach Implantation, lebten noch 24 von 51 der Patient*innen (47,1 %), davon 23 (45,1 %) mit der Drainage *in situ*. Zum Zeitpunkt des zweiten telefonischen Nachverfolgungstermins, zwölf Wochen nach Implantation, lebten noch 11 Patient*innen (21,6 %), davon 9 (17,6 %) mit der Drainage *in situ*. Die Liegezeiten der Drainagen reichten von 4 Tagen bis 668 Tagen. Im Mittel verblieben die Drainagen $59,8 (\pm 107,4)$ Tage *in situ*. In einem Fall war die Drainage noch über den Beobachtungszeitraum hinaus *in situ*. Abbildung 6 zeigt die Liegetage der Drainagen im zeitlichen Verlauf als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Bei 45 (90 %) Patient*innen war die ursprüngliche Drainage bis zum Todeszeitpunkt *in situ* und es konnte Aszites abgelassen werden.

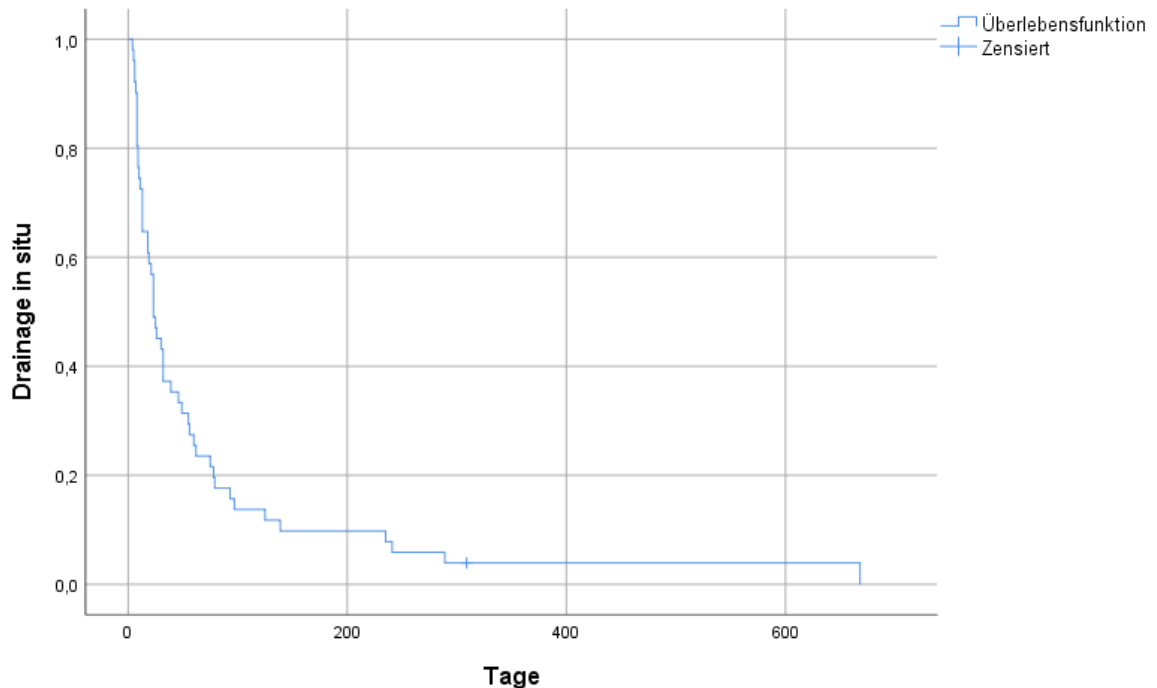


Abbildung 6: Drainageliegezeiten. Zeit zwischen PleurX Drainageimplantation und Drainageexplantation (Tod (n = 45), Explantation (n = 5)). Mittelwert: 59,8 (\pm 107,4); Min 4, Max 668

3.7 Prädiktoren für die Drainageliegezeit

Die zum Zeitpunkt der Implantation bei den Patient*innen analysierten Laborparameter aus dem Serum und aus dem Aszites sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

In der Korrelationsanalyse konnte weder bei den Parametern LDH im Aszites ($r = -0,035$), CRP im Serum ($r = -0,191$), Leukozyten im Aszites ($r = -0,117$), noch beim Alter ($r = -0,060$) der Patient*innen eine signifikante Korrelation mit der *In-situ*-Zeit der Drainagen hergestellt werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation ($p = 0,012$) zwischen der Drainageliegezeit und dem Therapiestatus der Patient*innen. Während 22 (43,1 %) der Patient*innen noch eine tumorspezifische Tumortherapie erhielten, befand sich der Rest bereits in *Best-supportive-care*-Therapie ($r = 0,348$). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Drainageanlage noch eine tumorspezifische Therapie erhielten, war die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit Drainage *in situ* erwartungsgemäß signifikant höher (108,3 (\pm 151,5)) als bei Patienten in *Best-supportive-care*-Therapie (31,0 (\pm 47,0); $p < 0,001$).

Tabelle 4: Labor- und Aszitesanalyse bei Drainageimplantation

Analyseparameter	Mittelwert	Minimum	Maximum
Leukozyten im Serum ($10^3/\mu\text{l}$)	9,7 (\pm 5,1)	2,78	28
CRP (mg/l)	98,5 (\pm 79,5)	4,1	437,6
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	257,9 (\pm 154,3)	42	698
Quick (%)	78,1 (\pm 14,5)	44	102
Leukozyten im Aszites ($10^3/\mu\text{l}$)	0,55 (\pm 1,1)	0,1	5,8
Segmentkernige im Aszites ($10^3/\mu\text{l}$)	0,13 (\pm 0,39)	0,002	2,54
Protein im Aszites (g/dl)	2,1 (\pm 1,1)	0,8	5,7
LDH im Aszites (U/l)	345 (\pm 404)	32	1458
Positive Zytologie im Aszites (n)	7 (14 %)		
Positiver Keimnachweis im Aszites (n)	3 (6,5 %)		
<i>Staphylokokokus epidermidis</i> (n)	2 (4,3 %)		
<i>Candida albicans</i> (n)	1 (2,2 %)		

4 Diskussion

Die Therapie des rezidivierenden, malignen Aszites stellt im klinischen Alltag bei palliativen Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig eine Herausforderung dar. Bisher gibt es noch keine anerkannten nationalen oder internationalen Leitlinien für die Therapie des malignen Aszites und prospektive Daten sind rar. Es existieren zwar Leitlinien zur Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankungen sowie eine nationale Leitlinie für die Behandlung von Patient*innen mit Aszites bei Leberzirrhose (Gerbes et al. 2019), maligner Aszites kann aber nicht einfach mit nicht malignem Aszites gleichgesetzt werden. Zum einen gibt es grundlegende Unterschiede in der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapiestrategie, zum anderen sind die Therapieziele bei malignem Aszites häufig anders definiert als bei nicht malignem Aszites. Die Therapie des malignen Aszites ist, losgelöst von der Behandlung der Grunderkrankung, eine symptomatische Therapie mit dem Ziel der Symptomlinderung und der Verbesserung der Lebensqualität (Hodge und Badgwell 2019).

Die Standardtherapie bei refraktärem Aszites stellen großvolumige Parazentesen dar. Aufgrund des schnellen Wiederauftretens, mitunter schon 72 Stunden nach Punktion, sind in den meisten Fällen regelmäßige Wiederholungen der Parazentesen notwendig. Diese repetitiven Punktionen sind für die betroffenen Patient*innen belastend und häufig auch mit regelmäßigen Krankenhausaufenthalten verbunden. Zusätzlich steigt mit jeder Punktion das Risiko für Komplikationen wie Blutung, Organperforation oder Infektion (Sangisetty und Miner 2012; Cavazzoni et al. 2013; Hodge und Badgwell 2019).

Um wiederholte großvolumige Parazentesen zu vermeiden stehen verschiedene alternative Therapieverfahren zur Verfügung. Dazu gehören peritoneovenöse Shunts, die Alfapump, TIPS und intraperitoneale Chemotherapien (vgl. 1.6). Für die meisten Patient*innen mit malignem Aszites bei fortgeschrittener Tumorerkrankung kommen diese alternativen Behandlungsoptionen jedoch nicht infrage. Zum einen bestehen häufig Kontraindikationen und erhöhte Risiken für Komplikationen, zum anderen ist die Lebenserwartung der Patient*innen in vielen Fällen zu gering, um von einem invasiven und mitunter ebenfalls belastenden Eingriff mit hohem zeitlichen und finanziellen Aufwand profitieren zu können. Getunnelte Aszitesdrainagen wie die getunnelte PleurX Peritonealdrainage stellen daher für viele Patient*innen die einzige Alternative zu wiederholten großvolumigen Parazentesen dar.

4.1 Patient*innencharakteristika

Patient*innen mit Aszites bei maligner Grunderkrankung sind schwer krank. Die Prognose ist in den meisten Fällen sehr schlecht und die Lebenserwartung der Betroffenen gering. Bei 45 der 51 an der Studie teilnehmenden Patient*innen endete die Nachbeobachtung mit deren Versterben. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patient*innen nach Implantation der Drainage betrug 43,73 Tage. Gleichzeitig fand die Implantation der Asziteskatheter bei diesen Patient*innen durchschnittlich ca. 65 Tage nach dem erstmaligen Auftreten von Aszites statt, die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Aszites war mit durchschnittlich weniger als vier Monaten also noch kürzer als die von Ayantunde und Parsons (2007) beobachteten 5,7 Monate. Ein möglicher Grund dafür könnte die Verteilung der malignen Grunderkrankungen im Studienkollektiv gewesen sein. Ayantunde und Parsons (2007) beobachteten in einer retrospektiven Studie das Ovarial-CA mit 37 % als häufigste zugrundeliegende Tumorentität bei malignem Aszites. Die Überlebenszeiten von Patientinnen mit malignem Aszites bei Ovarial-CA sind laut den Autoren durchschnittlich jedoch deutlich länger als von Patient*innen, deren Aszites mit anderen malignen Grunderkrankungen assoziiert ist. Die Verteilung der malignen Grunderkrankungen in unserem Studienkollektiv war sehr heterogen. Der Anteil von Patientinnen mit einem Ovarial-CA lag in unserer Studie bei lediglich 5,9 % der Fälle, während mit 80,4 % ein klarer Verteilungsschwerpunkt auf gastroenterologischen Tumoren (Pankreas-CA, CCC, HCC, Magen-CA, Kolorektal-CA, Gallenblasen-CA, etc.) lag. Eine plausible Ursache für die Verschiebung der Häufigkeiten zwischen den unterschiedlichen malignen Grunderkrankungen ist, dass die Implantation der Drainagen und die Aufnahme in die Studie durch die Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie durchgeführt wurde, die einen ausgewiesenen Schwerpunkt für gastroenterologische Tumore, vor allem Pankreaskarzinomen, hat. Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren könnten somit möglicherweise einen schlechteren Zugang zu dem Verfahren gehabt haben. Diese Tatsache könnte auch die ungleiche Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Studienteilnehmer (64,7 %) erklären, die sich nicht mit den Ergebnissen von Ayantunde und Parsons (2007) (33% männlich) deckt.

Trotz des verhältnismäßig jungen Alters von durchschnittlich 66,6 Jahren erhielten zum Zeitpunkt der Drainageanlage nur noch 43,1 % der Patient*innen eine tumorspezifische Therapie. Die fehlende Therapiefähigkeit bei einer Mehrheit der Patient*innen spricht für einen insgesamt schlechten Allgemeinzustand der Patient*innen im Studienkollektiv. Dem entgegen steht auf den ersten Blick, dass die BMI-Werte aller Studienteilnehmer*innen sich im normal- oder leicht übergewichtigen Bereich befinden und somit einen guten Ernährungszustand der Patient*innen suggerieren. Aufgrund der Miteinberechnung des Gewichtes der freien Aszitesflüssigkeit im

Abdomen zum Gesamtkörpergewicht kann der BMI jedoch nicht ohne weiteres mit dem Ernährungszustand der Patient*innen gleichgesetzt werden. Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass die BMI-Werte, bei zum Teil mehreren Litern Aszitesflüssigkeit, falsch hoch ausfallen und ein Großteil der Patient*innen aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung eher mangelernährt ist. Eine Mangelernährung würde wiederum eine Rolle als negativer prognostischer Faktor bei Tumorerkrankungen spielen (Zhang et al. 2019), wobei der Ernährungszustand der Patient*innen in dieser Studie nicht über den BMI-Wert hinaus objektiviert wurde. Die Auswertung der Therapiefähigkeit im Studienkollektiv bestätigt die Daten aus vorrausgegangenen Studien im Hinblick darauf, dass es sich bei Patient*innen mit Aszites bei maligner Grunderkrankung häufig um Patient*innen in schlechtem Allgemeinzustand, schlechter Prognose und kurzer Lebenserwartung handelt.

4.2 Sicherheit

4.2.1 Technische Erfolgsrate

Die technische Erfolgsrate bei der Implantation der PleurX getunnelten Aszitesdrainage betrug 100 % und es gab keine Akutkomplikationen oder anlagebedingte Todesfälle. Dies spricht für eine hohe Sicherheit des Verfahrens, insbesondere auch bei sehr schwer kranken Patient*innen. Bei der Implantation unter sonografischer Kontrolle zeigte sich bei keiner der unterschiedlichen Drainagelokalisationen ein erhöhtes Auftreten von Komplikationen. Die exzellente technische Erfolgsrate deckt sich mit den Ergebnissen bereits vorliegender Studien. In der bisher größten retrospektiven Studie beobachteten Lungren et al. (2013) bei 188 Patient*innen mit therapierefraktärem Aszites, davon 170 Patient*innen mit einer malignen Genese, ebenfalls eine technische Erfolgsrate von 100 %. Auch Knight et al. (2018) berichten in einer weiteren großen retrospektiven Studie mit 137 Patient*innen, davon 119 mit malignem Aszites, eine hohe technische Erfolgsrate von 100 %. In einem Review aus neun Studien mit insgesamt 180 Patient*innen mit malignem Aszites betrug die technische Erfolgsrate ebenfalls 100 % (White und Carolan-Rees 2012). Auch beim Vergleich der Sicherheit der Implantation einer getunnelten PleurX Peritonealdrainage mit einer großvolumigen, therapeutischen Parazentese zeigten sich bei Riedel et al. (2018) keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2 Komplikationen

Die beobachtete Komplikationsrate im Verlauf war niedrig. Schwerwiegende Komplikationen, die eine Explantation der Drainage notwendig machten, waren selten. Explantationen aufgrund

von Major-Komplikationen waren nur in vier Fällen notwendig, in zwei Fällen konnte kurze Zeit später eine Neuanlage der Drainage erfolgen. Minor-Komplikationen im Verlauf wie Rötung der Austrittsstelle, Juckreiz, Paralaufen von Aszites und Okklusion waren transient und bedurften in den meisten Fällen keiner spezifischen Therapie.

Tapping et al. (2012) berichten in einer prospektiven Studie von 28 Patient*innen mit malignem Aszites ebenfalls von niedrigen Komplikationsraten. Es traten keine anlagebedingten Akutkomplikationen auf und auch im Verlauf wurden keinerlei Major-Komplikationen beobachtet. In vier Fällen war eine Reimplantation der Drainage nach einer Disklokation notwendig, diese wurden durch die Autoren jedoch nicht als Komplikationen gewertet. Minor-Komplikationen traten in 7 – 10 % der Fälle auf. Zu den unmittelbar, < 24 h nach Drainageimplantation auftretenden Minor-Komplikationen zählten Paralaufen von Aszites, Unwohlsein, Rötung sowie lokal exsudative Wundinfektionen. Im Zeitraum von 30 Tagen nach Implantation beobachteten Tapping et al. (2012) eine Rötung und lokal exsudative Wundinfektion in drei Fällen. Ähnlich wie in unserer Studie waren diese Minor-Komplikationen jedoch transient und leicht behandelbar.

In der prospektiven Studie mit 34 Patient*innen von Courtney et al. (2008) traten im Verlauf der Nachverfolgung insgesamt drei schwerwiegende oder lebensbedrohliche Komplikationen auf. Die Ergebnisse sind somit vergleichbar mit den Daten dieser Arbeit. Die Autoren berichten, je in einem Fall, von starken Schmerzen beim Ablassen des Aszites, von einer schweren Anämie mit Transfusionsbedürftigkeit eine Woche nach Drainageimplantation sowie von einer fraglichen Lungenarterienembolie wenige Stunden nach der Drainageimplantation. Eine Infektion des Katheters wurde in zwei Fällen beobachtet. Auch diese Ergebnisse decken sich mit unseren Daten, wobei bei Courtney et al. (2008) keine Explantation der Drainage aufgrund von infektiösen Komplikationen notwendig wurde. Minor-Komplikationen umfassten ein Paralaufen von Aszites bei sieben Patienten, gefolgt von temporärem Schwindelgefühl nach dem Ablassen von Aszites in fünf Fällen und Okklusion der Drainage bei vier Patient*innen.

4.3 Effektivität

Die aszitesbedingten Symptome schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein und sind mitunter belastender als die Symptome der malignen Grunderkrankung. Im Hinblick auf die Therapie des malignen Aszites müssen die Therapieziele im Kontext dieser hochpalliativen Situation der Patient*innen häufig neu formuliert werden. Zum einen sollte eine Kontrolle der aszitesassoziierten Symptome durch ein einfaches und sicheres Verfahren erreicht werden, um die Lebensqualität der Patient*innen bestmöglich wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten.

Zum anderen liegt ein Hauptaugenmerk darauf, unnötige Krankenhausaufenthalte und regelmäßige Eingriffe zu vermeiden, um so eine zusätzliche Belastung der Patient*innen zu verhindern.

4.3.1 Aszitesassoziierte Symptome

Alle Patient*innen des Studienkollektives gaben an, vor der Drainageimplantation unter aszitesassoziierten Symptomen zu leiden. Die häufigsten Symptome waren Dyspnoe, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen, Einschränkung der Beweglichkeit und körperliche Schwäche. Diese Daten decken sich mit den bei Ayantunde und Parsons (2007) genannten, am häufigsten durch malignen Aszites verursachten Symptomen (vgl. Abbildung 2). Beim Vergleich der Ausprägungen der unterschiedlichen Symptome fällt jedoch auf, dass Ayantunde und Parsons (2007) deutlich geringere Häufigkeiten beschreiben, als sie in unserem Studienkollektiv beobachtet wurden. Dies spricht dafür, dass der Zustand der Patient*innen mit therapierefraktärem malignem Aszites und Indikation für die Implantation einer getunnelten Aszitesdrainage, selbst im Vergleich mit anderen Patient*innen mit malignem Aszites, besonders schlecht ist. Ein, durch die hohe Symptomlast bedingter, negativer Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen wird somit deutlich unterstrichen (Saif et al. 2009).

Im Studienkollektiv wurden mittlere Drainagevolumina von 5,44 l pro Woche im ersten Monat nach Implantation, bzw. 5,18 l pro Woche in den folgenden zwei Monaten, beobachtet. Typischerweise wurde die Drainage im Zwei-Tages-Rhythmus durchgeführt, bei einigen Patient*innen auch täglich. Aus bisherigen Studien liegen aufgrund des vorwiegend retrospektiven Studiendesigns nur wenige Daten bezüglich der genauen Drainagevolumina im Verlauf vor. Courtney et al. (2008) beschreiben typische Drainagevolumina zwischen 1,2 und 2 l und kommen somit zu einem vergleichbaren Ergebnis. Die Drainage fand ebenfalls alle zwei Tage oder sogar täglich statt. Interessant ist die starke Variation in den abgelassenen Aszitesmengen. Während es bei zwei Patient*innen im Verlauf zu einem Sistieren der Aszitesbildung kam, sodass nur wenige Milliliter Aszites pro Woche über die Drainage abgelassen werden mussten, war bei anderen Patient*innen die Aszitesbildung so stark, dass eine Gesamtmenge von bis zu 14 l abgelassenem Aszites pro Woche erreicht wurde. Insbesondere in diesen Fällen ist die abgelassene Aszitesmenge vor dem Hintergrund von wiederholten großvolumigen Parazentesen als einzige Alternative für einen Großteil der Patient*innen zu betrachten. Nach Implantation der getunnelten PleurX Aszitesdrainagen benötigten die Patient*innen im Verlauf der Nachbeobachtung keine weiteren Parazentesen mehr. Die fehlende Notwendigkeit von zusätzlichen Parazentesen

bei der Behandlung des therapierefraktären Aszites mit getunnelten Peritonealdrainagen stellt einen großen Vorteil dieser Behandlungsoption dar. So benötigten laut Wong et al. (2020) 17 von 30 Patienten nach der Implantation einer Alfpump im Verlauf der Nachbeobachtung noch zusätzliche Parazentesen.

Bei der Evaluation des Therapieerfolgs durch die PleurX Drainage muss immer in die Bewertung miteinbezogen werden, dass die maligne Grunderkrankung der Patient*innen im Verlauf der Nachbeobachtung fortschreitend war und dieses Fortschreiten der Grunderkrankung unabhängig von der Therapie des refraktären Aszites mit der Drainage stattfand. Obwohl demnach eigentlich eine Verschlechterung des allgemeinen Befindens im Verlauf der Nachverfolgung zu erwarten gewesen wäre, fühlten sich vier Wochen nach der Drainageimplantation 85,7 % der Patient*innen insgesamt besser als vorher. Auch im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung zwölf Wochen, fünf Monate und sieben Monate nach Implantation fühlten sich sämtliche zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patient*innen insgesamt besser als zuvor. Der starke Einfluss, den eine adäquate Kontrolle der aszitesassoziierten Symptome auf das allgemeine Wohlbefinden ausübt, unterstützt die Aussage, dass maligner Aszites in vielen Fällen stärkere Beschwerden verursacht, als die zugrundeliegende Krebserkrankung selbst (Passler et al. 2017). Die symptomatische Behandlung des malignen Aszites sollte somit einen hohen Stellenwert im palliativen Therapiekonzept der betroffenen Patient*innen einnehmen.

Weitere, prospektive Daten im Hinblick auf den Einfluss einer Therapie von refraktärem Aszites mithilfe von getunnelten peritonealen Drainagen auf das allgemeine Wohlbefinden von Patient*innen mit maligner Grunderkrankung sind bisher rar. Courtney et al. (2008) erfassten in einer prospektiven Studie von 34 Patient*innen mit malignitätsassoziiertem Aszites im Rahmen der Nachverfolgung in den Wochen eins, zwei, acht und zwölf nach Implantation mithilfe des *subjective significance questionnaire* (SSQ) folgende vier Elemente: Körperliche Verfassung, emotionaler Zustand, Fähigkeit, das gesellschaftliche Leben zu genießen und allgemeine Lebensqualität. Die allgemeine Lebensqualität hatte sich eine Woche nach Implantation bei 56 % der Patient*innen verbessert, zwölf Wochen nach Implantation gaben jedoch nur noch 28 % eine Verbesserung an. Das Studienkollektiv beschränkte sich zu diesem Zeitpunkt auf sieben Patient*innen. Sofern die beiden Studien im Hinblick auf die unterschiedlichen Messgrößen vergleichbar sind, überschneiden sich die Ergebnisse nur teilweise. Obwohl in beiden Studienkollektiven eine Besserung der Symptome erkennbar ist, ist der Anteil der Patient*innen, die sich nach Drainageimplantation insgesamt besser fühlen als vorher in unserer Studie deutlich größer. Gleichzeitig zeigen unsere Daten einen deutlich länger anhaltenden Effekt der Aszitestherapie mit getunnelten peritonealen Kathetern auf das allgemeine Befinden der Patient*innen.

Auch im Hinblick auf die spezifischen aszitesassoziierten Symptome zeigte sich 30 Tage nach Drainageimplantation eine signifikante Verbesserung. Insbesondere die Symptome Übelkeit und/oder Erbrechen, abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Dyspnoe, Müdigkeit und eine Einschränkung der Beweglichkeit konnten durch die regelmäßige Drainage des Aszites deutlich gemindert werden. Auch 90 Tage nach der Katheterimplantation konnte noch eine deutliche Symptombesserung, insbesondere bei den Symptomen Dyspnoe und abdominellem Druckgefühl und/oder Schmerzen beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für die fehlende statistische Signifikanz dieser Verbesserungen könnte unter anderem die zu diesem Zeitpunkt bereits sehr geringe Anzahl der beobachteten Patient*innen sein. Als weiterer Grund kommt ein Gewöhnungseffekt an eine gute Kontrolle der aszitesassoziierten Symptome in Frage. So ist denkbar, dass Patient*innen, die in den initialen 30 Tagen nach der Drainageimplantation eine deutliche Entlastung verspürt haben, ihre Symptome im weiteren Verlauf als gleichbleibend beschreiben. Eine dritte Ursache für das Ausbleiben einer Symptomverbesserung könnte das Voranschreiten der malignen Grunderkrankung darstellen. Dabei sind abhängig von der Grunderkrankung unterschiedliche Einflussfaktoren auf die verschiedenen abgefragten Symptome denkbar. Insbesondere für die Symptome Müdigkeit und körperliche Schwäche konnte im weiteren Verlauf der Nachverfolgung jeweils nur bei einer Minderheit der Patient*innen eine Verbesserung erzielt werden, in einigen Fällen gaben die Patient*innen trotz regelmäßiger Aszitesdrainage eine Verschlechterung der Symptome an. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Symptome Müdigkeit und körperliche Schwäche weniger spezifisch durch den Aszites bedingt sind, sondern vielmehr als allgemeine Symptome der malignen Grunderkrankung auftreten und somit auch deutlich weniger durch eine Therapie des Aszites beeinflussbar sind.

Zusätzlich zum SSQ verwendeten Courtney et al. (2008) zur Evaluation der aszitesbedingten Symptome eine modifizierte Version des *memorial symptom assesment survey (MSAS)* und liefern damit unseres Wissens diesbezüglich die einzigen bisher existierenden Daten, die hier zum Vergleich herangezogen werden können. Der MSAS besteht aus 26 Elementen, die durch die Patient*innen jeweils auf einer Skala von eins bis zwölf evaluiert werden und ist ursprünglich als Test für eine Vielzahl von Symptomen bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen validiert. Um den MSAS besser auf die spezifische Belastung der Patient*innen durch aszitesassoziierte Symptome anzupassen, wurde durch die Autoren das ursprünglich im Test enthaltene Item Haarverlust durch abdominelles Unwohlsein ersetzt und zusätzlich Einschränkung der Beweglichkeit als Item hinzugefügt. Ausgewertet wurden alle Testelemente, die vor Drainageimplantation mit sechs oder höher bewertet wurden. Diese umfassten abdominelles Un-

wohlsein, Aufgeblätheit, Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Energielosigkeit, negative Selbstwahrnehmung („*i don't like myself*“), Übelkeit, Schmerzen, Schlafstörungen und Besorgtheit. Die Nachverfolgung fand zwei, acht und zwölf Wochen nach Implantation statt. Als wichtigstes Ergebnis beobachteten die Autor*innen eine signifikante Verbesserung von Übelkeit und Diarrhoe sowie signifikant niedrigere Scores für abdominelles Unwohlsein und Aufgeblätheit zwei und acht Wochen nach Implantation. Auch ansonsten zeigte sich eine nicht signifikante Verbesserung aller Testelemente, mit Ausnahme von Mundtrockenheit und Energielosigkeit. Zunächst ist festzuhalten, dass ein Vergleich der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Erfassung der einzelnen Symptome, ähnlich wie beim SSQ, nur bedingt aussagekräftig ist. Obwohl die von Courtney et al. (2008) verwendeten Elemente aus dem MSAS ursprünglich für die Symptomabfrage bei Tumorpatient*innen im Allgemeinen validiert sind, gibt es Überschneidungen mit den in unserer Studie abgefragten aszitesassoziierten Symptomen. Ein positiver Einfluss auf die Symptome abdominelles Unwohlsein und Aufgeblätheit wird durch die positiven Ergebnisse beim Symptom abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen in dieser Studie unterstützt, und auch beim Symptom Übelkeit konnten beide Studien eine Verbesserung im Verlauf der Nachbeobachtung zeigen.

Abschließend ist erwähnenswert, dass auch die subjektiven Rückmeldungen der Patient*innen in der telefonischen Nachbeobachtung die Daten aus dem standardisierten Telefonfragebogen weiter unterstützen. Diese sind nicht in gleicher Weise wie die standardisierten Telefoninterviews quantifizier- oder objektivierbar. Eine Vielzahl der Patient*innen gab jedoch trotz einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens und sich weiter verschlimmernden Symptomen bei einem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung an, dass der durch Aszites bzw. durch die aszitesassoziierten Symptome verursachte Anteil an der Gesamtbelastung seit der Drainageimplantation weggefallen sei. Ein ähnliches, nicht quantifizierbares, subjektives Feedback der Patient*innen im Hinblick auf ein effektives Management des Aszites, unabhängig von einem Fortschreiten der Grunderkrankung und einem sich damit verbunden immer weiter verschlechternden Gesamtzustand, scheint auch bei Courtney et al. (2008) so deutlich gewesen zu sein, dass es neben der Auswertung der objektivierbaren Daten aus dem SSQ und MSAS Erwähnung in der Arbeit findet.

4.3.2 Hospitalisierung

Neben einer Linderung der spezifischen aszitesbedingten Symptomen ist ein wichtiges Ziel der Therapie mit getunnelten PleurX Drainagen, den betroffenen Patient*innen die Möglichkeit zu geben, ihren Aszites in der eigenen Häuslichkeit oder im Hospiz, ohne die Notwendigkeit von

zusätzlichen Krankenhausaufenthalten, zu drainieren. Zusätzliche Krankenhausaufenthalte sowie regelmäßige perkutane Parazentesen zur Symptomentlastung stellen eine relevante Belastung für die Betroffenen dar. Gleichzeitig kann den betroffenen Patient*innen durch ein selbstständiges Managements ihres Aszites in vielen Fällen der Wunsch nach Autonomie, auch in einer terminalen Phase ihrer malignen Erkrankung, erfüllt werden. Bei der Bewertung der Effektivität der Aszitestherapie mit getunnelten peritonealen Drainagen ist somit die Vermeidung von weiteren abdominellen Punktionen sowie aszitesassoziierten Hospitalisierungen als wichtiger Faktor bei der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität dieser schwer kranken, palliativen Patient*innen miteinzubeziehen.

Zunächst ist erwähnenswert, dass eine Entlassung der Patient*innen prinzipiell bereits am Tag nach der Drainageimplantation möglich ist. Dies unterstreicht erneut die hohe Sicherheit des Verfahrens. Im Durchschnitt konnten die Patient*innen 5,7 Tage nach der Drainageimplantation aus dem Krankenhaus entlassen werden. Verlängerte Krankenhausaufenthalte nach Drainageimplantation von bis zu 28 Tagen standen nicht in Zusammenhang mit der Drainage und die zeitliche Diskrepanz zwischen möglicher und tatsächlicher Entlassung war meist durch Faktoren begründet, die der malignen Grunderkrankung geschuldet waren. Die Ergebnisse dieser Studie sind vereinbar mit den retrospektiven Daten aus einer Studie von 38 Patient*innen mit malignem Aszites von Narayanan et al. (2014), in der die Patient*innen bereits 3,75 Tage nach der Drainageimplantation entlassen werden konnten. Die Entlassung der Patient*innen, durchschnittlich 5,7 Tage nach Implantation ist insbesondere vor dem Hintergrund der Hospitalisierungszeiten in den drei Monaten vor Drainageanlage interessant. Diese lagen bei durchschnittlich 24,37 (\pm 16,53) Tagen. In der Subgruppe der Patient*innen, die in der ersten telefonischen Nachbeobachtung erfasst wurden, sogar bei durchschnittlich 29,45 (\pm 18,34) Tagen. In beiden Subgruppen zeigten sich im Monat nach der Drainageanlage signifikant niedrigere Hospitalisierungsraten. Ein Großteil der schwer kranken Patient*innen mit einer sehr kurzen Überlebenszeit ($<$ 1 Monat), die zum Zeitpunkt der ersten Nachverfolgung bereits verstorben waren, musste nach der Entlassung bis zum Tode gar nicht mehr stationär ins Krankenhaus aufgenommen werden, da die Notwendigkeit für entlastende Parazentesen zur Kontrolle der aszitesassoziierten Symptome nach der Drainageimplantation weggefallen war.

Ähnliche Daten lieferten auch Qu et al. (2016) in einer retrospektiven Studie von 84 Patient*innen mit malignem Aszites. Die Studie konnte zeigen, dass sowohl die durchschnittliche Anzahl der Rehospitalisierungen als auch die mittlere Dauer der Krankenhausaufenthalte nach Implantation der getunnelten, peritonealen Drainagen signifikant niedriger war. Die Autor*innen be-

richten von einer durchschnittlichen Reduktion um 4,2 Krankenhaustage pro Monat nach Katheterimplantation. In unserer Studie wurde die Hospitalisierungsrate drei Monate vor Drainageimplantation erfasst. Für einen Monat vor bzw. nach Implantation errechnet, beträgt die durchschnittliche Reduktion 4,9 Krankenhaustage und ist somit mit den Ergebnissen von Qu et al. (2016) vergleichbar.

Es bleibt zu diskutieren inwieweit die Therapie mit getunnelten permanenten Aszitesdrainagen auch kausal für die niedrigeren Hospitalisierungszeiten der Patient*innen verantwortlich ist. So besteht die Möglichkeit, dass die Indikation zur Anlage einer getunnelten Aszitesdrainage häufig im Rahmen einer grundsätzlichen Änderung des Therapiezieles, hin zu einer palliativen Versorgung, gestellt wird. In diesem Fall könnten die niedrigeren Hospitalisierungszeiten, zumindest teilweise, auch durch das Wegfallen von Krankenhausaufenthalten im Rahmen einer tumorspezifischen Therapie bei maligner Grunderkrankung bedingt sein. Durch die klare Indikationsstellung zur Drainageimplantation bei therapierefraktärem Aszites und maligner Grunderkrankung, unabhängig vom Stadium der malignen Erkrankung oder dem aktuellen Therapieregime, wurde versucht eine gleichmäßige Verteilung von unterschiedlichen Therapiestadien im Studienkollektiv zu erreichen. Als Indikator dafür lässt sich erneut die Therapiefähigkeit der Patient*innen zum Zeitpunkt der Implantation anführen. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt zum Zeitpunkt der Drainageimplantation noch eine tumorspezifische Therapie. Die andere Hälfte der Patient*innen befand sich zu diesem Zeitpunkt bereits in *best-supportive-care*-Therapie und erhielt keine tumorspezifische Therapie mehr.

4.4 Drainageliegezeiten

Die mittlere Verweildauer der getunnelten Asziteskatheter bei den Patient*innen im Studienkollektiv betrug 59,8 (\pm 107,4) Tage. In den meisten Fällen war die Dauer der Drainageliegezeit nicht durch ein Auftreten von Komplikationen oder funktionellen Problemen an der Drainage, sondern durch den Tod der Patient*innen bei schwerer, maligner Grunderkrankung begrenzt. Bei 90 % der Patient*innen konnte die initial implantierte Drainage bis zum Tod *in situ* bleiben, ohne dass nach Implantation weitere Interventionen an der Drainage notwendig waren. Vorausgegangene Studien zeigen bei Patient*innen mit malignem Aszites ähnliche mittlere Verweildauern der Katheter. Tapping et al. (2012) beobachteten in einer ebenfalls prospektiven Studie mit 28 Patient*innen mit malignem Aszites eine mittlere Drainagezeit von 113 Tagen. Ähnlich wie im vorliegenden Studienkollektiv verstarben 86 % der Patient*innen mit funktionierenden Kathetern *in situ*. Auch Knight et al. beobachteten, dass 82,5 % der Drainagen bis

zum Tod *in situ* verbleiben konnten. Es ist somit anzunehmen, dass auch deutlich längere Drainageliegezeiten komplikationslos möglich sind. Unterstützt wird diese Annahme durch die maximal beobachteten *In-situ*-Zeiten der Katheter. Die maximale Liegedauer betrug 668 Tage. Bei vier weiteren Patient*innen konnten die Katheter länger als 200 Tage komplikationslos *in situ* verbleiben. Tapping et al. (2012) beobachteten eine maximale Liegedauer von 365 Tagen. Auch bei diesen langen *In-situ*-Zeiten der Drainagen zeigte sich keine Korrelation von der Drainageliegezeit mit einem gehäuften Auftreten von Komplikationen. Interessant ist weiterhin, dass es in zwei Fällen nach längeren Drainageliegezeiten zu einem Sistieren der Aszitesbildung kam. In beiden Fällen konnten die betroffenen Patient*innen jeweils mehrere Monate komplikationslos und ohne die Belastung durch repetitive Punktionen selbstständig Aszites ablassen, bis durch die kausale Therapie der Grunderkrankung eine ausreichende Tumorkontrolle im Sinne eines *stable disease* und so ein Sistieren der Aszitesbildung erreicht werden konnte. So bleibt festzuhalten, dass getunnelte Aszitesdrainagen auch für Patient*innen mit längerer Lebenserwartung und besserer Prognose eine gute, temporäre Therapieoption darstellen können solange initial ein therapierefraktärer Aszites vorliegt.

Gleichzeitig ist festzustellen, dass die Drainagen in einigen Fällen nur für sehr kurze Zeit *in situ* verbleiben konnten. Bei Tapping et al. (2012) betrug die minimale *In-situ*-Zeit der Drainagen fünf Tage. In unserem Studienkollektiv wurde mit vier Tagen eine noch niedrigere minimale Liegezeit der Drainage beobachtet. In 13 Fällen betrug sie weniger als zehn Tage, wobei die kurzen *In-situ*-Zeiten der Drainagen erneut ausschließlich durch die kurze Gesamtüberlebenszeit der betroffenen Patient*innen begründet war, nicht durch implantations- oder drainageassoziierte Komplikationen. Obwohl dies zeigt, dass die Implantation einer getunnelten peritonealen Drainage auch bei terminal kranken Patient*innen mit einer Lebenserwartung von nur wenigen Tagen sicher möglich ist, ist es fragwürdig, ob die betroffenen Patient*innen noch von der Drainageimplantation profitiert haben. So muss in Zukunft in ähnlichen Fällen die Indikation kritisch hinterfragt werden. Die starke Variabilität der Überlebenszeiten und die dadurch maßgeblich beeinflussten Drainageliegezeiten sind wahrscheinlich auch durch das heterogene Studienkollektiv mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Tumorentitäten und verschiedenen Therapiealgorithmen begründet.

4.5 Prädiktoren für Drainageliegezeit

Um eine bessere Auswahl der Patient*innen treffen zu können, die von einer Drainageimplantation profitieren, war es Ziel dieser Arbeit Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko von katheterassoziierten Komplikationen und kurzen Drainageliegezeiten zu identifizieren. Dazu wurden Laborparameter und Aszitesanalyse sowie personenbezogene Daten ausgewertet.

Im Hinblick auf mögliche periprozedurale Blutungskomplikationen wurden die Thrombozytenzahl und der Quickwert vor der Katheteranlage bestimmt. Obwohl in einigen Fällen sehr niedrige Thrombozytenzahlen, in einem Fall sogar $< 50000 \times 10^3/\mu\text{l}$, beobachtet wurden, traten keinerlei Blutungskomplikationen auf. Dies zeigt erneut die hohe Sicherheit des Implantationsverfahrens.

Die Infektwerte im Serum (Leukozyten und CRP) sowie in der Aszitesflüssigkeit (Leukozyten und Segmentkernige) wurden zum Zeitpunkt der Drainageimplantation bestimmt und im Hinblick auf eine mögliche Korrelation zu auftretenden Komplikationen ausgewertet. Die Annahme, dass hohe Infektparameter bereits vor Drainageimplantation Prädiktoren für kürzere Drainageliegezeiten darstellen, bestätigte sich in der Korrelationsanalyse nicht. Hohe CRP-Werte im Serum korrelierten nicht mit kürzeren Drainageliegezeiten, und auch hohe Leukozytenzahlen im Aszites als spezifischerer Entzündungsparameter für die Aszitesflüssigkeit, korrelierten nicht mit kürzeren *In-situ*-Zeiten der Katheter. Obwohl in drei Fällen bei Drainageimplantation ein positiver Keimnachweis aus der Aszitesflüssigkeit vorlag, traten bei diesen Patient*innen keinerlei infektiös bedingte Komplikationen auf. Die Differenzierung der Erreger als Keime der residenten Hautflora (*Staphylokokkus epidermidis*) bzw. transienten Hautflora (*Candida albicans*) macht vorherige Parazentesen als Infektionsursache sehr wahrscheinlich. Dies unterstreicht zum einen die Vorteile von getunnelten Peritonealdrainagen durch die Vermeidung von wiederholten entlastenden Punktionen, und verdeutlicht zum anderen erneut die Sicherheit der Asziteskatheter.

Hohe LDH-Werte im Aszites, sollten als Marker eines hohen Zellumsatzes ein Indikator für eine hohe intraabdominelle Tumorlast sein. Auch die zytopathologische Untersuchung des Punktates erfolgte unter der Annahme, dass maligne Zellen in der Aszitesflüssigkeit Zeichen einer hohen Tumorlast im Peritonealraum sind. Zusätzlich wurden im Hinblick auf die Pathophysiologie von malignem Aszites durch Mikroinvasion von subdiaphragmalen Lymphgefäßen hohe Gesamtproteinkonzentrationen im Aszites bei Implantation als mögliches Zeichen für eine bereits weit fortgeschrittene Tumordinvasion evaluiert. Ähnlich wie bei den Entzündungs-

parametern konnte in der Korrelationsanalyse jedoch kein Zusammenhang zwischen den Zeichen einer hohen intraabdominellen Tumorlast und kürzeren Drainageliegedauern hergestellt werden.

In der Korrelationsanalyse der personenbezogenen Daten wurde das Alter der Patient*innen bei Implantation sowie die Therapiefähigkeit (laufende tumorspezifische Therapie) analysiert. Ähnlich wie bei den untersuchten Laborparametern, konnte auch das Alter der Patient*innen bei Drainageimplantation nicht mit einer verkürzten Drainageliegezeit in Zusammenhang gebracht werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation des Therapiestatus der Patient*innen zum Zeitpunkt der Drainageimplantation mit der Anzahl der *In-situ*-Tage der Katheter. Eine laufende tumorspezifische Therapie stellte sich als positiver prädiktiver Faktor im Hinblick auf längere Drainageliegezeiten heraus.

Eine Korrelation von Laborparametern mit kürzeren Drainageliegezeiten oder vermehrten Komplikationen wurde in bisherigen Studien nur wenig untersucht. Tapping et al. (2012) analysierten die Korrelation von hohen Leukozytenzahlen mit gehäuft auftretenden Komplikationen und stellten bei Patient*innen mit hohen Leukozytenzahlen höhere Komplikationsraten fest. Diese Assoziation wird von unseren Ergebnissen nicht bestätigt. Interessanterweise berichten Tapping et al. (2012) außerdem von höheren Komplikationsraten und kürzeren Drainageliegedauern bei den Patient*innen, die sich noch unter laufender Chemotherapie befanden. Die Studie identifiziert somit eine laufende Chemotherapie als negativen prädiktiven Faktor für die *In situ*-Zeit der Drainagen und steht damit im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie. Eine mögliche Erklärung ist eine unterschiedliche Toxizität der in den verschiedenen Studienkollektiven verabreichten tumorspezifischen Therapien. Tapping et al. (2012) bewerten eine laufende Chemotherapie aus den Gesichtspunkten der Toxizität als negativen Einflussfaktor auf den Performancestatus der Patient*innen und damit das Komplikationsrisiko bzw. kürzere Drainageliegezeiten. Unsere Daten zeigen, dass eine tumorspezifische Therapie, unabhängig von der Toxizität der unterschiedlichen Therapien, einen Hinweis auf einen besseren Performancestatus der Patient*innen darstellt und sich somit positiv auf das zu erwartende Komplikationsrisiko bzw. die zu erwartende Drainageliegezeit auswirkt.

4.6 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen klinischen Studien, die die Sicherheit und Effektivität von getunnelten Aszitesdrainagen bei der Behandlung von therapierefraktärem Aszites bei maligner Grunderkrankung prospektiv untersuchen. Unseres Wissens nach ist sie derzeit die größte prospektive Studie. Insbesondere liefert sie erste prospektive Daten über die Effektivität

der getunnelten Drainage im Hinblick auf die Besserung der spezifischen aszitesassoziierten Symptome nach Drainageimplantation und im Verlauf. Zudem zeigt die Arbeit den Einfluss von getunnelten Aszitesdrainagen auf die Hospitalisierungszeiten der betroffenen Patient*innen und identifiziert mögliche prädiktive Faktoren für erhöhte Komplikationsraten oder verkürzte Drainageliegezeiten. Trotzdem weist die Studie einige Limitationen auf.

Zum einen existieren keine Vergleichsdaten aus einer Kontrollgruppe. Mögliche Kontrollgruppen könnten hier sowohl Patient*innen mit mehrfachen großvolumigen Parazentesen sein als auch Patient*innen, die eine nicht getunnelte Buttondrainage für einen Zeitraum von ein bis vier Wochen erhalten haben. Ein systematischer Vergleich mit diesen Gruppen würde eine noch bessere Selektion der am besten geeigneten Patient*innen für die getunnelte Drainage erlauben. Zum anderen ist das Studienkollektiv insgesamt verhältnismäßig klein. Dies hat verschiedene Gründe. Zunächst wurde im Verlauf von zwei Jahren bei insgesamt nur 51 Patient*innen mit therapierefraktärem Aszites und maligner Grunderkrankung die Indikation zur Implantation einer PleurX getunnelten Aszitesdrainage gestellt. Die prospektive Studie liefert wichtige und valide Daten von fast allen 51 Patient*innen über das Alter, die maligne Grunderkrankung, den Allgemeinzustand, die Therapiefähigkeit, die technische Erfolgsrate, die Überlebenszeit, die Liegedauer der Drainage, die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten und die Rate an Verlaufskomplikationen sowie Laborparameter und Aszitesanalyse bei Implantation. Begründet durch die sehr kurze mittlere Überlebenszeit im Studienkollektiv, die schon in der Studienplanung falsch eingeschätzt wurde, sowie durch z. T. schlechte Erreichbarkeit bedingte Schwierigkeiten in der telefonischen Nachverfolgung, liegen für den ersten Nachverfolgungstermin jedoch nur noch Daten von 17 der 23 noch lebenden Patient*innen mit Drainage *in situ* vor. Für den zweiten Nachverfolgungstermin lagen dann nur noch Daten von sechs Patient*innen vor. Dies wirkt sich insbesondere auf das Gesamtkollektiv aus, das für die telefonische Abfrage der aszitesassoziierten Symptome und Minor-Komplikationen im Verlauf zur Verfügung stand. Gleichzeitig konnten von denjenigen Patient*innen, die vier Wochen nach Implantation, zum Zeitpunkt der ersten telefonischen Nachverfolgung bereits verstorben waren, auch keine Informationen über mögliche Major- oder Minor-Komplikationen im Zusammenhang mit der Drainage erfragt werden. Aus diesem Grund wurden in einzelnen Fällen Daten (z. B. Komplikationen oder Hospitalisierungszeiten) nach dem Versterben der Patient*innen aus der Krankenakte und ggf. über dritte (behandelnde Hausärzt*innen oder Angehörige) erhoben. Es besteht daher prinzipiell die Möglichkeit, dass durch diese erschwerte Erhebung die Daten dieser Patient*innen unvollständig sind. Auch die ausschließlich telefonische Nachverfolgung weist im Vergleich zum persönlichen Kontakt zu den Patient*innen Limitationen auf. Obwohl durch einen wört-

lich vorgelesenen, standardisierten Telefonfragebogen eine objektive Einschätzung der aszitesassoziierten Symptome ermöglicht werden sollte, ist nicht auszuschließen, dass die subjektive Tagesform der Patient*innen in der Beantwortung der Fragen eine Rolle spielt. Trotzdem stellen telefonische Anrufe als Medium für die Nachverfolgung die beste Alternative dar, um schwerkranke, hochpalliative Patient*innen nicht zusätzlich durch persönliche Nachverfolgungstermine mit der Notwendigkeit von Krankenhausbesuchen zu belasten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die unabhängige Aszitesdrainage in der Häuslichkeit und die Vermeidung von Hospitalisierungen zentrale Therapieziele bei der Implantation von getunnelten Aszitesdrainagen darstellen.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist das Fehlen einer Kostenanalyse, welche die Kosten der Standardtherapie durch wiederholte großvolumige Parazentesen mit den Kosten der Therapie mit getunnelten Aszitesdrainagen vergleicht. Die Implantation einer Drainage ist im Vergleich etwas teurer und aufwendiger als die einmalige therapeutische Aszitespunktion. Unabhängig von der Implantation selbst, muss im Falle der getunnelten Drainagen zusätzlich noch die Heimversorgung durch die Firma Ewimed sichergestellt werden sowie eine Schulung der Patient*innen und/oder Angehörigen erfolgen, sofern nicht von vornherein ein Pflegedienst benötigt wird. White und Carolan-Rees (2012) verglichen in einem Review aus neun Studien mit insgesamt 180 Patient*innen mit malignem Aszites die mit einer einmaligen Kathetherimplantation verbundenen Kosten mit den Kosten von wiederholten großvolumigen Parazentesen. Die von den Autor*innen errechnete durchschnittliche Kostenersparnis durch die Verwendung von permanenten Asziteskathetern betrug 679 £. Ähnliche Ergebnisse erzielten Bohn und Ray (2015). Bei durchschnittlich 5 l abgelassenem Aszites boten getunnelte Drainagen bereits nach neun bis zehn Punktionen einen Kostenvorteil gegenüber wiederholten, therapeutischen Parazentesen. Dabei stieg der Kostenvorteil von getunnelten Drainagen je länger die Lebenserwartung der Patient*innen war, je häufiger wiederholte Parazentesen notwendig waren und je weniger Aszitesflüssigkeit bei jeder einzelnen therapeutischen Parazentese drainiert werden konnte. Insbesondere bei einer sehr kurzen Lebenszeit der Patient*innen muss somit eine Kosten-Nutzen-Abwägung erfolgen, die nicht Teil dieser Arbeit war.

Auch eine Verlaufsbeobachtung von Laborwertveränderungen war aus verschiedenen Gründen nicht Teil dieser Studie. Die bereits existierenden Daten im Hinblick auf Laborwertveränderungen unter regelmäßiger Aszitesdrainage mit getunnelten Peritonealdrainagen sind nicht ganz eindeutig. Während sich bei Courtney et al. (2008) im Verlauf der Nachbeobachtung der Studienteilnehmer*innen zwölf Wochen nach Drainageimplantation keine signifikanten Veränderungen der Laborparameter (Albumin, Gesamtprotein, Natrium, Kalium, Kreatinin und Blut-

Harnstoff-Stickstoff) zeigten, beobachteten Qu et al. (2016) eine Verringerung der durchschnittlichen Albuminkonzentration im Serum von 3,1 g/dl auf 2,2 g/dl innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach der Drainageimplantation. In der hier vorgelegten Arbeit wurde trotzdem auf eine Verlaufskontrolle der Laborparameter verzichtet. Die meistens hochpalliativen Patient*innen sollten nicht für eine Verlaufsdiagnostik zur Blutentnahme oder gar für zusätzliche Aszitesanalysen im Krankenhaus erscheinen müssen. Zudem war die therapeutische Konsequenz von möglichen Laborwertänderungen bei hochpalliativen Patient*innen mit kurzer Lebenserwartung fraglich.

5 Zusammenfassung

Aszites tritt bei einer Vielzahl von malignen Grunderkrankungen auf. Die Prognose der betroffenen Patient*innen ist schlecht und die Lebenszeit meist sehr begrenzt. Durch den Aszites werden schwerwiegende und stark belastende Symptome verursacht, die die Lebensqualität der Patient*innen stark einschränken. Die Behandlung des therapierefraktären Aszites und seiner Symptome stellt bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen oft eine Herausforderung dar. In einer hochpalliativen Behandlungssituation, mit Hauptaugenmerk auf der Symptomkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität, kommt ein Großteil der verfügbaren Therapieoptionen für viele Patient*innen nicht infrage. Wiederholte großvolumige Parazentese sind daher für viele Patient*innen die einzige Behandlungsoption bei refraktärem Aszites. Diese erreichen eine transiente Symptomentlastung, sind jedoch mit regelmäßigen, belastenden Punktionen und Krankenhausaufenthalten verbunden. Eine Alternative sind permanente getunnelte Aszitesdrainagen.

In die Studie wurden zwischen August 2018 und Juli 2020 prospektiv alle Patient*innen mit symptomatischem, therapierefraktärem Aszites bei maligner Grunderkrankung und Indikation für die Implantation einer getunnelten PleurX Aszitesdrainage aufgenommen. Personenbezogene Daten, Drainageliegezeiten, Drainagevolumina, Komplikationen, aszitesassoziierte Symptome, Hospitalisierungsraten vor und nach Implantation sowie Laborparameter wurden analysiert.

Es wurden 51 Patient*innen in die Studie eingeschlossen, 64,7 % davon männlich. Das mittlere Alter bei Implantation betrug 66,6 (\pm 7,9) Jahre. Die häufigste Grunderkrankung war das Pankreaskarzinom ($n = 10$), gefolgt von cholangiozellulärem Karzinom ($n = 9$) und hepatozellulärem Karzinom ($n = 8$). Die technische Erfolgsrate der PleurX Implantation war 100 %. Wöchentlich wurden durchschnittlich 5,44 (\pm 4,08) l Aszites drainiert. Schwerwiegende Komplikationen, die eine Explantation der Drainage notwendig machten, waren Phlegmone ($n = 2$), Peritonitis und Dislokation (je $n = 1$). Die mittlere Drainageliegedauer betrug 59,8 (\pm 107,4) Tage. Vier Wochen nach Anlage fühlten sich 85,71 % der noch lebenden Patient*innen subjektiv besser, und die Symptome abdominelles Druckgefühl und/oder Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit, Dyspnoe, Schwäche und Übelkeit und/oder Erbrechen waren signifikant reduziert ($p < 0,05$). Gleichzeitig waren die Hospitalisierungsraten vier Wochen nach Implantation deutlich niedriger (11,27 %) als vorher (27,08 %; $p < 0,001$).

Dies ist die erste prospektive Beobachtungsstudie, die den Effekt von getunnelten PleurX Kathetern auf die aszitesassoziierten Symptome und Hospitalisierungsraten untersucht hat. Die

Ergebnisse zeigen eine hohe Sicherheit bei der Implantation, auch bei schwerkranken Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und kurzer Lebenserwartung. Die Drainagen bieten palliativen Patient*innen die Möglichkeit Aszites selbstständig im häuslichen Umfeld zu drainieren und ermöglichen so, auch in einer terminalen Phase der Erkrankung, eine möglichst große Autonomie der Patient*innen. Schwerwiegende Komplikationen sind selten. Aszitesassoziierte Symptome und Krankenhausaufenthalte konnten signifikant reduziert werden, auch über einen längeren Zeitraum hinweg. Bei sehr variablen Drainageliegezeiten konnte eine laufende tumorspezifische Therapie als positiver prädiktiver Faktor identifiziert werden. Auf Basis dieser Daten empfehlen wir, die Implantation eines getunnelten peritonealen Katheters bei palliativen Patient*innen mit therapierefraktärem Aszites bei maligner Grunderkrankung frühzeitig in Betracht zu ziehen.

6 Anhang

6.1 Standardisierter Fragebogen bei Aufnahme in die Studie

Tabelle A1: Fragebogen zum Ausfüllen vor Anlage der PleurX Drainage

Fallnummer Patient*in	
Anlagedatum	
Telefonnummer Patient*in	
Seit wann Aszites?	
Anzahl der stationären Krankenhaustage in den letzten 3 Monaten	
Anzahl der Aszitespunktionen in den letzten 3 Monaten	
Aszitesbedingte Symptome: (ja/nein)	
-Luftnot	
-Druckgefühl/Schmerzen im Bauch	
-Müdigkeit	
-Übelkeit/Erbrechen	
-Körperliche Schwäche	
-Einschränkung der Beweglichkeit	

6.2 Standardisiertes Interview zur telefonischen Nachverfolgung

*Studie: Prospektive Evaluation der Effektivität und Sicherheit getunnelter Aszitesdrainagen bei palliativen Patient*innen mit therapierefraktärem Aszites bei maligner Grunderkrankung*

Standardisiertes Telefoninterview

Zeitpunkte: 4 Wochen nach Drainage-Implantation, danach in 4-wöchigen Abständen bis zum Tod des Patienten

Ablauf:

Guten Tag Herr/Frau,

mein Name ist, ich bin Mitarbeiter der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen. Bei Ihnen wurde vor kurzem eine getunnelte Bauchwasser-Drainage implantiert. Wie besprochen melde ich mich bei Ihnen, um zu erfragen, wie es Ihnen in den letzten 4 Wochen ergangen ist.

Dazu habe ich folgende Fragen an Sie:

1. Wie geht es Ihnen im Vergleich zu dem Monat vor Drainage-Anlage?
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
2. Wie ist es im Vergleich zu dem Monat vor Drainage-Anlage mit folgenden Symptomen:
 - a) Luftnot
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
 - b) Druckgefühl/Schmerzen im Bauch
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
 - c) Müdigkeit
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
 - d) Übelkeit/Erbrechen
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
 - e) Körperliche Schwäche
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
 - f) Beweglichkeit
 deutlich besser etwas besser gleich etwas schlechter deutlich schlechter
3. Waren Sie in den letzten 4 Wochen im Krankenhaus in Behandlung?
 nein ja wenn ja: wieviele Tage? _____ warum? _____
4. Ist die Drainage noch im Körper?
 nein ja wenn nein: seit wann nicht mehr? _____ warum? _____

5. Wieviel Bauchwasser wird im Durchschnitt wöchentlich abgelassen?
_____ml/Woche
6. Wer lässt das Bauchwasser ab?
 Patient selbst Pflegedienst andere Person: _____
7. Ist /war die Haut im Bereich der Drainage gerötet? Besteht Juckreiz?
 nein Rötung Juckreiz
8. Haben/hatten Sie einen Bluterguss im Bereich der Drainage?
 nein ja
9. Trat in den letzten 4 Wochen Bauchwasser neben dem Drainageschlauch aus?
 nein ja
10. Gab es in den letzten 4 Wochen weitere Probleme mit der Drainage?
 nein ja wenn ja: welche? _____

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen. Wie besprochen werden wir uns in 4 Wochen wieder bei Ihnen melden.

Bis dahin alles Gute!

Auf Wiederhören.

7 Literaturverzeichnis

- Adam RA, Adam YG (2004): Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg* **198**, 999–1011
- Aslam N, Marino CR (2001): Malignant ascites: new concepts in pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med* **161**, 2733–2737
- Ayantunde AA, Parsons SL (2007): Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* **18**, 945–949
- Ba MC, Cui SZ, Lin SQ, Tang YQ, Wu YB, Wang B, Zhang XL (2010): Chemotherapy with laparoscope-assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites. *World J Gastroenterol* **16**, 1901–1907
- Barnett TD, Rubins J (2002): Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: a simplified percutaneous approach. *J Vasc Interv Radiol* **13**, 379–383
- Becker G, Galandi D, Blum HE (2006): Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* **42**, 589–597
- Beecham JB, Kucera P, Helmkamp BF, Bonfiglio TA (1983): Peritoneal angiogenesis in patients with ascites. *Gynecol Oncol* **15**, 142
- Bettinger D, Knüppel E, Euringer W, Spangenberg HC, Rössle M, Thimme R, Schultheiß M (2015): Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) in 40 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* **41**, 126–136
- Bohn KA, Ray CE (2015): Repeat large-volume paracentesis versus tunneled peritoneal catheter placement for malignant ascites: a cost-minimization study. *AJR Am J Roentgenol* **205**, 1126–1134
- Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, McCune A, Vargas V, Simon-Talero M, Cordoba J, et al. (2017): Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* **67**, 940–949
- Burges A, Wimberger P, Kümper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, Pfisterer J, Lichinitser M, Makhson A, Moiseyenko V, et al. (2007): Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* **13**, 3899–3905
- Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A (2013): Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol* **18**, 1–9
- Chan KP, Badiei A, Tan CPS, Fitzgerald DB, Stanley C, Fysh ETH, Shrestha R, Muruganandan S, Read CA, Thomas R, Lee YCG (2020): Use of indwelling pleural/peritoneal catheter in the management of malignant ascites: a retrospective study of 48 patients. *Intern Med J* **50**, 705–711

- Chopra N, Kumar S, Chandra A (2017): Malignant ascites: a review of pathogenesis and management. *Open Access J Surg* 2, 555596
- Chung M, Kozuch P (2008): Treatment of malignant ascites. *Curr Treat Options Oncol* 2, 215–233
- Coates G, Bush RS, Aspin N (1973): A study of ascites using lymphoscintigraphy with 99m tc-sulfur colloid. *Radiology* 107, 577–583
- Copelan A, Kapoor B, Sands M (2014): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. *Semin Intervent Radiol* 31, 235–242
- Courtney A, Nemcek AA, Rosenberg S, Tutton S, Darcy M, Gordon G (2008): Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 19, 1723–1731
- Ennis J, Schultz G, Perera P, Williams S, Gharahbaghian I, Mandavia D (2014): Ultrasound for detection of ascites and for guidance of the paracentesis procedure: technique and review of the literature. *IJCM* 5, 1277–1293
- Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, Coffin B, Msika S (2008): Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 34, 154–158
- Fidelman N, Kwan SW, LaBerge JM, Gordon RL, Ring EJ, Kerlan RK (2012): The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *AJR Am J Roentgenol* 199, 746–755
- Fleming ND, Alvarez-Secord A, Von Gruenigen V, Miller MJ, Abernethy AP (2009): Indwelling catheters for the management of refractory malignant ascites: a systematic literature overview and retrospective chart review. *J Pain Symptom Manage* 38, 341–349
- Fotopoulou C, Berg T, Hausen A, Hennig R, Jalan R, Malagó M, Capel J, De Gottardi A, Stirnimann G (2019): Continuous low flow ascites drainage through the urinary bladder via the Alfapump system in palliative patients with malignant ascites. *BMC Palliat Care* 18, 109
- Frampton JE (2012): Catumaxomab: in malignant ascites. *Drugs* 72, 1399–1410
- Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH (2006): Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 32, 682–685
- Garrison RN, Kaelin LD, Heuser LS, Galloway RH (1986): Malignant ascites: clinical and experimental observations. *Ann Surg* 203, 644–651
- Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Lynen-Jansen P, Steib CJ, Trebicka J, et al. (2019): Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol* 57, 611–680

- Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, et al. (2010): The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 127, 2209–2221
- H'ng MWC, Leow KS (2019): Tunneled catheter (PleurX) for long-term chest and abdominal drainages from 2012-2017 in a tertiary institution. *Med J Malaysia* 74, 352–354
- Hodge C, Badgwell BD (2019): Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol* 120, 67–73
- Hou W, Sanyal AJ (2009): Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 93, 801–817
- Knight JA, Thompson SM, Fleming CJ, Bendel EC, Neisen MJ, Neidert NB, Stockland AH, Bjarnason H, Woodrum DA (2018): Safety and effectiveness of palliative tunneled peritoneal drainage catheters in the management of refractory malignant and non-malignant ascites. *Cardiovasc Intervent Radiol* 41, 753–761
- Lee A, Lau TN, Yeong KY (2000): Indwelling catheters for the management of malignant ascites. *Support Care Cancer* 8, 493–499
- Lee CW, Bociek G, Faught W (1998): A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 16, 96–101
- Lepida A, Marot A, Trépo E, Degré D, Moreno C, Deltenre P (2019): Systematic review with meta-analysis: automated low-flow ascites pump therapy for refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 50, 978–987
- Liu L, Zhao Y, Qi X, Cai G, He C, Guo W, Yin Z, Chen H, Chen X, Fan D, Han G (2014): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic portal hypertension in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: TIPS for portal hypertension in HCC with PVTT. *Hepatol Res* 44, 621–630
- Lungren MP, Kim CY, Stewart JK, Smith TP, Miller MJ (2013): Tunneled peritoneal drainage catheter placement for refractory ascites: single-center experience in 188 patients. *J Vasc Interv Radiol* 24, 1303–1308
- McNamara P (2000): Paracentesis – an effective method of symptom control in the palliative care setting? *Palliat Med* 14, 62–64
- Meier M, Mortensen FV, Madsen HHT (2015): Malignant ascites in patients with terminal cancer is effectively treated with permanent peritoneal catheter. *Acta Radiol Open* 4, 2058460115579934
- Moore CM, Van Thiel DH (2013): Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 5, 251–263
- Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF (2008): Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis* 11, 109–119

- Narayanan G, Pezeshkmehr A, Venkat S, Guerrero G, Barbery K (2014): Safety and efficacy of the PleurX catheter for the treatment of malignant ascites. *J Palliat Med* 17, 906–912
- Oey RC, van Buuren HR, de Man RA (2016): The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *Neth J Med* 74, 330–335
- Parsons SL, Watson SA, Steele RJC (1996): Malignant ascites. *Br J Surg* 83, 6–14
- Passler M, Krafft M, Taube ET, Sehoul J, Pietzner K (2017): Aktuelle Therapiestrategien bei malignem Aszites. *Im Focus Onkologie* 20, 32–39
- Qu C, Xing M, Ghodadra A, McCluskey KM, Santos E, Kim HS (2016): The impact of tunneled catheters for ascites and peritoneal carcinomatosis on patient rehospitalizations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39, 711–716
- Richard HM, Coldwell DM, Boyd-Kranis RL, Murthy R, Van Echo DA (2001): PleurX tunneled catheter in the management of malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 12, 373–375
- Riedel AN, Kimer N, Hobolth L, Glud LL (2018): Prognosis of patients with ascites after PleurX insertion: an observational study. *Scand J Gastroenterol* 53, 340–344
- Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA, Omary RA (2004): Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 15, 1129–1131
- Runyon BA (2009): Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 49, 2087–2107
- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee (2009): Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 49, 2087–2107
- Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR (1988): Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 8, 1104–1109
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG (1992): The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 117, 215–220
- Saif MW, Siddiqui IAP, Sohail MA (2009): Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 29, 369–377
- Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA (2005): Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 25, 984–986
- Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS (2010): Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 30, 937–947

- Sangisetty SL, Miner TJ (2012): Malignant ascites: a review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg* 4, 87–95
- Senousy BE, Draganov PV (2009): Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol* 15, 67–80
- Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S (2012): Management of refractory ascites. *Am J Ther* 19, 121–132
- Smith EM, Jayson GC (2003): The current and future management of malignant ascites. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15, 59–72
- Stephenson J, Gilbert J (2002): The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliat Med* 16, 213–218
- Storni F, Stirnimann G, Banz V, De Gottardi A (2018): Treatment of malignant ascites using an automated pump device. *Am J Gastroenterol* 113, 1060–1061
- Strunk H, Marinova M (2018): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): pathophysiologic basics, actual indications and results with review of the literature. *Rofo* 190, 701–711
- Tapping CR, Ling L, Razack A (2012): PleurX drain use in the management of malignant ascites: safety, complications, long-term patency and factors predictive of success. *Br J Radiol* 85, 623–628
- Tarn AC, Lapworth R (2010): Biochemical analysis of ascitic (peritoneal) fluid: what should we measure? *Ann Clin Biochem* 47, 397–407
- Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A (2009): Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: a multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol* 100, 331–334
- Valle SJ, Alzahrani NA, Alzahrani SE, Liauw W, Morris DL (2015): Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for refractory malignant ascites in patients unsuitable for cytoreductive surgery. *Int J Surg* 23, 176–180
- Wallace MJ, Madoff DC (2005): Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 22, 309–315
- Wallace MJ, Madoff DC, Ahrar K, Warneke CL (2004): Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experience in the oncology setting. *Cancer* 101, 337–345
- White J, Carolan-Rees G (2012): PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 10, 299–308
- Wiest R, Schölmerich J (2006): Diagnostik und Therapie des Aszites. *Dtsch Arztebl* 103, A1972-1981

- Wong F, Bendel E, Sniderman K, Frederick T, Haskal ZJ, Sanyal A, Asrani SK, Capel J, Kamath PS (2020): Improvement in quality of life and decrease in large-volume paracentesis requirements with the automated low-flow ascites pump. *Liver Transpl* 26, 651–661
- World Medical Association (2013): World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194
- Yarmohammadi H, Getrajdman GI (2017): Symptomatic fluid drainage: peritoneovenous shunt placement. *Semin Intervent Radiol* 34, 343–348
- Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, Akagi Y, Mills GB, Ellis LM (1999): Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 6, 373–378
- Zhang X, Tang T, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ (2019): Malnutrition and overall survival in older adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 10, 874–883

Danksagung

Großen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. med. A. Neeße für die gute Betreuung und Unterstützung aussprechen. Er vermittelte mir im Rahmen des Sonografiekurses mein Promotionsthema und übernahm schnell und unkompliziert als Doktorvater die Betreuung des Promotionsprojektes.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Kunsch, der ursprünglich die Betreuung meiner Promotion als Doktorvater übernommen hatte und mir jederzeit unterstützend als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Besonderer Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. Petzold, meinem persönlichen Betreuer, für den konstruktiven, fachlichen und inhaltlichen Austausch im Verlauf des gesamten Promotionsvorhabens. Er hat sich zu jeder Phase des Projektes Zeit für die Beantwortung meiner Fragen genommen und mich zudem im Rahmen der statistischen Auswertung unterstützt.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Erlenwein als zweites Mitglied meines Betreuungsausschusses für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie die Unterstützung während des gesamten Promotionsprojektes.

Abschließend bedanke ich mich bei der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie unter der Leitung von Prof. Dr. med V. Ellenrieder für die Schaffung der struktureller Voraussetzungen im klinischen Alltag, ohne die eine Datenerhebung und Umsetzung des Projektes nicht möglich gewesen wäre.