

**Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe, Gerlingen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Abteilung Thoraxchirurgie
Chefarzt: Professor Dr. G. Friedel**

**Octreotid in der Behandlung des Chylothorax
bei Erwachsenen
Analyse der klinischen Medikamentenwirkung
und –nebenwirkungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Barbara Berg
aus
Kaufbeuren**

2012

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Walles

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H.-G. Kopp

"Die Lymphe, das ist das Allerfeinste, Intimste und Zarteste in dem ganzen Körperbetrieb.... Man spricht immer von dem Blut und seinen Mysterien und nennt es einen besonderen Saft. Aber die Lymphe, die ist ja erst der Saft der Säfte, die Essenz ... Blutmilch, eine ganz deliziöse Tropfbarkeit."

aus: Thomas Mann - *Der Zauberberg*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Definition Chylothorax	11
1.2	Anatomie und Physiologie des Lymphsystems	12
1.3	Ätiologie des Chylothorax	17
1.3.1	Primärer Chylothorax	17
1.3.2	Sekundärer Chylothorax	19
1.4	Diagnostik des Chylothorax	20
1.5	Therapie des Chylothorax	23
1.5.1	Konservatives Vorgehen	23
1.5.1.1	Diät	23
1.5.1.2	Embolisation	25
1.5.1.3	Radio-/Chemotherapie	25
1.5.2	Chirurgische Intervention	26
1.5.2.1	Anlage einer Thoraxdrainage	26
1.5.2.2	Pleurodese	26
1.5.2.2.1	Tetracyclinpleurodese	26
1.5.2.2.2	Talkumpleurodese	26
1.5.2.2.3	Pleurektomie	27
1.5.2.3	Ligatur des Ductus thoracicus	27
1.5.3	Behandlungsalgorithmus beim Chylothorax	29
1.6	Octreotid	31
1.6.1	Allgemeines	31
1.6.2	Wirkungsweise	32
1.6.3	Unerwünschte Wirkungen	34
1.6.4	Interaktionen	35
1.6.5	Präparate in Deutschland	35
1.6.6	Octreotid in der Behandlung des Chylothorax bei Kindern	35
1.7	Wissenschaftliche Fragestellung	38
2	Material und Methoden	40
2.1	Studiendesign	40

2.2	Patientenkohorte	40
2.3	Datenerhebung	40
2.3.1	Modifizierter APACHE II Score	41
2.3.1.1	APACHE II	42
2.3.1.1.1	Acute Physiology Score	43
2.3.1.1.2	Age Points.....	44
2.3.1.1.3	Chronic Health Score	44
2.3.1.2	Modifizierter APACHE II Score.....	45
2.4	Temperaturmessung	46
2.5	Drainagemanagement.....	46
2.6	Octreotid-Therapie	47
2.7	Auswertung und statistische Analyse	47
3	Ergebnisse	48
3.1	Patientenkohorte	48
3.2	Zusammensetzung der beiden Studiengruppen.....	50
3.3	Modifizierter APACHE II Score.....	52
3.4	Chirurgische Intervention	53
3.5	Häufigkeit der Pleurodesearten.....	54
3.6	Thoraxdrainagen-Verluste.....	56
3.7	Dauer der Thoraxdrainagenbehandlung.....	57
3.8	Dauer der Diät.....	58
3.9	Dauer der Octreotid-Therapie	59
3.10	Verweildauer im Krankenhaus	60
3.11	Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse	61
3.12	Nebenwirkungen der Octreotid-Therapie	62
3.12.1	Auswirkungen auf den Blutdruck	64
3.12.2	Auswirkungen auf die Herzfrequenz.....	65
3.12.3	Auswirkungen auf die Körpertemperatur	65
3.12.4	Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	66
4	Diskussion.....	68
4.1	Studienpopulation	72
4.2	Modifizierter APACHE II Score.....	72

4.3	Liegedauer der Thoraxdrainagen und TD-Verluste	73
4.4	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	73
4.5	Diätdauer.....	74
4.6	Nebenwirkungen durch Octreotid-Therapie.....	74
4.7	Wirtschaftlicher Faktor.....	76
5	Zusammenfassung	77
6	Literaturverzeichnis.....	79
7	Anhang	86
7.1	Einzel Fallbericht:	86
7.2	Formular für modifizierten APACHE II Score	90
8	Danksagung	91
9	Veröffentlichungen	92

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1: Topographie des Lymphsystems	14
Abb. 2: Histologie Lymphgefäß	15
Abb. 3: Röntgen (A) und CT (B) bei Chylothorax links	21
Abb. 4: Operationssitus (A) und TD-Sekret (B) bei Chylothorax	23
Abb. 5: Chirurgische Interventionsmöglichkeiten beim Chylothorax	28
Abb. 6: Behandlungs-Algorithmus für den sekundären CTX bei Erwachsenen	30
Abb. 7: Strukturformel Somatostatin (A) und Octreotid (B)	32
Abb. 8: CTX-Therapie bei Kindern	37
Abb. 9: Darstellung der Studienpopulation	49
Abb. 10: Behandlungszahlen CTX in den Jahren 2000 bis 2010	50
Abb. 11: Modifizierter APACHE II Score	52
Abb. 12: Chirurgische Intervention	53
Abb. 13: Häufigkeit der Pleurodesearten	55
Abb. 14: Thoraxdrainagen-Verluste	56
Abb. 15: Liegedauer der Thoraxdrainagen	57
Abb. 16: Dauer der Diät	58
Abb. 17: Dauer der Octreotid-Therapie	59
Abb. 18: Dauer des Krankenhausaufenthaltes	60
Abb. 19: Übersicht der Tage mit Octreotid-Gabe bei den OCT(+)Patienten	62
Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der Patientenzahlen	63
Abb. 21: Systolische und diastolische Blutdruckwerte (MW)	64
Abb. 22: Herzfrequenz (MW)	65
Abb. 23: Körpertemperatur (MW)	66
Abb. 24: Vergleich Stuhlgang / GI-Beschwerden	67
Abb. 25: Modifizierter APACHE II Score	90

Tabellen

Tab. 1: Ursachen des primären Chylothorax	18
Tab. 2: Ursachen des sekundären Chylothorax	19
Tab. 3: Spezifische Parameter des Pleurapunktats	22
Tab. 4: Produkte zur fettfreien bzw. fettarmen Ernährung	24
Tab. 5: Nebenwirkungen der Octreotid-Therapie	34
Tab. 6: Octreotid-Präparate	35
Tab. 7: APACHE II - Todesrate	42
Tab. 8: APACHE II - Acute Physiology Score	43
Tab. 9: APACHE II - Age Points	44
Tab. 10: APACHE II - Chronic Health Score (1/2)	44
Tab. 11: APACHE II - Chronic Health Score (2/2)	45
Tab. 12: CTX-Genese in den Untersuchungsgruppen	51
Tab. 13: Subgruppenvergleich: Alter, Geschlecht, Lokalisation	51
Tab. 14: Klinische Behandlungsergebnisse	61
Tab. 15: Literaturübersicht (1/2): Einsatz von Somatostatin (-analoge) zur Therapie des CTX	70
Tab. 16: Literaturübersicht (2/2): Einsatz von Somatostatin (-analoge) zur Therapie des CTX	71

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AZ	Allgemeinzustand
bzw.	beziehungsweise
CTX	Chylothorax
D.	Ductus
et al.	und andere (et alia)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
h	Stunden
HSM	Herzschrittmacher
ICR	Intercostalraum
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angabe
LAM	Lymphangiomyomatose
LCT	langkettige Triglyceride (long chain triglycerides)
LYMF	Lymphangioliomyomatose
MAP	mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MCT	mittelkettige Triglyceride (medium chain triglycerides)
MW	Mittelwert
<i>n</i>	Anzahl
NW	Nebenwirkungen
OCT	Octreotid-Therapie
OCT(+)	mit Octreotid-Therapie
OCT(-)	ohne Octreotid-Therapie
<i>p</i>	Signifikanzniveau
s.c.	subcutan
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SST	Somatostatin
Tab.	Tabelle
TPN	totale parenterale Ernährung (total parenteral nutrition)
TD	Thoraxdrainage(n)
V.	Vena
VAT	Videoassistierte Thorakoskopie
vs	versus
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Der Chylothorax stellt in der Thoraxchirurgie ein seltenes Krankheitsbild dar. Er kann spontan auftreten (primär) oder als Folge einer Thoraxverletzung oder eines operativen Eingriffes entstehen (sekundär). Die Behandlungsergebnisse der derzeit üblichen Chylothorax-Therapie sind insgesamt unbefriedigend. Durch Nahrungskarenz kann versucht werden, eine spontane Verklebung des Ductus thoracicus zu erreichen. Gelingt dies nicht, stehen operative Behandlungsverfahren zur Verfügung, bei denen der Ductus thoracicus direkt verschlossen oder die Pleurahöhle verklebt wird, in der sich der Chylothorax bildet und sammelt. Neben diesen etablierten konservativen und operativen Therapieoptionen werden in mehreren Einzelfallberichten Somatostatin-Analoga als zusätzliche medikamentöse Therapie empfohlen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Chylothorax gibt es keine Studien mit größeren Fallzahlen. In der vorliegenden Dissertationsschrift werden die Behandlungsergebnisse aller Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der Thoraxchirurgie der Klinik Schillerhöhe wegen eines Chylothorax behandelt wurden, analysiert. Es wird untersucht, ob durch eine additive Therapie mit dem Somatostatin-Analogen Octreotid in Kombination mit einer diätetischen Behandlung und einer operativen Therapie, eine Verringerung der chylösen Verluste über die Thoraxdrainagen und damit eine Verkürzung der Behandlungsdauer zu erzielen ist. Außerdem werden die Krankheitsverläufe der mit Octreotid behandelten Patienten hinsichtlich möglicher medikamentöser Nebenwirkungen analysiert.

1.1 Definition Chylothorax

Ein Chylothorax ist definiert als milchig-trübe Flüssigkeitsansammlung im Pleuraspalt, in der sich Triglyceride > 110 mg/dl und Chylomikronen [87], sowie zahlreich T-Lymphozyten nachweisen lassen. Dabei muss definitionsgemäß der Anteil an Triglyceriden im Chylothorax höher sein als im Plasma.

1.2 Anatomie und Physiologie des Lymphsystems

Die Lymphgefäße bilden ein Abfluss-System, das interstitielle Flüssigkeit wieder in das Blutgefäßsystem zurückführt. Zahlreiche Lymphkapillaren vereinen sich zu einem äußerst engmaschigen Netz, das die meisten Gewebsschichten durchdringt. Ausnahmen sind nur die oberflächlichen Hautschichten, das ZNS und die Knochen. Im Gegensatz zu den Blutkapillaren sind die Lymphkapillaren an einem Ende verschlossen. Sie vereinigen sich zu größer werdenden Lymphgefäßen, die schließlich über den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter, teilweise aber auch auf anderen Wegen in das Venensystem münden. Die größeren Lymphgefäße verlaufen über Lymphknoten, diese filtern die Lymphflüssigkeit und halten so gröbere Bestandteile zurück [72]. Aus den Lymphknoten gelangen auch die Lymphozyten in die Lymphe. Wie von Kahle et al. [47] dargestellt, fließt die Lymphe aus dem gesamten Bauchraum über große Lymphstämme, Trunci lymphatici, in die variabel ausgebildete **Cisterna chyli** (Abb. 1). Diese befindet sich unterhalb des Hiatus aorticus im Diaphragma, zwischen Aorta und Wirbelsäule, etwa auf Höhe des 1. Lendenwirbels. Hieraus entspringt der **Ductus thoracicus**, der zunächst im rechten Hemithorax verläuft. Er steigt auf hinter dem Ösophagus, vor der Wirbelsäule und zwischen Aorta und V. azygos. Auf seinem Weg nimmt er interkostale Lymphgefäße auf. Auf Höhe des 5. oder 6. Brustwirbels biegt er ab im hinteren Mediastinum, hinter dem Ösophagus und der Aorta, zum linken Hemithorax. Er läuft hinter dem Aortenbogen und vor der V. subclavia sinistra über die obere Thoraxapertur in den Hals. Auf Höhe des 7. Halswirbels bildet er einen Bogen, medial vom M. scalenus, verläuft mit dem Gefäß-Nerven-Bündel der A. carotis und V. jugularis interna wieder nach kaudal und mündet von oben in den linken Angulus venosus (Zusammenfluß von V. subclavia u. V. jugularis interna). Dort verhindert eine Klappe, dass Blut in den Ductus thoracicus zurückfließt. Der Ductus thoracicus hat eine durchschnittliche Länge von 36 - 45 cm und einen Durchmesser von 2 - 3 mm.

Wie von Frick et al. [31] beschrieben, vereinen sich im *linken Angulus venosus* direkt oder über den Ductus thoracicus die folgenden Gefäße:

Truncus jugularis sinister: leitet Lymphe aus der linken Kopf- und Halsseite entlang der V. jugularis interna.

Truncus bronchomediastinalis sinister: im Brustraum nahe der Wirbelsäule lokalisiert, transportiert Lymphe aus der linken Brustwand, der linken Lunge und der linken Hälfte des hinteren Mediastinums.

Truncus subclavius sinister: sorgt für den Abfluß aus dem linken Arm und der linken Achselhöhle entlang der V. subclavia.

In den *rechten Venenwinkel* mündet der **Ductus lymphaticus dexter**. Dieser kurze, kaum 1 cm lange Stamm befördert die Lymphe der rechten Seite der oberen Körperhälfte und des oberen Leberanteils.

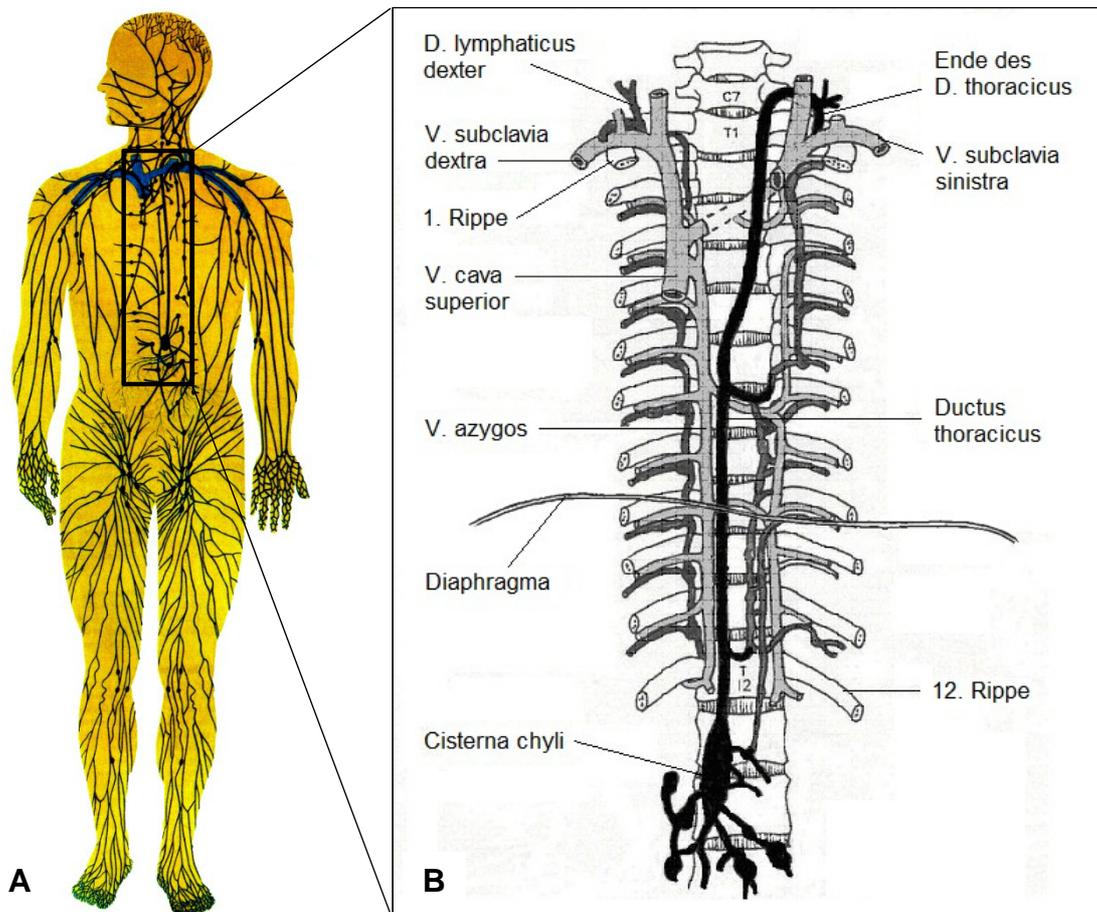
Als Zuflüsse des Ductus lymphaticus dexter oder direkte Einmündung in den rechten Venenwinkel sind üblich:

Truncus jugularis dexter: leitet Lymphe der rechten Kopf- und Halsseite.

Truncus subclavius dexter: transportiert Lymphe aus dem rechten Arm und der rechten Achselhöhle.

Truncus bronchomediastinalis dexter: befördert Lymphe der rechten Lunge und der rechten Brustwand, sowie der rechten Hälfte des Mediastinums.

Abb. 1: Topographie des Lymphsystems



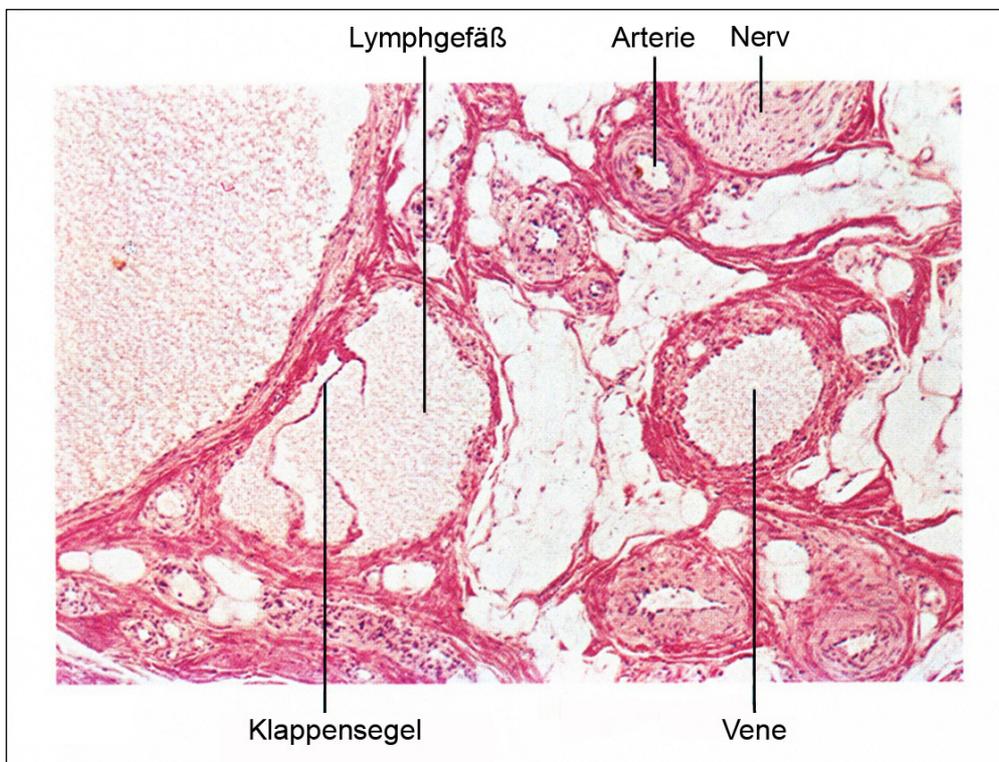
Darstellung des peripheren Lymphsystems (A) und der zentralen Lymphabflußwege (B) (mod. nach [37,41])

Bei der embryologischen Entwicklung ist der Ductus thoracicus eine bilaterale Struktur. Dies bedeutet, dass zahlreiche anatomische Varianten vorkommen können. Ein „normaler“ topographischer Verlauf ist lediglich bei etwa 65% der Bevölkerung anzutreffen. Bei 40% der Population verläuft der Ductus thoracicus doppelt, seltener ist er vielfach ausgebildet. Diese Aufzweigungen können sich in Form eines Plexus vereinigen, unabhängig voneinander enden oder zu einem gemeinsamen Ductus zusammenfließen. In seltenen Fällen teilt sich der obere Teil des Ductus thoracicus in zwei Abflüsse, ein Stamm verläuft wie üblich, ein Stamm führt in die rechte V. subclavia. Diese große Variabilität

erhöht das Risiko, dass es trotz sorgfältiger Präparation zu postoperativen Chyluslecks kommt [17,65,81].

Das Lymphgefäßsystem dient vor allem dem Abtransport von Eiweißen und anderen Stoffen aus dem interstitiellen Raum, die nicht durch Absorption in die Blutkapillaren aufgenommen werden können. Insbesondere werden im Magen-Darm-Kanal absorbierte Stoffe – wichtig sind hier vor allem Fette – abtransportiert. Entsprechend sind die Wände der Lymphkapillaren permeabel für Fette und Eiweiße. Aber auch Zucker und Elektrolytlösungen können die Wände der Lymphkapillaren aus einschichtigem Endothel durchdringen [80].

Abb. 2: Histologie Lymphgefäß



(Abbildung mod. n. [85])

Gemäß Schmidt et al. [80] besteht die Lymphe aus interstitieller Flüssigkeit, mit einem durchschnittlichen Eiweißgehalt von ca. 20 g/l. Allerdings treten im menschlichen Körper lokal zum Teil deutliche Abweichungen von diesem Mittelwert auf : Leber 60 g/l, Intestinaltrakt 30-40 g/l, Herz 30 g/l, Muskulatur 20 g/l. Zu erklären ist diese Variabilität durch eine unterschiedliche Permeabilität der Blutkapillaren.

Die aus dem Darm resorbierten Lipide wie Triglyceride, Cholesterin und Phospholipide, werden in der Zelle zusammen mit einem Lipoprotein in die sog. Chylomikronen eingebaut. Durch die Zellwand gelangen diese in die Lymphbahn [83]. Mehr als 60% des ingestierten Fetts gelangt über den Weg des Lymphsystems in die Blutbahn.

Darüber hinaus erfüllen die Lymphkapillaren eine wichtige Drainagefunktion im menschlichen Körper, die im gesunden Zustand eine Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Raum effektiv verhindert. Bei Unterbrechung oder Verschluss der Lymphgefäße z.B. durch entzündliche Veränderungen können jedoch bedeutende regionale Lymphödeme entstehen.

Die täglich produzierte Lymphmenge schwankt zwischen 10 und > 100 ml/kg/24h [69]. Der Hauptanteil des Lymphvolumens (ca. 95%) das durch den D. thoracicus strömt, stammt von der Leber und den intestinalen Lymphbahnen [8].

Der Transport der Lymphe wird angetrieben durch rhythmische Kontraktionen der glatten Muskelfasern, die die größeren Lymphgefäße umgeben. Klappen an den Gefäßwänden verhindern dabei einen Rückstrom. Unterstützt wird der Lymphfluss durch zusätzliche lokale Drucksteigerung aufgrund einer Aktivierung der Skelettmuskulatur. Diese wirkt auch im Bereich der Kapillaren und der kleineren Gefäße, die keine glatten Muskelfasern besitzen. Als Muskelvenenpumpe ist dieses Funktionsprinzip wohl bekannt. Analog wird auch von Lymphpumpe gesprochen. Die resultierende mittlere Strömungsgeschwindigkeit in den Lymphgefäßen ist gering. Durch Skelettmuskelarbeit kann sie aber auf das 10-15 fache des Ruhewertes gesteigert werden [80].

Husten und Pressen erhöht den intraabdominellen Druck und dadurch wird die Lymphe aus der Cisterna chyli in Richtung D. thoracicus gedrückt. Der Abfluss der Lymphe in die großen Venen erfolgt während der Inspiration. Durch den weiter abnehmenden negativen intrathorakalen Druck erhöht sich der venöse Fluss und erzeugt am Ausgang des D. thoracicus ein Bernoulli-Vakuum nach dem Prinzip einer Wasserstrahlpumpe, sodass sich Lymphe in den venösen Kreislauf entleert [92].

1.3 Ätiologie des Chylothorax

Die Ursachen eines Chylothorax sind vielfältig, man unterscheidet zwischen primärem und sekundärem Chylothorax. Die Prävalenz variiert je nach zugrunde liegender Erkrankung.

Laut Angaben in der Literatur ist bei der Hälfte aller Chylothoraces die rechte Seite betroffen, bei einem Drittel ist die linke Seite betroffen und der Rest tritt beidseitig auf [33].

Die Ursache für das vermehrte Auftreten eines Chylothorax (CTX) auf der rechten Seite ist anatomisch begründet, da der größte Anteil des D. thoracicus innerhalb des rechten Hemithorax verläuft. Bei Läsionen oberhalb des Aortenbogens (ab Höhe des 5. Brustwirbels) läuft die chylöse Flüssigkeit meist auf die linke Seite [8,46].

1.3.1 Primärer Chylothorax

Annähernd 60% aller Fälle eines primären CTX sind durch ein malignes Lymphom verursacht [28], 15% sind idiopathisch.

Durch direkte Tumorfiltration oder Kompression der Lymphgefäße von außen, sowie durch Tumorzellembolien kann der intraductale Druck so erhöht werden, dass es zu einer Ruptur der Lymphgefäße kommt. Spezielle Formen des primären CTX sind die Lymphangiomyomatose (LAM) und der kongenitale CTX bei Neugeborenen.

Die LAM ist ein Krankheitsbild, das vor allem bei jungen Frauen auftritt und ist gekennzeichnet durch einen Spontanpneumothorax und rezidivierende Hämoptysen. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist die diffuse Proliferation der glatten Muskulatur der Lunge, der Lymphknoten und des D. thoracicus [22]. Abzugrenzen ist die LAM von der bei beiden Geschlechtern gleichermaßen vorkommenden Lymphangiomyomatose (LYMF), bei der es zusätzlich zu einer fehlgesteuerten Proliferation lymphatischer Endothelzellen kommt [62]. Die Hauptursache für einen kongenitalen CTX bei Neugeborenen sind Atresien des D. thoracicus, wobei es durch Fistelbildung in die Pleurahöhle zum CTX

kommt. Dabei kann der Chylus bei Neugeborenen zunächst klar aussehen. Erst mit Beginn der Nahrungsaufnahme nimmt der Erguss eine milchige Färbung an [9].

In seltenen Fällen kann der CTX hepatisch bedingt sein: Chylus kann im Rahmen einer Leberzirrhose und portalen Hypertension aus gestauten intra-abdominellen Lymphgefäßen in den Aszites übertreten. Chylöser Aszites kann durch Zwerchfelllücken vor allem in den rechtsseitigen Thorax gelangen [9]. Thrombosen im Bereich des linken Venenwinkels z.B. bedingt durch die Anlage eines linksseitigen zentralvenösen Zugangs, können den Abstrom des Chylus in das venöse System verhindern. Der erhöhte intraductale Druck kann zu einer Ruptur des D. thoracicus führen. Die Lokalisation der Rupturstelle ist meistens in Höhe des rechtsseitigen Ligamentum pulmonale zu suchen. In der Regel besteht eine Latenzzeit von 5-7 Tagen [65].

Tab. 1: Ursachen des primären Chylothorax

Primärer Chylothorax		Inzidenz	Referenz
Kongenital	Pleurale Ductusfistel	k.A.	
	Atresie des Ductus thoracicus	k.A.	
	Geburtstrauma	k.A.	
Neoplastisch (benigne)	Lymphangiom	k.A.	
	Lymphangiomyomatose (LAM)	k.A.	
	Lymphangioliomyomatose (LYMF)	k.A.	
	Morbus Castleman	k.A.	
	Morbus Gorham	k.A.	[90]
	Filariose	k.A.	
	Abflußbehinderung bei Tbc	k.A.	
Neoplastisch (maligne)	Lymphome	k.A.	
	Mediastinale Lymphknotenmetastasen	k.A.	
	Lungenkarzinom	k.A.	
	Radiatio des Mediastinums	k.A.	[73]
Idiopathisch		k.A.	

Sonstige	Thrombosen (Katheterisierung der V.subclavia oder V. jugularis)	k.A.	
	Lumbale Arteriographie / Linksherzkatheterisierung	k.A.	
	Hepatisch (Chylöser Aszites)	k.A.	

1.3.2 Sekundärer Chylothorax

Neben traumatischen Ursachen ist der CTX eine seltene aber ernste Komplikation vor allem von kardio- und thoraxchirurgischen Eingriffen [16,92] mit einer Inzidenz von 0,3 – 2% [16,30,53,78].

Zum CTX in der Kardiochirurgie kann es vor allem kommen, wenn die linke A.mammaria für die Revaskularisierung des Myokards als Bypass verwendet wird. In der Thoraxchirurgie bei pulmonalen Resektionen ist die Inzidenz dieser Komplikation seltener, tritt jedoch häufiger auf bei Patienten nach Pneumonektomie und neoadjuvanter Therapie. Die Mortalität eines CTX nach Pneumonektomie ist annähernd 10% [93].

Die höchste Gefährdung stellen Ösophagusresektionen dar mit der Inzidenz eines Chylothorax bis 3,4% [60,68]. Dabei kann die Mortalität je nach Komorbidität bis auf 50% steigen.

Nur ca. 20% aller Fälle eines sekundären CTX sind nicht iatrogen verursacht [65].

Tab. 2: Ursachen des sekundären Chylothorax

Sekundärer Chylothorax		Inzidenz	Referenz
Traumatisch	Kantenabriss oder Luxation von Wirbelkörpern	k.A.	[84]
	Rippenfrakturen	k.A.	
	HWS-Schleudertrauma	k.A.	
Chirurgisch (zervikal)	Lymphknotenexstirpation	k.A.	
	Radikale „neck dissection“	k.A.	

Chirurgisch (thorakal)	Resektion eines Mediastinaltumors	k.A.	
	Lobektomie / Manschettenresektion / Pneumonektomie (vor allem linksseitig)	0,42-0,74%	[16,79]
	Ösophagusresektion	0,5-3,4%	[68]
	Eingriffe bei Aortenisthmusstenose / Aortenaneurysma	k.A.	
	Kardiochirurgische Eingriffe z.B. ACVB	0,3-1,5%	[67]
Chirurgisch (abdominal)	Radikale Lymphknotendissektion	k.A.	
	Sympathektomie	k.A.	

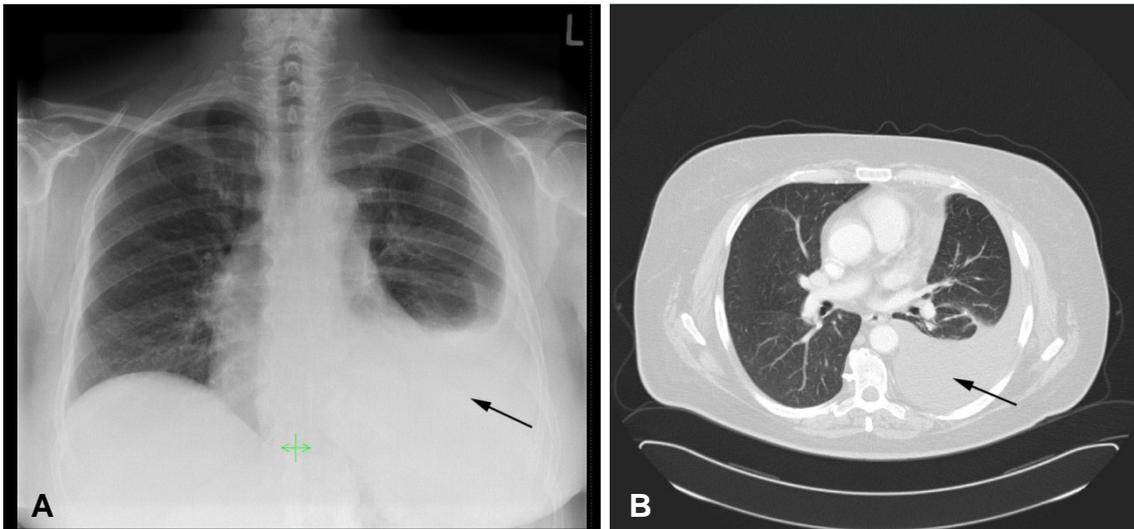
1.4 Diagnostik des Chylothorax

Abhängig von der Lokalisation kann es als Folge des CTX zur Verdrängung der Lunge und des Mediastinums kommen mit Dyspnoe, Husten oder Hypoxämie. Bei Auftreten eines Perikardergusses kann sich eine Tachykardie oder Perikardtamponade entwickeln. Erst bei sekundärer Infektion treten Schmerzen oder Fieber auf. Dies ist jedoch selten, da Chylus aufgrund des Gehalts an Lecithin und freien Fettsäuren eine bakteriostatische Wirkung hat [8]. Des Weiteren können sich beim CTX klinische Zeichen einer Hypovolämie und von Elektrolytstörungen manifestieren. Der dauernde Verlust von Proteinen, Immunglobulinen und T-Lymphozyten kann zu einer Immunsuppression mit konsekutiv erhöhter Infektanfälligkeit führen [9].

Beim traumatisch bedingten CTX kann zwischen Verletzung und Entwicklung eines klinisch manifesten CTX eine Latenzzeit von 1-10 Tagen liegen.

Röntgen- bzw. CT-morphologisch kann sich ein CTX als einseitiger Erguss oder als verbreitertes Mediastinum darstellen.

Abb. 3: Röntgen (A) und CT (B) bei Chylothorax links



Bei der **Lymphographie** wird nach Punktion eines Lymphgangs am Fußrücken ein öliges Kontrastmittel appliziert. Nach 1-2 h stellen sich im Röntgen die Cisterna chyli und der D. thoracicus dar. Eine Leckagestelle kann so möglicherweise identifiziert werden. Außerdem kann zusätzlich durch Verklebung des Ductus thoracicus infolge des ölhaltigen Kontrastmittels auch eine therapeutische Wirkung resultieren [78]. Im Zeitalter der CT-Diagnostik ist dieses bildgebende Verfahren jedoch in den Hintergrund getreten.

Die Punktion von milchig-weißer Flüssigkeit untermauert die radiologische Diagnose. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen ein Pleuraempyem ist das Punktat laborchemisch zu analysieren. Chylöse Flüssigkeit weist einen hohen Anteil an Triglyceriden, einen hohen Proteingehalt und eine große Anzahl an Lymphozyten (hauptsächlich T-Lymphozyten) auf. Bei einem Pleurapunktat mit einem Triglyceridanteil > 110 mg/dl (und doppelt so hoch wie im Serum), Gesamtlipide > 400 mg/dl und Cholesterin $65 - 200$ mg/dl handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Chylothorax. Im Graubereich mit einem Triglyceridanteil von $50 - 110$ mg/dl ist die Diagnose nur zu sichern durch Nachweis von Lipoproteinen und Chylomikronen im Punktat. Ein sogenannter Pseudochylothorax entsteht durch Zelluntergang in chronisch entzündlichen Ergüssen z.B. bei rheumatoider Arthritis oder Pleuratuberkulose. Dieser kann makroskopisch genauso imponieren, ist aber charakterisiert durch hohe

Cholesterinwerte (> 200 mg/dl) und fehlende Chylomikronen. Beim hepatisch bedingten Chylothorax handelt es sich bei dem zu punktierenden Erguss um ein Transsudat, das typischerweise niedrigere Cholesterinwerte (< 65 mg/dl) aufweist als bei chylösen Ergüssen anderer Ursache [76].

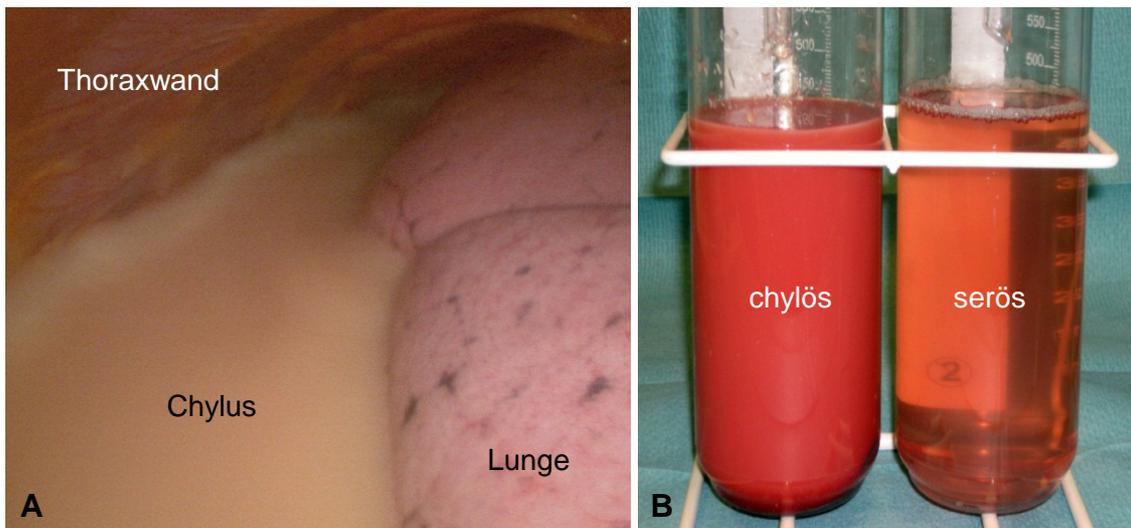
Tab. 3: Spezifische Parameter des Pleurapunktats

	Chylothorax	Pleuraempyem	Pseudo-CTX
Aussehen	milchig-trüb	eitrig	milchig-trüb
Triglyceride	>110 mg/dl		<50 mg/dl
Cholesterin	65 - 200 mg/dl *		>200 mg/dl
Gesamtlipide	>400 mg/dl		
LDH		>1000 U/l	>700 U/l
Glucose		< 60 mg/dl	
Protein	>3 g/dl		
Lymphozyten	++		
Leukozyten		>15000/ μ l	
Chylomikronen	++		-
ph-Wert	>7,4	<7,2	
Mikrobiologie		Bakterien +	

*Hepatisch bedingter CTX: <65mg/dl

Im Rahmen einer Operation kann der **Sahneprovokationstest** Hinweise auf die Lokalisation der Leckage des Ductus thoracicus geben: Durch die Instillation von Schlagsahne über eine Magensonde wird der Chylusfluss gesteigert und eine erhöhte milchige Sekretion über die Leckagestelle erwartet. Zur besseren Identifikation kann die Sahne zusätzlich mit Methylenblau angefärbt werden [65].

Abb. 4: Operationssitus (A) und TD-Sekret (B) bei Chylothorax



1.5 Therapie des Chylothorax

Zur Behandlung des CTX stehen ein konservatives Vorgehen sowie mehrere Operationsverfahren zur Verfügung, die für sich allein oder in Kombination einsetzbar sind.

1.5.1 Konservatives Vorgehen

1.5.1.1 Diät

Die Diätkost mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT-Kost) gehört zur Basistherapie des CTX.

MCT sind Ester-Verbindungen aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge und Glycerol. Die mittelkettigen Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenstoffkette von 6 bis 12 C-Atomen und sind gesättigte Fettsäuren. Im Vergleich zu den üblichen Nahrungsfetten mit langkettigen Fettsäuren (long chain triglycerides, LCT, > 12 Kohlenstoffatome) werden sie im Darm schneller gespalten bzw. auch ungespalten durch die Darmepithelzellen aufgenommen, können als freie Fettsäuren, oder nur an Albumin gebunden im Blut frei zirkulieren und werden über die Pfortader direkt zur Leber transportiert. Die LCT werden dagegen in

Chylomikronen eingebaut und über die Lymphe abtransportiert. Durch Einsatz einer MCT-Diät wird der Chylusfluss über den D. thoracicus sehr stark reduziert [2]. Von den natürlichen Lebensmitteln enthalten nur Palm- und Kokosöl und in kleinen Mengen Milchfett MCT. Für den Einsatz in Diäten werden daraus spezielle Koch- und Streichfette bzw. MCT-Babynahrung hergestellt. Der Austausch von LCT durch MCT muss langsam erfolgen, da sonst Beschwerden wie Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall auftreten können. Die anfängliche Zufuhr von 20 g/die sollte langsam um 5 – 10 g/die gesteigert werden. Je nach Toleranz und Bedarf sollte sich die Zufuhr auf ca. 50–100 g/die beschränken.

Alternativ kann eine fettfreie Diät oder eine völlige orale Nahrungskarenz mit totaler parenteraler Ernährung (TPN) verordnet werden. Dabei müssen die Flüssigkeits- und Lipidverluste bedacht werden und durch ein entsprechendes parenterales Ernährungsmanagement substituiert werden. Innerhalb von 14 Tagen kommt es in 25 – 50 % der Fälle einzig durch Einhaltung einer Diät zu einem Verschluss der Ductusleckage [9].

Tab. 4: Produkte zur fettfreien bzw. fettarmen Ernährung

	Nahezu fettfreie Produkte	Produkte mit wenig Fett (%)
Getreideprodukte	Reis, Reiswaffeln	Nudeln (ohne Ei), Vollkornbrot (3-6%), Knäckebrot, Zwieback, Salzstangen, Haferflocken, Cornflakes, Mehl, Grieß, Pizzateig, Popcorn
Obst, Süßspeisen	Obst, Götterspeise, Wasser-/Saft-Eis, Kaugummi	Gummibärchen, Bonbons, Diät-Eis, Kaltschalen
Gemüse, Salat	Rohkost, Salat und Gemüse, Pilze, Linsen, Bohnen, Erbsen, Tofu	Salat und Gemüse (mit MCT-Öl)
Kartoffelprodukte	Kartoffelpüree mit Wasser, Salzkartoffel	Kartoffelpüree mit entrahmter Milch (0,1%)
Fleisch, Wurst		Putenbrust (1-2%), Lachsschinken (1%), Strauß (2%), Kalb (1%), Geflügel ohne Haut, Lamm. Fettfreie Zubereitung: Römertopf, beschichtete Pfannen, Grill, Folie etc.

Fisch		Kabeljau, Schellfisch, Seelachs (1%), Seezunge, Scampi (2%), Meeresfrüchte, Sushi, Fischkonserven in Wasser
Milchprodukte		Entrahmte Milch (0,3%), entrahmter Joghurt und Quark (0,1-0,2%), Mainzer Käse (0,5%), Hüttenkäse, Molke (0,1%), Pudding aus entrahmter Milch
Brotaufstrich	Konfitüre, Honig, Rübenkraut	Pflanzliche Brotaufstriche (3-25%), MCT-Streichkäse, MCT-Putencreme, MCT-Schokocreme (3-12%)
Getränke	Tee, Wasser, Säfte, Limonaden	Kakao aus entrahmter Milch und entöltem Kakao
Fette		Ceres-Öl (5%), Ceres-Margarine (5-8%), basisplus-Öl (21%), basisplus-Margarine (14%)
Sonstiges		Tomatensaucen (2-6%), Gemüsesfonds und Fertigsaucen (< 5g Fett/dl)

(Tabelle mod. n. [42])

1.5.1.2 Embolisation

Durch den Einsatz von öligem Kontrastmittel bei der Lymphangiographie kann eine Verklebung des Ductus thoracicus induziert werden [78].

Nach einer Lymphangiographie kann der Ductus thoracicus zudem direkt transabdominell punktiert werden. Über einen Katheter kann eine Embolisation des Ductus thoracicus proximal der Leckage erreicht werden durch Platzierung von Coils oder Applikation von Fibrinkleber [10,21].

1.5.1.3 Radio-/Chemotherapie

Im Falle eines malignen Tumors als Ursache eines Chylothorax stellt auch die Radio- bzw. Chemotherapie eine Option dar, wenn eine chirurgische Intervention kontraindiziert ist. Es gibt einige erfolgreiche Berichte, allerdings sind die Ergebnisse in der Literatur nicht einheitlich [24,36,45].

1.5.2 Chirurgische Intervention

1.5.2.1 Anlage einer Thoraxdrainage

Die Ergussentlastung durch Drainagenanlage gehört wie die Einhaltung einer Diät zur Basistherapie eines Chylothorax.

Alternativ kann auch die Anlage eines **PleurX®-Katheters** (Ewimed, Hechingen, Deutschland) erfolgen (Abb. 5A). Dabei handelt es sich um einen „dauerliegebleibenden“ Katheter, der in einer modifizierten Seldingertechnik implantiert wird. Der Patient kann seinen Erguss zu Hause mit Hilfe einer Vakuumflasche selbst drainieren. Nach erfolgter Drainage (ca. 15 min) wird die Drainageflasche entfernt, sodass der Patient mobil bleibt.

1.5.2.2 Pleurodese

Die parietale Pleura wird durch lokale chemische oder thermische Reizung wie Instillation von Antibiotika (Tetracyclin oder Doxycyclin), Talkumpuder oder Elektrokoagulation zu einer Verklebung mit der Lunge bzw. der Pleura visceralis gebracht. Eine Pleurodese führt zu keiner unmittelbaren Abdichtung der Chylusleckage, aber die induzierten Adhäsions- u. Vernarbungsvorgänge im Pleuraraum können die Chylusleckage sekundär abdichten. Die gleiche Wirkung kann eine partielle Pleurektomie erzielen. Einige Autoren befürworten auch die Verabreichung von Fibrinkleber [95].

1.5.2.2.1 Tetracyclinpleurodese

Nach Gabe von 50 ml Lokalanästhetikum z.B. Naropin® 2 mg / ml über die TD, werden 20 mg / kg Tetracyclin verdünnt auf 50 ml in die TD instilliert (Abb. 5B). Danach wird die TD für 1 h hochgehängt und der Patient angehalten, sich in verschiedene Lagen zu drehen, um eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen.

1.5.2.2.2 Talkumpleurodese

Über eine videoassistierte Thorakoskopie (VAT) erfolgt nach Intubation mit einem Doppellumentubus und Ein-Lungen-Ventilation zunächst die vollständige

Absaugung von Restergüssen, und die Eröffnung von in Kammern separierten Ergussanteilen. Bei unbekannter primärer Grunderkrankung werden Proben aus der Pleura parietalis entnommen. Mit Druckluft werden 5 bis 10 g Talkumpuder gleichmäßig in den Pleuraraum insuffliert (Abb. 5C) und anschließend eine Thoraxdrainage eingelegt. Bei schlechtem AZ werden die Patienten eine Nacht lang intensivmedizinisch überwacht, da die Ausbildung eines SIRS möglich ist [88].

1.5.2.2.3 Pleurektomie

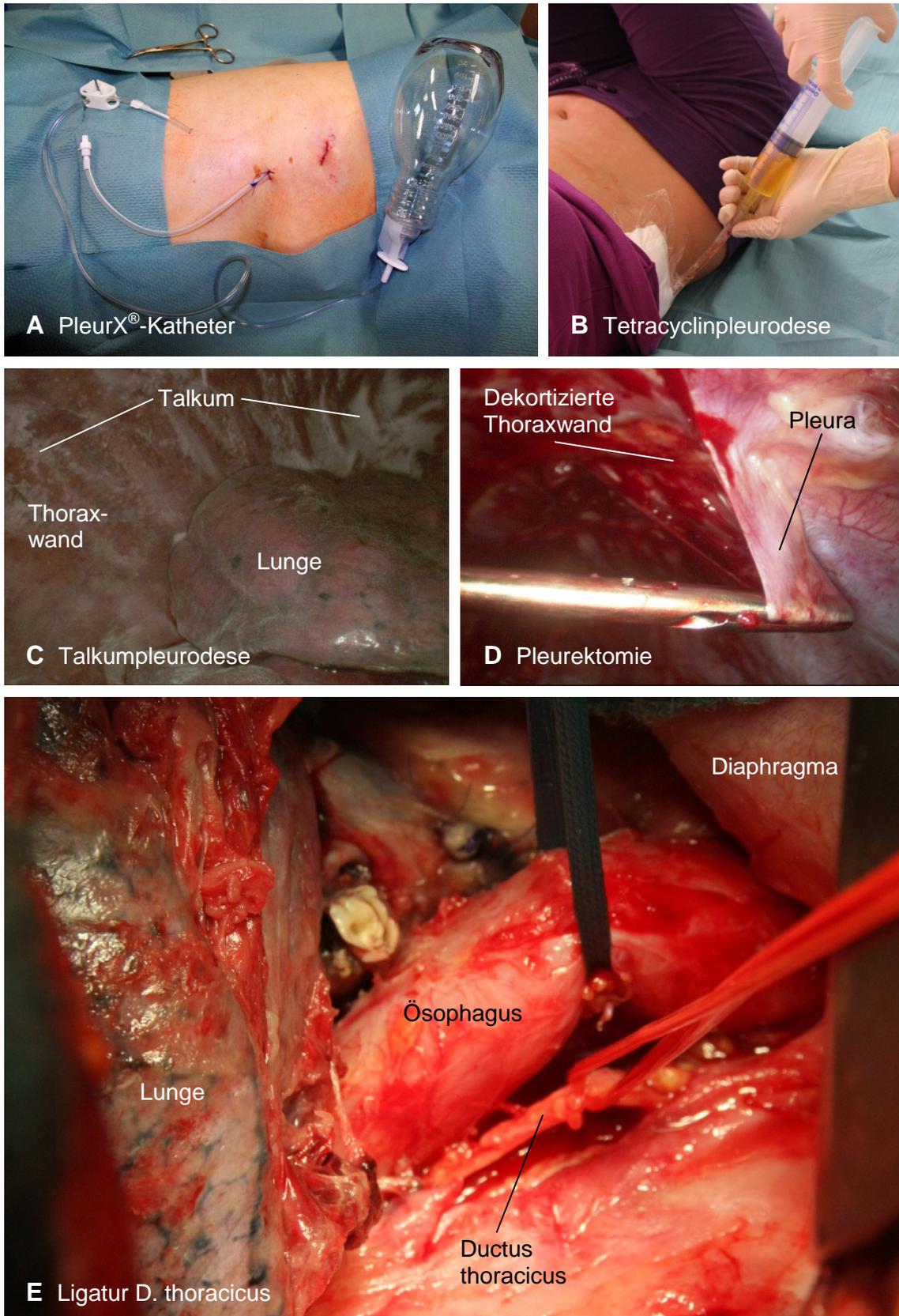
Über eine VAT wird die Pleura parietalis über Druckinfusion mit NaCl 0,9% unterspritzt, sodass diese sich von der Fascia endothoracica abhebt. Die Pleura parietalis wird sukzessive abgelöst (Abb. 5D) bis auf Höhe des Mediastinums und des vorderen und hinteren Sinus phrenicocostalis.

1.5.2.3 Ligatur des Ductus thoracicus

Über eine Thorakotomie oder VAT [12,89] wird der Ductus thoracicus proximal und distal der Leckage mit nicht resorbierbarem Faden ligiert (Abb. 5E). Bei einseitiger Naht besteht die Gefahr, dass die Leckage über Kollateralen weiter gespeist wird. Auch eine Anastomose des D. thoracicus an die V. azygos ist möglich. Ist eine sichere Identifikation z.B. durch Sahneprovokationstest nicht möglich, hat es sich bewährt, rechtsthorakal direkt über dem Zwerchfell im Sinne einer Sperr-Operation eine Durchstichligatur des gesamten Gewebes durchzuführen, welches sich zwischen Ösophagus, Wirbelsäule und Aorta befindet [70,23,34].

Im Rahmen von Ösophagusresektionen kann auch eine prophylaktische Naht des Ductus thoracicus durchgeführt werden. Bei einer Re-Thorakotomie rechts nach Ösophagus-OP ist wegen Verwachsungsvorgängen besonders der Bereich des Magenhochzuges und seiner Gefäßversorgung gefährdet. Deshalb sollte die Indikation zur Re-Thorakotomie innerhalb eines Zeitfensters von 5 Tagen gestellt werden [26].

Abb. 5: Chirurgische Interventionsmöglichkeiten beim Chylothorax



1.5.3 Behandlungsalgorithmus beim Chylothorax

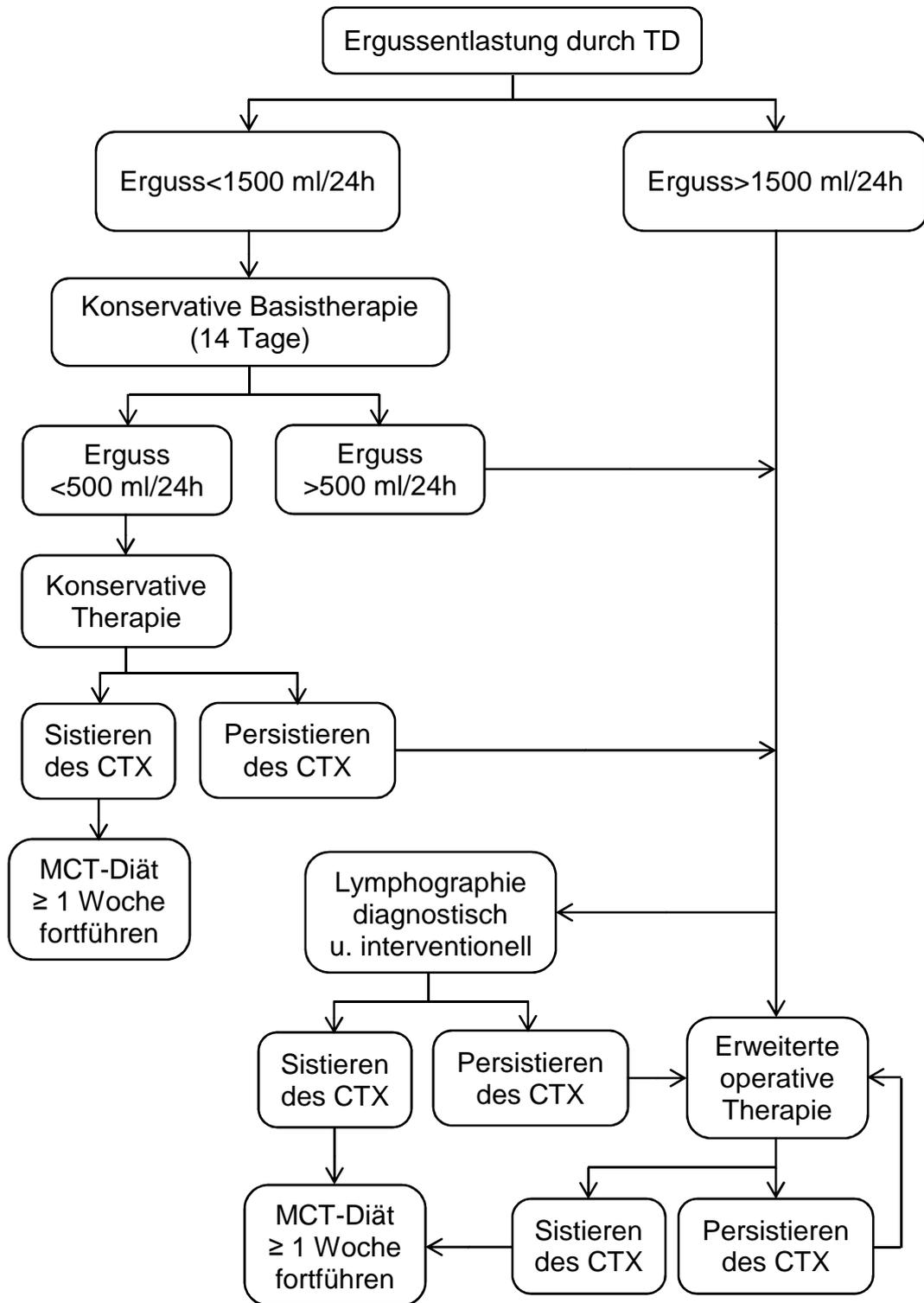
Beim Erwachsenen sollte jeder Chylothorax drainiert werden. Bei postoperativer Genese liegt meist bereits eine Thoraxdrainage in situ. Bei primären Chylothoraces sollte der Erguss mittels VAT entlastet werden, da dabei die Thoraxhöhle exploriert und Adhäsionen gelöst werden können. Außerdem kann bei unklarer Genese histologisches Material gewonnen werden. Die Thoraxdrainage kann unter Sicht exakt platziert werden. Nur eine vollständig ausgedehnte Lunge füllt den Thoraxraum aus und kann so das Mediastinum abdichten. Entscheidend für das weitere Vorgehen ist der Chylusverlust über 24h. Liegen beim sekundären CTX die Ergussmengen über einen Zeitraum von 5 - 7 Tagen bei $> 1500 \text{ ml} / 24\text{h}$ bei Erwachsenen bzw. $> 100 \text{ ml} / 24\text{h}$ bei Kindern, sollte die frühzeitige Indikation zur operativen Revision gestellt werden [1].

Bei Chylusbildung unterhalb dieser Richtmenge sollte eine Basistherapie mit fettfreier bzw. MCT-Diät oder TPN über 14 Tage durchgeführt werden. Reduziert sich dadurch die Ergussbildung auf $< 500 \text{ ml}/24\text{h}$, kann die konservative Therapie fortgeführt werden. Bei persistierenden Verlusten $> 500 \text{ ml}/\text{Tag}$ ist eine Lymphographie bzw. erweiterte operative Therapie indiziert [9].

Unabhängig von der Art der Behandlung des Chylothorax sollte nach erfolgreicher Therapie des Ergusses, die MCT-Diät für mindestens eine Woche zur Rezidivprophylaxe fortgeführt werden.

Bei maligner Genese des Chylothorax muss zusätzlich zur Basistherapie die Grunderkrankung behandelt werden. Meistens handelt es sich um Lymphome des Mediastinums, sodass zeitnah eine Chemo- bzw. Radiochemotherapie eingeleitet werden sollte.

Abb. 6: Behandlungs-Algorithmus für den sekundären CTX bei Erwachsenen



(Abbildung mod. n. [9])

1.6 Octreotid

Ein neuer Therapieansatz des CTX ist die Medikation von Somatostatin bzw. seinem synthetischen Analogon Octreotid. Diese Hormone haben eine inhibitorische Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt und das Endokrinum. Es kommt zur Inhibierung der Sekretbildung von intestinalen Peptiden, wodurch der Chylusfluss ebenfalls reduziert werden soll [66].

Beim Einsatz dieser Substanzen zur Therapie des Chylothorax handelt es sich um einen *Off-Label-Use*.

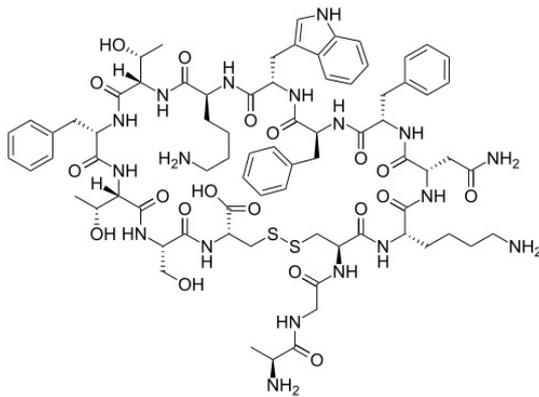
Die Evidenz zur medikamentösen Chylothorax-Therapie beim Erwachsenen gründet allein auf Einzelfallberichten. Größere Kohortenanalysen oder höherwertige randomisierte Studien liegen nicht vor.

1.6.1 Allgemeines

Octreotid ist ein um 1982 erstmals synthetisiertes zyklisches Peptid aus 8 Aminosäuren mit der gleichen bindungsrelevanten Phe-Trp-Lys-Thr-Aminosäuresequenz wie im natürlichen Somatostatin. Sein chemischer Name ist D-Phenylalanyl-L-Cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamidcyclo(2→7)-disulfid. Somatostatin selbst ist ein aus 14 oder 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, das sowohl im ZNS als auch im gastroenteropankreatischen System nachzuweisen ist.

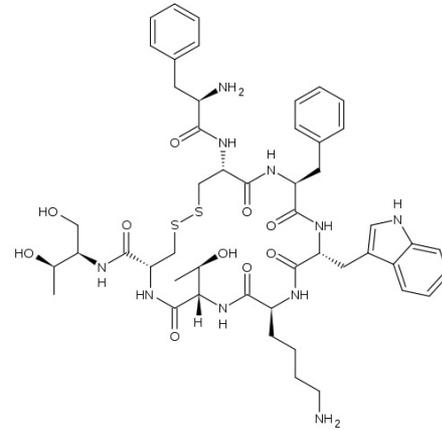
Abb. 7: Strukturformel Somatostatin (A) und Octreotid (B)

A Somatostatin



(Abbildung n. [40])

B Octreotid



(Abbildung n. [39])

1.6.2 Wirkungsweise

Die primäre Wirkung von Somatostatin besteht in der Inhibition der Sekretion von Wachstumshormon (GH) und Thyreotropin (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen sowie von Insulin, Glukagon, Serotonin, Gastrin, Sekretin, Motilin und anderen vasoaktiven intestinalen Peptiden z.B. aus neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren [48].

Octreotid als langwirksames Somatostatin-Analogon führt durch Andocken an die Somatostatin-Rezeptoren im lymphatischen Gewebe auch zu einer Verminderung der Freisetzung von Lymphflüssigkeit [86].

Octreotid bindet sich mit besonders hoher Affinität an die Rezeptor-Subtypen SSTR2 und SSTR5. Die Somatostatinrezeptoren zeigen eine gewebespezifische Verteilung. Über die klinische Relevanz der Affinität von Octreotid zu den verschiedenen Subtypen liegen bisher keine Erkenntnisse vor [27,54]. Zusätzlich wird der Lymphfluss indirekt gehemmt durch eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Splanchnikusbereich und damit bedingter Verringerung des gastrointestinalen Blutflusses. Dadurch wird die intestinale Absorption von

Fetten reduziert, ebenso wie die Triglyceridkonzentration in thorakalen Lymphgefäßen [4,19,66].

Der genaue Wirkmechanismus von Octreotid bei der Behandlung des CTX ist aber bis dato nicht geklärt.

Anwendungsgebiete von Somatostatin sind schwere Blutungen bei Gastro-duodenalulcus oder erosiver Gastritis, sowie die Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie durch Suppression der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion. Die Applikation erfolgt über eine kontinuierliche i.v. Gabe.

Octreotid ist in Deutschland zur Behandlung der Akromegalie und bestimmter Magen-Darm-Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen (GEP-) Systemes (z.B. Karzinoide) zugelassen. Bei der Therapie des Chylothorax mit Octreotid handelt es sich also um einen *Off-Label-Use*.

Nach subkutaner Injektion erfolgt eine schnelle und vollständige Absorption. Die maximale Serumkonzentration wird nach 30 Minuten erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 100 Minuten. Nach intravenöser Injektion verläuft die Elimination in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 Minuten. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch. Circa 30 - 40 % werden über den Fäces ausgeschieden, ca. 32 % der Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über den Urin. Die übliche Dosierung zur Therapie des Chylothorax ist 100 µg s.c. alle 6 - 8 h.

1.6.3 Unerwünschte Wirkungen

Für die Therapie mit Octreotid wurden unterschiedliche Nebenwirkungen ermittelt.

Tab. 5: Nebenwirkungen der Octreotid-Therapie

Organsystem	Symptome
Topisch / Dermal	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen, Brennen, Rötung, Schwellung an der Einstichstelle • Überempfindlichkeitsreaktion bis zur Anaphylaxie • Vorübergehender Haarausfall • Flush, Hitzegefühl, Fieber
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen • Bauchschmerzen, Blähungen, Diarrhoe, Ileus • Steatorrhoe • Pankreatitis
Hepatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Cholezystitis, Cholelithiasis, Cholestase, Hyperbilirubinämie • Hepatitis, Erhöhung der Transaminasen
Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> • Hypo-/Hyperglykämie • Hypothyreose • Dehydratation / Wasserretention mit Hyponatriämie • Gynäkomastie, Galactorrhoe
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • Brady-/Tachykardie, Arrhythmien • Arterielle Hypertension • EKG: Überleitungsstörungen, unspezifische Repolarisationsstörungen, QT-Verlängerung, Drehung der Herzachse
Respiratorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe
Hämatologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, Schlafstörungen • Kopfschmerzen, Schwindel • Angst, Verwirrtheit, Depressionen
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • Rückenschmerzen, Arthralgien, Muskelkrämpfe • Schulter- u. Beinschmerzen

1.6.4 Interaktionen

Octreotid könnte die metabolische Clearance von Substanzen verringern, die durch Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden. Deshalb sollten Präparate die hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite besitzen (z.B. Chinidin, Terfenadin) mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Octreotid und Bromocriptin erhöht die Verfügbarkeit von Bromocriptin. Octreotid setzt die intestinale Resorption von Ciclosporin herab und verzögert die Resorption von Cimetidin [29].

1.6.5 Präparate in Deutschland

Tab. 6: Octreotid-Präparate

Präparat	Hersteller	Einheit	Preis [77]
Sandostatin®	Novartis Pharma	5 Amp à 1 ml 100 µg/ml	87,43 €
Octreotid HEXAL®	Hexal AG	5 Amp à 1 ml 100 µg/ml	70,78 €
Octreotid Bendalis®	Bendalis GmbH	5 Amp à 1 ml 100 µg/ml	70,78 €

1.6.6 Octreotid in der Behandlung des Chylothorax bei Kindern

Der kongenitale Chylothorax ist selten, aber die häufigste Ursache für einen Pleuraerguss in der Neonatalperiode und oft kombiniert mit anderen Malformationen [14]. Die Behandlung des kongenitalen Chylothorax bei Neonatalen erfolgt meistens konservativ. Nur bei respiratorischer Insuffizienz kann eine Drainageneinlage erforderlich sein.

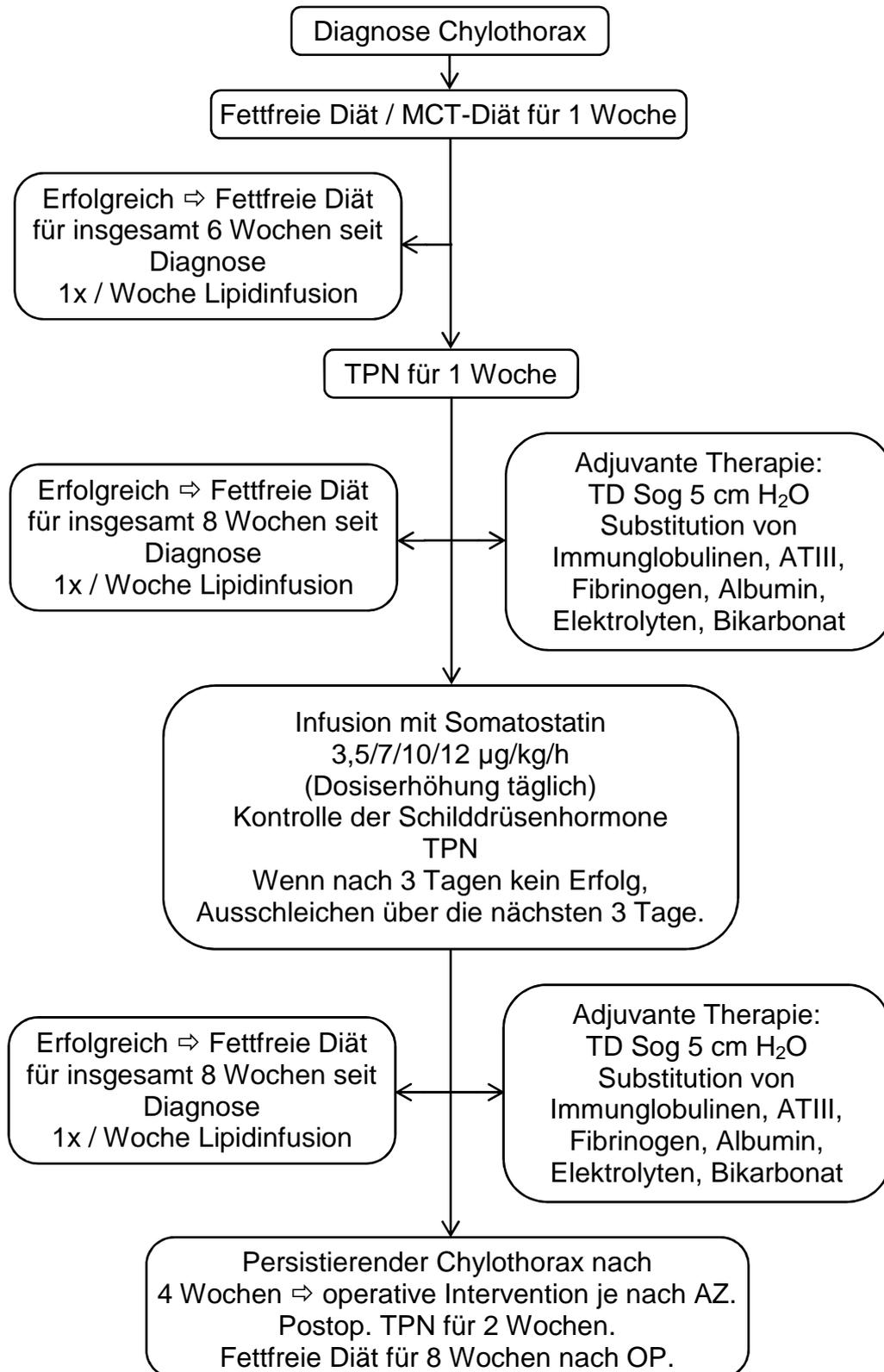
Bei Kindern ist die Inzidenz eines Chylothorax nach kardio- u. thoraxchirurgischen Eingriffen bei 0,25 - 5,3% [6,11]. Andere Ursachen für einen CTX sind wie auch bei Erwachsenen, Thrombose der V.subclavia, Lymphangiektasien, Verletzungen des D. thoracicus und Tumoren. Die Basistherapie besteht ebenfalls aus fettfreier oder MCT-Diät bzw. TPN. Führen diese

Maßnahmen nicht zum erwünschten Erfolg, ist eine chirurgische Intervention wie Pleurodese, Ligatur des Ductus thoracicus oder auch ein pleuro-peritonealer Shunt erforderlich [3].

Im Jahre 1998 wurde SST zum ersten Mal von Rimensberger et al. zur Therapie des infantilen Chylothorax eingesetzt [74]. In zahlreichen pädiatrischen Einzelfallstudien wird über die erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit durch Octreotidgabe berichtet, nur selten werden Nebenwirkungen erwähnt [13,15,58,64,72,74].

Nach Cannizaro et al. [15] wurde 2006 ein Behandlungs-Algorithmus veröffentlicht, der modifiziert in Abb. 8 dargestellt ist. Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit einer Kohorte von 85 pädiatrischen Patienten mit der Diagnose eines Chylothorax, 76 davon nach kardiochirurgischen Eingriffen. Dreizehn Kinder (15 %) erhielten eine adjuvante Therapie mit Somatostatin. Von dieser Gruppe war bei 4 Patienten zusätzlich eine Pleurektomie erforderlich. Drei Patienten der Somatostatingruppe verstarben, 2 an den Folgen des persistierenden Chylothorax, einer an einer Sepsis mit Multiorganversagen. Die Erfolgsquote der Somatostatin-Therapie lag bei 46 % (6 Patienten), alle diese Patienten hatten einen beidseitigen Chylothorax. Als unerwünschte Nebenwirkung wurden Hyper-/Hypoglykämie, Hypothyreose und bei 8 Patienten eine katecholaminpflichtige Hypotonie beobachtet. Die Fallzahl dieser mit Somatostatin behandelten CTX-Patienten ist klein, trotzdem handelt es sich um die größte retrospektive Studie, die bisher in der Literatur veröffentlicht wurde. Die Autoren begannen eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die jedoch nach kurzer Zeit wieder abgebrochen werden musste. Die Eltern gaben keine Zustimmung zur möglichen Placebogabe bei dem schweren Krankheitsbild ihrer Kinder. Zusammenfassend wird vom Autor die Behandlung mit Somatostatin bei kindlichem Chylothorax mit einer Erfolgsrate von etwa 50 % als Option gesehen, die nach den Basismaßnahmen der diätetischen Ernährung und vor chirurgischen Interventionen in Betracht gezogen werden sollte.

Abb. 8: CTX-Therapie bei Kindern



(Abbildung mod. n. [15])

Eine systematische Übersichtsarbeit von Röhr et al. untersucht Fallberichte von insgesamt 50 Kindern mit CTX [75]. Hier wurden 24 Kinder mit SST i.v. und 26 Kinder mit Octreotid i.v. oder s.c. behandelt. SST wurde ausschließlich zur Behandlung postoperativer Chylothoraces verwendet, Octreotid kam sowohl beim primären als auch bei sekundären CTX zum Einsatz. SST wurde mit einer durchschnittlichen Dosis von 240 µg/kg/die über 14 Tage ausschließlich i.v. verabreicht. Octreotid wurde entweder i.v. verordnet mit einer durchschnittlichen Dosis von 84 µg/kg/die über 7 Tage, oder s.c. mit einer Dosis von 40 µg/kg/die über 17 Tage. Insgesamt konnte sogar in 75% der Fälle ein Behandlungserfolg verzeichnet werden. Auch andere unkontrollierte Fallstudien lassen auf einen positiven Effekt von SST und Octreotid bei Kindern schließen. Berichtete Nebenwirkungen waren überwiegend geringfügig und passager. Trotzdem ist bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko Vorsicht geboten. Eine Behandlung mit Octreotid und SST sollte laut Röhr et al. nur in therapie-refraktären Fällen in Betracht gezogen werden [75].

1.7 Wissenschaftliche Fragestellung

Der in Kap.1.6.6 dargestellte Behandlungserfolg des primären und sekundären CTX bei Kindern mittels OCT motivierte in der klinischen Praxis zu dem Einsatz von Octreotid bei der Behandlung von Chylothoraces bei Erwachsenen. Die Verwendung von Octreotid bei dieser Indikation stellt einen *Off-Label-Use* dar. Auch in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Klinik Schillerhöhe wird die OCT bei Erwachsenen mit CTX seit mehreren Jahren eingesetzt. Der Nutzen einer OCT ist hingegen nur in wenigen Einzelfallberichten mit insgesamt nur 17 Patienten weltweit dokumentiert. Es gibt - anders als für den Einsatz von Octreotid bei Kindern - so gut wie keine Angaben über mögliche Nebenwirkungen. Deshalb wird in der vorliegenden Dissertationsschrift eine retrospektive Kohortenanalyse aller Patienten durchgeführt, die in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Klinik Schillerhöhe wegen eines primären oder sekundären CTX behandelt wurden.

Ziel der Auswertung war

1. eine Überprüfung der Wirksamkeit von Octreotid bei der Therapie von Erwachsenen mit einem primären oder sekundären CTX.
2. die Identifikation möglicher Nebenwirkungen anhand des bekannten Nebenwirkungsprofils aus der Pädiatrie bzw. aus den zugelassenen Anwendungen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Single-Center-Kohortenanalyse durchgeführt.

2.2 Patientenkohorte

Die Behandlungsverläufe aller Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 2000 und 2010 in der Klinik Schillerhöhe, Abteilung für Thoraxchirurgie, ein CTX therapiert wurde, wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Analyse wurde durch die zuständige Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt (Votum 268/2010A).

2.3 Datenerhebung

Zur Erfassung des Therapieergebnisses bei CTX wurden von jedem Patienten aus den Krankenakten folgende Parameter erfasst:

- Behandlungsjahr
- Alter
- Geschlecht
- Größe, Gewicht (bei Aufnahme und Entlassung), BMI
- Seite des Chylothorax
- Genese: primär, sekundär
- Grunderkrankung, vermutete Ursache des Chylothorax
- Summe der Verluste über die Thoraxdrainagen
- Dauer der Thoraxdrainagen-Behandlung
- Einhaltung einer Diät
- Dauer der Diät
- Art der Intervention: Punktion, Anlage einer Thoraxdrainage, VAT, Thorakotomie
- Spezifizierung der operativen Intervention

- Art der Pleurodese: Supramycin, Talkum, Anlage eines PleurX®-Katheters, Pleurektomie, thermische Pleurodese
- Therapie mit oder ohne Octreotid
- Dauer der Therapie mit Octreotid
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Um festzustellen, ob durch die OCT eventuelle Nebenwirkungen aufgetreten sind, wurden außerdem für jeden Patienten folgende Daten erhoben:

- OP-Datum
- Datum der Diagnosestellung CTX
- Therapiebeginn mit Octreotid
- Diarrhoe *, Obstipation *, Übelkeit, Appetitlosigkeit
- Laborwerte z.B. Blutzucker, BGA, Leberwerte, Amylase, Lipase, Gesamteiweiß, Albumin, Gerinnung, CRP, Leukozyten, Elektrolyte, Blutfette, Schilddrüsenwerte
- Blutdruck, Herzfrequenz
- EKG-Veränderungen *
- Körpertemperatur
- Schwindel, neurologische Symptome, Angstzustände
- Allergie, Ausschlag, Flush
- Änderung der Medikation im Therapieverlauf

Die mit * markierten Parameter wurden nur bei gleichzeitig bzw. anschließend erfolgter Behandlung der Symptomatik gewertet.

2.3.1 Modifizierter APACHE II Score

Um den Zustand der einzelnen Patienten in einheitlicher Nomenklatur beschreiben und anhand definierter Punktwerte statistisch erfassen zu können, wurde das Patientenscoring-System APACHE II verwendet und – um seine retrospektive Verwendung zu ermöglichen – wie nachfolgend erläutert modifiziert.

2.3.1.1 APACHE II

Der APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) Score ist ein Verfahren, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einer Intensivstation vorherzusagen.

Das APACHE-Verfahren wurde am George Washington University Hospital von William A. Knaus entwickelt und kam erstmalig 1981 als APACHE I zum Einsatz [51]. Aufgrund der Komplexität von APACHE I war die Verwendung im klinischen Alltag schwer praktikabel, 1985 wurde deshalb APACHE II entwickelt [52].

Im Jahre 1991 wurde APACHE III veröffentlicht, dessen Auswertung mittels Software erfolgt. Dabei werden die eingegebenen Daten verglichen mit ca. 18.000 gespeicherten Fällen aus 40 Krankenhäusern der USA. Die so erstellte Prognose zeigt eine Vorhersagesicherheit von 95%.

Eine Auswertung von 2001 an einem deutschen Patientengut ergab, dass APACHE II präzisere Vorhersagen ermöglichte als das neuere APACHE III [57].

Der Score berechnet sich aus Angaben über den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten, seinem Alter und seiner Krankengeschichte:

$$\text{APACHE II} = (\text{Acute Physiology Score}) + (\text{Age Points}) + (\text{Chronic Health Points})$$

Dabei wird für seinen Einsatz auf der Intensivstation jeweils der schlechteste Wert innerhalb 24 Stunden für die Berechnung herangezogen.

Tab. 7: APACHE II - Todesrate

Scorepunkte	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Todesrate	≈4%	≈8%	≈15%	≈25%	≈40%	≈55%	≈75%	≈85%

(Tabelle mod. n. [38])

2.3.1.1.1 Acute Physiology Score

Der *Acute Physiology Score* beschreibt den aktuellen Gesundheitszustand eines Patienten und ist einer der drei Komponenten des APACHE II Scores.

Tab. 8: APACHE II - Acute Physiology Score

	Punkte								
	Abweichung nach oben				0	Abweichung nach unten			
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1		+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Temperatur rektal [°C]	≥ 41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
Arterieller Mitteldruck ¹⁾ [mmHg]	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Herzfrequenz [f/min]	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz ²⁾ [f/min]	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenierung ³⁾ FiO ₂ ≥ 0,5 [mmHg]	≥ 500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ < 0,5 [mmHg]					>70	61-70		55-60	< 55
pH	≥ 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na+ [mmol/l]	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K+ [mmol/l]	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin ⁴⁾ [mg/dl]	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit [%]	≥ 60,0		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20,0
Leukozyten [GIGA/l]	≥ 40,0		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		< 1,0
Glasgow Coma Scale	Punkte = 15 – aktueller GCS								

(Tabelle mod. n. [38])

1) $MAP = RR \text{ diast.} + \frac{RR \text{ syst.} - RR \text{ diast.}}{3}$

2) Beatmung oder Spontanatmung

3) Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$, wird die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ (mmHg) berücksichtigt. $AaDO_2 = pAO_2$ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck) – paO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt. Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der paO_2 berücksichtigt.

4) Bei akutem Nierenversagen müssen die Punkte verdoppelt werden.

2.3.1.1.2 Age Points

Das Patientenalter geht als Punktwert als zweite Komponente in die Risikobewertung ein.

Tab. 9: APACHE II - Age Points

Alter [Jahre]	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6

(Tabelle mod. n. [38])

2.3.1.1.3 Chronic Health Score

Der Allgemeinzustand des Patienten geht als dritte Komponente in die Bewertung ein.

Tab. 10: APACHE II - Chronic Health Score (1/2)

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operierter Patient	In der Anamnese finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+ 5
	In der Anamnese keine Organinsuffizienz <i>und</i> keine Immunschwäche	+ 0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	In der Anamnese finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+ 5
	In der Anamnese keine Organinsuffizienz <i>und</i> keine Immunschwäche	+ 0
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	In der Anamnese finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+ 2
	In der Anamnese keine Organinsuffizienz <i>und</i> keine Immunschwäche	+ 0

(Tabelle mod. n. [38])

¹⁾ Die Organinsuffizienz oder Immunschwäche müssen vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und die in der folgenden Tabelle dargestellten Kriterien erfüllen.

Tab. 11: APACHE II - Chronic Health Score (2/2)

Leber	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durch Biopsie gesicherte Zirrhose <i>und</i> portaler Hochdruck <i>oder</i> ▪ Obere gastrointestinale Blutung in der Anamnese, ausgehend von einem portalen Hochdruck <i>oder</i> ▪ Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
Herz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ New York Health Association Class IV
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen) <i>oder</i> ▪ Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension (>40 mmHg) <i>oder</i> ▪ Abhängigkeit von Beatmung
Niere	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische Dialyse
Immunschwäche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beim Patienten liegt aufgrund einer Therapie eine Schwächung der Abwehrkräfte vor (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) <i>oder</i> ▪ Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

(Tabelle mod. n. [38])

2.3.1.2 Modifizierter APACHE II Score

Für die Erstellung des APACHE II Scores sind bestimmte Angaben erforderlich, die im Rahmen der retrospektiven Analyse nicht verfügbar waren. Um dennoch ein möglichst gut objektivierbares Instrument für die Beschreibung des Gesundheitszustands und des Risikoprofils eines Patienten zu erhalten, wurden folgende Parameter für alle Patienten gleichgesetzt auf „0“:

- Atemfrequenz
- Glasgow-Coma-Scale (GCS)
- AaDO₂ (alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz), da die Oxygenierung stets mit FiO₂ < 0,5 erfolgte.

Alle anderen Parameter des *Acute Physiology Scores* sowie der *Age Points* und der *Chronic Health Points* wurden vorschriftsmäßig erhoben und verwertet.

Die erforderlichen Daten wurden am Tag der Diagnosestellung eines Chylothorax über 24 Std. (8⁰⁰ – 8⁰⁰) ermittelt. Es wurde stets der schlechteste Wert verwendet.

Der Erhebungsbogen nebst Anleitung zur Berechnung des Apache II Scores wurden zum Teil im Original, zum Teil modifiziert aus folgenden Quellen entnommen: [38,43]. Der Erhebungsbogen des modifizierten Apache II Scores ist im Anhang 7.2 hinterlegt (Abb. 25).

2.4 Temperaturmessung

Zur Messung der Körpertemperatur wurden von 2000 bis 2005 Infrarot-Ohrthermometer ThermoScan® PRO 2000 der Firma Braun GmbH verwendet, von 2005 bis 2008 wurde das Nachfolgemodell ThermoScan® PRO 3000 der Firma Braun GmbH eingesetzt. Seit 2008 wird die Temperaturmessung mit GENIUS™ 2 Infrarot-Ohrthermometern der Firma Covidien Deutschland GmbH durchgeführt. Mit allen Geräten erfolgte die Messung über Infrarot-Detektion des Gehörgangs. Die Messzeit war üblicherweise am Vormittag während der Pflege-Visite und wurde bei Bedarf abhängig vom klinischen Zustand wiederholt.

2.5 Drainagemanagement

Die TD wurde entfernt, wenn über das Schlauchsystem eine Luftfistel klinisch ausgeschlossen werden konnte und die Drainagemenge bei < 100 ml/die lag. Vor dem Ziehen wurde die TD für 24 h abgeklemmt. In einem Röntgen-Thoraxbild wurden dann ein Pneumothorax oder ein neu aufgetretener Pleuraerguss ausgeschlossen. Die TD wurde während der routinemäßigen Krankenvisite entfernt. Der Patient wurde beim Entfernen der TD angehalten nach maximaler Inspiration, mit maximaler Kraft in einen prall mit Luft gefüllten

Magenbeutel zu expirieren. Der Drainagekanal wurde durch einen vorgelegten Hautfaden verschlossen.

2.6 Octreotid-Therapie

Die Patienten erhielten das Octreotidpräparat Sandostatin® der Firma Novartis Pharma 100–150 µg s.c. alle 6-8 h.

2.7 Auswertung und statistische Analyse

Alle statistischen Berechnungen, d.h. die Ermittlung von Mittelwert, Median, Standardabweichung und des Signifikanzniveaus p mittels *Student's t-Test* wurden mit Hilfe der Tabellenkalkulation Microsoft® Excel 2010 durchgeführt. Die Berechnung des Signifikanzniveaus p mittels *Fisher's exact Test* erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS® Statistics Version 20.

Kategorische Variablen wurden mittels *Fisher's exact Test*, kontinuierliche Variablen mittels *Student's t-Test* verglichen. Bei beiden Berechnungsmethoden wurde der zweiseitige Hypothesentest, beim *Student's t-Test* der Typ 3 (zwei Stichproben, ungleiche Varianz) verwendet. Als Signifikanzniveau wurde 5% angenommen. Das heißt bei Werten von $p \leq 0,05$ unterscheiden sich die Gruppen ausreichend voneinander, bei $p > 0,05$ ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (n.s.).

In allen Darstellungen visualisieren die Fehlerbalken die einfache Standardabweichung in beide Richtungen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

In den Jahren 2000 bis 2010 wurden in der Klinik Schillerhöhe, Abteilung für Thoraxchirurgie, insgesamt 28 Patienten mit der Diagnose CTX erfasst (Abb. 9). Vier Patienten wurden jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Abstand von mehr als 2 Monaten erneut stationär wegen eines Rezidiv-CTX der gleichen Seite behandelt, die Krankenhausaufenthalte wurden jeweils als getrennte Fälle behandelt. Drei weitere Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit einem CTX rechts bzw. links behandelt. Auch hier wurden jeweils zwei unabhängige Fallberichte generiert. Hieraus resultiert eine Fallzahl von insgesamt 35 untersuchten CTX-Behandlungen.

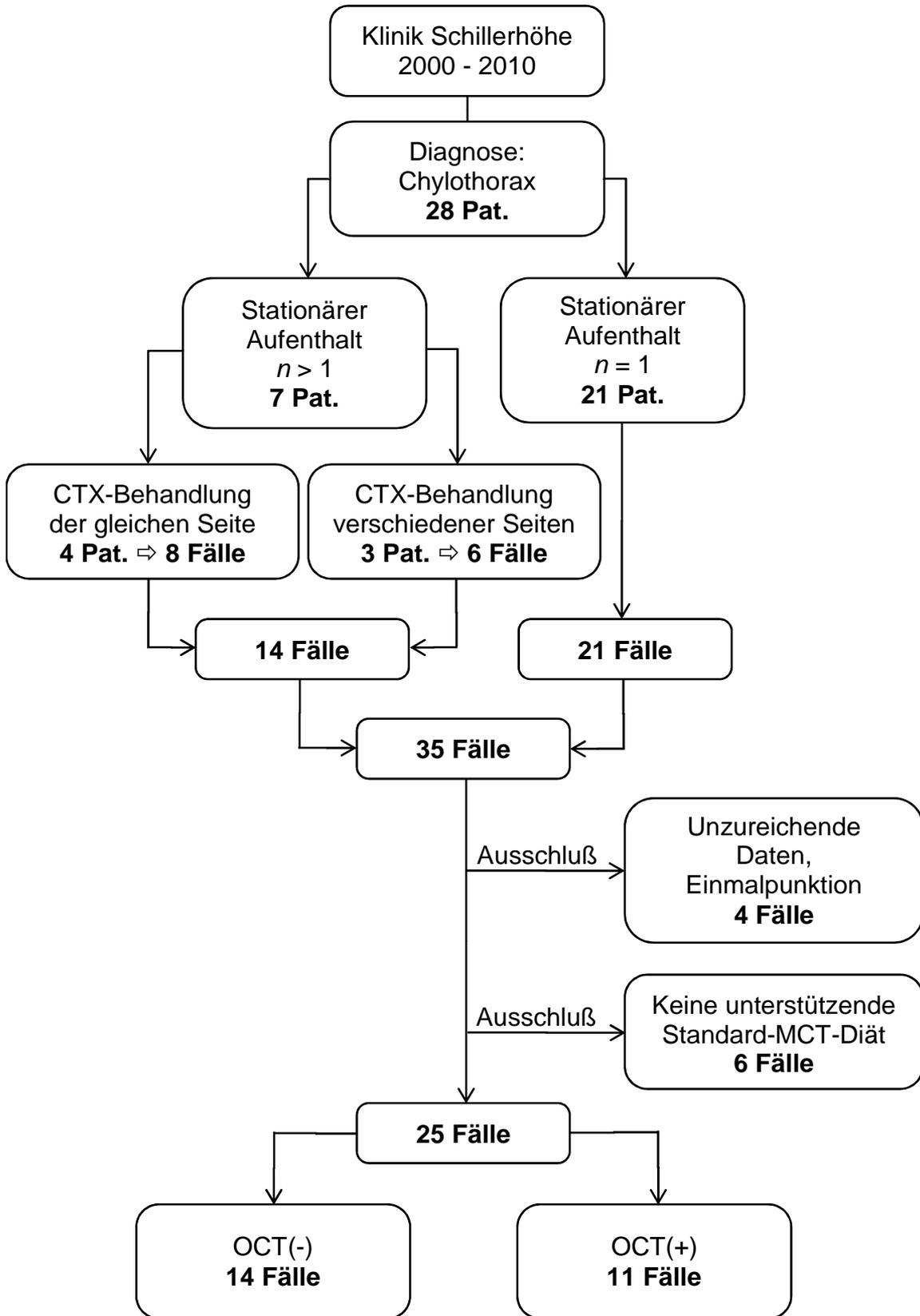
Von diesen wurden insgesamt 10 Fälle aus der Analyse ausgeschlossen:

- 4 Fälle, da jeweils nur eine Einmalpunktion des Chylothorax dokumentiert wurde oder aufgrund unzureichender Datenlage die für die Studie wichtigen Parameter wie z.B. die Chylusmenge, Einhaltung einer Diät usw. nicht nachvollzogen werden konnten.
- 6 Fälle, da diese Patienten keine unterstützende Diät erhielten.

Von den verbleibenden 25 Behandlungsfällen erfolgte in 14 Fällen eine Behandlung ohne Octreotid OCT(-), in 11 Fällen wurde der CTX mit Octreotid OCT(+) behandelt.

Alle Patienten wurden als Basistherapie primär mit Diätmaßnahmen behandelt. Entweder erhielten die Patienten eine fettfreie bzw. MCT-Diät, alternativ erfolgte eine totale parenterale Ernährung ohne orale Nahrungsaufnahme. Zur Basistherapie zählte auch bei jedem Patienten mindestens eine liegende Thoraxdrainage zur Entlastung des CTX.

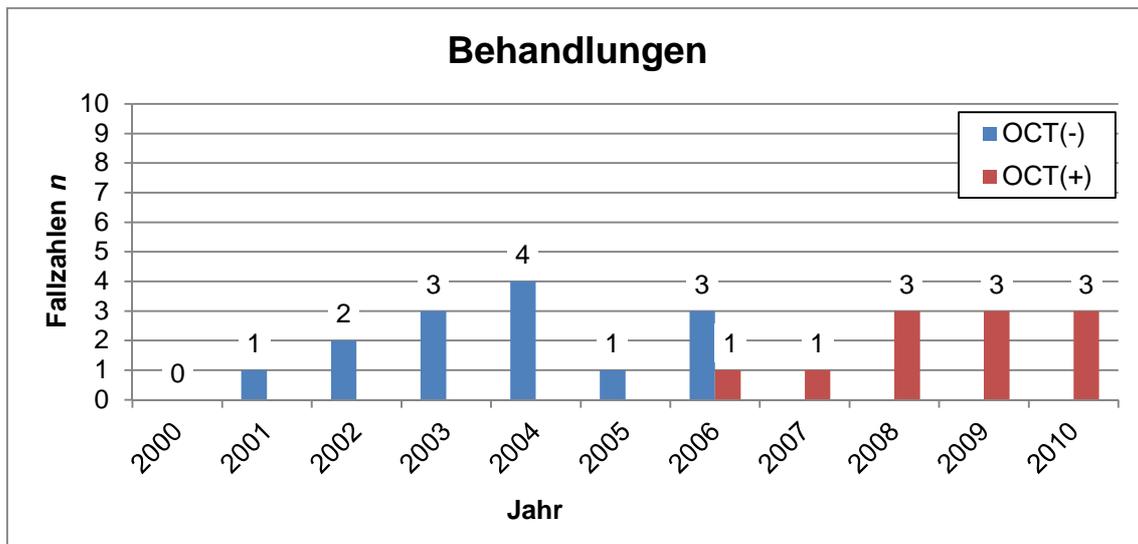
Abb. 9: Darstellung der Studienpopulation



3.2 Zusammensetzung der beiden Studiengruppen

Bis 2006 erfolgten in der Klinik Schillerhöhe keine Behandlungen mit Octreotid. Im Jahre 2006 wurde erstmals ein Patient wegen eines CTX mit einer OCT behandelt. Alle Patienten die ab 2007 wegen eines CTX stationär behandelt wurden, erhielten eine OCT.

Abb. 10: Behandlungszahlen CTX in den Jahren 2000 bis 2010



Hieraus resultiert, dass insgesamt 56% aller Behandlungen ohne Octreotid ($n=14$) und 44% aller Behandlungen mit Octreotid ($n=11$) durchgeführt wurden. Bei den OCT(-)Behandlungen handelte es sich in 20% um einen primären CTX ($n=5$), in 36% um einen sekundären CTX ($n=9$). Bei den untersuchten OCT(+)Fällen war die Genese des CTX in 16% ein primärer CTX ($n=4$), in 28% ein sekundärer CTX ($n=7$).

Tab. 12: CTX-Genese in den Untersuchungsgruppen

	Behandlungen		
	OCT(-)	OCT(+)	Gesamt
Primärer Chylothorax <i>n</i> (%)	5 (20%)	4 (16%)	9 (36%)
Sekundärer Chylothorax <i>n</i> (%)	9 (36%)	7 (28%)	16 (64%)
Gesamt <i>n</i> (%)	14 (56%)	11 (44%)	25 (100%)

Die beiden Gruppen der Patienten, die im Rahmen ihrer CTX-Therapie eine Behandlung mit oder ohne Octreotid erhielten, wiesen keine relevanten Unterschiede auf bezüglich Alter, Geschlecht und Lokalisation des CTX.

Tab. 13: Subgruppenvergleich: Alter, Geschlecht, Lokalisation

Subgruppenvergleich									
	OCT(-)			OCT(+)			<i>p</i>		
	prim	sek	ges	prim	sek	ges	prim	sek	ges
<i>n</i>	5	9	14	4	7	11	k.A.	k.A.	k.A.
Alter [Jahre] MW±Stabw	47±8	59±11	55±11	72±21	53±15	60±20	0,14	0,42	0,50
Geschlecht [<i>n</i>] m:w	2 : 3	9 : 0	11 : 3	2 : 2	4 : 3	6 : 5	1,0	0,06	0,39
Geschlecht [%m]	40	100	79	50	57	55	k.A.	k.A.	k.A.
Seite [<i>n</i>] re:li	2 : 3	7 : 2	9 : 5	2 : 2	6 : 1	8 : 3	1,0	1,0	1,0
Seite (%re)	40	78	64	50	86	73	k.A.	k.A.	k.A.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Behandlung in der OCT(-) Gruppe 55 ± 11 Jahre. Die Altersverteilung reichte dabei von 35 - 74 Jahre. In der OCT(+)Gruppe war das Durchschnittsalter 60 ± 20 Jahre, die Altersverteilung reichte von 25 - 93 Jahre.

3.3 Modifizierter APACHE II Score

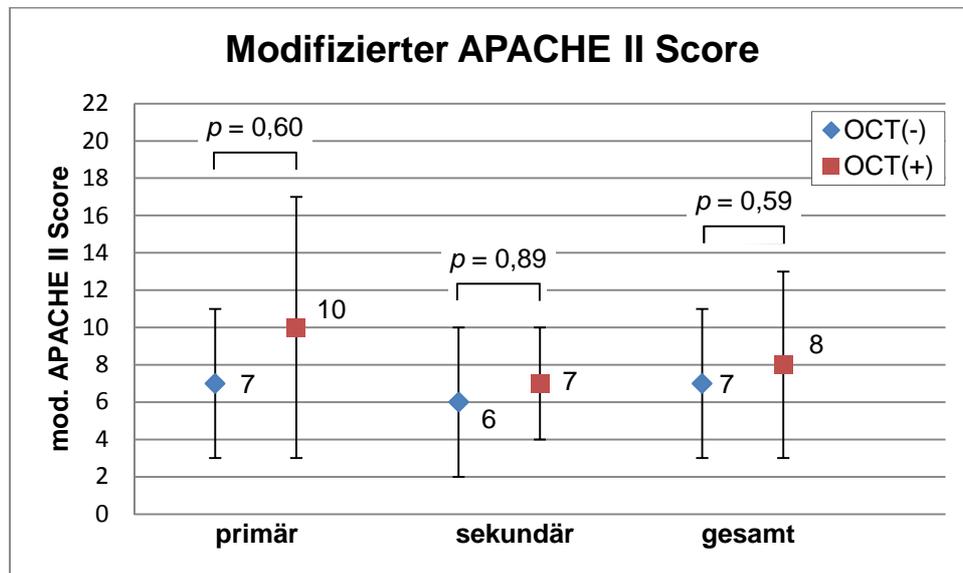
Für jeden Patienten wurde am Tag der Diagnosestellung eines CTX ein modifizierter APACHE II Score ermittelt, der eine objektive Bewertung seines Gesundheitszustandes ermöglicht.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen.

Mit einem durchschnittlichen modifizierten APACHE II Score von 7 ± 4 in der OCT(-)Gruppe und einem Score von 8 ± 5 in der OCT(+)-Gruppe ergab sich für beide Gruppen eine errechnete Sterbewahrscheinlichkeit von $\approx 8\%$.

Eine Ausnahme bildeten die OCT(+) Patienten mit einem primären CTX, deren ermittelter modifizierter APACHE II Score von 10 ± 7 eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit von $\approx 15\%$ ergab.

Abb. 11: Modifizierter APACHE II Score

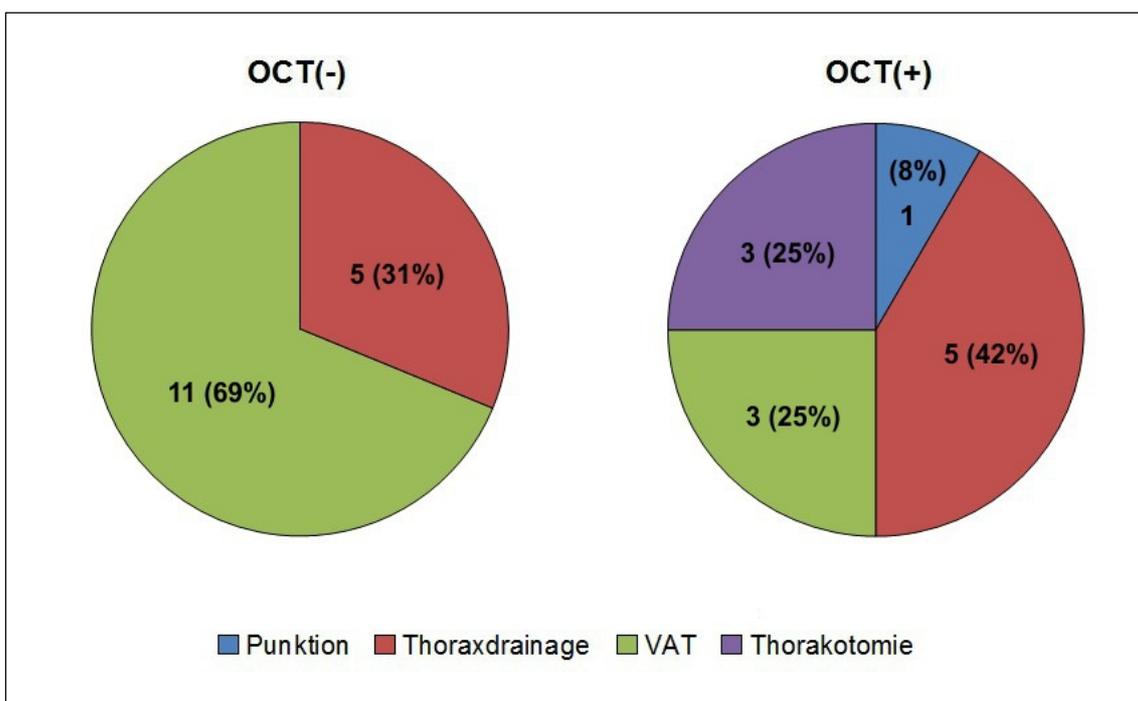


3.4 Chirurgische Intervention

In der OCT(-)Gruppe wurden 5 Patienten neben der Basistherapie mit fettfreier bzw. MCT- Diät primär nur mit einer Thoraxdrainage behandelt (Abb. 12). Einer dieser Patienten erhielt bei persistierenden CTX sekundär eine VAT. Insgesamt wurde 11 mal eine VAT durchgeführt, eine Thorakotomie erfolgte nicht. Ein Patient erhielt nach der ersten VAT mit partieller Pleurektomie eine Re-VAT mit Talkumpleurodese.

Betrachtet man die OCT(+)-Gruppe, so war bei 5 Patienten, zur Entlastung des Chylothorax, die Anlage einer Thoraxdrainage erfolgt. Davon war 1 Patient primär einmal punktiert worden. Drei Patienten erhielten eine VAT, 3 Patienten eine Thorakotomie. Grundsätzlich erfolgte mittels VAT entweder eine Exploration mit Anlage einer TD, eine partielle Pleurektomie zur Pleurodese, eine thermische Pleurodese, eine Talkumpleurodese, die Anlage eines PleurX®-Katheters, oder auch die Kombination von mehreren Verfahren. Bei den Patienten die einer Thorakotomie unterzogen wurden, wurde stets die Ligatur des Ductus thoracicus durchgeführt.

Abb. 12: Chirurgische Intervention

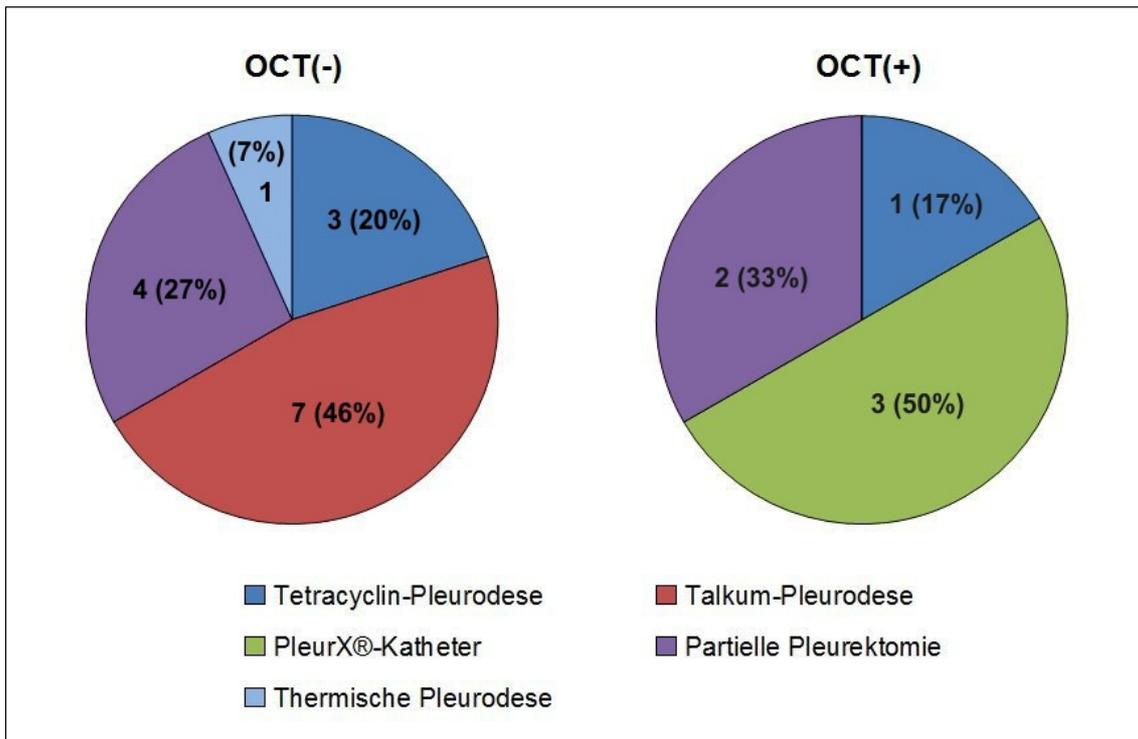


3.5 Häufigkeit der Pleurodesearten

Bei 3 Patienten mit TD-Therapie in der OCT(-)Gruppe wurde eine Tetracyclin- (Supramycin®) bzw. Doxycyclinpleurodese appliziert (Abb.13). Bei den OCT(-) Patienten die einer VAT unterzogen wurden, erfolgte einmal eine thermische Pleurodese, 4 mal eine partielle Pleurektomie und 7 mal eine Talkumpleurodese. Davon erhielt ein Patient sowohl eine partielle Pleurektomie, als auch eine Talkumpleurodese während eines operativen Eingriffs. Ein Patient erhielt während zwei nachfolgender VAT-Eingriffe zunächst eine partielle Pleurektomie, dann eine Talkumpleurodese. Ein Patient erhielt zunächst über eine TD eine Tetracyclinpleurodese, in einer Folge-OP mittels VAT eine Talkumpleurodese. Bei einem Patienten wurde zunächst über VAT eine partielle Pleurektomie und Talkumpleurodese durchgeführt, bei persistierendem CTX folgte dann eine Tetracyclinpleurodese über die liegenden TD. Ein PleurX®-Katheter wurde in dieser Patientengruppe nicht angelegt.

In der OCT(+)Gruppe wurde ein Patient postoperativ nach Thorakotomie und Übernähung des Ductus thoracicus bei persistierendem CTX über die liegenden TD mit einer Doxycyclinpleurodese behandelt. Bei den OCT(+)Patienten die einer VAT unterzogen wurden, erfolgte 2 mal eine partielle Pleurektomie und 3 mal die Anlage eines PleurX®-Katheters. Davon wurde bei einem Patienten während eines operativen Eingriffes sowohl eine partielle Pleurektomie, als auch die Einlage eines PleurX®-Katheters durchgeführt. Ein Patient mit PleurX®-Katheter erhielt diesen als dritte Intervention, nachdem zunächst eine Einmalpunktion und dann die Anlage einer TD erfolgt war. Eine Talkumpleurodese oder thermische Pleurodese wurde bei keinem OCT(+)Patienten durchgeführt.

Abb. 13: Häufigkeit der Pleurodesearten



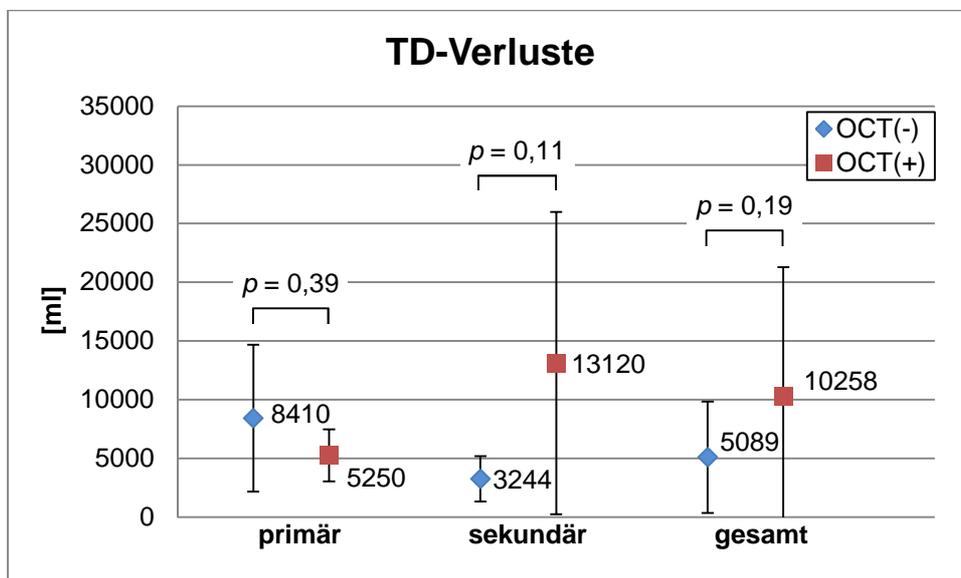
3.6 Thoraxdrainagen-Verluste

Unter der OCT kam es bei den sekundären Chylothoraces tendenziell zu deutlich höheren Drainagenverlusten bei den Patienten ($p = 0,11$). Die TD-Verluste waren insgesamt einer großen Schwankungsbreite unterworfen. In der OCT(-) Gruppe variierten die Verluste von 600 ml bis 17325 ml, in der OCT(+)-Gruppe von 1600 ml bis 40350 ml. Der Median betrug 3840 ml versus 4695 ml.

In der gesamten OCT(+)-Gruppe erscheinen die Drainagenverluste bei rechtsseitigen Chylothoraces ($p = 0,10$) tendenziell höher als bei linksseitigen Manifestationen, ohne jedoch signifikant zu sein.

Betrachtet man die Subgruppen, so waren in der OCT (-)-Gruppe beim primären CTX die rechtsseitigen TD-Verluste signifikant höher als die linksseitigen ($p = 0,02$). Die Patientenzahl dieser Gruppe war allerdings gering, 2 Patienten hatten einen CTX rechts, 3 Patienten links.

Abb. 14: Thoraxdrainagen-Verluste



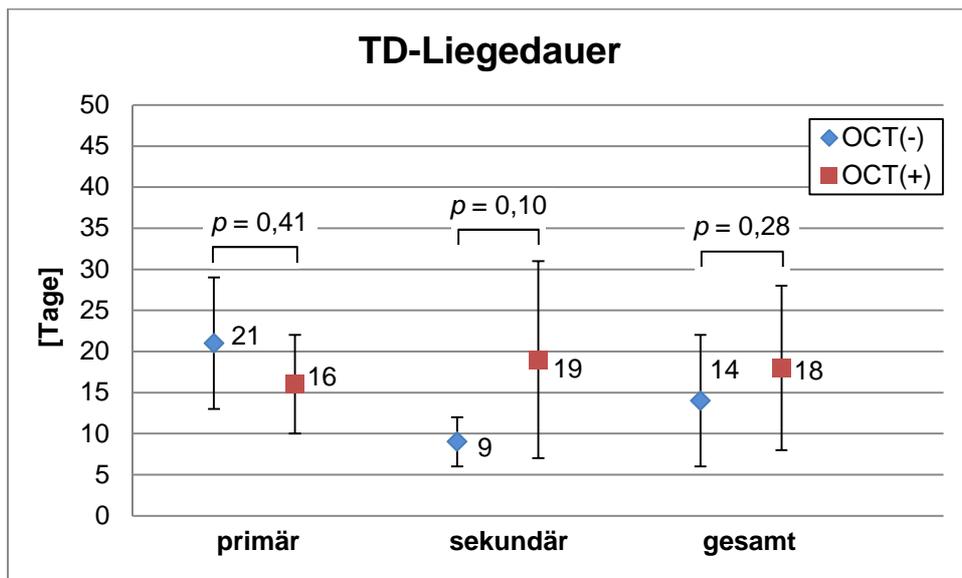
3.7 Dauer der Thoraxdrainagenbehandlung

Unter OCT zeigte sich eine tendenzielle Verlängerung der TD-Behandlung beim sekundären CTX ($p = 0,10$).

Betrachtet man die Subgruppen, so lagen in der gesamten OCT(+)Gruppe die rechtsseitig gelegten Thoraxdrainagen tendenziell länger als die linksseitigen Thoraxdrainagen ($p = 0,19$).

In der OCT(-)Gruppe lagen dagegen beim sekundären CTX die linksseitig gelegten Thoraxdrainagen (2 Patienten) signifikant länger ($p = 0,02$) als die rechtsseitigen (7 Patienten).

Abb. 15: Liegedauer der Thoraxdrainagen

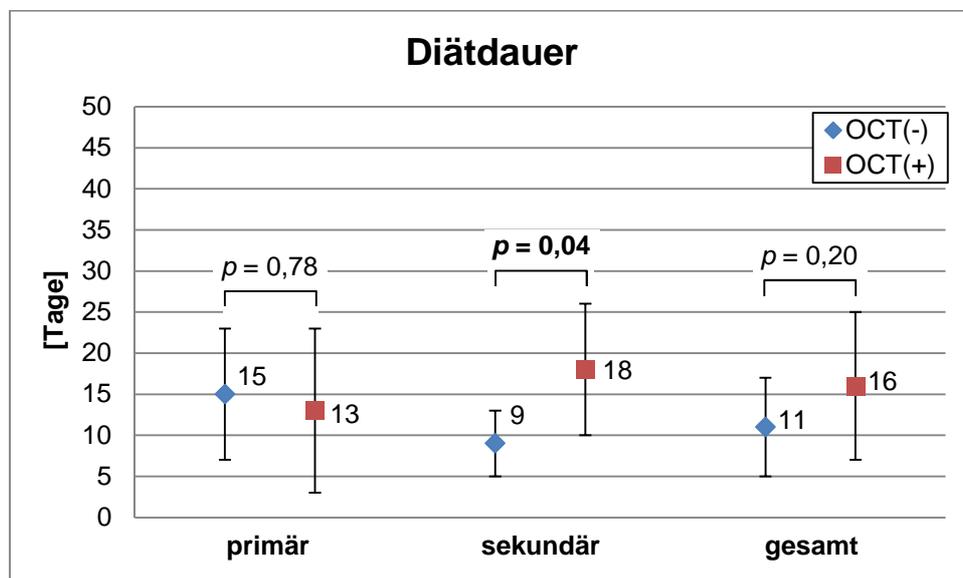


3.8 Dauer der Diät

Unter OCT führten tendenziell erhöhte Thoraxdrainagenverluste beim sekundären CTX zu einer signifikanten Verlängerung der Diättherapie ($p = 0,04$).

Die durchschnittliche Diät-Dauer beim sekundären CTX in der OCT(-)Gruppe betrug 9 ± 4 Tage versus 18 ± 8 Tage in der OCT(+)-Gruppe.

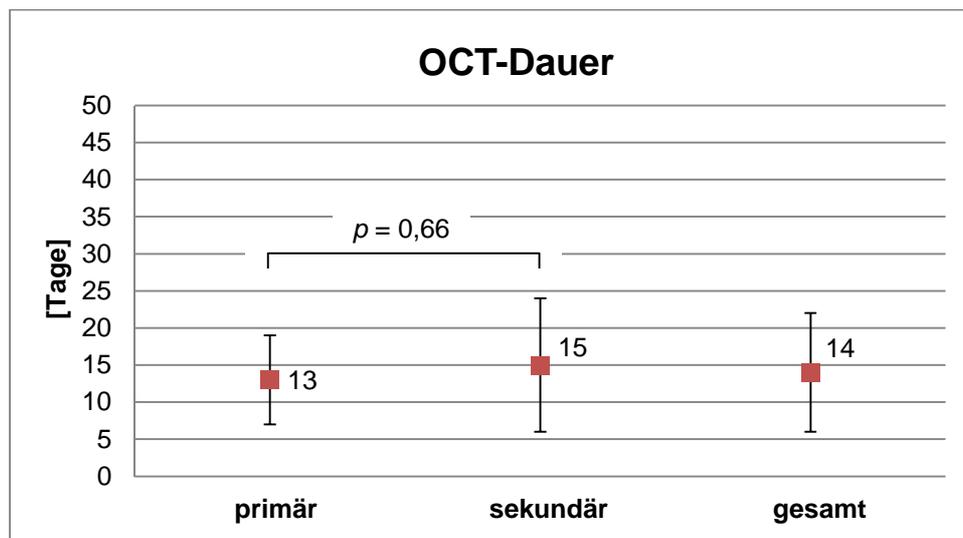
Abb. 16: Dauer der Diät



3.9 Dauer der Octreotid-Therapie

Die Dauer der erforderlichen OCT war bei Patienten mit einem primären und sekundären CTX annähernd gleich. Insgesamt betrug die durchschnittliche Therapiedauer mit Octreotid 14 ± 8 Tage.

Abb. 17: Dauer der Octreotid-Therapie

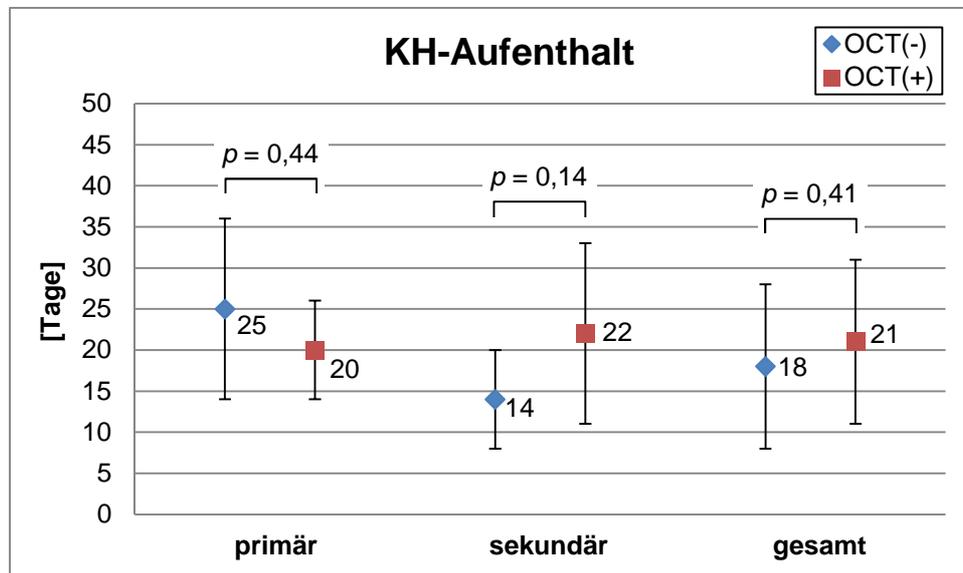


3.10 Verweildauer im Krankenhaus

Die Krankenhausverweildauer war in der OCT(+)Gruppe beim sekundären CTX tendenziell verlängert ($p = 0,14$).

Betrachtet man die Subgruppen, so war in der gesamten OCT(+)Gruppe der Krankenhausaufenthalt bei rechtsseitigen Chylothoraces (8 Patienten) tendenziell ($p = 0,20$) etwas länger als bei linksseitigen (3 Patienten).

Abb. 18: Dauer des Krankenhausaufenthaltes



3.11 Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse

Tab. 14: Klinische Behandlungsergebnisse

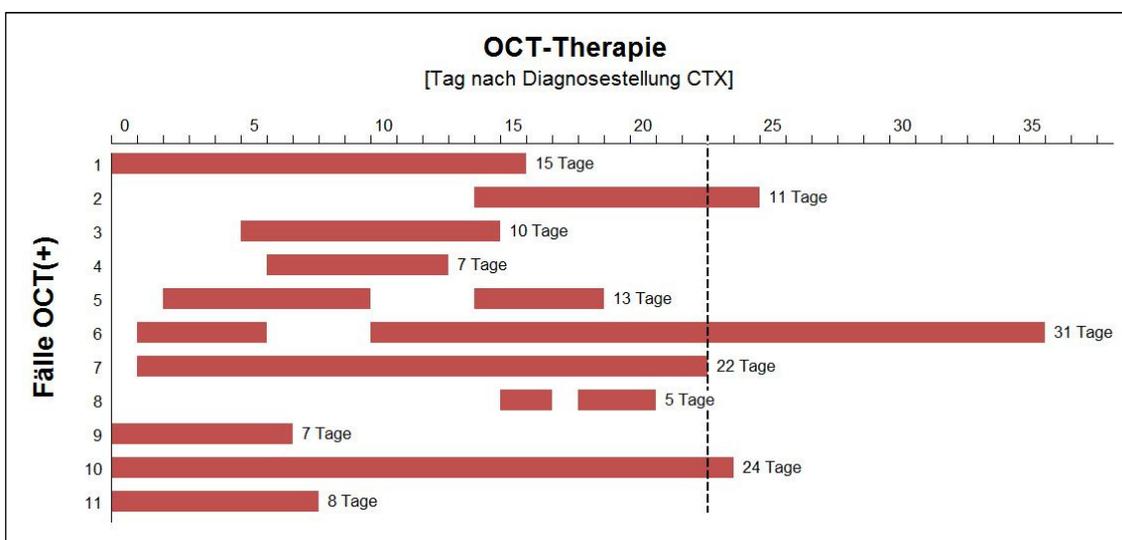
Studienergebnisse			
	OCT(-)	OCT(+)	<i>p</i>
Fallzahl <i>n</i>	14	11	k.A.
Diätdauer [Tage] Median/MW±Stabw	9 / 11 ± 6	17 / 16 ± 9	0,20
Dauer OCT [Tage] Median/MW±Stabw	k.A.	11 / 14 ± 8	k.A.
TD-Verluste [ml] Median/MW±Stabw	3840 / 5089 ± 4744	4695 / 10258 ± 11034	0,19
TD-Liegedauer [Tage] Median/MW±Stabw	12 / 14 ± 8	17 / 18 ± 10	0,28
Krankenhausaufenthalt [Tage] Median/MW±Stabw	17 / 18 ± 10	21 / 21 ± 10	0,41
Mortalität <i>n</i>	0	1	k.A.

3.12 Nebenwirkungen der Octreotid-Therapie

Die untersuchten Parameter wurden für jeden Tag ab Diagnosestellung CTX erhoben. An Tagen, an denen mehrere Messparameter zur Verfügung standen, wurde immer der schlechteste bzw. der im Vergleich zur Norm am meisten erhöhte oder erniedrigte Wert verwendet.

Die Länge der OCT und die Tage, an denen Octreotid verabreicht wurde, sind in Abb. 19 für alle 11 berücksichtigten Behandlungsfälle graphisch dargestellt.

Abb. 19: Übersicht der Tage mit Octreotid-Gabe bei den OCT(+)Patienten

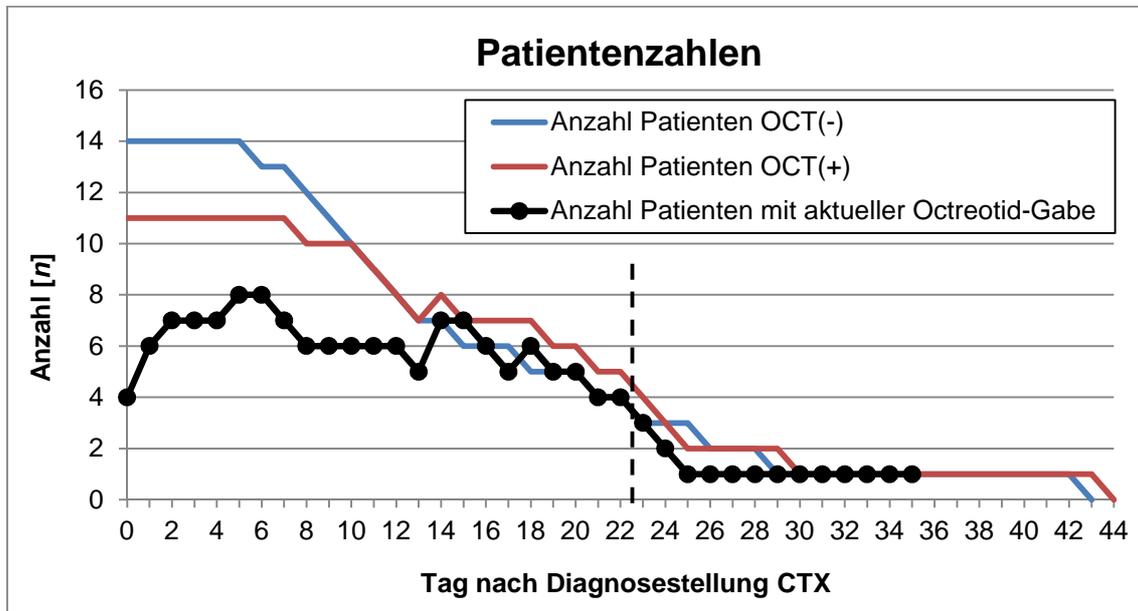


Wie in Abb. 20 dargestellt, nimmt die Anzahl der Patienten denen Octreotid verabreicht wurde mit zunehmender Behandlungsdauer ab. Nach 22 Tagen (gestrichelte Linie) wurden nur noch 3 (27%) Patienten behandelt. Die statistische Aussagekraft der Auswertung ist spätestens dann sehr eingeschränkt. Deshalb werden im Folgenden nur die ersten 22 Tage nach Diagnosestellung eines CTX berücksichtigt. Die Sichtung der nicht berücksichtigten Daten, insbesondere auch bei der längsten OCT von 31 Tagen, lieferten keinen Hinweis auf Nebenwirkungen.

Bei 2 Fällen begann die OCT erst am 14. bzw. 15. Tag nach Diagnosestellung CTX. Ein probatorischer Ausschluss dieser beiden Fälle aus der statistischen Berechnung ergab keine Änderung der grundlegenden Ergebnisse.

Ein Patient verstarb nach 24 Tagen OCT ohne dass ein Zusammenhang zur OCT vermutet wird. Dieser Sonderfall wird im Anhang 7.1 näher erläutert.

Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der Patientenzahlen



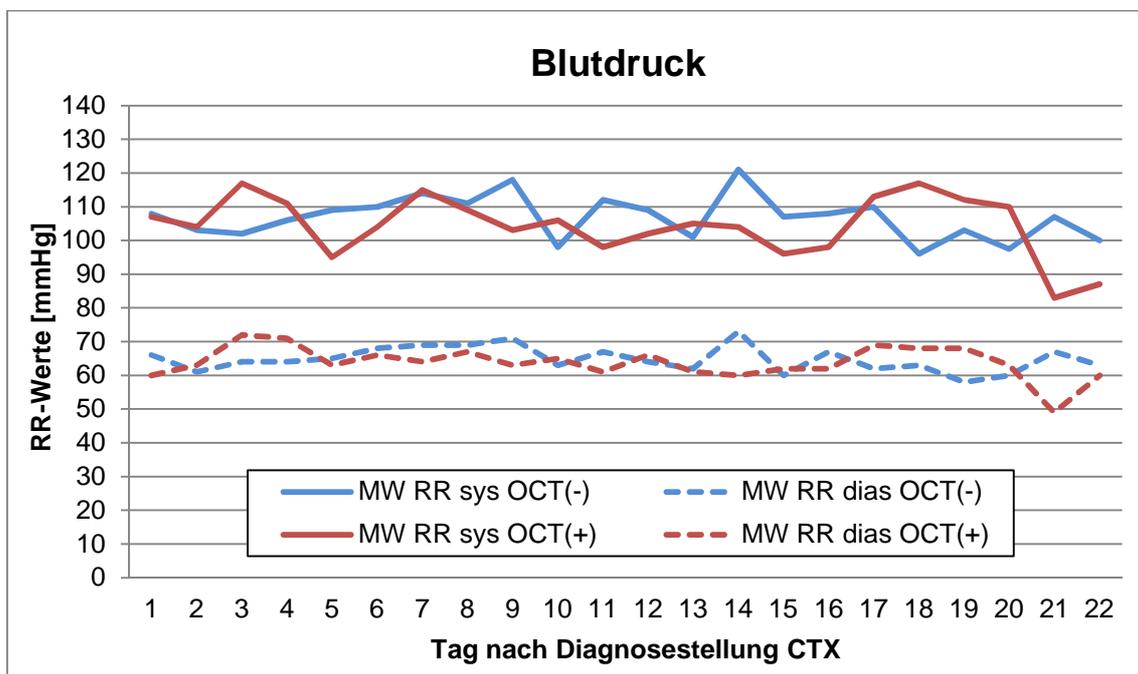
Anzahl der Patienten, die im Verlauf nach Diagnosestellung CTX für eine Analyse zur Verfügung stehen bzw. berücksichtigt wurden.

3.12.1 Auswirkungen auf den Blutdruck

Beim Vergleich der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gab es bei den Behandlungsgruppen OCT(-) und OCT(+) im wesentlichen keinen Unterschied. An vier Tagen (Tag 5,9,11,22) imponierte der systolische Blutdruck in der OCT(+)-Gruppe tendenziell niedriger, ohne jedoch signifikante Werte zu erreichen (p im Bereich 0,06 bis 0,12). Lediglich am 18. Tag war der mittlere systolische Blutdruck der OCT(+)-Gruppe mit 117 mmHg signifikant höher als in der OCT(-) Gruppe mit 96 mmHg ($p = 0,03$).

Bei persistierenden Verlusten über die Thoraxdrainagen wäre aufgrund eines progredienten Volumenmangels zu erwarten, dass die Blutdruckwerte im Verlauf deutlich niedriger werden. Dies wurde nicht beobachtet. Das überrascht umso mehr, da die Flüssigkeitssubstitution nach Aktenlage oftmals im Sinne einer erheblichen Negativbilanz inadäquat war.

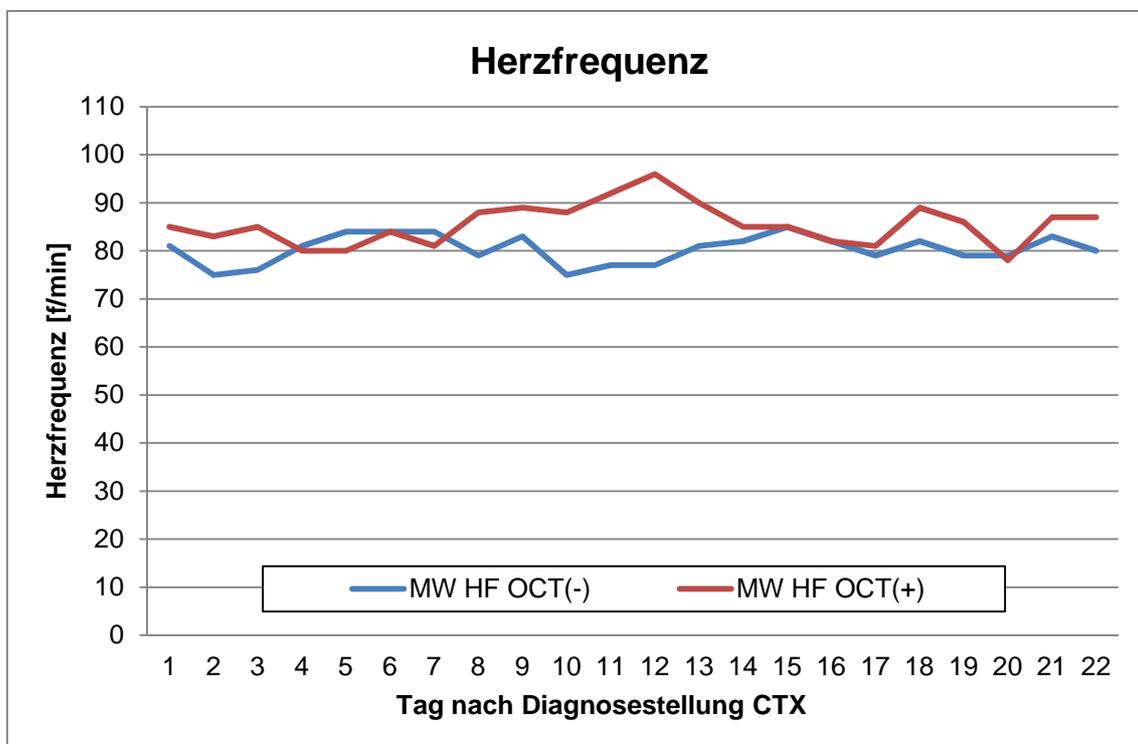
Abb. 21: Systolische und diastolische Blutdruckwerte (MW)



3.12.2 Auswirkungen auf die Herzfrequenz

Beim Vergleich der Herzfrequenz gab es bei den untersuchten OCT(-) und OCT(+)Patienten keinen signifikanten Unterschied. Am Tag 2 und 3, Tag 10 bis 12, sowie am Tag 18 und 21 zeichnete sich tendenziell eine leichte Erhöhung der Herzfrequenz bei OCT(+) Patienten ab, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p \geq 0,07$). Die Maximalwerte waren $< 100/\text{min}$ und somit ohne Kreislaufrelevanz.

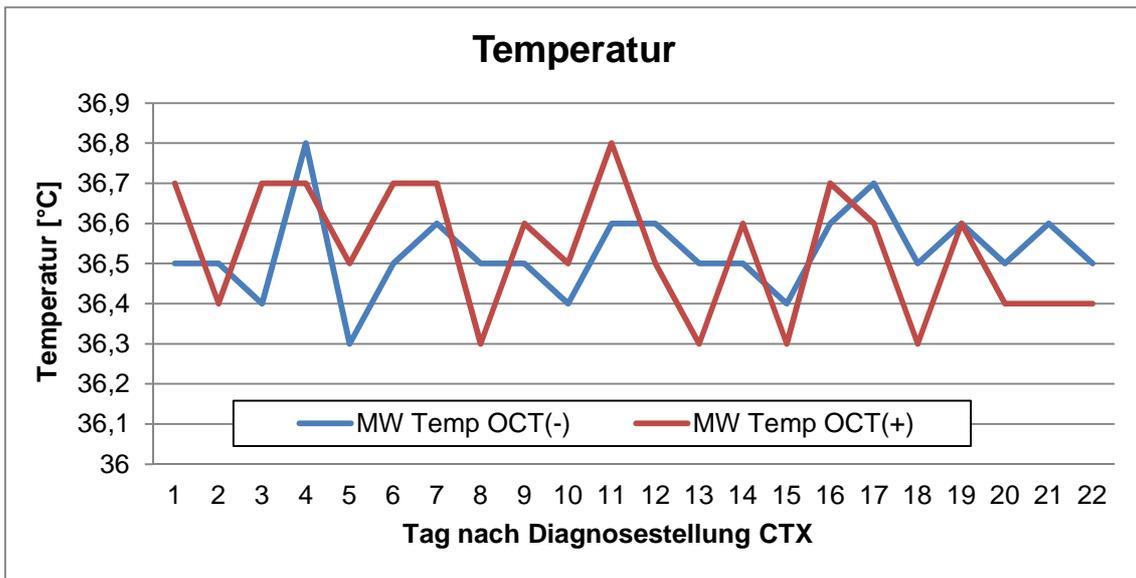
Abb. 22: Herzfrequenz (MW)



3.12.3 Auswirkungen auf die Körpertemperatur

Die Untersuchung der Körpertemperatur ergab keinen signifikanten Unterschied in der OCT(-) bzw. OCT(+)Patientengruppe. Am Tag 3 war mit $p = 0,17$ lediglich eine tendenziell höhere Körpertemperatur in der OCT(+)Gruppe zu verzeichnen. Die Mittelwerte aller Patienten lagen innerhalb eines normothermen Temperaturbereiches von $36,3$ bis $36,8$ °C.

Abb. 23: Körpertemperatur (MW)



3.12.4 Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

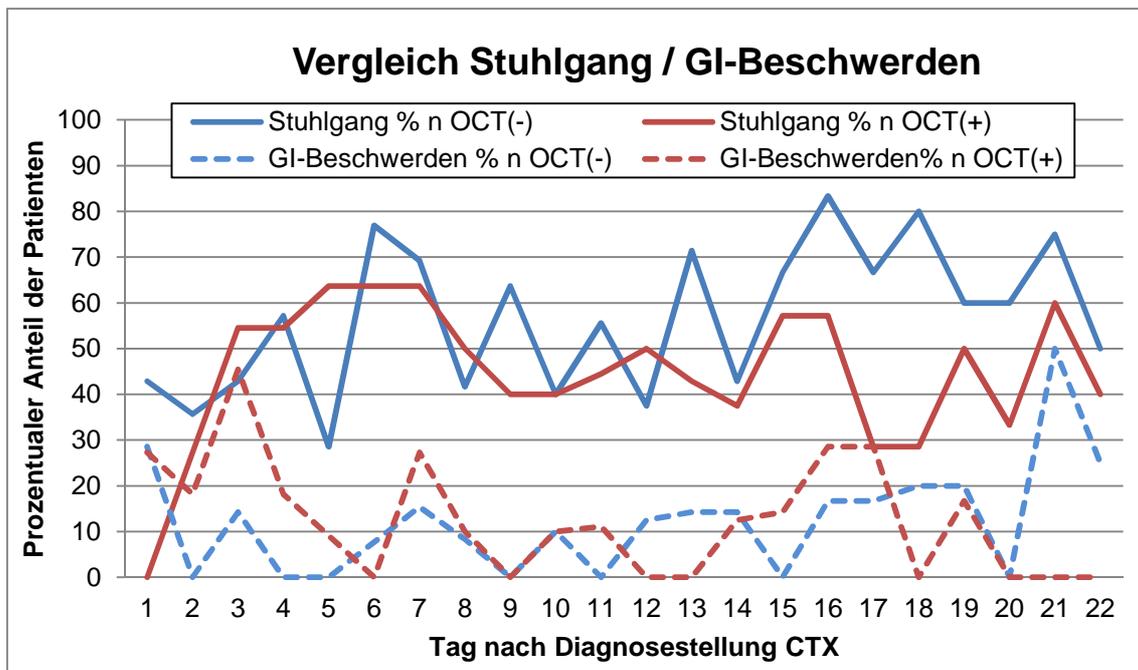
Bei der Untersuchung der Häufigkeit des Stuhlgangs war außer am Tag 1 nach Diagnosestellung CTX ($p = 0,02$) kein signifikanter Unterschied zwischen der OCT(-) bzw. OCT(+)Patientengruppe erkennbar. Am Tag 1 hatten in der OCT(-) Gruppe 6 von 14 Patienten Stuhlgang, in der OCT(+)Gruppe keiner von 11 Patienten. Am Tag 5 hatten dagegen in der OCT(+)Gruppe tendenziell mehr Patienten Stuhlgang als in der OCT(-)Gruppe ($p = 0,12$). Auch wenn dies graphisch so imponiert, konnte keine signifikant erhöhte Obstipationshäufigkeit durch Octreotid-Gabe nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Blähungen, Völlegefühl erreichte graphisch am 3., 7., 16. und 17. Tag unter OCT jeweils eine Spitze ohne jedoch statistisch signifikant zu werden. An den Tagen 2 bis 4 traten in der OCT(+)Gruppe mit einem p von 0,18 lediglich tendenziell vermehrte gastrointestinale Beschwerden auf. Am Tag 21 waren die Beschwerden dagegen tendenziell in der OCT(-)Gruppe erhöht ($p = 0,17$).

Den dokumentierten gastrointestinalen Beschwerden ging teilweise mit leichter zeitlicher Verzögerung ein Rückgang der Stuhlhäufigkeit voraus. Dies führte

möglicherweise dazu, dass von pflegerischer Seite medikamentöse Abführmaßnahmen eingeleitet wurden, die wiederum zu gastrointestinalen Beschwerden führen können.

Abb. 24: Vergleich Stuhlgang / GI-Beschwerden



Prozentualer Anteil der Patienten die an einem Tag Stuhlgang bzw. GI-Beschwerden hatten, bezogen auf die Patientenzahl der OCT(-) und OCT(+) Gruppe des jeweiligen Tages.

4 Diskussion

Ein CTX ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,3 - 2,0 % nach kardio- und thoraxchirurgischen Eingriffen [16,30,53,78]. Die Basistherapie eines CTX besteht aus Anlage einer Thoraxdrainage und fettfreier bzw. MCT-Diät, oder Nahrungskarenz mit parenteraler Ernährung. Verschiedene operative Verfahren dienen dem direkten Verschluss einer intrathorakalen Lymphfistel (z.B. Ligatur des D. thoracicus) oder einer indirekten Abdichtung des Pleuraraumes (z.B. durch eine Pleurodese) [34,92]. Annähernd 25 - 50% aller CTX-Patienten benötigen eine chirurgische Intervention mit einer Mortalität bis zu 21% [82].

Da es bei den Patienten bedingt durch den CTX zu kritischen Verlusten von Flüssigkeit, Proteinen, Lymphozyten und Antikörpern kommt und sich die betroffenen Patienten meist in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, wäre theoretisch eine zusätzliche nicht-invasive Behandlungsmöglichkeit durch die medikamentöse Therapie mit Octreotid für diese Patienten wertvoll [32,61].

Bei Kindern ist die erfolgreiche Behandlung des CTX mit Somatostatin und Octreotid in Form von Einzelfallberichten (geringer als Evidenzlevel 4) oder als Fallserien (Evidenzlevel 4) dokumentiert [35,72,75].

Über die Behandlung von Erwachsenen mit Octreotid existieren nur wenige Einzelfallberichte mit insgesamt 17 dokumentierten Behandlungen (Tab. 15,16). Auch hier war die OCT meist erfolgreich. Der genaue Wirkmechanismus von Octreotid bei der Behandlung des CTX ist bisher nicht geklärt [4,19,66].

Im Gegensatz zu den pädiatrischen Patienten existieren für die medikamentöse Behandlung mit Octreotid von Erwachsenen mit einem CTX keine Angaben bezüglich auftretender Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Studie wurden deshalb die Daten eines Patientenkollektivs der Klinik Schillerhöhe mit der Diagnose CTX ($n = 25$) retrospektiv ausgewertet.

Die Genese des CTX und die epidemiologischen Kenngrößen der Patientenkohorte wurden hierbei erfasst und die durchgeführte konservative, operative und medikamentöse Therapie analysiert. Zur Beurteilung des Therapieeffektes von Octreotid in der Behandlung primärer und sekundärer Chylothoraces, sowie zur Identifikation möglicher medikamentenabhängiger Nebenwirkungen wurden die dokumentierten Vital-, Funktions- und Laborparameter der behandelten Patienten ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine medikamentöse Therapie des sekundären CTX mit Octreotid tendenziell zu einer Zunahme der TD-Verluste (13120 ± 12883 ml vs 3244 ± 1925 ml) und konsekutiv zu einer Verlängerung der TD-Therapie (19 ± 12 Tage vs 9 ± 3 Tage) und der Krankenhausverweildauer (22 ± 11 Tage vs 14 ± 6 Tage), sowie zu einer signifikanten Verlängerung der Diätdauer (18 ± 8 Tage vs 9 ± 4 Tage) führt. Eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes durch die OCT ist in der vorliegenden Analyse nicht darstellbar.

Allerdings führte die Gabe von Octreotid bei erwachsenen Patienten mit einem CTX auch nicht zu den aus der Pädiatrie bekannten medikamentenassoziierten Nebenwirkungen. In der OCT(+)Gruppe kam es zu einem Todesfall, bei dem aber kein Zusammenhang zur OCT aufgezeigt werden konnte.

Es handelt sich bei vorliegender Untersuchung um die nach unserem Wissen umfassendste Analyse bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Octreotid bei der Behandlung des primären und sekundären CTX beim Erwachsenen. Vor dem Hintergrund des heterogenen Patientenguts in einem langen Erhebungszeitraum (2000 – 2010), der niedrigen Fallzahl ($n = 25$) und der retrospektiven Datenerhebung hat diese Untersuchung zahlreiche methodische Limitationen die in den folgenden Kapiteln diskutiert werden sollen.

Tab. 15: Literaturübersicht (1/2): Einsatz von Somatostatin (-analoga) zur Therapie des CTX

Autor	Jahr	Institut	Pat. n	Ursache CTX	Dosis	i.v./s.c.	Therapie-Dauer [T]	Ergebnis	Nebenwirkungen	Seite
Collard JM [20]	2000	Brüssel, Belgien	2	Z.n. Mediastinoskopie bei Lymphomen	SST 6mg/die 3mg/die	Kontinuierlich i.v.	4	erfolgreich	keine	rechts
				Z.n. Ösophagusresektion mit Magenhochzug	SST 6mg/die		2			links
Kelly RF [49]	2000	Minnesota, USA	1	Z.n. ACVB-OP mit A.mammaria li, HSM-Implantation	SST 50 µg 3x/die	s.c.	8	erfolgreich	keine	links
Demos NJ [25]	2001	New Jersey, USA	1	Non-Hodgkin-Lymphom	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	17	erfolgreich (aber gleichzeitig Pleurothese mit Doxycyclin)	keine	links
Le Pimpec-Barthes F [55]	2001	Paris, Frankreich	1	Z.n. erweiterter Lobektomie li OL	SST 6mg/die	k.A.	9	erfolgreich	keine	links
Mikroulis D [63]	2002	Alexandroupolis, Griechenland	1	Z.n. Pneumonektomie li	Octreotid 100 µg 2x/die 3x/die	s.c.	2	kein Erfolg	keine	links
				Z.n. Sternotomie, Thymektomie	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	7			
Mafé JJ [56]	2003	Alicante, Spanien	1	Z.n. Sternotomie, Thymektomie	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	13	erfolgreich	keine	beid-seits
Benato C [7]	2005	Verona, Italien	1	Z.n. penetrierendem Thoraxtrauma, VAT re	Octreotid 300 µg/die, später 2400 µg/die	s.c.	Insgesamt 12 Tage	kein Erfolg ⇒ Re-Thoraktomie re, Ligatur D.thoracicus	keine	rechts

Tab. 16: Literaturübersicht (2/2): Einsatz von Somatostatin (-analoga) zur Therapie des CTX

Autor	Jahr	Institut	Pat. n	Ursache CTX	Dosis	i.v./s.c.	Therapie-Dauer [T]	Ergebnis	NW	Seite
Gómez-Caro A [32]	2005	Madrid, Spanien	4	Z.n. Lobektomie li UL	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	4	erfolgreich	keine	links
				7			links			
				6			rechts			
				4			links			
Kilic D [50]	2005	Houston, USA	1	Z.n. ACVB-OP mit A.mammaria li	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	8	erfolgreich	keine	links
Barbetakis N [5]	2006	Thessaloniki, Griechenland	1	Z.n. ACVB-OP mit A.mammaria li	Octreotid 500 µg 3x/die	s.c.	8	erfolgreich	keine	links
Chen-Scarabelli C [18]	2006	Michigan, USA	1	Idiopathisch ⇒ Z.n. Ligatur D.thoracicus	Octreotid Dosis k.A.	s.c.	7	erfolgreich	keine	links
I-Hsuan Shen J [44]	2010	New York, USA	1	Non-Hodgkin-Lymphom	Octreotid 24-50 µg/h	i.v.	3	erfolgreich	Leichtes Fieber, leichte Hyperglykämie, Diarrhoe	beid-seits
					50 µg k.A./die		30			
Togashi Y [91]	2010	Kyoto, Japan	1	Idiopathische fibrosierende Mediastinitis	Octreotid 100 µg 3x/die	s.c.	14 ⇒ 6 Monate zuhause	erfolgreich	keine	beid-seits

4.1 Studienpopulation

Die Repräsentativität einer Studie ist abhängig von der Größe der Studienpopulation. Unkontrollierte Beobachtungsberichte sind anfällig für Interpretationsfehler in Bezug auf den Behandlungseffekt. In der vorliegenden Arbeit stellt die kleine Fallzahl ($n = 25$) grundsätzlich ein Problem dar. Da das Krankheitsbild eines CTX mit einer niedrigen Prävalenz von 0,5 - 2 % [30] äußerst selten ist, sind prospektive und randomisierte Untersuchungen nicht umsetzbar.

Die Klinik Schillerhöhe stellt als überregional wirkende Lungenfachklinik ein Zentrum dar, das prädestiniert ist für die Diagnostik und Therapie auch dieses äußerst seltenen Krankheitsbildes. Diese Tatsache erklärt, dass innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren 35 CTX-Behandlungen erforderlich wurden. Aufgrund von Dokumentationslücken mussten 4 CTX-Fälle ausgeschlossen werden. Weitere 6 Fälle konnten bei unserer Arbeit nicht berücksichtigt werden, da diese Patienten keine unterstützende Diät erhalten hatten.

4.2 Modifizierter APACHE II Score

In der vorliegenden Studie wird ein heterogenes Patientengut mit primärem und sekundärem CTX verglichen. Um beurteilen zu können, ob es bei der Aufteilung der Patienten auf die beiden Untersuchungsgruppen OCT(-) und OCT(+) zu einer Imbalance bzgl. Erkrankungsschwere und Risikoprofil gekommen ist, wurde ein umfassendes, klinisch etabliertes Bewertungssystem eingesetzt.

Der APACHE II Score ist ein Verfahren, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einer Intensivstation vorherzusagen. In modifizierter Form dient der Score in dieser Studie als Werkzeug, um die Studiengruppen hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen bzw. der Erkrankungsschwere vergleichbarer zu machen.

Der modifizierte APACHE II Score, welcher stets am Tag der Diagnosestellung eines CTX berechnet wurde, war in der OCT(-)Gruppe 7 ± 4 und in der OCT(+)Gruppe 8 ± 5 .

4.3 Liegedauer der Thoraxdrainagen und TD-Verluste

In der Literatur gibt es hauptsächlich Publikationen über erfolgreiche Therapien eines CTX mit Octreotid. Dies ist in unserer mit 11 Behandlungsfällen nach unserem Wissen weltweit größten Studie nicht der Fall. Betrachtet man die Liegedauer der TD, sowie die Flüssigkeitsverluste über die TD, so ergibt sich kein Vorteil durch die OCT. Die TD lagen ohne Octreotid-Gabe 14 ± 8 Tage, mit Octreotid-Gabe 18 ± 10 Tage. Die Entfernung der TD erfolgte gemäß dem abteilungsinternen Drainageprotokoll. In unserer Untersuchung waren die durchschnittlichen TD-Verluste in der OCT(+)Gruppe mit 10258 ± 11034 ml fast doppelt so hoch wie in der OCT(-)Gruppe mit 5089 ± 4744 ml. Die größte Differenz war beim sekundären Chylothorax zu beobachten. Hier betrug die durchschnittliche TD-Menge ohne OCT 3244 ± 1925 ml, mit OCT fast 10 Liter mehr, nämlich 13120 ± 12883 ml. Zu letzterer Gruppe gehörend hatte allerdings ein Patient exzessive TD-Verluste von insgesamt 40350 ml, was auch die große Standardabweichung erklärt. Ein probatorischer Ausschluss dieses Patienten aus der statistischen Berechnung ergab keine Änderung der grundlegenden Ergebnisse.

Entsprechend war beim sekundären CTX auch die TD-Liegedauer mit OCT mit 19 ± 12 Tagen mehr als doppelt so lang wie ohne OCT mit 9 ± 3 Tagen.

4.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes gibt indirekt Hinweise auf den Erfolg einer Therapie. Auch hier zeigte sich durch die Verordnung einer OCT kein Vorteil. Die mittlere Aufenthaltsdauer ohne OCT betrug 18 ± 10 Tage, mit OCT wurden die Patienten 21 ± 10 Tage stationär behandelt. Betrachtet man nur den sekundären CTX, so wurden die OCT(+)Patienten im Durchschnitt sogar eine Woche später entlassen. Der Krankenhausaufenthalt beim sekundären CTX ohne OCT war 14 ± 6 Tage, mit OCT 22 ± 11 Tage. Diese Tatsache lässt sich erklären durch die größeren TD-Verluste und dadurch bedingt längeren TD-Verweildauern in dieser Gruppe.

4.5 Diätdauer

Obwohl die OCT(-) bzw. OCT(+)Patienten annähernd gleich lange stationär behandelt wurden, war die Diätdauer bei den OCT(-)Patienten mit 11 ± 6 Tagen tendenziell etwas kürzer als bei den OCT(+)Patienten mit 16 ± 9 Tagen, auch wenn kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. Dies liegt möglicherweise in der Tatsache begründet, dass die TD-Verluste in der OCT(-) Gruppe niedriger waren und so schneller wieder eine Normalkost angestrebt wurde. Die kürzeste Diät erhielten OCT(-)Patienten mit sekundärem CTX, nämlich 9 ± 4 Tage. Dies korreliert auch mit den niedrigsten Flüssigkeitsverlusten über die TD. Betrachtet man nur die Patienten mit sekundärem CTX, so war die Diätdauer in der OCT(+)Gruppe signifikant verlängert ($p = 0,04$).

Bei der Verlaufsanalyse fiel auf, dass die parenterale Substitution von Flüssigkeit, Kalorien und Vitaminen teilweise trotz sehr hoher TD-Verluste oft inadäquat war. Dies mag z.T. durch mangelnde Dokumentation so imponieren, da z.B. die orale Flüssigkeitsaufnahme nicht vermerkt wurde und kann hier abschließend nicht bewertet werden.

4.6 Nebenwirkungen durch Octreotid-Therapie

Die für die zugelassenen Krankheitsbilder beschriebenen Nebenwirkungen waren durch den *Off-Label-Use* von Octreotid bei Erwachsenen mit einem CTX selten und nur von geringer Ausprägung. Im Gegensatz dazu sind bei Kindern schwere NW beschrieben: Vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Zirkulationsstörungen ist Vorsicht geboten [75]. Potenziell schwerwiegende NW wie Strangulationsileus nach Behandlung mit SST [59], Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis nach OCT [64], erhöhte Transaminasen und Erkältungssymptome unter SST [71], vorübergehende Blutzuckerschwankungen sowie Erbrechen und Meteorismus [94] wurden beschrieben.

In unserer Studie traten bei den behandelten Erwachsenen nur leichte Nebenwirkungen auf, die keinen Einfluss auf die Dauer des Krankenhaus-

aufenthaltes hatten. Dies waren vereinzelt Brennen nach der s.c. Injektion, Übelkeit, Schwindel und Schwächegefühl, leichte Diarrhoe und Obstipation, sowie Meteorismus.

Die Auswirkungen auf den Blutzucker konnten leider nicht ausgewertet werden, da nicht bei allen Patienten regelmäßige BZ-Messungen durchgeführt worden waren. Die einzelnen Kontrollen zeigten aber keine Entgleisungen.

Die vermerkten Allgemeinsymptome ließen sich nicht eindeutig der Octreotidgabe zuordnen.

Probleme des Stuhlgangs oder Schwindel können auch in Zusammenhang gebracht werden mit der bei allen Patienten durchgeführten analgetischen Therapie mit Opiaten, meist Piritramid i.v. bzw. Morphin oder Oxycodon po. Nach Therapie der Obstipation durch Laxantiengabe trat vereinzelt überschießend eine Diarrhoe auf, was wiederum die gastrointestinale Problematik erklärt.

Im Vergleich der OCT(-) bzw. OCT(+)-Gruppen waren keine eindeutigen Auswirkungen auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz, sowie Temperaturveränderungen erkennbar. Am 18. Tag nach Diagnosestellung war der systolische Blutdruck in der OCT(+) Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,03$), allerdings waren an diesem Tag nur bei 4 Patienten in der OCT(-)Gruppe und bei 6 Patienten in der OCT(+)-Gruppe Messwerte vorhanden. In der OCT(+)-Gruppe war nur tendenziell eine leichte Erhöhung der Herzfrequenz am Tag 2 und 3, am Tag 10 bis 12, sowie am Tag 18 und 21 zu beobachten. Würde man dies als klinisches Zeichen eines beginnenden Volumenmangels werten, da in dieser Gruppe auch die TD-Verluste am größten waren, wäre an diesen Tagen auch eine Hypotonie zu erwarten gewesen. Dies war aber nicht der Fall. Lediglich am Tag 11 war der systolische Blutdruck in der OCT(+)-Gruppe tendenziell erniedrigt.

Es waren keine signifikanten Unterschiede der Körpertemperatur in beiden Gruppen zu verzeichnen.

Vereinzelte Angaben von Dyspnoe könnten als Ursache auch eine mangelnde Analgesie bzw. pulmonale Begleiterkrankungen haben.

Vereinzelt beschriebene „Angstgefühle“ können begründet liegen in der schwierigen Gesamtsituation der Patienten mit ungewisser Behandlungsdauer bei CTX und müssen keine NW der Octreotidgabe sein.

Bei einem Chylothorax ist auch der Verlauf des Albumins bzw. Gesamteiweißes und die Elektrolyte von Interesse. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypalbuminämie war in durchgeführten Blutkontrollen nachweisbar, die teilweise auch substitutionswürdig war.

Eine Hyponatriämie, wie sie bei CTX beschrieben ist, war bei unseren Patienten nicht aufgetreten.

4.7 Wirtschaftlicher Faktor

Die Tagestherapiekosten bei dreimaliger s.c.-Gabe von 100 µg Sandostatin® belaufen sich auf 52,46 €. Zusätzliche Kosten entstehen durch Verbrauchsmaterialien, die für die Applikation notwendig sind, wie Desinfektionsmittel, Tupfer, Spritzen, Kanülen. Berücksichtigt man ausschließlich den Medikamentenpreis, so belaufen sich die Kosten bei einer mittleren Therapiedauer von 14 Tagen auf 734,44 € pro Fall. Addiert man die Kosten aller 11 in diese Studie eingeschlossenen Behandlungen, so ergeben sich insgesamt 153 Behandlungstage und damit eine Summe von 8026,38 €.

Diesen Kosten steht kein objektivierbarer Vorteil für den Patienten gegenüber. Zudem legen unsere Daten nahe, dass durch ein Weglassen der Octreotid-Medikation sich die Drainagedauer und damit der Krankenhausaufenthalt mitunter verkürzt hätten, was sich noch einmal negativ in der Kosten-Nutzen Bewertung von Octreotid in der Therapie des CTX beim Erwachsenen auswirkt.

5 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild des Chylothorax ist selten und hat vielfältige Ursachen. Einen allgemeingültigen Behandlungspfad gibt es nicht. Die primäre oder zumindest unterstützende konservative Therapie mit diätetischen Maßnahmen wie Nahrungskarenz mit parenteraler Ernährung bzw. MCT-Diät zählt zur Basistherapie. Die operativen Techniken zielen ab auf eine Pleurodese mittels Pleurektomie oder Talkuminsufflation bzw. einen direkten Verschluss der Leckage des Chylusaustrittes.

Der Behandlungserfolg des Chylothorax mit Somatostatin-Analoga wie Octreotid bei Kindern, motivierte in der klinischen Praxis zum *Off-Label-Use* von Octreotid auch bei Erwachsenen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Chylothorax gibt es jedoch nur wenige dokumentierte Einzelfallberichte über die meist positiven Ergebnisse der OCT und mögliche Nebenwirkungen.

In unserer retrospektiven Kohorten-Studie wurden die Behandlungsergebnisse aller Patienten verglichen, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der thoraxchirurgischen Abteilung der Klinik Schillerhöhe wegen eines Chylothorax behandelt wurden.

Ziel der Auswertung war eine Überprüfung der Wirksamkeit von Octreotid bei der Therapie von Erwachsenen mit einem primären oder sekundären Chylothorax. Des Weiteren sollten mögliche Nebenwirkungen anhand des bekannten Nebenwirkungsprofils aus der Pädiatrie bzw. aus den zugelassenen Anwendungen identifiziert werden.

Aus insgesamt 35 Behandlungsfällen wurden 25 in die Studie eingeschlossen, davon erfolgte in 14 Fällen eine Behandlung ohne Octreotid OCT(-), in 11 Fällen wurde der Chylothorax mit Octreotid OCT(+) behandelt.

In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufes durch die unterstützende Therapie mit Octreotid festgestellt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine medikamentöse Therapie des sekundären Chylothorax mit Octreotid tendenziell zu einer Zunahme der Thoraxdrainagenverluste und konsekutiv zu einer Verlängerung der Thorax-

drainagentherapie, sowie zu einer signifikanten Verlängerung der Diättdauer führt. Die Krankenhausverweildauer als indirekter Hinweis auf den Erfolg einer Therapie, war in der OCT(+)-Gruppe beim sekundären Chylothorax tendenziell verlängert.

Die Gabe von Octreotid bei erwachsenen Patienten mit Chylothorax führte nicht zu den aus der Pädiatrie bekannten medikamentenassoziierten Nebenwirkungen.

Ein Patient verstarb unter OCT im fulminanten Multiorganversagen, ein Zusammenhang zur OCT konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Es handelt sich bei vorliegender Untersuchung um die nach unserem Wissen derzeit umfassendste Analyse bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Octreotid bei der Behandlung des primären und sekundären Chylothorax bei Erwachsenen.

Die Indikation zur Therapie des Chylothorax mit Octreotid bei Erwachsenen sollte kritisch gestellt werden, da aufgrund der Ergebnisse dieser Studie kein Nutzen nachweisbar ist.

6 Literaturverzeichnis

- 1 **Agrawal V, Sahn SA (2008):** Lipid pleural effusions. American journal of the Medical Sciences; 335(1):16-20
- 2 **Allen EM, van Heeckeren DW, Spector ML et al. (1991):** Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. J Pediatr Surg; 26:1169-74
- 3 **Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M et al. (2000):** Congenital chylothorax. Am J Perinatol; 17:121-126
- 4 **Bac DJ, Van Hagen PM, Postema PT et al. (1995):** Octreotide for protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia. Lancet; 345:1639
- 5 **Barbetakis N, Xenikakis T, Efstathiou A et al. (2006):** Successful octreotide treatment of chylothorax following coronary artery bypass grafting procedure. A case report and review of the literature. Hellenic J Cardiol ; 47:118-122
- 6 **Beghetti M, La Scala G, Belli D et al. (2000):** Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr; 136:653-8
- 7 **Benato C, Magnaelli G, Terzi A et al. (2006):** Very unusual case of post-traumatic chylothorax. Ann Thorac Surg; 81:1488-1491
- 8 **Bessone LN, Ferguson TB, Burford TH (1971):** Chylothorax: a collective review. Ann Thorac Surg; 12:527-550
- 9 **Bölükbas S, Kudelin N, Dönges T et al. (2010):** Therapiemanagement des Chylothorax. Chirurg; 81:255-265
- 10 **Boffa DJ, Sands MJ, Rice TW et al. (2008):** A critical evaluation of a percutaneous diagnostic and treatment strategy for chylothorax after thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg ; 33:435-439
- 11 **Brown KL, Ridout DA, Goldman AP et al. (2003):** Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. Crit Care Med; 31:28-33
- 12 **Buchan KG, Hosseinpour A-R, Ritchie AJ et al. (2001):** Thoracoscopic thoracic duct ligation for traumatic chylothorax. Ann Thorac Surg; 72:1366-7
- 13 **Buettiker V, Hug MJ, Burger R et al. (2001):** Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. Intensive Care Med; 27:1083-6
- 14 **Buttiker V, Fanconi S, Burger R et al. (1999):** Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. Chest; 116:682-7
- 15 **Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V et al. (2006):** The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. Eur J Cardiothorac Surg; 30:49-53

- 16 **Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. (1996):** Postoperative chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 112:1361-6
- 17 **Cha E, Sirijintakam P (1976):** Anatomic variation of the thoracic duct and visualization of mediastinal lymph nodes. *Radiology*; 119:45-8
- 18 **Chen-Scarabelli C, Amà R, Abboud J et al. (2006):** Use of octreotide, a long-acting sandostatin analogue, in the treatment of chylothorax of idiopathic etiology. *Minerva Chir*; 61(2):155-158
- 19 **Cohen ML, Wiley KS, Yaden E et al. (1979):** In vitro actions of somatostatin, D-Val, DTrp-somatostatin and glucagon in rabbit jejunum and guinea-pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther*; 211:423-429
- 20 **Collard JM, Laterre PF, Boemer F et al. (2000):** Conservative treatment of postsurgical lymphatic leaks with somatostatin-14. *Chest*; 117:902-905
- 21 **Cope C (1996):** Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chili: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol*; 9:727-34
- 22 **Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ (1975):** Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol*; 79:348-382
- 23 **Crosthwaite GL, Joypaul BV, Cuschieri A (1995):** Thoracoscopic management of the thoracic duct injury. *J R Coll Surg Edinb*; 40:303-4
- 24 **Dajee H, Woodhouse R (1994):** Lymphangiomas of the mediastinum with chylothorax and chylopericardium: role of radiation treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* ; 108:594-5
- 25 **Demos NJ, Kozel J, Scerbo JE et al. (2001):** Somatostatin in the treatment of chylothorax. *Chest*; 119:964-966
- 26 **Dougenis D, Walker WS, Cameron EW et al. (1992):** Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. *Surg Gynecol Obstet*; 174:504
- 27 **Eriksson B, Oberg K (1999):** Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol*; 10(2):31-8
- 28 **Evans J, Clark MF, Mincher L et al. (2003):** Chylous effusions complicating lymphoma: a serious event with octreotide as a treatment option. *Hematol Oncol*; 21(2):77-81
- 29 **Fachinformation Sandostatin® Novartis Pharma (September 2009):** MS-Nr. 09/9.7
- 30 **Fahimi H, Casselman FP, Mariani MA et al. (2001):** Current management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* ; 71:448-51

- 31 **Frick H, Leonhardt H, Starck D (1980):** Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie. Band 1: Extremitäten – Rumpfwand, Georg Thieme Verlag, S. 75
- 32 **Gómez-Caro AA, Moradiellos Diez FJ, Marrón CF et al. (2005):** Conservative management of postsurgical chylothorax with octreotide. Asian Cardiovasc Thorac Ann; 13:222-224
- 33 **Goorwitch J (1955):** Traumatic chylothorax and thoracic duct ligation. J Thorac Surg; 29:467-72
- 34 **Graham D, McGahren E, Tribble C et al. (1994):** Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. Ann Thorac Surg; 57:1507-12
- 35 **Hamdan MA, Gaeta ML (2004):** Octreotide and low-fat breast milk in postoperative chylothorax. Ann Thorac Surg ; 77:2215-7
- 36 **Heaton R, Arnold I, Howard N et al. (1987):** Successful treatment of chylothorax and superior vena cava obstruction by radiotherapy. Thorax; 42:153-4
- 37 http://crosscanadarounds.ca/html/feb_07/page8.html
Cross-Canada Pediatric Respiratory Residency Rounds: Chylothorax in Children. (Stand 05.11.2011)
- 38 <http://de.wikipedia.org/wiki/APACHE>
(Stand 05.11.2011)
- 39 <http://de.wikipedia.org/wiki/Octreotid>
(Stand 21.09.2011)
- 40 <http://de.wikipedia.org/wiki/Somatostatin>
(Stand 21.09.2011)
- 41 http://www.daviddarling.info/images/human_lymphatic_system.jpg
The Encyclopedia of Science. In: The Worlds of David Darling.
(Stand 05.11.2011)
- 42 <http://www.herzkinderinfo.de/Mediawiki/index.php/MCT>
(Stand 28.04.2010)
- 43 <http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf>
APACHE II Score Erhebungsbogen. In: Wikipedia APACHE
(Stand 05.11.2011)
- 44 **I-Hsuan Shen J, Puthillath A, Steinbrenner L et al. (2010):** Successful treatment of bilateral refractory chylous effusion of Non-Hodgkin-Lymphoma patient with octreotide. American J of clinical medicine; 7(2):54-6
- 45 **Johnson D, Klazynski P, Gordon W et al. (1986):** Mediastinal lymphangioma and chylothorax: the role of radiotherapy. Ann Thorac Surg; 41:325-8

- 46 **Joseph I. et al. (1996):** Diagnosis and management of chylothorax. Chest Surgery Clinic of North America; 6:139
- 47 **Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (1984):** Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe, Georg Thieme Verlag, S.44 u. 80
- 48 **Kahn CR, Shechter Y (1990):** Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. The pharmacological basis of therapeutics, Pergamon Press; 1489-90
- 49 **Kelly RF, Shumway SJ (2000):** Conservative management of postoperative chylothorax using somatostatin. Ann Thorac Surg; 69:1944-5
- 50 **Kilic D, Sahin E, Gulcan O et al. (2005):** Octreotide for treating chylothorax after cardiac surgery. Tex Heart Inst J; 32:437-9
- 51 **Knaus WA, Zimmermann JE, Wagner DP et al. (1981):** APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med; 9(8):591-7
- 52 **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. (1985):** APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med; 13(10):818-29
- 53 **Kumar S, Kumar A, Pawar DK (2004):** Thoracoscopic management of thoracic duct injury: Is there a place for conservatism? J Postgrad Med; 50:57-9
- 54 **Lamberts S. van der Lely AJ, de Herder WW et al. (1996):** Octreotide New Engl J Med; 334:246-254
- 55 **Le Pimpec-Barthes F, D`Attellis N, Dujon A et al. (2002):** Chylothorax complicating pulmonary resection. Ann Thorac Surg; 73:1714-1719
- 56 **Mafé JJ, Caravajal JM, Baschwitz B et al. (2003):** Bilateral chylothorax after thymectomy via median sternotomy and resolution through conservative treatment. Eur J Cardio-Thorac Surg ; 24:466-468
- 57 **Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L et al. (2001):** Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. Crit Care; 5(1):31-6
- 58 **Markham KM, Glover JL, Welsh RJ et al. (2000):** Octreotide in the treatment of thoracic duct injuries. Am Surg; 66:1165-7
- 59 **MatsuoT, Matsumoto M, Sugita T (2003):** Treatment of persistent chylothorax with somatostatin. Ann Thorac Surg; 76:340-341
- 60 **Merigliano S, Molena D, Ruol A et al. (2000):** Chylothorax complicating esophagectomy for cancer: a plea for early thoracic duct ligation. JThorac Cardiovasc Surg; 119:453-457
- 61 **Merrigan BA, Winter DC, O`Sullivan GC (1997):** Chylothorax. Br J Surg; 84:15-20

- 62 **Mertsching H, Walles T, Bakker G et al. (2004):** Expression of epidermal growth-factor receptor in lymphangiomas: a new therapeutic target? *Lancet Oncol*; 5(6):353
- 63 **Mikroulis D, Didilis V, Bitzikas G et al. (2002):** Octreotide in the treatment of chylothorax. *Chest*; 121:2079-2081
- 64 **Mohseni-Bod H, Macrae D, Slavik Z (2004):** Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatr Crit Care Med*; 5:356-7
- 65 **Nair SK, Petko M, Hayward MPS (2007):** Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*; 32:362-369
- 66 **Nakabayashi H, Sagara H, Usukura N et al. (1981):** Effect of somatostatin on the flow rate and triglyceride levels of thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs. *Diabetes*; 30:440-445
- 67 **Nguyen DM, Shum-Tim D, Dobell AR et al. (1995):** The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. *J Card Surg*; 10(41):302-8
- 68 **Orringer MB, Marshall B, Lannetoni MD (1999):** Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg*; 230:392-400
- 69 **Paes M, Powell H (1994):** Chylothorax: An update. *Br J Hosp Med*; 51:482-90
- 70 **Patterson GA, Todd TR, Delarue NC et al. (1981):** Supradiaphragmatic ligation of the thoracic duct in intractable chylous fistula. *Ann Thorac Surg*; 32:44
- 71 **Pettitt TW, Caspi J, Borne A et al. (2002):** Treatment of persistent chylothorax after Norwood procedure with somatostatin. *Ann Thorac Surg* 2; 73:977-979
- 72 **Pratap U, Slyvik Z, Ofoe VD et al. (2001):** Octreotide to treat preoperative chylothorax after cardiac operations in children. *Ann Thorax Surg*; 72(5):1740-2
- 73 **Renterghem DV, Pauwels R (1995):** Chylothorax and pleural effusion as late complications of thoracic irradiation. *Chest* ; 108:886-7
- 74 **Rimensberger PC, Muller-Schenker B, Kalangos A et al. (1998):** Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. *Ann Thorac Surg*; 66:253-254
- 75 **Röhr CC, Blank JD, Proquitté H et al. (2008):** Behandlungsoptionen bei kindlichem Chylothorax. *LymphForsch*; 12(1):22-28
- 76 **Romero S, Martin C, Hernandez L et al. (1998):** Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest*; 114:154-9

- 77 **Rote Liste** © 2011, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Rote Liste GmbH, S.1115-1117
- 78 **Sachs PB, Zelch MG, Rice TW et al. (1991):** Diagnosis and localization of laceration of the thoracic duct: usefulness of lymphangiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*; 157:703-705
- 79 **Schirren J, Richter W, Schneider P et al. (1996):** Principles and results of systematic lymph node dissection in surgically treated bronchial carcinoma. *Chirurg*; 67(9):869-876
- 80 **Schmidt RF, Thews G (1985):** Physiologie des Menschen. Springer Verlag, S. 460-461
- 81 **Sersar S (2008):** Chylothorax revisited. *Eur J Cardiothorac Surg*; 33:1159
- 82 **Sieczka EM, Harvey JC (1996):** Early thoracic duct ligation for postoperative chylothorax. *J Surg Oncol*; 61:56-60
- 83 **Silbernagl S, Despopoulos A (1979):** Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag, S. 204
- 84 **Silen M, Weber T. (1995):** Management of thoracic duct injury associated with fracture-dislocation of the spine following blunt trauma. *J Trauma Injury Infect Crit Care*; 39:1185-7
- 85 **Sobotta J, Hammersen F (1985):** Histologie. Farbatlas der Mikroskopischen Anatomie. Urban & Schwarzenberg Verlag, S.129
- 86 **Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE et al. (1989):** Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem*; 264:949-952
- 87 **Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL et al. (1980):** The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*; 55(11):700-4
- 88 **Steger V, Mika U, Toomes H et al. (2007):** Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg*; 83(6):1940-5
- 89 **Sukumar M, Schipper P, Komanapalli C et al. (2006):** Thoracoscopic ligation of the thoracic duct. In: CTSNet
www.ctsnet.org/sections/clinicalresources/thoracic/expert_tech-30.html
 (Stand 05.11.2011)
- 90 **Tie M, Poland G, Rosenow EI (1994):** Chylothorax in Gorham`s syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest*; 105:208-13
- 91 **Togashi Y, Kim YH, Miyahera R et al. (2010):** Octreotide, a somatostatin analogue, in the treatment of chylothorax associated with idiopathic fibrosing mediastinitis. *Tohoku J Exp. Med*; 222:51-53

- 92** **Valentine VG, Raffin TA (1992):** The management of chylothorax. Chest; 102:586-91
- 93** **Vallieres E, Shamji FM, Todd TR et al. (1993):** Postpneumonectomy chylothorax. Ann Thorac Surg; 55:1006-8
- 94** **Young S, Dalgleish S, Eccleston A et al. (2004):** Severe congenital chylothorax treated with octreotide. J Perinatol ; 24:200-202
- 95** **Zoetmulder F. (1994):** Thoracoscopic ligation of a thoracic duct leakage. Chest; 106(4):12333-4

7 Anhang

7.1 Einzelfallbericht:

Ein einziger Patient mit einem sekundären CTX verstarb während des stationären Aufenthaltes durch ein Multiorganversagen mit respiratorischer Globalinsuffizienz. Da der fulminante Verlauf unerwartet war, die eindeutige Todesursache letztlich ungeklärt bleibt und der Patient unter anderem auch eine OCT erhielt, werden die Anamnese und der Krankheitsverlauf hier ausführlicher erläutert.

Der 68 jährige Patient wurde am 28.04.2010 stationär aufgenommen, nachdem in einem auswärtigen Krankenhaus eine CT-gesteuerte Stanzbiopsie eines Tumors im hinteren Mediastinum erfolgt war. Histologisch ergab sich hierbei der V.a. einen entzündlichen Pseudotumor.

Als Nebendiagnosen waren bekannt eine arterielle Hypertonie, eine atypische Hiatushernie durch intraabdominelles Fett, eine distal symmetrische Polyneuropathie unklarer Genese, ein hyperreagibles Bronchialsystem und Z.n. Excision eines superficiell spreitenden Melanoms, Clark-Level-I des rechten Oberarms ED 04/04.

Am 29.04.2010 erfolgte eine Thorakotomie rechts mit Tumordebulking im vorderen Mediastinum, eine Teilresektion des rechten Lungenunterlappens, sowie die Einlage einer Thoraxdrainage. Postoperativ wurde der Patient planmäßig auf die Intensivstation übernommen.

Am 01.05.2010 entwickelte sich ein CTX rechts, der durch fettfreie Diät, parenterale Ernährung und Octreotid-Gabe 100 µg s.c. 3 x tgl. therapiert wurde. Am 02.05.2010 konnte der Patient auf Normalstation verlegt werden unter Fortführung der begonnenen CTX-Therapie.

Am 08.05.2010 wurde bei persistierendem CTX eine Re-Thorakotomie rechts durchgeführt. Da der D. thoracicus sich auch nach Provokationstest mit Sahne über die Magensonde nicht darstellen ließ, wurde das paraösophageale Bindegewebe auf Höhe des Zwerchfelldurchtritts übernäht im Sinne einer Sperroperation. Außerdem wurden 2 Thoraxdrainagen eingelegt. Nach der

postoperativen Überwachung auf der Intensivstation wurde der Patient am nächsten Tag wieder auf Normalstation verlegt.

Im Verlauf klagte der Patient wiederholt über allgemeine Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, sowie Schwindel. Da der Patient unter anderem eine analgetische Therapie mit Piritramid i.v. bzw. Oxycodon p.o. erhielt, konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang mit der Gabe von Octreotid hergestellt werden. Die Symptome wurden mit antiemetischer Therapie gemindert.

Am 17.05.2010 folgte die planmäßige Thorakotomie links mit Rest-Tumordebulking, Ösophagusteilresektion bei Tumorerinfiltration, Teilresektion der Adventitia aortae, Lymphadenektomie, sowie Einlage von 2 Thoraxdrainagen. Ein Chylusleck war nicht darstellbar. Histologisch ergab sich ein überwiegend hochdifferenziertes, teilweise myxoid degeneriertes Liposarkom mit einem bis 3 cm durchmessenden Areal eines pleomorphen Liposarkoms G3. Bereits am 18.05.2010 wurde der Patient in stabilem Zustand auf die Normalstation verlegt. Der primäre postoperative Aufenthalt gestaltete sich problemlos.

Am 23.05.2010 wurde der Patient erneut auf die Intensivstation übernommen, da er morgens in der Toilette kollabiert war. Seit 2 Tagen hatte der Patient zunehmend hypotone Blutdruckwerte, morgens nur 60 mmHg systolisch. Bei niedrigem ZVD von + 2 cm H₂O, konzentriertem Urin und exsikkiertem Hautturgor war die Hypotonie wohl primär in einem Volumenmangel begründet. Seit der Operation hatte der Patient unverändert hohe chylöse Thoraxdrainagen-Verluste beidseits, ca. 1800 ml täglich. Die laborchemischen Infektparameter waren nur mäßig erhöht, CRP 11,2 mg/dl (Norm < 0,5), Leukozyten 10,1 GIGA/l (Norm 3,7–10,0), Procalcitonin mit 0,1 ng/ml (Norm < 0,5) sogar im Normbereich. Wegen klinischem Verdacht auf einen Harnwegsinfekt wurde bereits auf Normalstation eine Antibiose mit Ciprofloxacin begonnen. Im Pleuraerguss vom 14.05.2010 waren vereinzelt MRSE nachweisbar, sodass die Antibiose antibiogrammgerecht um Vancomycin ergänzt wurde.

Nachmittags klagte der Patient über zunehmende Atemnot, der paO₂ war 60 mmHg bei Gabe von 12l O₂ über Venturi-Maske. Da der Patient die Maske nicht tolerierte, traten wiederholt Einbrüche der SaO₂ bis 80% auf. Bei einer progredienten respiratorischen Verschlechterung wurde der Patient intubiert

und beatmet. Trotz einem FiO_2 von 1,0 und hohen Beatmungsdrucken kam es nur zu einer sehr zögerlichen Besserung der BGA. Röntgenologisch waren beide Lungen entfaltet, es zeigten sich betonte Hili beidseits mit V.a. beginnende Infiltrate, sowie ein Zwerchfellhochstand rechts. Bronchoskopisch zeigte sich ein weitgehend unauffälliger Befund.

Im transthorakalen Herzecho war eine gute linksventrikuläre Pumpfunktion nachweisbar, keine regionalen Wandbewegungsstörungen, kein relevantes Vitium, keine Rechtsherzbelastungszeichen, kein Hinweis für eine Lungenembolie, kein Perikarderguss. Bei der dopplersonographischen Untersuchung der Beinvenen ergab sich kein Hinweis auf eine Thrombose im Oberschenkel- bzw. Kniebereich, die Unterschenkel waren nicht beurteilbar. Da die D-Dimere mit 2,3 mg/l (Norm < 0,5) leicht erhöht waren, wurde die Antikoagulation trotzdem auf zweimalige Gabe erhöht.

In Zusammenschau aller Befunde blieb die fortbestehende respiratorische Insuffizienz unter Beatmung unklar. Bei V.a. Pneumonie wurde zur unterstützenden kinetischen Therapie ein Rotorest-Bett bestellt. Am nächsten Tag zeigte sich röntgenologisch eine ausgedehnte Zunahme der schmetterlingsförmigen Ödemkomponenten um beide Hili, differential-diagnostisch waren ausgedehnte pneumonische Infiltrationen aufgrund des zeitlichen Verlaufs weniger wahrscheinlich. Laut Picco-Messung sollte Volumen entzogen werden, der ZVD war aber niedrig, die V. cava sonographisch dünn. Es wurde also die Arbeitshypothese eines interstitiellen Lungenödems bei Hypalbuminämie aufgrund eines progredienten Chylothorax postuliert. Die Nierenfunktion war mit Hilfe intermittierender Gabe von Furosemid i.v. ausreichend. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Kreislauffunktion benötigte der Patient zunehmende Katecholamindosen. Weder die laborchemischen Untersuchungen noch die Picco-Messungen ließen eindeutige Zeichen einer Sepsis erkennen.

Am 24.05.2010 verstarb der Patient leider im Multiorganversagen und respiratorischer Globalinsuffizienz um 22:15 Uhr. Eine Obduktion wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Der modifizierte APACHE II Score ergab am Tag der Diagnosestellung des Chylothorax rechts und links jeweils einen Wert von 10. Die Dauer der MCT-

Diät und OCT betrug insgesamt 24 Tage und wurde bis zum Tode fortgeführt. Die chylösen Verluste über die Thoraxdrainagen waren erheblich. Sie betragen links insgesamt 4400 ml und rechts 40350 ml.

7.2 Formular für modifizierten APACHE II Score

Abb. 25: Modifizierter APACHE II Score

Modifizierter APACHE II Score Erhebungsbogen

NEGATIVSTE WERTE	ABWEICHUNGEN NACH OBEN					ABWEICHUNGEN NACH UNTEN						
	+4	+3	+2	+1	+0	+1	+0	+1	+2	+3	+4	Punkte
ERHOEBNE VARIABLEN												
Temperatur – rektal (°C)	≥ 41°C	39-40,9°C		38,5-38,9°C	36-38,4°C	34-35,9°C		32-33,9°C	30-31,9°C	≤ 29,9°C		
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109			50-69		≤ 49		
Herzfrequenz HF /min	≥ 180	140-179	110-139		70-109			55-69	40-54	≤ 39		
Atemfrequenz AF /min <i>beatmet und nicht beatmet</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
Oxygenierung Vorderer PO2(a) ist dann wird die Arterio-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO2 berücksichtigt. Bei einem PO2(a) > 100 wird die arterielle Sauerstoffsättigung (paO2) berücksichtigt.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49			7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15		
Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149			120-129	111-119	≤ 110		
Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4			3-3,4		≤ 2,5		
Kreatinin mg/100ml <i>oder Kreatininserumkonzentration in μmol/l</i>	≥ 3,5	2-3,4		1,5-1,9	0,6-1,4			< 0,6				
Hämatokrit %	≥ 60			50-59,9	30-45,9			20-29,9		≤ 20		
Leukozyten (x1000)	≥ 40			20-39,9	3-14,9			1-2,9		< 1		
Glasgow-Coma-Skala (GCS)												0
Punkte gesamt:												
Age Points: ≤ 44 Jahre = 0 Punkte 45-54 = 2 Punkte 55-64 = 3 Punkte 65-74 = 5 Punkte ≥ 75 = 6 Punkte												
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalem Hochdruck Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma New York Health Association (NYHA) Class IV Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen) Bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung chronische Dialyse Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)												
Nicht-operierter Patient											bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP											bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP											bei einem JA 2 Punkte	sonst 0 Punkte
Modifizierter APACHE II Score:											+	
											+	
											=	

8 Danksagung

Danken möchte ich...

... meinem Doktorvater **Prof. Dr. med. Thorsten Walles**, für die hervorragende Betreuung und den wertvollen Rat bei der Entstehung dieser Dissertation.

... Herrn Chefarzt **Prof. Dr. med. Godehard Friedel**, für die Überlassung des Themas und der Daten zu dieser Studie.

... meinem **Partner**, für die unermüdliche Hilfe bei computertechnischen Fragen, die zeitliche Entlastung, sein Vertrauen und die moralische Unterstützung.

... meinem **Bruder**, für die Durchsicht der Arbeit, die zahlreichen Anregungen und die fachliche Beratung bei der statistischen Auswertung.

... meinen Arbeitskolleginnen **Dr. Geesche Somuncuoglu** und **Dr. Sibylle Maier** für die fachliche Beratung und aufheiternde Unterstützung.

... meinen **Eltern** die mich immer in allen Vorhaben unterstützen.

9 Veröffentlichungen

Mitarbeit an Publikationen

Konservative Behandlung des Chylothorax mit Somatostatin

Walles T, Berg B, Friedel G.

Vorgelegt: 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie,
20.04.-23.04.2010, Berlin

Octreotid in der Therapie des Chylothorax

Walles T, Berg B, Friedel G.

Vorgelegt: Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und
Schweizer Gesellschaft für Thoraxchirurgie 07.10.- 09.10.2010, Wien,
Österreich