

S. Kolschmann¹
 A. Ballin¹
 U.-R. Juergens²
 G. Rohde³
 C. Gessner⁴
 S. Hammerschmidt⁴
 H. Wirtz⁴
 A Gillissen¹

Effektivität und zugrunde liegende Mechanismen der Talkumpleurodese bei malignem Pleuraerguss

Talc Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions

Zusammenfassung

Pleuraergüsse werden zu ca. 20% durch ein fortgeschrittenes Tumorerleiden verursacht. Klinisch manifestiert sich die pleurale Flüssigkeitsakkumulation insbesondere mit Dyspnoe, aber auch Reizhusten und Thoraxschmerzen. Die Behandlung des Pleuraergusses beginnt bei akuter Symptomatik durch die entlastende Pleurapunktion und wird durch die Behandlung der Grundkrankheit (z. B. Chemotherapie bei Malignomgenese) fortgesetzt. Bei rasch rezidivierenden und klinisch symptomatischen Pleuraergüssen ist eine permanente Pleurasymphyse durch Anlage einer pharmakologischen Pleurodese empfohlen. Das beste Wirkungs- und Nebenwirkungsverhältnis wurde mit der thorakoskopischen Talkumapplikation (2,5–10 g) mit einer Erfolgsrate von > 90% erreicht. Talkum induziert eine breite Entzündungsreaktion unter Mitbeteiligung des Pleuramesothels, des Gerinnungssystems und einer durch Wachstumsfaktoren getriggerten Fibroblastenproliferation, die zu einer Verklebung der Pleurablätter führt. Die Pleurodese sollte nur bei Malignompatienten mit einem ausreichenden Karnofsky Index (Karnofsky Performance Scale ≥ 40) durchgeführt werden, da anderweitig eine Überlebenszeit von < 30 Tagen zu erwarten ist. Das in den USA beobachtete gehäufte Auftreten (bis 9%) von ARDS-Fällen (adult respiratory distress syndrome) wurde auf das dort gebräuchliche Talkum zurückgeführt, bei dem 50% der Partikel eine Größe von < 15 μm besaßen. Insgesamt handelt es sich bei der Talkum-Pleurodese (mittels Thorakoskopie oder Slurry, Partikelgröße

Abstract

Pleural effusions associated with malignancy – either malignant or paramalignant diseases – were found in ca. 20% of these patients. Large pleural effusions cause mainly dyspnoea but also cough and chest pain. The presence and degree of dyspnoea depend on the size of the effusion and the patient's underlying pulmonary function. In acute cases and large effusions immediate chest drainage is indicated in symptomatic patients, followed by the treatment of the underlying disease, e.g. chemotherapy. The most effective therapy for controlling reiterated malignant pleural effusions is the thoracoscopic talc poudrage (2.5–10 g) which has been shown to have a success rate of > 90%. Talc induces a broad inflammatory reaction involving mesothelial cells of the pleura, coagulation parameters, fibroblast proliferation eventually leading to symphysis of the pleura. This procedure is reserved for patients who are in good general conditions, who are expected to have a reasonably long survival, and who failed chemical pleurodesis. A good predictor for longer survival time is a Karnofsky Performance Scale ≥ 40 indicating a survival time > 30 days, which therefore should be considered prior to the procedure. The adult respiratory distress syndrome (ARDS) is the most important complication initially observed in the US in up to 9% of all cases. ARDS incidence was strongly related to high number (50%) of small talc particles < 15 μm . In summary, talc poudrage or slurry (talc particle size > 10 μm) in malignant pleura effusions is a safe and effective method to induce pleura sym-

Serienherausgeber: R. Loddenkemper, W. Frank

Institutsangaben

¹ Robert Koch-Klinik, Klinikum „St. Georg“ Leipzig

² Universitätspoliklinik, Abt. für Pneumologie, Bonn

³ Medizinische Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Bochum

⁴ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Leipzig

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Adrian Gillissen · Robert Koch-Klinik · Klinikum „St. Georg“ · Nikolai-Rumjanzew-Str. 100 · 04207 Leipzig · E-mail: adrian.gillissen@sanktgeorg.de

Bibliografie

Pneumologie 2006; 60: 89–95 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 DOI 10.1055/s-2005-919139
 ISSN 0934-8387

> 10 µm) um ein sicheres Verfahren zur symptomatischen Therapie maligner Pleuraergüsse, bei dem heute nur gelegentlich in Zusammenhang mit der Art des Eingriffs stehende Komplikationen auftreten, z. B. Thoraxschmerz, transientes Fieber, sehr selten ein Pleuraempyem.

Epidemiologie der Pleuraergüsse

Pleuraergüsse treten häufig auf. Für die Vereinigten Staaten wird von ca. 1,5 Millionen neu diagnostizierten Pleuraergüssen jährlich ausgegangen [1]. Davon sind ca. 150 000 einer malignen Grunderkrankung zuzuordnen [2]. Epidemiologische Studien ergaben eine Inzidenz von 320 Fällen/100 000 Einwohner in Mitteleuropa, hiervon waren 45,8% der Pleuraergüsse kardialer Genese, 17,0% parapneumonisch bedingt und 21,8% traten im Rahmen einer malignen Erkrankung auf [3].

Nahezu alle bösartigen Neubildungen können zu einer Mitbeteiligung der Pleura im Sinne einer Metastasierung führen. Ätiologisch führend ist das Bronchialkarzinom, das für ca. ein Drittel der Fälle ursächlich ist. An zweiter Stelle steht das Mammakarzinom, weitere häufige Grunderkrankungen bilden mit 10% maligne Lymphome [1,4]. Für das maligne Pleuramesotheliom ist von einer steigenden Inzidenz und somit einer zunehmenden klinischen Bedeutung auszugehen [5]. Zur Diagnostik des Pleuraergusses und zum Management des malignen Pleuramesothelioms sei an dieser Stelle auf die vorangegangenen Übersichtsarbeiten der Pleura-Serie verwiesen. [6,7]

Grundzüge der Pathophysiologie maligner Pleuraergüsse

Der Pleuraraum dient als kapillärer Verschiebespalt zwischen viszeraler und parietaler Pleura; ein reibungsloses Gleiten wird durch den vom Pleuramesothel sezernierten Flüssigkeitsfilm gewährleistet. Unter physiologischen Bedingungen enthält der Pleuraraum 0,16–0,36 ml/kg Körpergewicht eines eiweißarmen Transsudates (0,9–1,2 g/dl), was einer Menge von rund 12 ml per Hemithorax entspricht [8]. Das System befindet sich in einem Fließgleichgewicht zwischen vorwiegend apikaler Filtration und basaler Resorption und zeichnet sich durch eine hohe Kompensationsfähigkeit aus.

Neoplastische Erkrankungen können auf verschiedene Weise die physiologischen Regulationsmechanismen beeinflussen. Maligne Pleuraergüsse entstehen in der Regel durch direkten Tumorbefall der Pleura [9]. Für die pleurale Metastasenbildung ist die hämatogene Aussaat mit Tumorembolisierung der viszeralen Pleura und sekundärer Absiedlung in die parietale Pleura entscheidend. Ebenso, wenn auch weniger häufig, tritt die direkte Tumordinvasion durch benachbarte Prozesse (per continuitatem) auf [10]. Die daraus resultierende Permeabilitätsänderung der Kapillaren und des Mesothels führt zu einer erhöhten Filtrationsrate. Die gleichzeitige Verminderung der Drainagerate bei Befall des pleuralen Lymphsystems verstärkt den Prozess der Ergussbildung [11].

physis. Complaints and complications such as chest pain, transient fever, and empyema are rare or very rare which are almost exclusively related to the therapeutic procedure itself.

Davon abzugrenzen sind indirekte Mechanismen, die zur Ausprägung eines Pleuraergusses ohne direkte Tumordinvasion mit negativer Ergusszytologie führen. Für sie ist der Begriff „Paramaligne Ergüsse“ reserviert [2,9]. Sie treten in bis zu 17% des Patientengutes mit maligner Tumorerkrankung auf [12]. Paramaligne Ergüsse entstehen bei:

- mediastinalem Lymphknotenbefall und dadurch Behinderung des parietalen lymphatischen Abflusses.
- Ausbildung einer poststenotischen Pneumonie mit parapneumonischem Erguss.
- Paraneoplastischen Lungenembolien.
- Karzinomatöser Läsion des Ductus thoracicus durch maligne Lymphome und damit Entwicklung eines Chylothorax.
- Atelektasenbildung bei Bronchialkarzinom mit endobronchialen Tumorstadium und damit konsekutiver Erniedrigung des Pleuradruckes.
- Verminderung des onkotischen Plasmadruckes bei Hypoproteinämie durch Tumorkachexie.
- Malignomerkrankungen einschließlich Metastasierung.

In den letzteren drei Fällen resultiert in aller Regel ein Transsudat. Schlussendlich kann auch iatrogen durch antineoplastische Therapiemaßnahmen (Radiationstherapie, Chemotherapeutika) eine Entzündungsreaktion mit konsekutivem Pleuraerguss induziert werden [2,9,11].

Klinische Ergebnisse der medikamentösen Pleurodese im Vergleich

In der überwiegenden Anzahl der an einem malignen Pleuraerguss erkrankten Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine kurative Therapie aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens nicht mehr möglich. Gleichzeitig sind die aus der pleuralen Flüssigkeitsakkumulation resultierenden Symptome, insbesondere Dyspnoe, Reizhusten und Thoraxschmerzen für die Patienten belastend.

Mögliche Therapieansätze sollten daher eine effiziente und dauerhafte Symptomlinderung bei möglichst geringem Anteil an unerwünschten Wirkungen und Komplikationen zur Zielsetzung haben. Die Induktion einer permanenten Pleurasymphyse durch Anlage einer Pleurodese ist mit dieser Zielsetzung als therapeutisches Verfahren empfohlen [2,13]. Für die medikamentöse Pleurodese stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, von denen z. T. erhebliche Wirksamkeitsunterschiede und Nebenwirkungsraten berichtet wurden (Tab. 1).

Es zeigte sich eine Überlegenheit von Talkum, einem hydrierten Magnesiumsilikat ($\text{Mg}_3(\text{Si}_2\text{O}_5)_2(\text{OH})_2$), die insbesondere bei thorakoskopischer Anwendung zum Tragen kam.

Tab. 1 Pharmakologische Substanzen, mit denen eine Pleurodese durchgeführt wurde, sowie deren Wirksamkeit und Nebenwirkungspotenzial (nach [14])

Substanz	Patientenzahl (n)	Erfolgsrate (%)	unerwünschte Effekte	Dosierung
Talkum	165	93	Thoraxschmerz 7 % Fieber 16 %	2,5–10 g
Tetracyclin	359	67	Thoraxschmerz 14 % Fieber 10 %	500 mg– 20 mg/kg KG
Doxycyclin	60	72	Thoraxschmerz 40 %	500 mg
Bleomycin	199	54	Thoraxschmerz 28 % Fieber 24 % Nausea 11 %	15–240 units
Corynebacterium parvum	169	76	Thoraxschmerz 43 % Fieber 59 % Nausea 3 % Reizhusten 6 %	3,5–14 mg

Tab. 2 Ergebnis einer Umfrage zur Erfolgsrate der pharmakologischen Pleurodese (Vergleich mit anderen Verfahren $p < 0,001$). Modifiziert nach [15].

Verfahren	Häufigkeit der Anwendung (%)	Erfolgsrate (%)
Talc poudrage	12,2	73 ± 17*
Talc slurry	55,6	68 ± 17
Tetra-/Doxycyclin	25,8	61 ± 19
Bleomycin	6,5	62 ± 16

Lee u. Mitarb. [15] führten bei insgesamt 859 Pneumologen aus 5 Ländern eine Befragung zu Wirkung- und Nebenwirkungspotenzial des mittels Pleurodese therapierten malignen Pleuraergusses durch. In die Auswertung gelangten 8330 Pleurodesen/Jahr. Die signifikant höchste Erfolgsrate wurde unter der Verwendung von Talkum erzielt, die thorakoskopische Applikation war der Instillation via Drainagekatheter (Talc slurry) überlegen (Tab. 2).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich letaler Komplikationen im Vergleich zwischen Talkum und Tetra-/Doxycyclin ergab sich in dieser Untersuchung nicht. Die Erfolgsrate der Talkum-Pleurodese lag in dieser Befragung im Vergleich zu den in früheren Studien erhobenen, durchschnittlich über 90% liegenden [16–18], überraschend niedrig.

Eine Metaanalyse, in die zusammengefasste Daten aus 36 randomisierten kontrollierten klinischen Studien (n = 1499) Eingang fanden, kam zu folgenden Ergebnissen [19]:

- Die Verwendung sklerosierender Substanzen ist effizienter als die alleinige Schlauchdrainage oder Instillation von isotonischer NaCl (RR = 1,20; CI 1,04–1,38).
- Im Vergleich der sklerosierenden Substanzen zeigt sich ein Vorteil von Talkum gegenüber Bleomycin, Tetracyclin, Mustin (RR = 1,34; CI 1,16–1,55)

- Die thorakoskopische Applikation von Talkum ist effizienter als Talc slurry (RR = 1,19, CI 1,04–1,36)
- Unter der Verwendung von Talkum zeigte sich keine erhöhte Mortalität (RR = 1,19; CI 0,08–1,17)

Wegen dieser eindeutigen Datenlage gilt als aktueller Goldstandard zur palliativen Behandlung des malignen Pleuraergusses die thorakoskopische Talkum-Pleurodese.

Mechanismen der Talkum-Pleurodese

Einfluss auf das Pleuramesothel

Eine zentrale Rolle spielt das Pleuramesothel durch die Produktion und Sekretion von pro-inflammatorischen und pro-koagulatorischen Mediatoren. Nasreen u. Mitarb. [20] untersuchten den Zusammenhang zwischen der talkumstimulierten Sekretion von Interleukin 8 (IL-8) und Monocyte chemotactic protein (MCP) und dem Influx von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Mesothelzellen reagieren demnach zeit- und dosisabhängig auf die Stimulation durch Talkum mit einer erhöhten IL-8 und MCP-Sekretion. Gleichzeitig erhöht sich durch die chemotaktische Wirkung der Zytokine die Anzahl von Neutrophilen und Monozyten im Pleuraraum. In der mit Glaspartikeln vergleichbarer Größe behandelten Kontrollgruppe blieb diese Reaktion aus. Des Weiteren fand sich nach Talkumstimulation eine erhöhte Expression des Intercellular-Adhesion-Molecule-1 (ICAM-1) von Mesothelzellen, welches die Adhäsion der Entzündungszellen an das Mesothel vermittelt.

Diese Ergebnisse konnten in einer in-vivo Studie an 2 Patienten- gruppen mit einem idiopathischen Spontanpneumothorax und einem malignem Pleuraerguss, die den zeitabhängigen Effekt einer Talkum-Pleurodese auf die Produktion und Sekretion von IL-8 und MCP und die dadurch induzierte intrapleurale Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und Monozyten untersuchte, bestätigt werden [21]. Es korrelierte wiederum die IL-8-Erhöhung mit dem intrapleuralen Neutrophilenanstieg. Das Maximum wurde 1–2 Tage nach Talkumapplikation erreicht. Die Talkum-induzierte lokale IL-8 und MCP Sekretion steht somit in ursächlichem Zusammenhang mit der späteren fibrotischen Pleurasymphyse.

Einfluss auf das Gerinnungssystem

Offenbar führt die Talkumapplikation auch zu einer Verschiebung des Koagulations-Fibrinolyse-Gleichgewichts zugunsten eines pro-koagulatorischen Milieus, wie Rodriguez-Panadero u. Mitarb. nachweisen konnten [22]. In dieser Studie wurde die zeitabhängige Änderung der Konzentration von Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT) als Marker für die intrapleurale Koagulation, von Plasminogen Aktivator Inhibitors (PAI) als Marker für die Inhibition der Fibrinolyse und des D-Dimers als Fibrinolyse-Marker bestimmt. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Talkumgruppe kam es bereits nach 3 h zu einem starken Anstieg der Konzentration von TAT und PAI, jedoch nur die Talkumgruppe zeigte einen signifikanten Abfall der D-Dimer Konzentration. Die Autoren schlossen, dass dieses Phänomen eine spezifische Reaktion des Mesothels auf Talkum darstellt und die verminderte Fibrinolyse essenziell für ein erfolgreiches Anlegen der Talkumpleurodese sei.

Einfluss auf Wachstumsfaktoren und Fibroblastenproliferation

Antony u. Mitarb. untersuchten die Wirkung des basic fibroblast growth factor (bFGF) in der Induktion der Talkum-induzierten Pleurafibrose [23]. Sowohl in vivo als auch in vitro steigerte Talkum in Mesothelzellen die Sekretion von bFGF, wodurch Fibroblasten zur Proliferation angeregt werden. Aktivierte Fibroblasten organisieren das während des initialen Entzündungsprozesses entstandene Fibrinnetzwerk; es kommt schlussendlich zur dauerhaften Pleurasymphyse. Patienten mit einer erfolgreichen Pleurodese wiesen signifikant höhere Konzentrationen von bFGF auf. Aufgrund einer negativen Korrelation zwischen Tumorgroße und bFGF-Konzentration ergab sich die Schlussfolgerung einer ebenso negativen Korrelation zwischen Erfolg der Pleurodese und Ausdehnung der Pleurakarzinose.

Histomorphologische Veränderungen

Erkenntnisse über histomorphologische Veränderungen nach Talkumapplikation konnten in tierexperimentellen Untersuchungen am Kaninchen gewonnen werden [24]. Talkum rief bei Untersuchungstieren 24 h post expositionem eine fokale Ablösung von Mesothelzellen hervor, die durch eine von Neutrophilen dominierte Pleuraexsudatbildung und Invasion von mono-

nukleären Zellen in die subpleurale Bindegewebsschicht begleitet wurden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer progressiven Pleuraverdickung und Bildung von adhärenenten Fibrinformationen im Bereich der abgelösten Mesothelzellen. Proliferierende Fibroblasten organisierten schließlich das Fibrinnetzwerk und Kollagen wurde abgelagert. Interessant war in diesem Zusammenhang, dass Talkum nach der intrapleurale Applikation über längere Zeit in der Pleura persistiert und eine chronische Entzündungsreaktion mit Riesenzellgranulomen unterhält.

Histopathologische Studien am Menschen wurden nur wenige publiziert. Krismann u. Mitarb. untersuchten anhand von 18 Obduktions-Präparaten die Veränderungen nach Talkumanwendung [25]. Die Zeitintervalle nach erfolgter Pleurodese bis zur Begutachtung erstreckten sich von wenigen Tagen bis zu maximal 18 Monaten. Es zeigte sich, dass sowohl Talkum als auch die induzierte riesenzellige Fremdkörperreaktion selbst nach langer Zeit (maximaler Zeitraum 18 Monate) in der Pleura nachweisbar blieben. Das Ausmaß der Fibrosierung schien hierbei abhängig von der Stärke der Fremdkörperreaktion zu sein, wobei die Befunde jedoch ein überraschend variables intra- und interindividuelles Spektrum aufwiesen. Die zellulären und humoralen Mechanismen sind in Abb. 1 zusammengefasst.

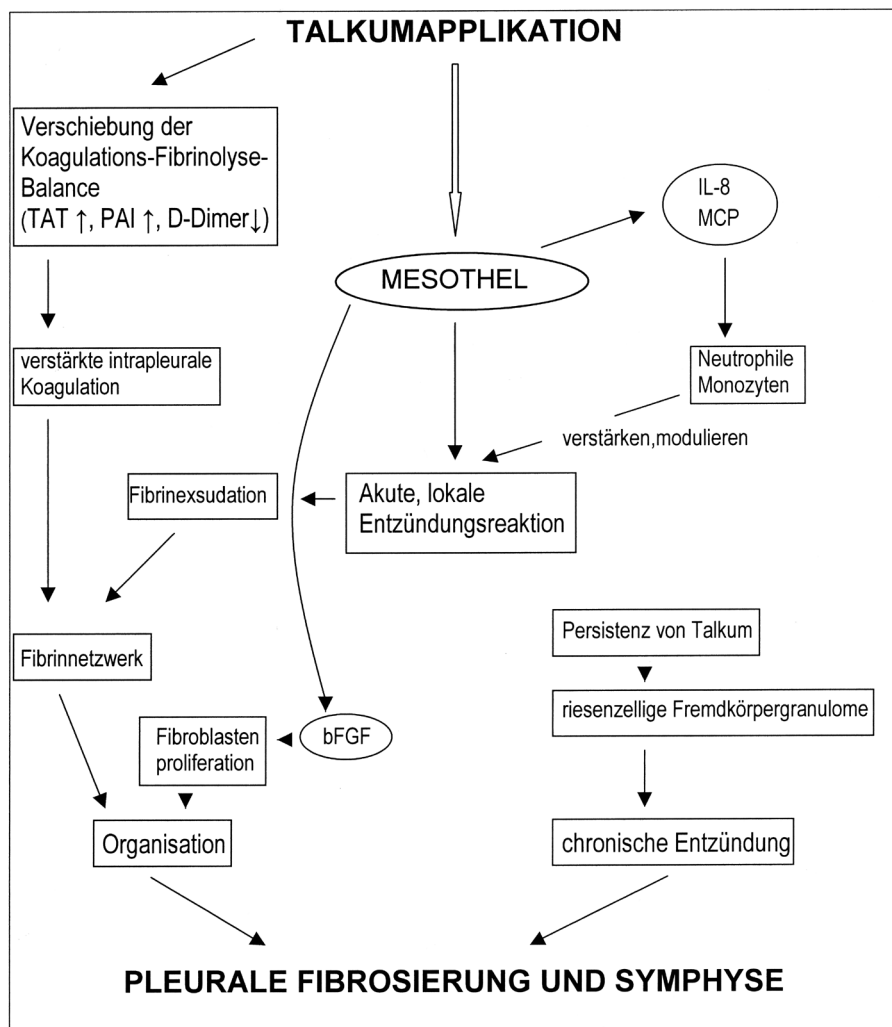


Abb. 1 Übersicht über die Talkum-induzierten zellulären Mechanismen im Pleura-raum (Details siehe Text). Interleukin 8 (IL-8), Monocyte chemotactic protein (MCP), basic fibroblast growth factor (bFGF), Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT), Plasminogen Aktivator Inhibitors (PAI).

Patientenauswahl und Prädiktoren der Erfolgswahrscheinlichkeit

Eine sorgfältige Auswahl der Patienten vor Durchführung der Pleurodese ist insbesondere unter Beachtung der eingeschränkten Lebenserwartung essenziell. Die Expansionsfähigkeit der Lunge muss dokumentiert werden, ebenso sollte das Vorliegen schwerer kardiovaskulärer Komorbidität oder schwerer Gerinnungsstörungen ausgeschlossen werden.

Eine prädiktive Aussage sowohl in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit als auch die zu erwartende Erfolgsrate der Pleurodese wurde für die Bestimmung des pH-Wertes der Pleuraflüssigkeit berichtet. Rodriguez-Panadero und Lopez Mejias beobachteten eine signifikant verringerte Erfolgsrate und verkürzte mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einem pleuralen pH-Wert $< 7,3$ [26,27]. Diese Ergebnisse wurden später in einer an 125 Patienten durchgeführten prospektiven Studie bestätigt [28]. Allerdings sind hierzu die Studienergebnisse uneinheitlich. In einer Metaanalyse, in der Daten von 433 Patienten eingingen, konnten für die Überlebenszeit als auch die Erfolgsrate der Pleurodese eine nur unzureichende prognostische Aussagekraft für die Bestimmung des pH-Wertes nachgewiesen werden [29,30]. Weitere wegweisende Daten stammen in diesem Zusammenhang von Burrows u. Mitarb. [31]. Prospektiv wurde an 85 Patienten die prognostische Wertigkeit der Marker pleuraler pH-Wert, pleuraler Glukose-Wert, Ausdehnung der pleuralen Karzinomatose (extent of pleural carcinomatosis [EPC] score) und Karnofsky Performance Scale (KPS)-Wert im Hinblick auf die zu erwartende Überlebenszeit evaluiert. Lediglich der KPS-Wert verblieb als unabhängiger, die Überlebenszeit beeinflussender Prädiktor. Alle anderen genannten Faktoren konnten in ihrer prognostischen Wertigkeit nicht bestätigt werden. De Campos u. Mitarb. empfahlen daher, Patienten mit einem KPS-Wert < 40 von einer thorakoskopischen Talkum-Pleurodese auszuschließen, weil bei diesen Patienten aufgrund der stark eingeschränkten Überlebenszeit (< 30 Tage) die Durchführung des Eingriffes nicht zu rechtfertigen sei [17]. Zusammenfassend liegt der Schwerpunkt der Therapieentscheidung nach Ausschluss wesentlicher Kontraindikationen somit auf der Bestimmung des Performancestatus der Patienten, wobei bei einem KPS-Wert < 40 am ehesten auf wiederholte Pleurapunktionen als therapeutische Option zurückgegriffen werden sollte.

Komplikationen der Talkumpleurodese, ARDS-Inzidenz

Das Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS) wurde als wesentliche postinterventionelle Komplikation nach intrapleuraler Applikation von Talkum angeschuldigt. Kennedy u. Mitarb. berichteten eine Inzidenz von 4% [32]. In einer retrospektiven Studie errechnete sich sogar eine postinterventionelle ARDS-Rate von 9% [33]. 19 Patienten wurden mit einer thorakoskopischen Talkum-Poudrage behandelt, 70 Patienten erhielten eine Talkum-slurry. Die Häufigkeit der Komplikation war hierbei unabhängig vom Applikationsweg. In der bereits erwähnten Arbeit von Lee u. Mitarb. gaben 71% bzw. 66% der befragten Pneumologen an, bereits mindestens einmalig ein ARDS als Komplikation nach Talkum-Poudrage bzw. Talkum-Slurry beobachtet zu haben [14].

Tierexperimentelle Ergebnisse

Im Kaninchenmodell ließen sich nach intrapleuraler Talkumapplikation sowohl eine pulmonale perivaskuläre Entzündungsreaktion als auch eine extrapulmonale Ablagerung von Talkum in Lymphknoten, Nieren, Leber und Milz nachweisen [24]. Hieraus wurde die Hypothese einer Dissemination von Talkumpartikeln via des lymphatischen Systems formuliert, die wiederum für eine entzündliche systemische Reaktion des Organismus verantwortlich ist.

Ist die systemische Reaktion evtl. von der applizierten Dosis abhängig? Im Kaninchenmodell konnte in der Gruppe der mit einer hohen Talkumdosis (200 mg/kg Körpergewicht) behandelten Tiere ein signifikant gehäuftes Auftreten von Talkumpartikeln in der kontralateralen Lunge und extrapulmonal beobachtet werden [34]. Das verwendete Talkum bestand hierbei aus einer mittleren Partikelgröße von $8,36 \pm 0,20 \mu\text{m}$. Die Autoren schlossen, dass sowohl die Rate der extrapulmonalen Verteilung als auch der systemischen Entzündung von der Dosis des applizierten Talkums abhängt, weswegen niedrigere Applikationsdosen als die rationale Therapieempfehlung formuliert wurden.

Verschiedene Talkumformen als Komplikationsgrund?

In der Literatur ergibt sich eine auffällige Diskrepanz in der Häufigkeit der berichteten Fälle von ARDS zwischen Untersuchungen aus dem englischsprachigen Raum und Kontinentaleuropa. Am häufigsten trat diese Komplikation in den USA auf, wohingegen große Serien aus Europa [16,17] keine Fälle berichteten. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass der Partikelgröße des verwendeten Talkums eine pathogene Rolle zukommt. In Kontinentaleuropa sind Talkumpräparationen gebräuchlich, bei denen während des Herstellungsprozess der überwiegende Teil der Partikel $< 10 \mu\text{m}$ entfernt wird. Im Gegensatz werden in den USA (aber auch in Großbritannien) Talkumpräparationen mit einem ca. 50%igem Anteil von Partikeln $< 15 \mu\text{m}$ zur Anwendung gebracht [35,36].

Im Kaninchenmodell wurden 3 experimentelle Gruppen mit je 10 Versuchstieren mit Talkum mittlerer Partikelgröße $8,36 \mu\text{m}$, Talkum mittlerer Partikelgröße $12,00 \mu\text{m}$ und einer Kontrolle behandelt [37]. Im Ergebnis zeigte sich für die mit der kleineren Partikelgröße behandelten Tiere ein signifikant häufigeres Auftreten intrapulmonaler und extrapulmonaler (Mediastinum, Herz, Perikard, Leber, Milz und Nieren) Talkumablagerungen und eine verstärkte pleurale Inflamationsreaktion. Ungeachtet dessen war der Therapieeffolg der Pleurodese in beiden Gruppen identisch.

In zwei prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten Studien wurden an 20 beziehungsweise 48 Patienten mit zytologisch und/oder histologisch gesichertem malignen Pleuraerguss diese tierexperimentellen Ergebnisse verifiziert [35]. In der ersten Untersuchung wurde „mixed“ Talkum (50% der Partikel $< 15 \mu\text{m}$, vorzugsweise in den USA und Großbritannien verwendet) mit Tetracyclin verglichen. Nach Gabe von 99mTc -markiertem DTPA (Diethylenetriamine penta-acetic acid) wurde die kontralaterale Lunge gescannt und hierdurch der Grad der pulmonalen Inflammation gemessen. Weiterhin wurde der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut, Plasma-CRP, Interleukin 8 (IL-8) in der Pleuraflüssigkeit und der Grad geringer Verschatt-

tungen (ground glass shadowing) im HRCT (high resolution computed tomography) des Thorax quantifiziert. Der Abfall der DTPA-Clearance war als Ausdruck der verstärkten Inflammationsreaktion in der kontralateralen Lunge in der Talkum-Gruppe verstärkt, der arterielle Sauerstoffpartialdruck verringert sowie das Plasma-CRP erhöht. Keine Unterschiede ergaben sich für die IL-8 Werte und im Thorax HRCT.

In einer zweiten Studie wurde „mixed“ Talkum mit „graded“ Talkum (Partikel mit Größen < 10 µm entfernt) verglichen. Primärer Endpunkt war der alveoloarterielle Sauerstoffgradient sowie sekundär PaO₂, Plasma-CRP, IL-8 in der Pleuraflüssigkeit und die klinische Erfolgsrate. Der alveoloarterielle Sauerstoffgradient und das CRP lag in der Gruppe des mixed Talkum signifikant höher, der arterielle Sauerstoffpartialdruck war signifikant erniedrigt. Keine Unterschiede zeigten sich für den pleuralen IL-8 Wert. Die klinische Erfolgsrate war wiederum vergleichbar (79% versus 85%). Es konnten somit Rückschlüsse auf eine signifikant erhöhte Rate systemischer Mitreaktionen unter der Verwendung von „mixed“ Talkum und einen daraus folgenden Anstieg des ARDS-Risikos gezogen werden. Die Verwendung von „graded“ Talkum, in dem Partikel mit einem Durchmesser < 10 µm entfernt wurden, ist daher empfohlen. Eigene Ergebnisse, die mit „graded“ Talkum (Novatech, Frankreich) und einer durchschnittlich applizierten Menge von 8 g erhoben wurden, bestätigen diese Einschätzung [38]

Als weitere potenzielle Komplikation gelten Pleuraempyeme. Sie treten im Zusammenhang mit einer thorakoskopischen Talkum-Pleurodese mit einer Inzidenzrate von 0% [39], 2,5% [18] bis 4% [17] auf. In einer eigenen Untersuchung entwickelte 1 von 102 Patienten ein Pleuraempyem, welches erfolgreich durch Saug-Spüldrainage und die Gabe von Antibiotika saniert werden konnte. [38].

Wesentliche Nebenwirkungen erstrecken sich auf das Auftreten von Thoraxschmerzen und transientem Fieber, welche in aller Regel mit einer symptomatischen analgetischen und antipyretischen Therapie behandelt werden können.

Literatur

- 1 Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG. (Hrsg) Textbook of pleural diseases. London: Arnold Press, 2003; 191–209
- 2 Antony VB, Lodenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (5): 1987–2001
- 3 Marel M, Zrustova M, Stasny B et al. The incidence of pleural effusion in a well defined region-Epidemiologic Study in Central Bohemia. *Chest* 1993; 104: 1486–1489
- 4 Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998; 19 (2): 351–361
- 5 Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–672
- 6 Nahid P, Broadus VC. Liquid and protein exchange. In: Light RW, Lee YCG (Hrsg) Textbook of pleural diseases. London: Arnold Press, 2003; 35–44
- 7 Frank W. Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. *Pneumologie* 2004; 58 (11): 777–790
- 8 Serke M, Lodenkemper R. Therapeutische Optionen beim malignen Pleuramesotheliom. *Pneumologie* 2005; 59 (5): 337–348
- 9 Hamm H, Hase J, Brethner L. Pleuraerkrankungen. In: Matthys H, Seeger W. (Hrsg.) *Klinische Pneumologie*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002; 581–586
- 10 Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanism in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2: 366–369
- 11 Light RW. *Pleural Diseases*. Third Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 94–116
- 12 Rodriguez-Panadero F. Effusions from malignancy. In: Light RW, Lee YCG. (Hrsg.) *Textbook of pleural diseases*. London: Arnold Press, 2003; 297–309
- 13 Lodenkemper R. Management der malignen Pleuraergüsse. *Pneumologie* 2005; 59 (2): 20–135
- 14 Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1992; 120: 56–64
- 15 Lee YCG, Baumann MH, Maskell NA et al. Pleurodesis Practice for Malignant Pleural Effusions in Five English Speaking Countries. A Survey of Pulmologists. *Chest* 2003; 124 (6): 2229–2238
- 16 Cardillo GF, Facciolo F, Carbone L et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21 (2): 302–305
- 17 de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119 (3): 801–806
- 18 Viallat JR, Rey F, Astoul P et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: A review of 360 cases. *Chest* 1996; 110 (6): 1387–1393
- 19 Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions (Cochrane Review). In: Chichester UK. The Cochrane Library, Issue 3. John Wiley & Sons, Ltd, 2004
- 20 Nasreen N, Hartman DL, Mohammed K et al. Talc-induced expression of C-C and C-X-C chemokines and intercellular adhesion molecule-1 in mesothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (3): 971–978
- 21 Heuvel MM van den, Smit HJM, Barbierato SB et al. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1419–1423
- 22 Rodriguez-Panadero F, Segado A, Juan JM et al. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3 Pt 1): 785–790
- 23 Antony VB, Nasreen N, Kamal MA et al. Talc pleurodesis – basic fibroblast growth factor mediates pleural fibrosis. *Chest* 2004; 126: 1522–1528
- 24 Kennedy L, Harley RA, Sahn SA et al. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995; 107 (6): 1707–1712
- 25 Krismann M, Pieper K, Müller KM. Pleurale Reaktionsmuster nach Talkum-Pleurodese. *Pathologie* 1998; 19: 214–220
- 26 Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 (3): 663–667
- 27 Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias M. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320–324
- 28 Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993; 104 (5): 1482–1485
- 29 Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117 (1): 79–86
- 30 Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000; 117 (1): 87–95
- 31 Burrows CM, Mathews WC, Colt HC. Predicting survival in patients with recurrent malignant pleural effusion: An assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73–78
- 32 Kennedy L, Rusch VW, Strange C et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106 (2): 342–346
- 33 Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999; 177 (5): 437–440
- 34 Montes JF, Ferrer J, Villarino MA et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348–355
- 35 Maskell NA, Lee YCG, Gleeson FV et al. Randomised trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (4): 377–382

- ³⁶ Ferrer J, Villarino MA, Tura JM. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001; 119: 1901 – 1905
- ³⁷ Ferrer J, Montes JF, Villarino MA et al. Influence of partikel size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122: 1018 – 1027
- ³⁸ Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1431 – 1435
- ³⁹ Yim APC, Chung SS, Lee TW et al. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. *Chest* 1996; 109 (5): 1234 – 1238

Bereits publizierte Beiträge zu dieser Serie:

- ¹ Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 238 – 254
- ² Pleura: Pathologie nicht-neoplastischer Erkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 516 – 524
- ³ Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese. *Pneumologie* 2004; 58: 670 – 679
- ⁴ Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. *Pneumologie* 2004; 58: 777 – 790
- ⁵ Management der malignen Pleuraergüsse. *Pneumologie* 2005; 59: 120 – 135
- ⁶ Therapeutische Optionen beim malignen Pleuramesotheliom. *Pneumologie* 2005; 59: 337 – 348
- ⁷ Die Behandlung des parapneumonischen Ergusses und des Pleuraempyems. *Pneumologie* 2005; 59: 696 – 703
- ⁸ Management des Spontanpneumothorax. *Pneumologie* 2005; 59: 877 – 887

Information

Deutscher Lungentag e.V.

Bericht 2005

Der 8. Deutsche Lungentag am Wochenende des 24. Septembers fand unter dem Motto „Atemnot“ statt. Atemnot wird durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen, am häufigsten von Erkrankungen der Lunge und des Herzens. Atemnot ist ein Begriff, unter dem sich jeder gut etwas vorstellen kann.

Wie in jedem Jahr war es allen Organisatoren freigestellt, ihre Aktion zum Lungentag den regionalen Gegebenheiten anzupassen. Dies soll auch bei den künftigen Lungentagen möglich sein. Für das jährliche Schwerpunktthema werden den Veranstaltern vorbereitete Materialien angeboten.

Die meisten der bundesweit an 194 Orten durchgeführten (und dem Sekretariat gemeldeten) Veranstaltungen hatten die COPD in den Mittelpunkt der Informationen gestellt. Es fanden Vorträge für Laien und Fortbildungen für Ärzte in Praxen, Reha- und Akutkliniken statt. Gerne genutzt wurden Informationsstände in Fußgängerzonen, Hallen oder Rathäusern. Die Angebotspalette reichte von „Raucherberatung“ über Lungenfunktionsprüfungen und Sauerstoffsättigungsmessungen bis zu Podiumsdiskussionen, Ausstellungen und „Tage der offenen Tür“, z. B. in Schlaflaboren.

Dem Sekretariat Deutscher Lungentag e.V. in Bad Lippspringe wurden Veranstaltungen in

- 47 Kliniken,
- 45 Arztpraxen,

- 13 Apotheken,
- 18 Krankenkassenräumen und
- 8 Gesundheitsämtern gemeldet.
- 27-mal organisierten Patientenorganisationen,
- 20-mal Lungensportgruppen, einen Lungentag.
- 68 Veranstaltungen wurden von Pharmafirmen unterstützt.

Der Verein Deutscher Lungentag möchte allen aktiven Kolleginnen und Kollegen, ihren Helferinnen und Helfern und überhaupt allen Aktiven sehr danken. Mit über 20 000 gemeldeten Teilnehmern war der Lungentag 2005, bezogen auf diese Teilnehmerzahl, wiederum die größte Veranstaltung der deutschen Pneumologie im Jahr 2005.

Der 9. Deutsche Lungentag am 23. September 2006 steht unter dem Motto „Aktion gesunde Lunge“: Lungenfunktion – Was bringt Ihnen das?

In diesem Rahmen soll auch geprüft werden, ob der Begriff „Sekundenluft“ eine alltagstaugliche Übersetzung der FEV₁ darstellt. Der Begriff wurde im Vorjahr als Sieger eines Journalistenwettbewerbs ausgewählt.

Unser Fachgebiet braucht dringend einen für Laien verständlichen Begriff, den es mit der Gesundheit ihrer Atemwege verbindet. Alle seien aufgerufen, hierzu Vorschläge zu machen.

K.-Ch. Bergmann