

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh

**Ergebnisse der Pleuraempyembehandlung in der Abteilung für Thorax-, Herz-
und Thorakale Gefäßchirurgie des UK Würzburg**

-Eine retrospektive Analyse -

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stella Christine Heuschen, geb. Korbmacher

Aus Neuss

Würzburg, April 2016

Referent: Prof. Dr. med. Thorsten Walles

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Gliederung

I Einleitung	1
I.1 Historische Entwicklung der Empyemtherapie	1
I.2 Pathogenese des Pleuraempyems	4
I.3 Ätiologie	6
I.4 Diagnostik	7
I.5 Therapie des Pleuraempyems	8
I.6 Wissenschaftliche Fragestellung	14
II Material und Methoden	15
II.1 Patientenkohorte	15
II.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
II.3 Ausgewertete Parameter	16
II.4 Statistische Auswertung	17
III Ergebnisse	18
III.1 Studienkohorte	18
III.2 Patientendaten	19
III.3 Prädisposition	20
III.4 Ätiologie	21
III.5 Entzündungsparameter	22
III.6 Diagnostik	24
III.7 Keimspektrum	25
III.8 Therapieoption	26
III.9 Antibiose	27
III.10 Drainage	28
III.11 Sekundäreingriffe	29
III.12 Dauer des stationären Aufenthaltes	29
III.13 Letalität	30
IV Diskussion	35
IV.1 Limitationen der vorliegenden Arbeit	36
IV.2 Studienkohorte	36
IV.3 Ätiologie der Erkrankung	37
IV.4 Erregerspektrum	38
IV.5 Therapeutisches Vorgehen	38

IV.6 Stationärer Aufenthalt	41
IV.7 Behandlungsmortalität	42
V Zusammenfassung	43
VI Literaturverzeichnis	46
VII Anhang	54
VII.1 Abkürzungsverzeichnis	55
VII.2 Abbildungsverzeichnis	56
VII.3 Tabellenverzeichnis	57
Danksagung	
Lebenslauf	

I Einleitung

Ein Empyem bezeichnet die Ansammlung von Eiter in einer vorgeformten Körperhöhle oder einem Hohlorgan. Dementsprechend ist ein Pleuraempyem ein eitriger Erguss im Pleuraspalt zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis. Meist tritt es als Sekundärerkrankung auf, z.B. als Folge einer Pneumonie [Lorenz 2009]. Das Pleuraempyem ist ein entzündlicher Prozess. Obwohl seit vielen Jahren eine hoch laborierte Antibiotikatherapie bei Verdacht oder Diagnose eines Pleuraempyems erfolgt, ist- abhängig vom Stadium der Erkrankung- eine signifikante Morbidität und Letalität zu beobachten. Dies fordert insbesondere vom Thoraxchirurgen eine stets der Entwicklung angepasste wissenschaftliche Aufarbeitung der erzielten Resultate und eine Verbesserung der Diagnostik und der Therapie. Als ein paradoxes Resultat der gestiegenen Lebenserwartung, einer verbesserten Überlebenschance bei Vorliegen einer malignen Erkrankung und ausgeweiteter Operabilitätskriterien wächst die Zahl von Patienten, die möglicherweise ein Pleuraempyem entwickeln [Molnar 2007]. Da viele Patienten mit Pleuraempyem wegen ihres Grundleidens zunächst in allgemeinen internistischen und chirurgischen Abteilungen behandelt werden, ist die Erhöhung der Sensibilität in der Ärzteschaft für dieses Krankheitsbild von großer Bedeutung. Gemäß Eichhorn werden die Patienten aufgrund unspezifischer Beschwerden der Erkrankung häufig erst verzögert einer adäquaten Therapie zugeführt [Eichhorn 2011]. Zudem führt dies zu einer prolongierten stationären Behandlung mit einer entsprechenden Erhöhung der Behandlungskosten; eine Tatsache, die in Zeiten begrenzter wirtschaftlicher Ressourcen auch an einem Universitäts-Klinikum große Bedeutung haben muss [Tasci 2004; Thourani 1998; Wex 2000]. Ziel der vorliegenden retrospektiven Erhebung ist die Aufarbeitung der über einen 15-jährigen Zeitraum in der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Würzburg (HTC) erfolgten chirurgischen Therapie des Pleuraempyems. Die sich hieraus ergebenden Schlussfolgerungen können zukünftig ein grundsätzlich effektiveres Management des Pleuraempyems ermöglichen.

I.1 Historische Entwicklung der Empyemtherapie

Die pleurale Infektion ist eine Erkrankung mit historischer Bedeutung [Brims 2010].

Die erste Aufzeichnung zum Wesen des Krankheitsbildes des Pleuraempyems stammt von Hippokrates, der die wesentlichen Symptome wie Fieber, Schmerzen, Hustenreiz und Schweißneigung erkannte [Somers 1996; Talbott 1970]. Außerdem erkannte er die Notwendigkeit einer ausreichenden Drainage, die er mit Hilfe einer interkostalen Inzision oder einer Rippenresektion vornahm. Er beschrieb zudem die Tamponade der

Resektionshöhle mit Baumwolle, die einen Abfluss von Pus und Wundflüssigkeit erlaubte, andererseits aber das Eindringen von Luft in den Pleuraspalt verhinderte [Somers 1996]. Als Ort der Inzision wurde der Punkt gewählt, der die hochgradigsten Entzündungszeichen zeigte. Die Therapie bestand dann aus der Anlage einer Drainage und der Spülung der Wundhöhle mit Hilfe von Schilfrohren, was sich als Standardtherapie der nächsten 2000 Jahre durchsetzen sollte [Odell 1994].

Fortschritte erfuhr die Therapie des Pleuraempyems ab 1719. LeClerc erkannte und beschrieb die Notwendigkeit, die Septenbildung und Verklebungen innerhalb des Pleuraspaltes zu lösen, um eine vollständige Drainage erreichen zu können. 1825 wurden von Jackson erstmals Gummikatheter verwendet. Durch die Entwicklung des Stethoskops (Laënnec 1816) wurde eine präzisere Auskultation des Thorax und eine genauere Lokalisation des Empyems ermöglicht. Sedillot schilderte 1836, dass durch eine Inzision am oberen Rand und parallel zur Rippe das infracostale Gefäßbündel geschont werden kann. Mitte des 19. Jahrhunderts kam die Thorakozentese als wenig invasive Primärbehandlung von Empyemen auf. Mit der Entdeckung der Allgemeinanästhesie durch Long 1842 wurden schließlich umfangreichere thoraxchirurgische Maßnahmen möglich [Somers 1996].

1876 beschrieb Hewitt erstmals die Therapie eines Pleuraempyems unter Anwendung einer geschlossenen Drainage. Die von ihm vorgestellte Technik beinhaltet eine Thorakozentese mit anschließender Insertion eines Gummikatheters und Spülung der Empyemhöhle mit einer Natrium- und Kaliumpermanganat-Lösung. 1891 beschrieb von Bülow die Verwendung einer Calciumhydroxid- anstelle der Natrium-Kaliumpermanganat-Lösung [Somers1006].

Erstmals von Parker und Thompson angegeben, und bis in die 1920er Jahre hinein durch Elias (D) und Hedblom (USA), fand zwischenzeitlich die Erzeugung eines Pneumothorax Verwendung. Man erhoffte sich dadurch eine Verkleinerung des eitrigen Ergusses [Somers 1996].

Das grundsätzliche Konzept der Thorakoplastik mit Resektion der Rippe, des verdickten Pleuraanteils und der interkostalen Muskeln ist 1877 von Estlander vorgestellt worden [Bomnüter 1897]. 1885 berichtete Poulet über einen erfolgreich behandelten Fall mit interkostaler Inzision, Rippenresektion und Débridement des befallenen Pleuraabschnitts. Die Größe der Resektionshöhle verringerte sich mit entstehendem Narbengewebe, und der Einlagerung von Muskeln und Haut [Somers 1996].

Cornil stellte 1891 die Vermutung auf, dass ein Lösen der Verschwartungen zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis zu einer deutlichen Erholung und Wiederherstellung der Lungenfunktion führen sollte [Somers1996].

1892 stellte Delorme das Procedere der Dekortikation vor, welches Fowler 1893 erstmals erfolgreich gelang [Somers 1996]. Lambotte modifizierte den von Delorme beschriebenen Eingriff dahingehend, dass er einen anderen Zugang wählte, und vor allem einen Elektrokauter anstelle eines Skalpells verwendete, welcher das Blutungsrisiko eindämmte [Delorme 1896; Somers 1996].

Eine Alternative zur Dekortikation schlug Ransahoff (1900) vor. In Fällen, in denen er eine Dekortikation für zu gefährlich erachtete, führte er parallele Inzisionen durch die Verschwartungen hindurch aus, und beobachtete eine sofortige Entfaltung der Lunge. Darüber hinaus forderte er, wie Beck schon 1897, eine gründliche Drainage vor Durchführung der Dekortikation. Allerdings blieb die Thorakoplastik die Standardtherapie für chronische Empyeme, wie Gerster und Killiani beschrieben [Somers 1996].

1911 brachte Kenyon die von Hewitt und von Bülau vorgeschlagene geschlossene Drainage mit intermittierender Spülung wieder in Erinnerung. Als Spülflüssigkeit verwendete er warme Kochsalzlösung [Somers 1996].

Während des ersten Weltkrieges und durch die Grippeepidemie von 1918 gab es eine immense Zahl von Empyempatienten, was eingehende Untersuchungen an einem großen Patientengut erlaubte. Als Standardtherapie wurden eine Rippenresektion und großzügige chirurgische Drainage angewandt. Die sehr hohe Letalität von 30-70% in den Lazaretten war Graham und Bell zufolge hauptsächlich einem postoperativ auftretenden Pneumothorax geschuldet. Im Rahmen dieser Untersuchungen stellten sie außerdem Unterschiede im verantwortlichen Keimspektrum und damit zusammenhängend der Beschaffenheit der Ergussflüssigkeit fest. Bei Streptokokkeninfektion fanden sie dünnflüssiges, wässriges Sekret und keine Septenbildung. Lag dagegen eine Pneumokokkeninfektion vor, war die Flüssigkeit dick und eitrig [Somers 1996]. Unter Anwendung dreier von Graham postulierter Prinzipien konnte die Letalität schließlich auf 3,4% gesenkt werden. Diese Prinzipien beinhalteten hauptsächlich das sorgfältige Vermeiden eines Pneumothorax, sowie die Vermeidung der Chronifizierung durch schnelle Desinfektion und Verödung der infizierten Höhle [Odell 1994]. Eggers veröffentlichte 1923 seine Erfahrungen mit 99 Patienten, die er mit Thorakotomie und Dekortikation behandelt hatte und unter denen die Letalität ebenfalls 3,4% betrug. Als Spüllösung wurde bei vielen der Patienten Natriumhypochlorid verwendet [Somers 1996].

Im Laufe des zwanzigsten Jahrhunderts verbesserten sich die Ergebnisse der Empyemtherapie dank der Entwicklungen in der Anästhesie, wie z.B. endotracheale Intubation und Überdruckbeatmung, sowie in der Operationstechnik [Odell 1994; Somers 1996].

Eloesser formulierte 1935 eine Technik, die seitdem seinen Namen trägt: er legte eine hautgesäumte transthorakale Fistel an, die keinen Spontanverschluss zeigt [Eloesser 1935; Somers 1996]. Symbas modifizierte 1971 den Zugang [Somers 1996].

1949 fand eine Instillation fibrinolytischer Enzyme zur Lösung von Septen erstmals durch Tillett und Sherry Erwähnung. Creech berichtete 1953 über deren Verwendung, erzielte allerdings keine bahnbrechenden Ergebnisse [Somers 1996]. Heutzutage wird die Fibrinolyse von einigen Autoren als ein wesentlicher Bestandteil der Empyemtherapie eingestuft [Hecker 2013; Henne-Bruns 2012].

Die Diagnostik von Pleuraempyemen erfuhr mit Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 und mit der Entwicklung der Computertomographie in den 1970er Jahren eine wesentliche Vereinfachung und Verbesserung [Somers 1996].

Mit Einführung der Antibiotikatherapie in den 1920er und 1930er Jahren veränderte sich zwar nicht die primär chirurgische Therapie, aber die Prävalenz konnte deutlich gesenkt werden.

Im Laufe der Jahre veränderte sich allerdings die Art der Empyeme, so dass postoperative Empyeme mittlerweile 20% der Fälle ausmachen [Somers 1996].

Die aktuellen Therapiekonzepte beruhen schließlich auf den beiden Säulen der adäquaten Drainage mit Hilfe chirurgischer Maßnahmen und der Kontrolle der Infektion durch antimikrobielle Chemotherapie [Kolditz 2004; Tasci 2004].

I.2 Pathogenese des Pleuraempyems

Die der inneren Thoraxwand anliegende Lungenoberfläche folgt den Atemexkursionen des Thorax. Dies ist möglich über einen etwa 10µm dicken Flüssigkeitsfilm zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis, der eine Verschiebung der Pleurablätter gegeneinander erlaubt [Kolditz 2004]. Kommt es als Folge von entzündlichen Prozessen zu Verwachsungen der beiden Pleurablätter, ist die Atmungsmechanik behindert. Nach Wiener-Kronish et al. beträgt die sezernierte Menge von Pleuraflüssigkeit beim Gesunden 0,01 ml/kg/h [Wiener-Kronish 1984]. Durch eine gesteigerte Sezernierung, die aus der viszeralen und parietalen Pleura möglich ist, und einer resultierenden erhöhten Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraspalt kann die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge und damit die Ventilation beeinträchtigt werden. Bei der Ergussflüssigkeit kann es sich um ein Transsudat, ein Exsudat, Eiter oder Blut handeln [Vaupel 2015]. Meist tritt es als Sekundärerkrankung auf, z.B. als Folge einer Pneumonie [Lorenz 2009]. Denn die Infektionsabwehr versagt erst bei Anwesenheit einer größeren Menge Flüssigkeit [Schäfers 2011]. Ein Pleuraempyem entsteht, wenn Bakterien in den normalerweise sterilen Pleuraraum eindringen. Dieser Prozess wurde 1962 von Andrews

und Mitarbeitern für die American Thoracic Society als ein Kontinuum von 3 Stadien beschrieben: 1. die exsudative Phase, 2. die fibrino-purulente Phase und 3. die organisierende Phase mit Verschwartung [Andrews 1962].

Von einem Empyem spricht man erst bei Nachweis von Pus im Pleuraraum. Die exsudative Phase ist gekennzeichnet durch eine Akkumulation von Flüssigkeit im Pleuraraum, die aus dem Lungeninterstitium stammt. Die Flüssigkeit ist in der mikrobiologischen Diagnostik steril, klar und sonographisch echofrei [Tasci 2004].

Mit der Invasion von Bakterien kommt es zu einer massiven Zunahme inflammatorischer Prozesse. Dies kennzeichnet den Übergang in die fibrino-purulente Phase. Außerdem findet die Ausbildung von Fibrinansammlungen und fibrinösen Septen statt. Der Erguss wird purulent, wenn die Leukozytenzahl über 15 000/ μ l liegt [McLaughlin in Shields 2005].

Das Stadium der Organisation ist gekennzeichnet durch die Gerinnung des leukozyten- und fibrinreichen Exsudats und die Einwanderung von Fibroblasten, was zur Ausbildung von Verschwartungen führt. Ergusspunktate dieses Stadiums sind dickflüssig-eitrig [Henne-Bruns 2012; Tasci 2004].

Sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch kann außerdem ein akutes von einem chronischen Empyem unterschieden werden. Das akute Empyem kennzeichnet eine Kammerung der Pleurahöhle durch Fibrin und Ödeme der Pleurablätter. Bei chronischem Verlauf finden sich bindegewebige Schwarten [Schäfers 2011]. Pleuraschwartenbildungen können zur „Fesselung“ von Lungenanteilen führen mit einer erheblichen Behinderung der Belüftung betroffener Lungenabschnitte, der Gefahr der Pneumonie in dem atelektatischen Lungengewebe und schließlich mit Karnifizierung derselben. Letztlich kann ein chronisches Empyem resultieren, und ohne Behandlung droht ein Empyema necessitatis. Als weitere seltene Komplikationen finden sich bronchopleurale Fistelbildungen, Thoraxwandinvasionen oder sogar hämatogene Hirnabszesse [McLaughlin in Shields 2005].

Davon abgesehen findet eine Einteilung in Risikogruppen für einen nachteiligen klinischen Verlauf Verwendung, von der ein Therapiekonzept abgeleitet werden kann (Tab. 1). Diese ACCP-Einteilung beruht auf dem Volumen, der Bakteriologie und dem pH-Wert des Ergusses [Colice 2000; Kolditz 2004].

Tab. 1: Risikoklassifizierung für Patienten mit parapneumonischem Erguss mit Empfehlung zur Drainagebehandlung [Kolditz 2004].

Risiko-klasse	Anatomie des Pleuraraumes	Bakteriologie der Pleuraflüssigkeit	Biochemie der Pleuraflüssigkeit	Drainage
1	minimaler Erguss (<10mm des lateralen Dekubitus)	Kultur oder Gramfärbung unbekannt	pH-Wert unbekannt	nein
2	kleiner bis mittlerer, nicht gekammerter Erguss (>10mm und < ¹ / ₂ Hemithorax)	Kultur und Gramfärbung negativ	pH-Wert ≥7,20	nein*
3	großer (≥ ¹ / ₂ Hemithorax) oder gekammerter Erguss oder verdickte Pleura im CT (mit KM)	Kultur oder Gramfärbung positiv	pH-Wert <7,20	ja
4		Pus		ja

*Bei symptomatischem Erguss oder progredienter Klinik wiederholte Pleurapunktion und erneute Klassifizierung

I.3 Ätiologie

Ein Pleuraempyem entsteht durch eine Infektion im Pleuraspalt, die von einem anderen infektiösen Herd, einem chirurgischen Eingriff, einem Trauma, oder einer Punktion herrühren kann. Die häufigste Grunderkrankung bei Pleuraempyemen ist jedoch eine bakterielle Pneumonie. Dabei können verschiedene Begleiterkrankungen häufig beobachtet werden. Dazu gehören: COPD, maligne Tumoren, Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Ösophagus-Erkrankungen und Aspirationen [Gugger 1999]. Alfageme und Mitarbeiter fanden bereits in 1993 zahlenmäßig ansteigende Fälle von durch Staphylokokken verursachten Empyemen, besonders bei Alkoholikern [Alfageme 1993]. Dies hat Implikationen für die initiale kalkulierte Antibiotikatherapie. In seltenen Fällen kann ein Empyem assoziiert mit einer Infektion kaudal des Diaphragmas (z.B. Leber- oder subphrenischer Abszess) auftreten [Odell 1994].

I.4 Diagnostik

Die zur Diagnosefindung zur Verfügung stehenden Verfahren sind die klinische Untersuchung, Röntgenaufnahmen, Sonographie, CT und die Probepunktion zum Zweck des Erregernachweises.

Im Rahmen der Anamnese und der klinischen Untersuchung können sich Husten, Fieber, Dyspnoe, abgeschwächtes bis aufgehobenes Atemgeräusch und Stimmfremitus, sowie gedämpfter Klopfeschall unterhalb der Damoiseau-Ellis-Linie feststellen lassen [Gahl 2014]. Allerdings ist eine Abwesenheit der Symptome genauso möglich [Herold 2015; Hirner 2008; Schäfers 2011].

Sobald der Verdacht auf ein Pleuraempyem besteht, muss dessen Lokalisation und Ausdehnung mit Hilfe von bildgebenden Verfahren untersucht werden. Als Standard gilt dabei die Röntgen-Thorax-Untersuchung im Stehen. Sie erlaubt den Nachweis eines Ergusses ab einem Volumen von 50 – 100 ml. Kleinste Ergussmengen können mit Hilfe der Sonographie sichtbar gemacht werden. Darüber hinaus sind damit auch die Darstellung der Qualität der Ergussflüssigkeit und der Veränderungen pleuraler Strukturen und die Auswahl einer Punktionslokalisierung möglich. Die Durchführung einer Computertomographie ist eine zusätzliche Maßnahme, die die Lokalisation und Ausdehnung des Empyems absichert, und andere intrapulmonale Veränderungen ausschließt [Cremonesini 2007; Herold 2015; Kolditz 2008; Tasci 2004].

Wenn eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in seitlich liegender Position oder eine Sonographie zwischen der inneren Thoraxwand und der Lungenoberfläche eine Distanz von > 10 mm zeigt, ist nach Light eine Probepleurapunktion indiziert [Light 2002; Light in Shields 2005].

Die Probepunktion dient ausschließlich diagnostischen Zwecken und der Planung der Therapie. Die Bestimmung des pH-Wertes, der Glukose- und der LDH-Konzentration erlaubt eine Abschätzung des Stadiums der Erkrankung (Tab. 2), wobei der pH-Wert mit einer Untergrenze von 7,2 als zuverlässigster Parameter gilt. Ein Erregernachweis im Probepunktat untermauert einerseits die Diagnose, ist andererseits aber auch zur Anpassung der antimikrobiellen Chemotherapie notwendig, die als kalkulierte Antibiose begonnen wird [Gugger 1999; Kolditz 2008]. Darüber hinaus erlaubt die Probepunktion die Abgrenzung zum Chylothorax und in vielen Fällen die Abgrenzung zum malignen Pleuraerguss mittels Zytologie [Maldonado 2009; Prakash 1985; Schild 2013].

Tab. 2: Klassifikation parapneumonischer Ergüsse (PPE)/Pleuraempyeme (PE) nach Muers [Muers1997].

	Unkomplizierte PPE	Komplizierte PPE	PE
Pleurale Morphologie	Dünn, permeabel	Fibrinexsudation, Septierungen	Verdickt, Granulationsgewebe, Septen, Kammern
Pleurapunktat	Klar	Trüb	Eitrig
pH*	> 7,3	7,1-7,2 (7,3)	< 7,1
Lactatdehydrogenase U/l*	< 500	> 1000	> 1000
Glucose mg/dl	> 60	< 40	< 40
Polymorphkernige Neutrophile	+	++	+++
Mikrobiologie	Steriles Punktat	Gelegentlich positiv	Häufig positiv
* Bestimmung im Pleurasekret			

I.5 Therapie des Pleuraempyems

Nach Thourani et al. gibt es für das Pleuraempyem eine Vielzahl von Behandlungsoptionen [Thourani 1998]. Dabei ruht die Therapie des Pleuraempyems grundsätzlich auf zwei Säulen: der adäquaten mechanischen Drainage des Ergusses, getreu dem chirurgischen Leitsatz „ubi pus, ibi evacua“ und der chemotherapeutischen Kontrolle der Mikroorganismen [Kolditz 2004; Molnar 2007].

Als Therapieoptionen sind Antibiotika als alleinige oder adjuvante Therapie, eine einfache oder eine Spül-Saug-Drainage, Fibrinolyse, eine Thorakoskopie oder eine Thorakotomie in verschiedener Kombination verfügbar [Cremonesini 2007; Lorenz 2009]. Die Therapie erfolgt stadienadaptiert, gemäß der Leitlinie Thoraxchirurgie (Tab. 3) [AWMF Leitlinie Thoraxchirurgie; Henne-Bruns 2012].

Tab. 3: Stadieneinteilung des Pleuraempyems und stadienadaptierte Therapie [AWMF Leitlinien Thoraxchirurgie: Pleuraempyem].

Stadium	Therapie
Exsudative Phase	weitleumige Spül-Saug-Drainage
Fibrino-purulente Phase	Spül-Saug-Drainage ggf. Lysetherapie VATS
Organisierende Phase mit Verschwartung	Dekortikation via Thorakotomie

Die Auswahl der Antibiotika sollte auf das Erregerspektrum abgestimmt werden. Bei der Anlage einer Thoraxdrainage steht die Größe des Katheters in keinem Zusammenhang mit dem Erfolg der Therapie. Wichtigstes Ziel dagegen ist eine sonographisch oder röntgenologisch kontrollierte, effektive Drainage der infizierten Ergussflüssigkeit [Kolditz 2004; Molnar 2007].

Sind bereits Septierungen durch die Ausbildung von Fibrinbrücken entstanden, kann die Instillation von Fibrinolytika eingesetzt werden. Dabei kann gewählt werden zwischen Streptokinase und Urokinase [Kolditz 2004].

Wenn eine Therapie erst in der organisierenden Phase begonnen wird, und also die vollständige Drainage durch Verschwartungen in der Empyemhöhle behindert ist, müssen chirurgische Eingriffe Abhilfe schaffen. Dazu gehören die thorakoskopische Adhäsiole (video-assistierte thorakale Chirurgie VATS), die Thorakotomie mit Dekortikation und die offene Drainage mittels Thorakostoma. Eine aktuelle Weiterentwicklung des minimal-invasiven Zugangs der VATS-Techniken stellt die „single incision thoracoscopic surgery,, (SITS) dar. Hierbei wird über eine 25 bis 30 mm lange Hautinzision mit Hilfe eines speziellen Wund-Retraktors ein einziges Thoraxfenster geschaffen, durch das die Einführung aller benötigten Instrumente erfolgt.

Bei der Thorakotomie mit Dekortikation unterscheidet man eine Frühdekortikation im Falle eines Therapieversagens bei Antibiotika und Drainage, von einer Spätdekortikation bei persistierender Pleuraverschwartung (gefesselte Lunge) [Light 2002; Lorenz 2009; Molnar 2007].

I.5.1 Konservative Therapieverfahren

Neben der diagnostischen Abklärung einer möglicherweise der Entwicklung eines Pleuraempyems förderlichen Grunderkrankung ist nach Punktion eines ansonsten nicht

erklärten Pleuraergusses bei gleichzeitigem Vorliegen von Zeichen eines systemischen Infektes eine Antibiotikatherapie indiziert. Nach Kolditz ist die Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie (meist intravenös) angezeigt, da eine Therapieverzögerung zur Progression der systemischen Reaktion führt [Kolditz 2008]. Dabei sollte das gesamte Erregerspektrum inklusive grampositiver Kokken, gramnegativer Enterobakterien und Anaerobier erfasst werden. Die Auswahl der Antibiotika muss ggf. nach Erreger- und Resistenzbestimmung entsprechend angepasst werden [Kolditz 2008].

Hierzu empfohlene Therapieregime sind Kombinationen aus einem Cephalosporin der Gruppe 3 oder einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 mit Clindamycin, ein Acylaminopenicillin mit β -Laktamasehemmer oder eine Monotherapie mit Moxifloxacin oder einem Carbapenem (Tab. 4). Bei Verdacht auf eine nosokomiale Infektion ist darüber hinaus das mögliche Vorliegen multiresistenter Keime in Betracht zu ziehen. Grundsätzlich sind für die Kalkulation der initialen antimikrobiellen Therapie mutmaßlicher Entstehungsort der Infektion und Immunitätslage des Patienten maßgeblich. Nach Tasci ist die Penetration antimikrobieller Substanzen in den Pleuraraum mit Ausnahme der Aminoglykoside als gut zu bezeichnen [Tasci 2004].

Tab. 4: Kalkuliertes Antibiotika-Regime entsprechend den Empfehlungen der deutschen Infektliga [www.infektliga.de].

Ambulant erworbene Infektionen	Nosokomial erworbene Infektionen
Acylaminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor	Acylaminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor
Aminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor	
Cephalosporin Gruppe 2 plus Clindamycin	
Cephalosporin Gruppe 3a plus Clindamycin	Cephalosporin Gruppe 3b oder 4
Carbapenem Gruppe 2	Carbapenem Gruppe 1
Fluorchinolon Gruppe 4	Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4

I.5.2 Operative Therapieverfahren

Bei nachgewiesenem infiziertem Pleuraerguss sollte neben der konservativen gezielten antibiotischen Therapie gemäß dem Grundsatz „Once the diagnosis is established, treatment must proceed with all possible haste“ unverzüglich eine invasive Maßnahme erfolgen [McLaughlin in Shields 2005]. Hierbei ist die Intensität der Invasivität vom Stadium des Pleuraempyems abhängig [Henne-Bruns 2012].

I.5.2a Drainageverfahren

Ziel der Pleuradrainage ist die effektive und weitgehend vollständige Entfernung der infizierten Flüssigkeit [Kolditz 2004]. Da die Flüssigkeit sich beim nicht gekammerten Erguss kaudal konzentriert, sollte die Drainage möglichst den Recessus phrenico-costalis erreichen. Routinemäßig erfolgt das Einbringen der Pleuradrainage in der vorderen Axillarlinie durch den 5. bis 7. Interkostalraum (ICR). Dies kann offen chirurgisch erfolgen mit dem Vorteil, dass nach Durchtrennen der Interkostalmuskulatur und der Pleura parietalis der Pleuraraum digital partiell exploriert werden kann. Alternativ steht die Trokarteknik zur Verfügung: Bei dieser wird ein Trokar in die Thoraxwand eingeführt und die Drainage wird über den Trokar weiter vorgeschoben. Hierbei ergibt sich bei ungünstigen Präparationsverhältnissen die Möglichkeit der extrathorakalen Fehllage. Intrathorakal besteht die Gefahr der Verletzung der Lunge, des Zwerchfells, des Herzens oder der Aorta [Haverkamp 2009; Klopp 2009]. Im Vergleich reduziert die Trokarteknik die Gefahr der intrathorakalen Organverletzung, ist etwas aufwändiger, hat jedoch insbesondere bei der gezielten Drainierung gekammerter Ergüsse oder Abszesse einen hohen Stellenwert [Aschenberg 2013]. Die Drainage wird an ein Wasserschloßsystem angeschlossen und ein Sog angelegt. Neben der „einfachen“ Ableitung und Absaugung der Ergussflüssigkeit steht die Spülsaugdrenage in Form einer doppeläufigen Drainage oder des Einbringens von zwei Drainageschläuchen zur Verfügung [Frey 1999]. Zum Durchmesser der zu verwendenden Drainagen gibt es keine einheitliche Empfehlung, wobei die Verwendung großlumiger Katheter favorisiert wird [Hoyos 2002; Schaberg 2001]. Wichtigstes Ziel der Pleuradrainierung ist eine durch eine entsprechende Bildgebung kontrollierte effektive Drainage der Ergussflüssigkeit innerhalb weniger Tage. Bei ausbleibender Besserung, meist bedingt durch fortgeschrittene Organisation und Kammerung des Ergusses, sind neben der Möglichkeit einer lokalen Fibrinolyse-Instillations-Therapie mit Streptokinase [Davies 1997] oder Urokinase [Tuncozgun 2001] chirurgische Verfahren angezeigt [Kolditz 2004].

I.5.2b Video-assistierte thorakale Chirurgie (VATS)

Bei VATS werden über 2 oder 3 ca. 1cm lange Inzisionen die endoskopischen Instrumente in die Pleurahöhle eingebracht. Ob ein Umstieg auf ein offenes chirurgisches Verfahren erforderlich ist, hängt von der jeweiligen Ausdehnung des Befundes und den individuellen anatomischen Gegebenheiten ab. Die VATS hat sich für das mechanische Débridement der Thoraxhöhle als effektives Vorgehen etabliert [Tasci 2004]. Die erste Inzision wird kaudal gesetzt, sie dient dabei als Zugang für die Optik; hier wird ein

starrer Trokar eingeführt, um das Einbringen der Kamera (10-mm-Optik, 30°) zu ermöglichen. Zusätzlich dient diese Thorakozenese zur Ausleitung der Thoraxdrainage am Ende der Operation. Die Inzision liegt im Bereich der mittleren Axillarlinie auf Höhe des 7. oder 8. ICR. Nach Anlage des Kameratrokars und Inspektion der Pleurahöhle werden je nach vorgefundenem Befund ein bis zwei weitere OP-Zugänge angelegt, über die die vorhandenen entzündlichen Verwachsungen erreicht und ausgeräumt werden können. Entsprechend dem üblichen Vorgehen bei VATS-Operationen sollten die OP-Zugänge die Ecken eines möglichst großen Dreiecks bilden (Triangulation) [Augustin 2013; DaSilva 2010].

Lin et al. referierten ihre Erfahrungen mit SITS oder Uniportal VATS, einer weiteren Minimalisierung des Zugangsweges [Lin 2002]. Hierbei werden sowohl die Optik als auch die Operationsinstrumente durch eine einzige kleine thorakale Inzision unter Zuhilfenahme eines Wund-Retraktors eingeführt. Möglich wird diese Technik durch spezielle abwinkelbare Instrumente.

I.5.2c Offene Operationsverfahren

Seit Beginn der Thoraxchirurgie ist das Vollbild eines in Organisation befindlichen Pleuraempyems mit ausgeprägter Kammerung und Schwielenbildung die Domäne des Chirurgen. Neben der Eiter-Entleerung ist das wichtigste Element die vollständige Befreiung der Lunge von der Fibrinschwarte, die mehrere cm dick sein kann [Gugger 1999; Molnar 2007]. Hierbei treten häufig erhebliche Blutungen und Fistelbildungen auf, die den Patienten durchaus in Gefahr bringen können.

Für chronische Pleuraempyeme, z.B. infolge einer persistierenden bronchopleuralen Fistel, sind thorakoplastische Operationen in Kombination mit dem Einbringen von Omentum oder Muskeltransposition in die infizierte Thoraxhöhle amgezeigt [Miller 1984; Molnar 2007; Ris 2006]. Die Therapie mittels eines offenen Thoraxfensters wird durch die Anwendung der VacuSeal®-Behandlung beschleunigt [Palmen 2009].

I.5.2d Thorakale Vakuumtherapie

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der chirurgischen Pleuraempyemtherapie finden sich in der intrathorakalen Anwendung der Vakuum – Therapie.

Das Prinzip der VacuSeal®-Behandlung, das bereits seit vielen Jahren in der Behandlung oberflächlicher infizierter Wunden seinen gesicherten Stellenwert hat, wurde in 2004 durch Varker und Ng in die Therapie von Pleuraempyemen nach Lungenresektionen eingeführt

[Varker 2006]. Bei der VacuSeal®-Behandlung wird mittels einer Vakuumpumpe ein kontrollierter, örtlich begrenzter Unterdruck in einer Wunde erzeugt und zu deren Säuberung Wundsekret abgesaugt. Ein bestehendes Wundödem kann vermindert und die Durchblutung und Granulation im Bereich des angrenzenden Gewebes können gefördert werden. Bei der intrathorakalen Anwendung der VacuSeal®-Behandlung wird nach Débridement des infizierten Pleuraraumes ein Kunststoff-Wundretraktor in eine Thoraxwandinzision von ca. 7 cm platziert, durch welchen der VAC-Schwamm eingebracht wird, der den gesamten Pleuraraum ausfüllt; eine Wundfolie dichtet den Retraktor luftdicht ab, so dass über einen in der VAC-Therapie üblichen Katheter ein Sog von 100mm HG intrapleurale erzeugt werden kann (Abb. 1) [Hofmann 2012; Sziklavari 2013].

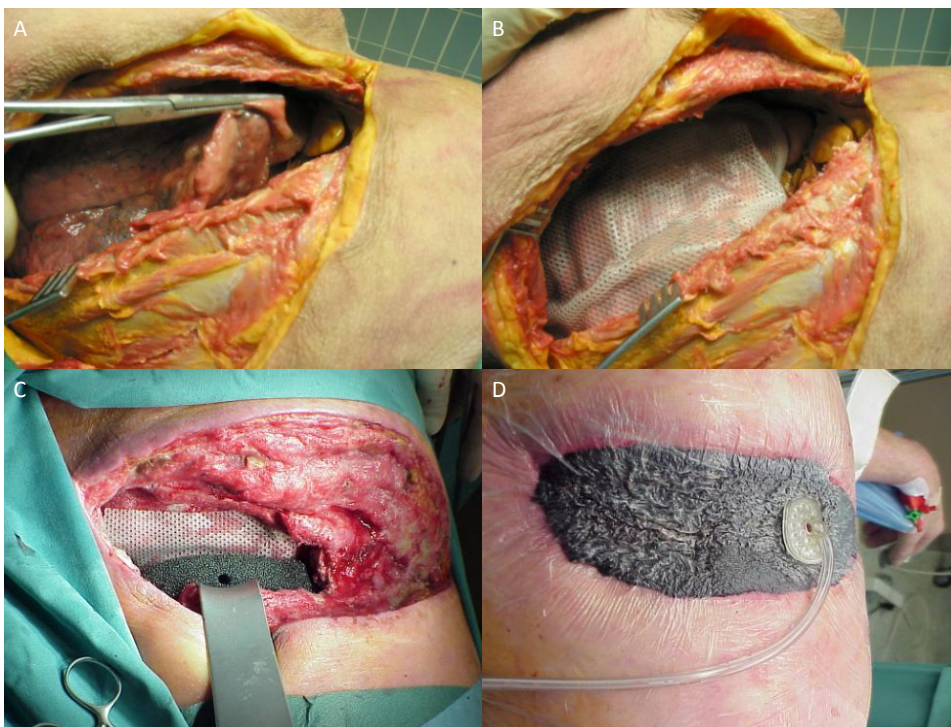


Abb. 1: Vakuumtherapie beim Pleuraempyem- Fallbeispiel [Ditterich 2006].

A: Beispiel eines Operationssitus mit ausgedehnter Infektion der Thoraxwand und infiziertem abszedierenden Lungenunterlappen (Klemme). B: Nach Resektion des infizierten Lappens und Entfernen des abszedierenden Pleuramaterials Abdeckung der verbliebenen Lungenanteile mit mikroporöser Silikonfolie (Mepithel®). C: Einbringen des Polyurethanschwamms zur Auffüllung des gesamten infizierten Pleuraraumes; die verbliebenen Lungenanteile sind durch Mepithel® abgedeckt und somit vor der direkten Sogwirkung des Schwammes geschützt. D: Einbringen eines weiteren Polyurethanschwamms in den infizierten Thoraxwanddefekt .

I.6 Wissenschaftliche Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden die Behandlungsergebnisse der operativen Therapie des Pleuraempyems aus den Jahren 1995-2009 am Universitätsklinikum Würzburg analysiert. Diese werden mit Ergebnissen aus den Jahren 1982-1994 aus derselben Klinik verglichen [Öhrlein 1998]. Folgende Fragestellungen werden insbesondere adressiert:

1. Welche Antibiotika-Regime waren (initial und nach Erregerbestimmung) erforderlich?
2. Welches invasive Verfahren ist unter Beachtung welcher apparativen Befunde und zu welchem Zeitpunkt angezeigt?
3. Wie lange mussten Patienten stationär behandelt werden?
4. Welche Konstellationen führten zu Todesfällen?

II Material und Methoden

II.1 Patientenkohorte

Die in die Untersuchung aufgenommenen Patienten wurden im Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2009 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg wegen einer Pleuraempyemkrankung behandelt (Abb. 2).

Die Studiendaten wurden den schriftlichen Behandlungsaufzeichnungen entnommen. Diese sind bis 2003 mit Hilfe von Mikrofilmen archiviert, danach sind elektronische Patientenakten verfügbar. Eine Nachuntersuchung oder eine nachträglich Befragung der eingeschlossenen Patienten erfolgte nicht. Die Vorgaben des Datenschutzes und der guten klinischen Praxis wurden eingehalten. Das Studienkonzept wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg zustimmend bewertet (Zeichen der Ethikkommission: 2015111701).

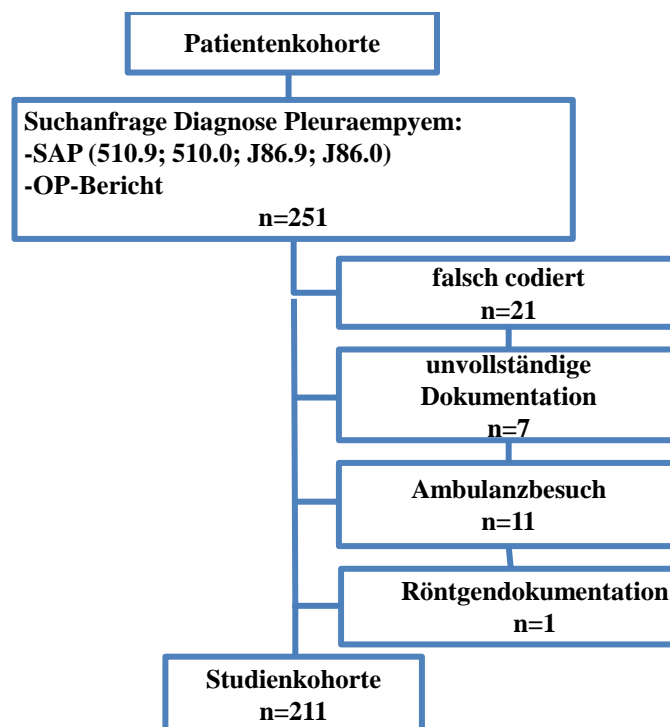


Abb. 2: Zusammensetzung der Studienkohorte.

II.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die unter der Diagnose „Pleuraempyem“ im Zeitraum 01/1995 bis 03/2009 in der Datenbank des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) gespeichert worden sind. Kriterien, nach denen ein Patient aus dieser Gruppe als Empyem-Patient verifiziert wurde, sind radiologische Befunde, Laborbefunde sowie klinische Auffälligkeiten im Sinne eines reduzierten Allgemeinzustandes, Atemnot, Schüttelfrost und

Fieber, außerdem die endgültige Sicherung der Diagnose im Rahmen des operativen Eingriffs und mit Hilfe von intraoperativ gewonnenen Abstrichen.

II.3 Ausgewertete Parameter

Ausgewertet wurden epidemiologische Daten, prädisponierende und ätiologische Faktoren, sowie die diagnostischen und daraus folgenden therapeutischen Maßnahmen (Tab. 5).

Das Alter der Patienten wurde am Tag der Aufnahme bestimmt. Einbezogen wurden alle 211 Patienten der aktuellen Kohorte. Anamnestisch wurden verschiedene Faktoren erhoben, die im Sinne einer Prädisposition mit dem Auftreten einer Empyemkrankung in einem kausalen Zusammenhang stehen könnten. Dazu gehören sowohl Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus, als auch Tumorerkrankungen und Diabetes. Ätiologisch kommen eine Pneumonie, Tumorerkrankungen, chirurgische Eingriffe, Traumata und Tbc-Erkrankungen in Frage. Unter den Laborparametern fanden Leukozytenzahl und CRP-Wert besondere Beachtung: die wiederholte Bestimmung der Leukozyten stellt zumindest für die Einschätzung der Entwicklung des systemischen Infektgeschehens eine wertvolle Information dar [Gekle 2010]. Der CRP-Wert ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, ein Akut-Phase-Protein, das bevorzugt in der Leber als Antwort auf eine Freisetzung von Zytokinen gebildet wird [Povoa 2002]. Durch die Messung des CRP-Wertes sollte aufgrund seines schnellen Anstieges und Abfalles der Nachweis kurzfristiger Veränderungen im Entzündungsgeschehen möglich sein. Ein Anstieg kann bereits nach 6-10 h festgestellt werden, die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 24 h. Der Normwert des CRP liegt bei <1mg/dl [Michl 2012]. Neben den Patienten, die in der Universitätsklinik Würzburg diagnostiziert wurden, schließt die aktuelle Kohorte auch Patienten ein, die mit bereits gesicherter Diagnose zur Behandlung an die Universitätsklinik überwiesen wurden.

Tab. 5 : Ausgewertete Parameter.

Epidemiologie	Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthaltes, Letalität
Prädisposition	Nikotin-, Alkohol-, Drogenabusus, Tumorerkrankungen, Diabetes
Ätiologie	Pneumonie, Tumorerkrankungen, chirurgische Eingriffe, Traumata, Tbc-Erkrankungen
Laborparameter	CRP, Leukozyten: bei Aufnahme, im Verlauf (nach klinischer Erfordernis), vor Entlassung
Diagnostik	CT, Röntgen-Thorax-Aufnahme, Punktion, Sonographie
Keimspektrum	
Therapieoption	entsprechend des initialen Behandlungsplanes
Antibiose	Wirkstoffklasse
Drainage	Liegedauer
Sekundäreingriff	bei behandlungsbedürftigem Restbefund

II.4 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Office Excel 2007, USA) gelistet. Anhand dieser Tabelle wurden die Häufigkeiten und Längen der Verläufe der einzelnen Therapie und deren Ergebnisse ermittelt.

Als Bezugsgröße für die Reevaluation der Vorgehensweise in der HTC Würzburg diente eine historische Studienpopulation aus den Jahren 1982-1994 [Öhrlein 1998]. Der Vergleich der beiden Studienpopulationen erfolgte mit Hilfe von 4-Feldertafeln. Zur Prüfung der statistischen Bedeutsamkeit der gefundenen Unterschiede wurden z-Tests nach Fisher durchgeführt, um die relativ geringen Stichprobenumfänge zu berücksichtigen [Hüsler 2010]. Den Konventionen folgend wurde die Grenze zur Verwerfung der Nullhypothese bei einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgesetzt. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS ®-Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinios, USA) durchgeführt.

III Ergebnisse

III.1 Studienkohorte

Im Untersuchungszeitraum 01/1995-03/2009 wurden in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg 211 Patienten mit einem Pleuraempyem behandelt. Das durchschnittliche Fallaufkommen betrug 14,5 Patienten pro Jahr. Die historische Kohorte aus den Jahren 1982-1994 umfasst lediglich 69 Patienten, es wurden durchschnittlich nur 9 Empyempatienten pro Jahr behandelt (Abb. 3). Die jährliche Fallzahl schwankt in beiden Kohorten stark (Abb. 4).

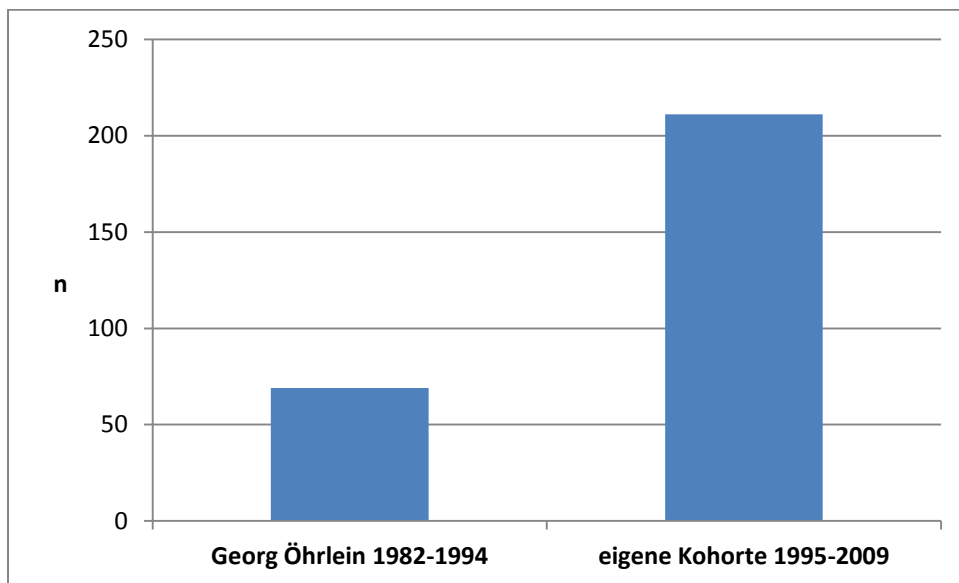


Abb. 3: Studienkohorte im Vergleich Zeitraum 1982-1994 [Öhrlein 1998] und 1995-2009.

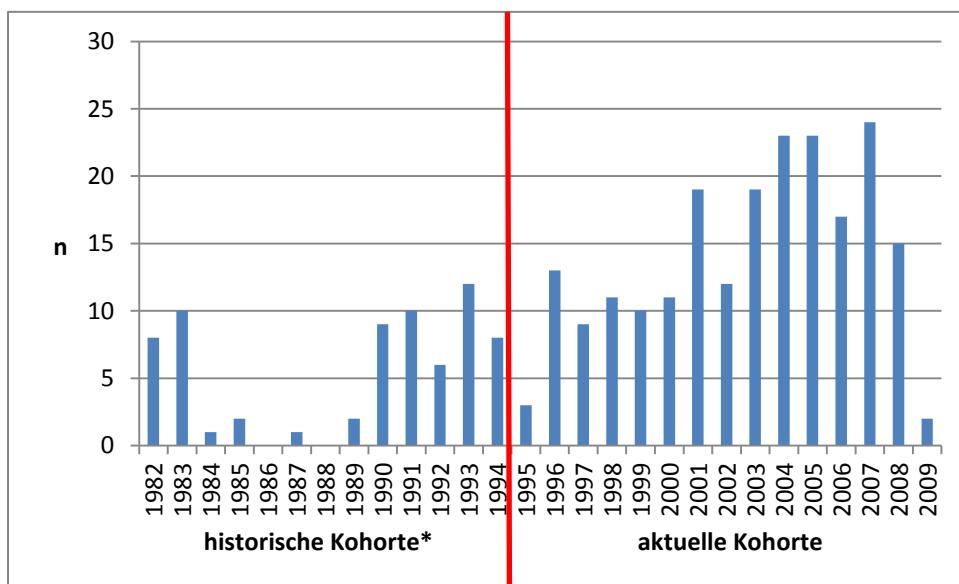


Abb. 4: Häufigkeit der Patientenfälle pro Jahr in der historischen [Öhrlein 1998] und der aktuellen Kohorte.

III.2 Patientendaten

Das Patientengut der historischen Kohorte [Öhrlein 1998] und der aktuellen Kohorte unterscheidet sich in den epidemiologischen Daten insofern, als dass Männer aktuell noch häufiger betroffen sind als Frauen und sich das Durchschnittsalter um knapp drei Jahre erhöht hat (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleichende Darstellung der Patientencharakteristika aus den Jahren 1982 - 1994 und 1995 – 2009.

Parameter		n (1995-2009)	n (1982-1994)*	Unterschiede/ Signifikanzen**
Gesamtzahl		211	69	Fallzahlen x3
Geschlecht	m	156	49	p=0,641
	f	55	20	
Alter in Jahren		Ø56,4± 18,76 (2-94)	Ø53,5 (17-93)	Altersunterschied Ø3Jahre

*entnommen aus Georg Öhrlein: Patienten mit Pleuraempyem in der Thoraxchirurgie Würzburg von Januar 1982 bis Dezember 1994 [Öhrlein 1998]

**Exakter Test nach Fisher

In der aktuellen Kohorte sind knapp drei Viertel der Patienten (156 Patienten; 74%) Männer, und nur gut ein Viertel (55 Patientinnen; 26%) Frauen. Die historische Kohorte zeigt eine Verteilung von 71% Männern zu 29% Frauen. Der Anteil der Männer am Patientengut hat also leicht zugenommen.

Die Altersspanne reicht von 2 bis 94 Jahren. Eine Häufung zeigt sich in der 7. und 8. Lebensdekade (Abb. 5). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 56,4 Jahre. Die weiblichen Erkrankten waren im Durchschnitt 57,5 Jahre alt, die männlichen 56,3 Jahre.

Im Vergleich dazu betrug das Durchschnittsalter der 69 Patienten in der historischen Kohorte noch 53,5 Jahre (♀53,3; ♂53,6) mit einer Spanne von 17-93 Jahren und einer Häufung in der 6. und 7. Lebensdekade (Abb. 5). Die Patienten waren also in der aktuellen Kohorte etwas älter.

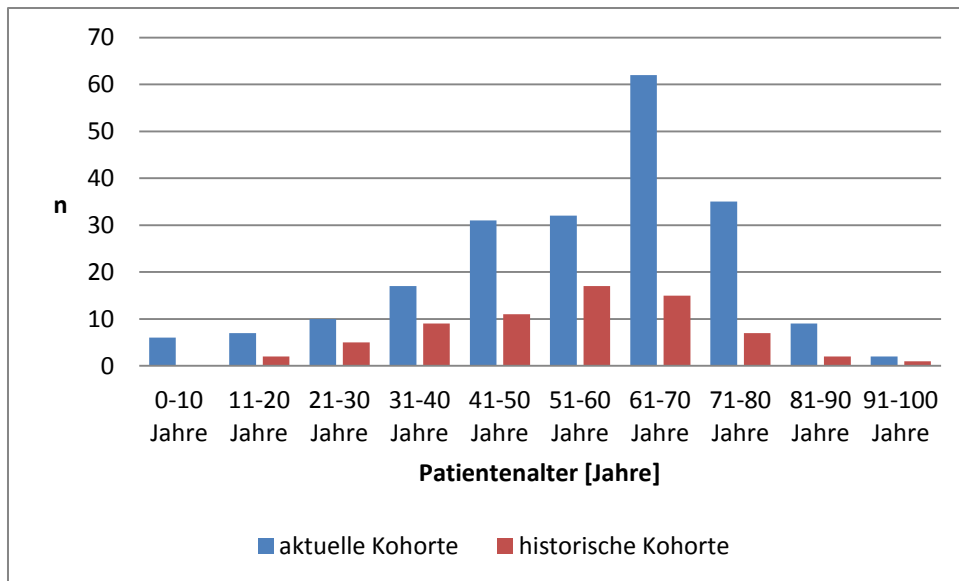


Abb. 5 Patientenalter in Jahren im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998].

III.3 Prädisposition

Bei 40% der Patienten mit vollständiger Anamnese war keiner der möglichen prädisponierenden Faktoren vorhanden (Abb. 6).

In absteigender Häufigkeit traten auf: Nikotinabusus (19%), Tumorerkrankung (12%), Diabetes (9%), gleichzeitiger Nikotin- und Alkoholabusus (4%), Alkoholabusus (3%), Drogenabusus (3%), Nikotinabusus bei vorhandener Tumorerkrankung (2%), Diabetes und Tumorerkrankung (1%), gleichzeitiger Nikotin- und Alkoholabusus bei bestehender Tumorerkrankung (1%), und Diabetes zusammen mit Nikotinabusus (0,5%).

Einer der berücksichtigten Patienten litt an einer HIV-Infektion.

In 7 der analysierten Patientenfälle lagen zu dieser Fragestellung keine Angabe im Anamnesebogen vor.

Im Vergleich zum historischen Patientengut hatte der Alkoholabusus an Bedeutung verloren und stellte statistisch erst nach dem Diabetes mellitus den vierthäufigsten prädisponierenden Faktor dar.

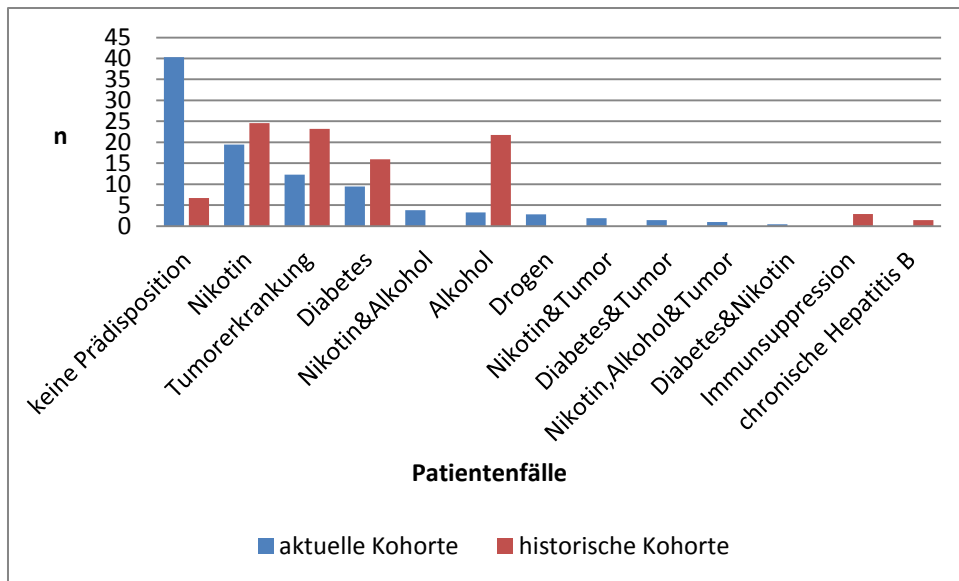


Abb. 6: Prädisponierende Faktoren im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998].

III.4 Ätiologie

In 148 von 211 Patientenfällen war es möglich, die wahrscheinliche Ursache der Empyemerkrankung anamnestisch zu ermitteln. Die 65 übrigen Fälle ließen keinen Rückschluss auf eine ätiologisch relevante Erkrankung zu (Abb. 7).

Als häufigste Ursache finden sich fortgeleitete entzündliche Prozesse im Thorax. Im vorliegenden Patientengut entspricht die Zahl der Fälle mit Pneumonie einem Anteil von 42%. In Fällen mit nicht-peripneumonischer Empyemerkrankung ist die häufigste Ursache eine Tumorerkrankung (10%), gefolgt von Fällen, denen ein chirurgischer Eingriff vorausgegangen ist (5%). Fünf Prozent der Fälle ergaben sich aus einer Rezidivbehandlung. Je 2% der Erkrankungen ist eine Tbc-Infektion bzw. ein Trauma vorausgegangen.

In 7 der berücksichtigten Patientenfälle finden sich keinerlei Angaben zu möglichen ätiologischen Faktoren.

Im historischen Patientengut war bei 52 von 69 Fällen ein Rückschluss auf ätiologisch relevante Erkrankungen möglich gewesen. Eine Pneumonie hatte dort mit 73,08% der Fälle einen bedeutend höheren Stellenwert als bei den aktuellen Fällen mit 42%.

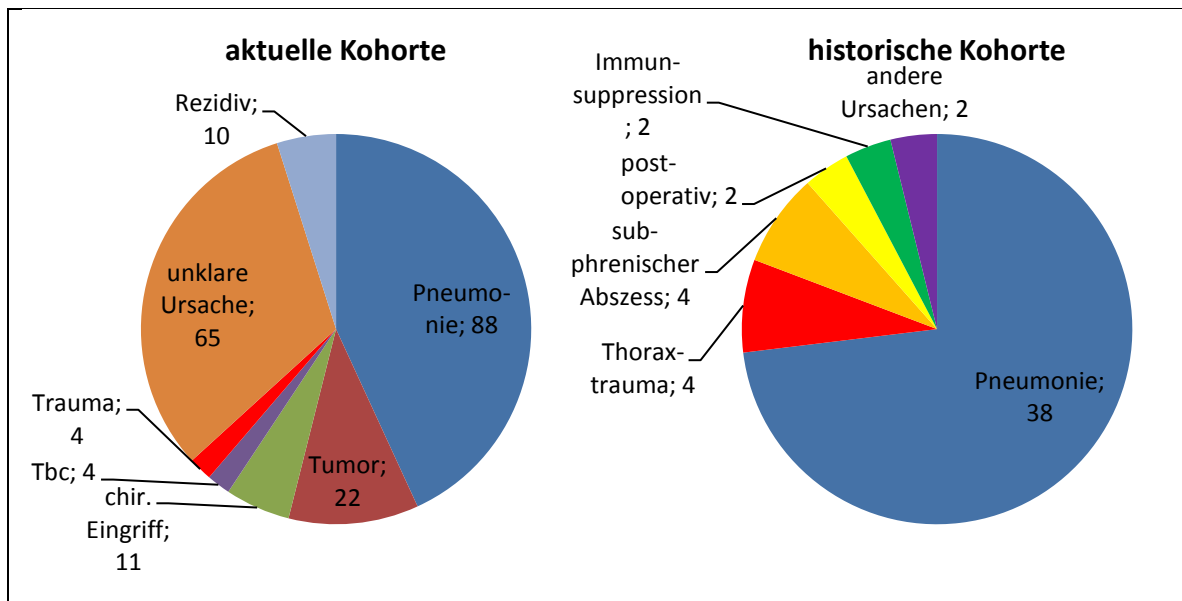


Abb. 7: Ätiologie der Pleuraempyembehandlung im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998].

III.5 Entzündungsparameter

Die Besserung des Allgemeinzustandes der erkrankten Patienten ließ einen Rückschluss darauf zu, ob die gewählte Therapieoption zu einer Heilung führte. Im Verlauf der Behandlung zeigten sich eine deutliche Abnahme der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), sowie eine Verringerung der Leukozytenkonzentration. Im Verlauf der Therapie erfolgten die Bestimmungen der Laborparameter uneinheitlich nach klinischer Erfordernis.

Bei Aufnahme betrug der CRP-Wert im Mittel 18,1 mg/dl. Lediglich bei 5 Patienten wurde ein CRP unterhalb der relevanten Grenze von 1 mg/dl gemessen (Abb. 8). Im Verlauf der Behandlung ergab sich ein Mittelwert von 13,3 mg/dl. Das Hauptfeld der Patienten wies Werte bis zu 37 mg/dl auf. Bei einem Patienten wurde ein drastisch erhöhter Wert von 51 mg/dl nachgewiesen.

Die Abschlussuntersuchung vor der Entlassung ergab im Mittel einen CRP-Wert von 5,6 mg/dl. 25 Patienten konnten mit einem Wert von <1 mg/dl entlassen werden.

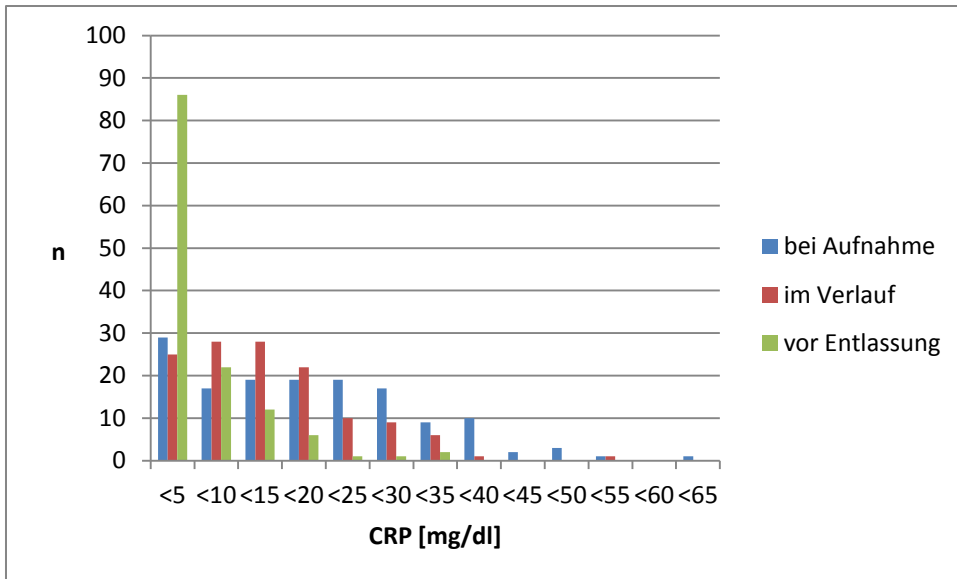


Abb. 8: Veränderungen des CRPs zwischen Aufnahme und Entlassung.

Die Zahl der Leukozyten verringerte sich - gemittelt über alle berücksichtigten Patienten - von $14,3 \cdot 1000/\mu\text{l}$ auf $12,1 \cdot 1000/\mu\text{l}$ im Verlauf der Behandlung, bis vor Entlassung auf schließlich $8,4 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Abb. 9).

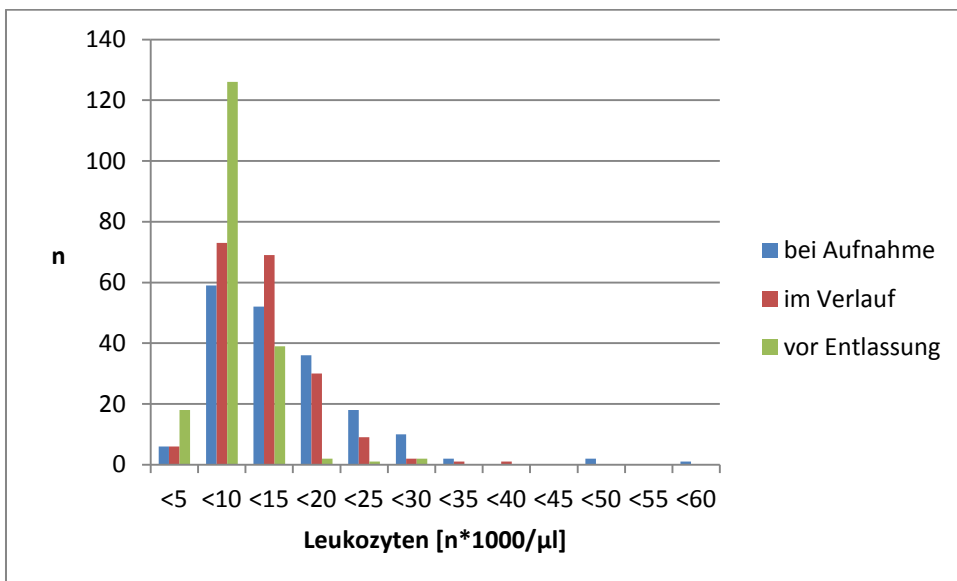


Abb. 9: Veränderung der Leukozytenzahl zwischen Aufnahme und Entlassung.

In der vorliegenden Auswertung unserer Patientenkohorte ergab die routinemäßige Bestimmung der CRP-Werte und der Leukozytenzahlen eine über den Verlauf gemittelten Abnahme, die mit den Resultaten von Öhrlein gut vergleichbar waren (Tab. 8).

Tab.7: Leukozytenzahlen in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998]

	präoperativ	postoperativ	vor Entlassung
>7500/ μ l	82,61%	79,71%	40,58%
4000-7500/ μ l	17,39%	20,29%	59,42%
<4000/ μ l	-	-	-

III.6 Diagnostik

In 104 Fällen (51%) erfolgte im aktuellen Patientengut eine Behandlung nach Zuweisung mit bereits gesicherter Diagnose (Abb. 10). Die Untersuchungen der übrigen 107 Patienten gliedern sich in absteigender Häufigkeit wie folgt auf: 63 endgültige Diagnosen wurden nach CT-Untersuchung gestellt. 22 Patienten konnten mit Hilfe einer Röntgen-Thorax-Aufnahme diagnostiziert werden. In 14 Fällen ergab erst die Probepunktion ein sicheres Ergebnis.

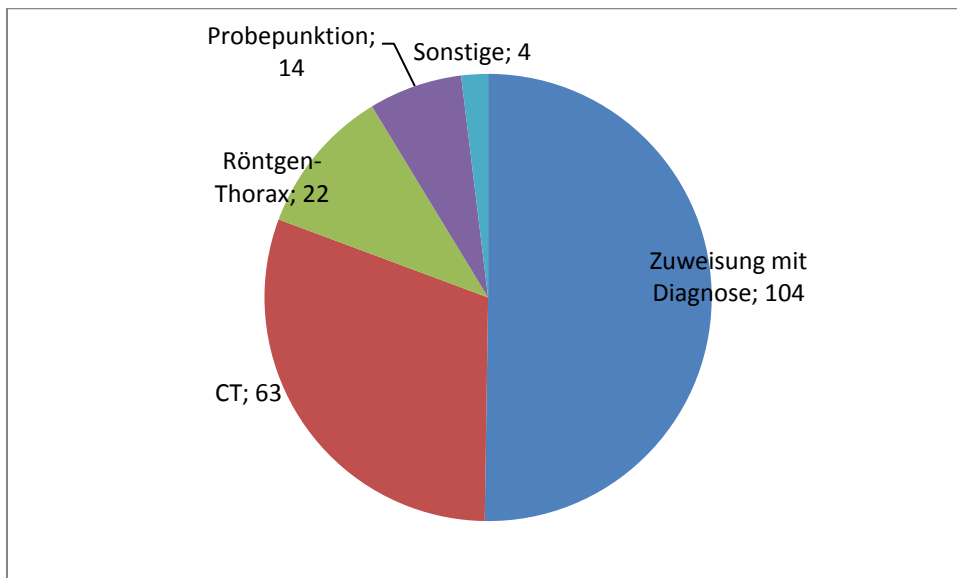


Abb. 10: Zielführende diagnostische Maßnahme im aktuellen Patientengut.

Im historischen Patientenguts wurde nicht dokumentiert, ob Patienten bereits außer Haus gesichert diagnostiziert waren. Darüber hinaus war aus der vorhandenen Auswertung nicht ersichtlich, mit Hilfe welcher diagnostischen Maßnahme die Diagnose endgültig gesichert wurde. Aufgeführt sind alle diagnostischen Maßnahmen, die ergriffen wurden (Abb. 11). Im Vergleich hat die CT-Diagnostik an Bedeutung gewonnen, sowohl die Röntgen-Thorax-Aufnahme als auch die Probepunktion dagegen eingebüßt.

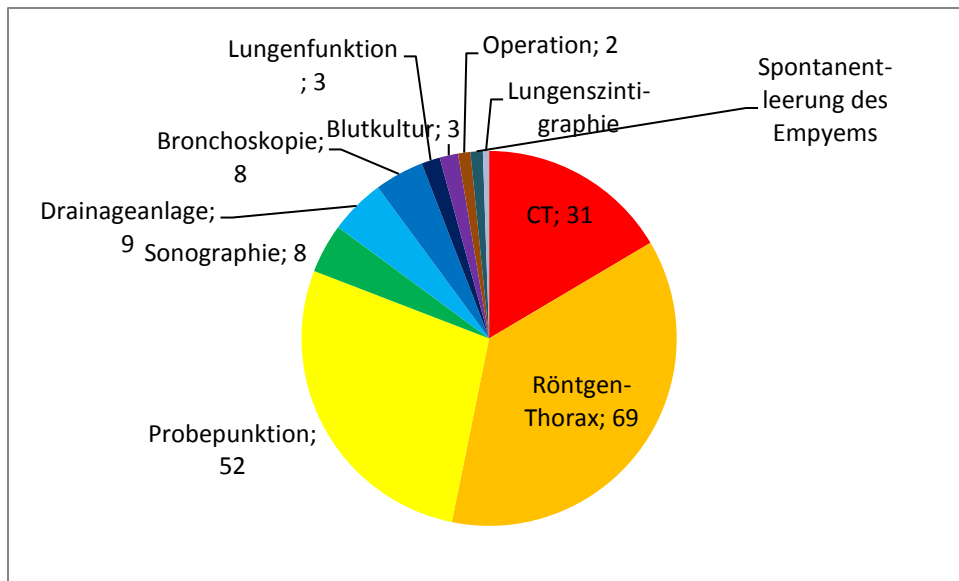


Abb. 11: Diagnostische Maßnahmen im historischen Patientengut [Öhrlein 1998].

III.7 Keimspektrum

In 45% der Fälle blieb die Abstrichanalyse in der aktuellen Kohorte ohne relevanten Befund. In absteigender Häufigkeit fanden sich Streptokokken (17%), Staphylokokken (11%) und gram+ Kokken (3%). Mischinfektionen und einzelne andere Keime machten etwa 22% der Fälle aus. Drei der einbezogenen Patientenfälle wiesen eine MRSA/ORSA-Infektion auf (Abb. 12).

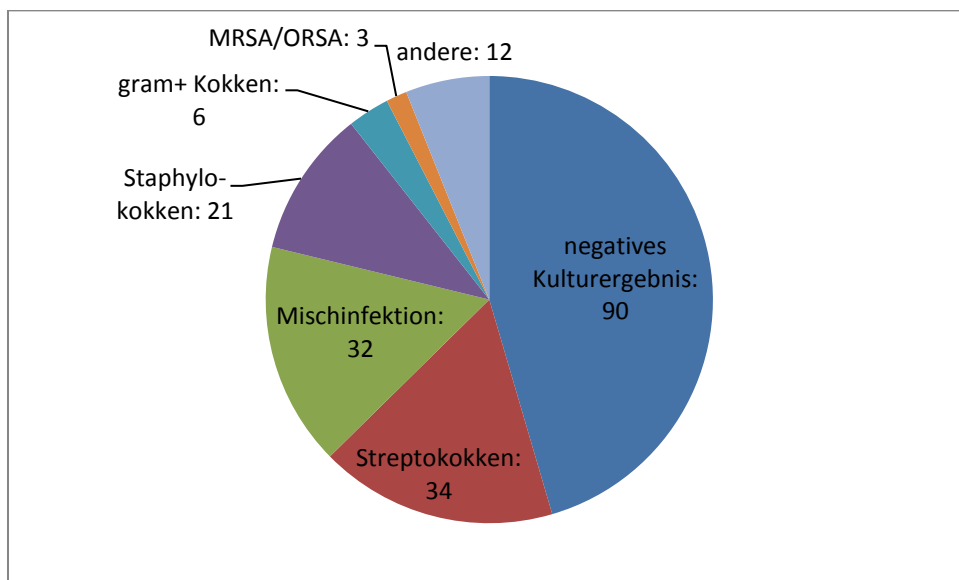


Abb. 12: Keime aus intraoperativ gewonnenem Abstrichmaterial in der aktuellen Kohorte.

In der Statistik zur historischen Kohorte wurde jeweils die Häufigkeit jedes einzelnen Keimes aufgeführt. Wie viele Nachweise eines einzelnen Keimes möglich gewesen sind, war nicht

erueierbar. Mischinfektionen machen im Gegensatz zu nur einem Drittel in der aktuellen Kohorte etwa die Hälfte der Fälle aus. Ein negatives Kulturergebnis fand sich weit weniger häufig (23%) als im aktuellen Patientengut (45%) (Abb. 13).

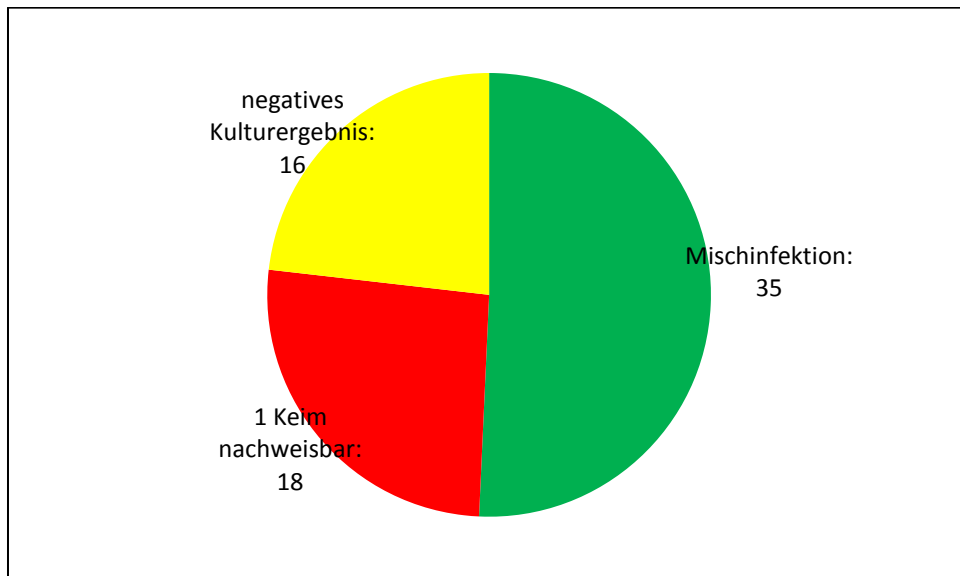


Abb. 13: Erregernachweis in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998].

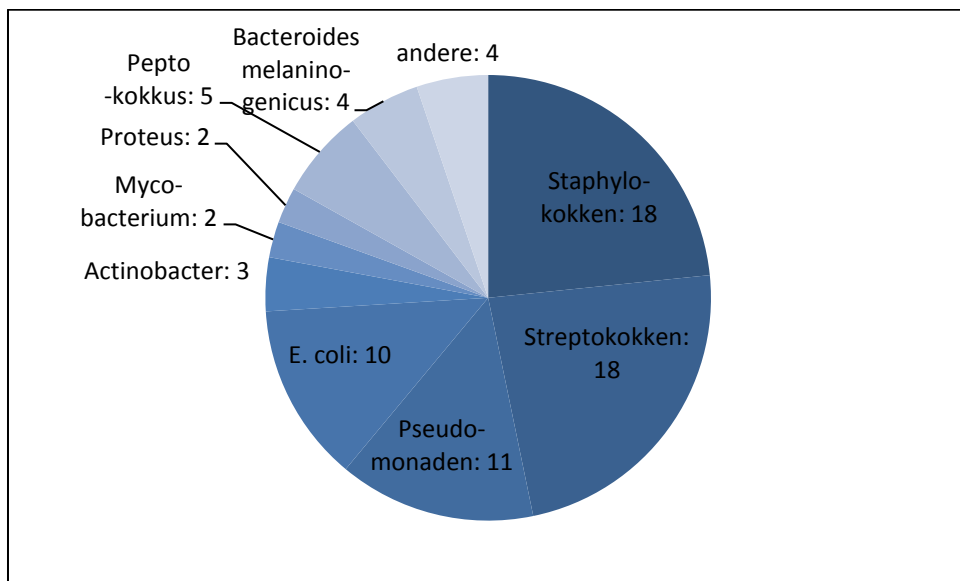


Abb. 14: Erregerspektrum in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998].

III.8 Therapieoption

Im Vergleich der Therapieoptionen wurde von jedem Patienten jeweils die invasivste Therapie aufgeführt. In der aktuellen Kohorte gelang in insgesamt 119 Fällen durch eine operative Maßnahme

1. die adäquate Drainage des Ergusses
2. eine Entfernung etwaiger Verschwartungen und

3. der Gewinn von Abstrichmaterial zur mikrobiologischen Aufbereitung.

Am häufigsten (in 109 Fällen) wurde eine Thorakotomie mit Dekortikation nötig. Neun Fälle wurden im Rahmen einer Thorakoskopie (VATS) therapiert, 1 Fall wurde unter Zuhilfenahme der Vakuumtherapie gelöst.

Die kontrollierte Einlage einer Drainage war bei 64 Patienten zielführend, die alleinige Punktion bei 17 Patienten. Zehn Patienten konnten ausschließlich mit Hilfe einer kalkulierten Antibiose ausreichend behandelt werden. Die historische Kohorte zeigte eine Verteilung mit einem deutlicheren Schwerpunkt auf der Thorakotomie (Abb. 15).

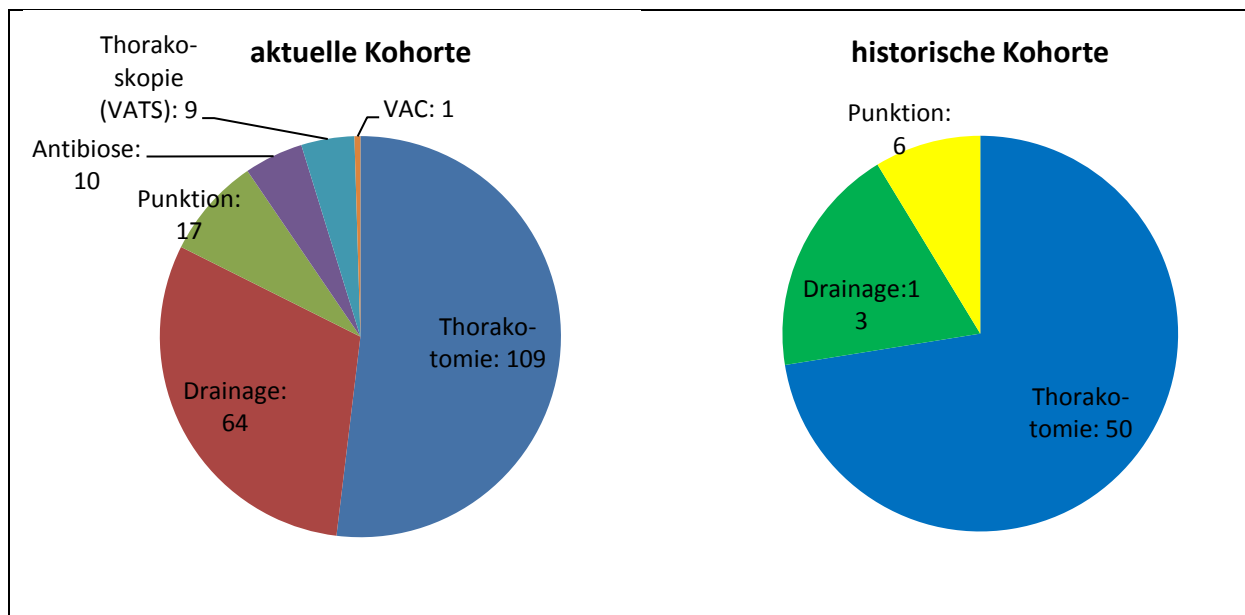


Abb. 15: Therapieoption zur Behandlung des Pleuraempyems Im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998].

III.9 Antibiose

Am häufigsten wurde in der aktuellen Kohorte als Antibiose ein β -Laktam angewandt. Und zwar zu ähnlichen Teilen als Mono- (37%) sowie als Kombinationstherapie (36%). Als zweithäufigste Medikation wurden Chinolone gewählt, insgesamt in 15% der Fälle (11% als Mono-, in 4% als Kombinationstherapie). Die übrigen 12% verteilen sich auf Glukopeptide und Glukoside jeweils als Mono- oder Kombinationstherapie, und auf Polyketide, Sulfonamide und Nitroimidazole in jeweils wenigen Fällen (Abb. 16). Beta-Laktame kamen in der historischen und in der aktuellen Kohorte in 42% bzw. 73% der Fälle zum Einsatz.

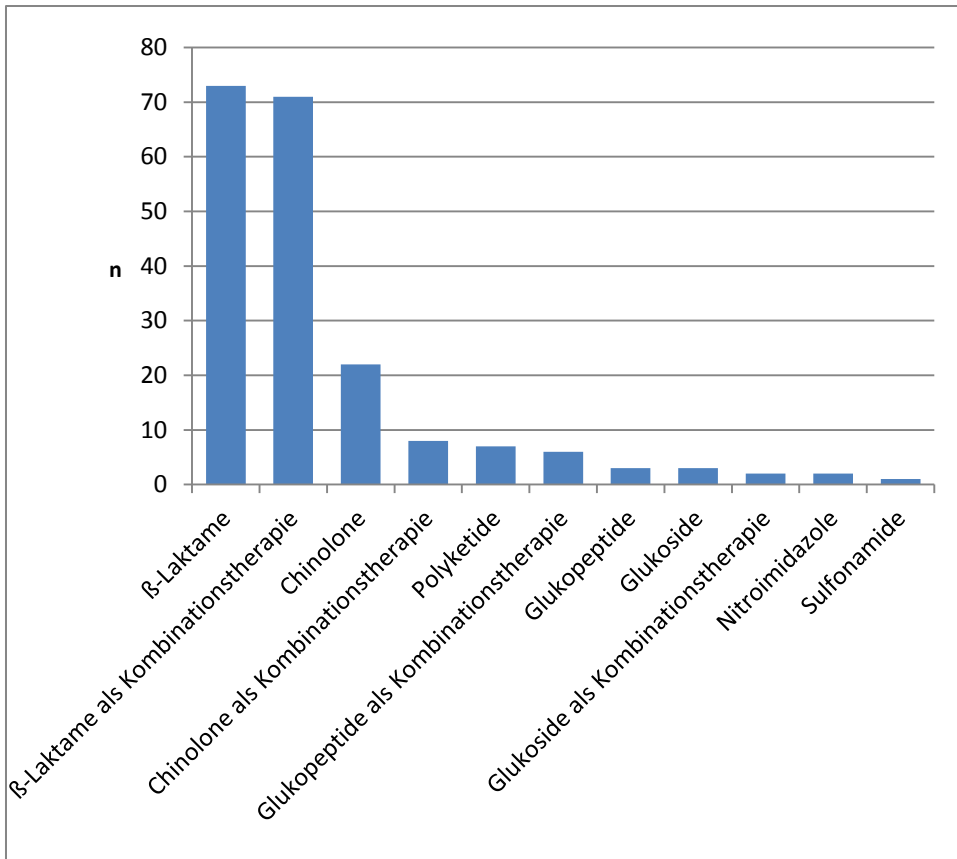


Abb. 16: Eingesetzte Antibiotika zur Behandlung des Pleuraempyems in der aktuellen Studienkohorte.

III.10 Drainage

Die Liegedauer der Drainage betrug in der aktuellen Kohorte 14 ± 14 Tage (Abb. 17). In der historischen Kohorte betrug die Liegedauer noch rund 21 Tage.

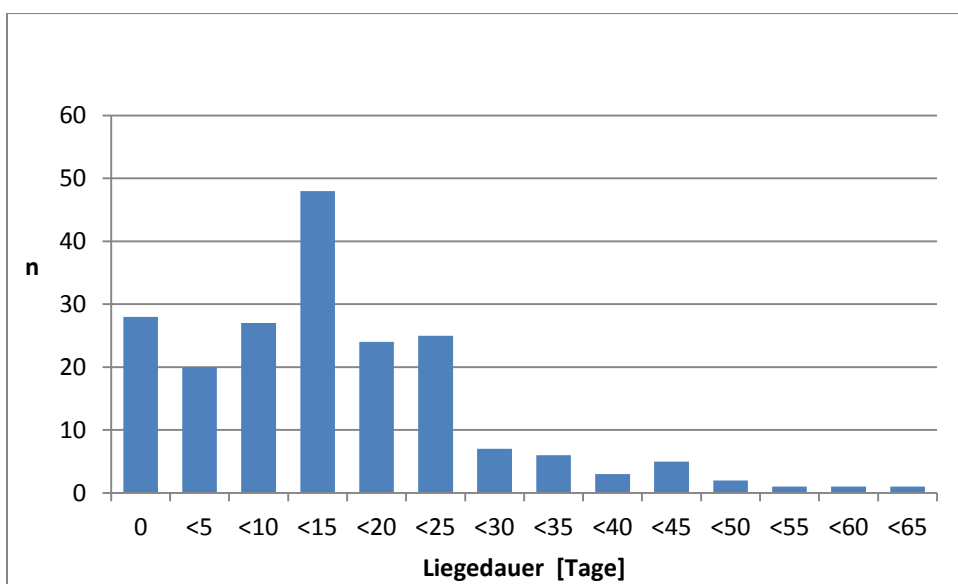


Abb. 17: Liegedauer der Drainage in der aktuellen Kohorte.

III.11 Sekundäreingriffe

In insgesamt 58 Fällen war ein Sekundäreingriff nötig (28%). Dabei ist die Thorakotomie mit 51 (88%) Fällen mit Abstand der häufigste Eingriff gewesen. Gefolgt von je 3 Patienten, die sekundär mit einer neuerlichen Drainageanlage oder Punktion behandelt wurden. In einem Fall wurde eine Thorakoskopie angewendet (Abb. 18).

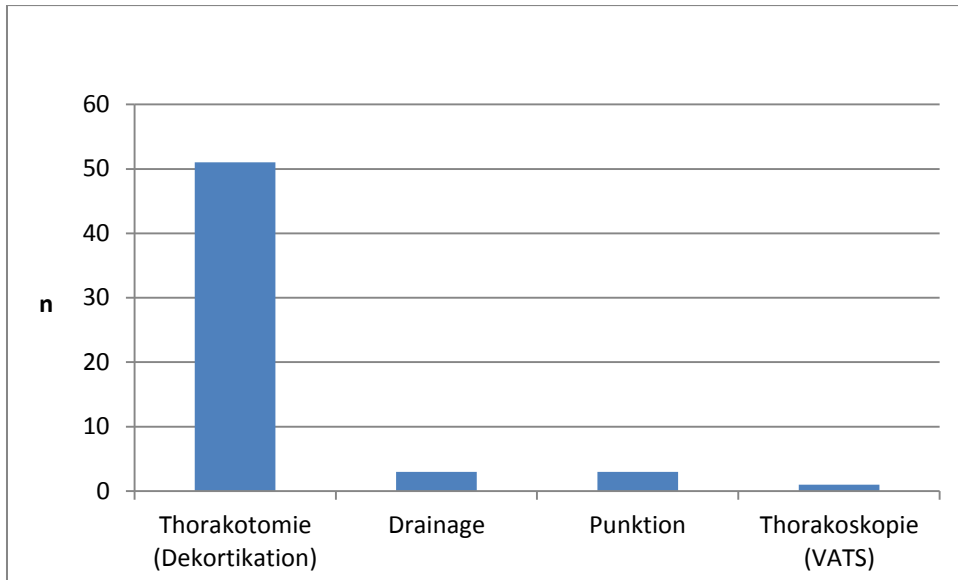


Abb. 18: Sekundäreingriffe in der aktuellen Kohorte.

Der mit 83% häufigste Grund war ein in der Bildgebung progredienter Erguss. Fünfzehn Prozent der Fälle, in denen ein Sekundäreingriff nötig war, wiesen weiterhin stark erhöhte Entzündungsparameter auf. In einem Fall war anhaltend hohes Fieber der Grund.

III.12 Dauer des stationären Aufenthaltes

Im Durchschnitt sind Patienten im Zeitraum 1995-2009 für eine Dauer von 30,5 Tagen stationär behandelt worden. Neunzig Prozent der Patienten wurden innerhalb von maximal 56 Tagen entlassen (Abb. 19). In der historischen Studienpopulation betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes durchschnittlich noch 41 Tage, war also um 25% länger (Abb. 20).

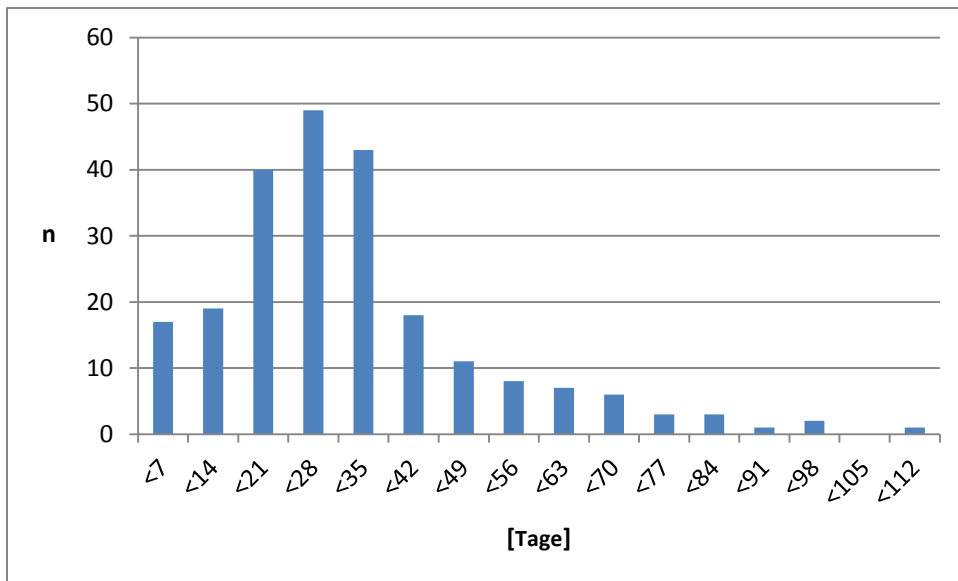


Abb. 19: Dauer des stationären Aufenthaltes in der aktuellen Kohorte.

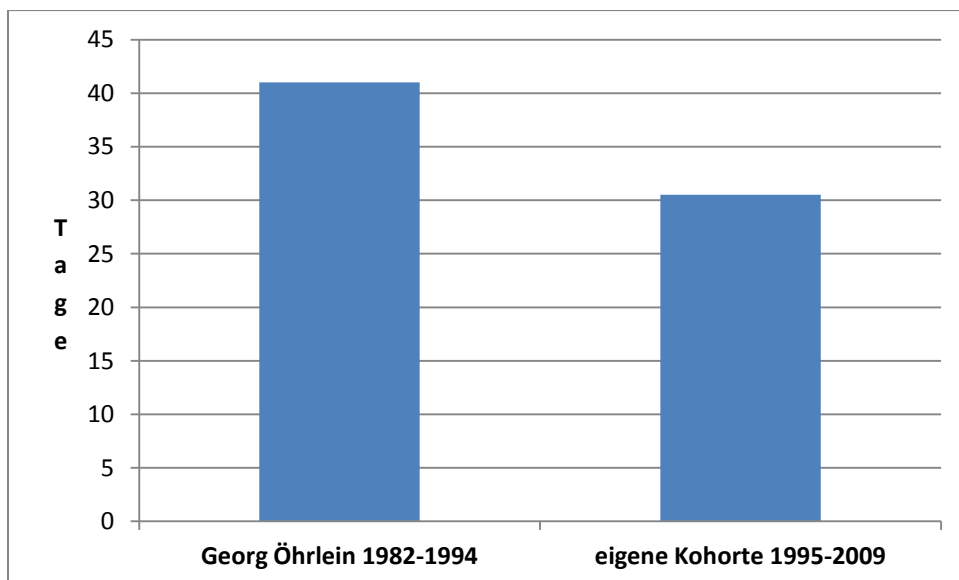


Abb. 20: durchschnittliche Hospitalisationszeit im Vergleich Zeitraum 1982-1994 [Öhrlein 1998] und 1995-2009.

III.13 Letalität

Insgesamt verstarben 22 Patienten der aktuellen Studienpopulation während der Behandlung ihres Pleuraempyems. Dies entspricht einer Mortalität von 10,5%. In der Mehrzahl der Fälle war das Grundleiden eine konsumierende Erkrankung und die unmittelbare Todesursache ein Organversagen (Tab. 6).

Mit einer Zusammensetzung von 17 männlichen und 5 weiblichen Patienten entspricht die Gruppe der verstorbenen Patienten der Geschlechter-Verteilung im gesamten untersuchten Patientengut.

Das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten (63,3 Jahre) lag knapp 7 Jahre über dem Durchschnitt aller einbezogenen Fälle.

In der historischen Kohorte verstarben 5 von 69 Patienten. Das entspricht einer Mortalität von 7,3%. Drei der Patienten litten an einer malignen Grunderkrankung, ein Patient litt an einem Diabetes mit rezidivierender Pankreatitis und ein Patient war durch Nikotin- und Alkoholabusus stark geschwächt.

Tab. 8: Auflistung der Todesursachen.

Unmittelbare Todesursache	n	Alter	Grundleiden
Multiorganversagen	5	67(47-79)	Pneumonie II Bronchial-Ca II Z.n. LIMA
Septischer Schock	5	53(23-64)	Immunschwäche/Leukopenie Mundboden-Ca Ösophagusruptur II Abszedierende Pneumonie
Akutes Herz-Kreislauf-Versagen	1	85	Pneumonie
Plötzlicher Herztod	3	69(65-76)	PE-Ca Mundboden Plasmozytom PE-Ca/ Bronchusstumpfsuffizienz
Lungenembolie	1	73	Pneumonie
Lungenversagen	2	58-60	Z.n. Thorakotomie bei Adenocarcinom Lungenemphysem/Z.n. Lungenvolumenreduktion
Hämorrhagischer Schock	4	59(53-64)	Inoperables PE-Ca linker OL Abszedierende Pneumonie
Unbekannt	1	68	PE-Ca rechter UL

Bei den unmittelbaren Todesursachen bestand am häufigsten ein septisches Krankheitsbild neben dem akuten Kreislaufversagen und dem hämorrhagischen Schock.

Die Grundleiden in absteigender Häufigkeit waren: Tumorerkrankungen (13 Fälle), Pneumonien (6 Fälle), Ösophagusrupturen (2 Fälle) und in jeweils einem Fall ein Lungenemphysem und eine Immunschwäche mit Leukopenie ungeklärter Ursache vor (Abb. 21).

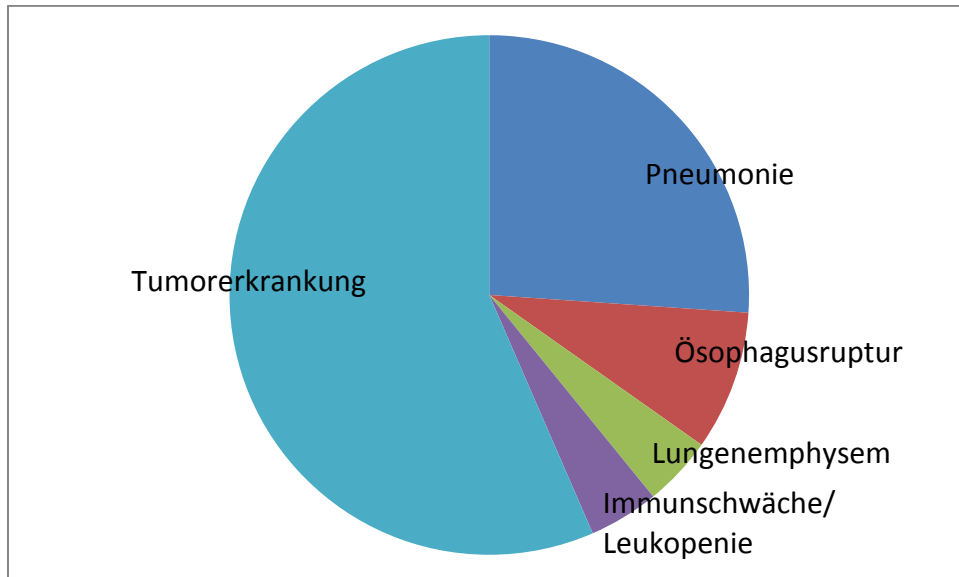


Abb. 21: Grundleiden der verstorbenen Patienten in der aktuellen Kohorte.

Bei den Tumorerkrankungen dominierte das Bronchialcarcinom mit 59% der Fälle (Abb. 22).

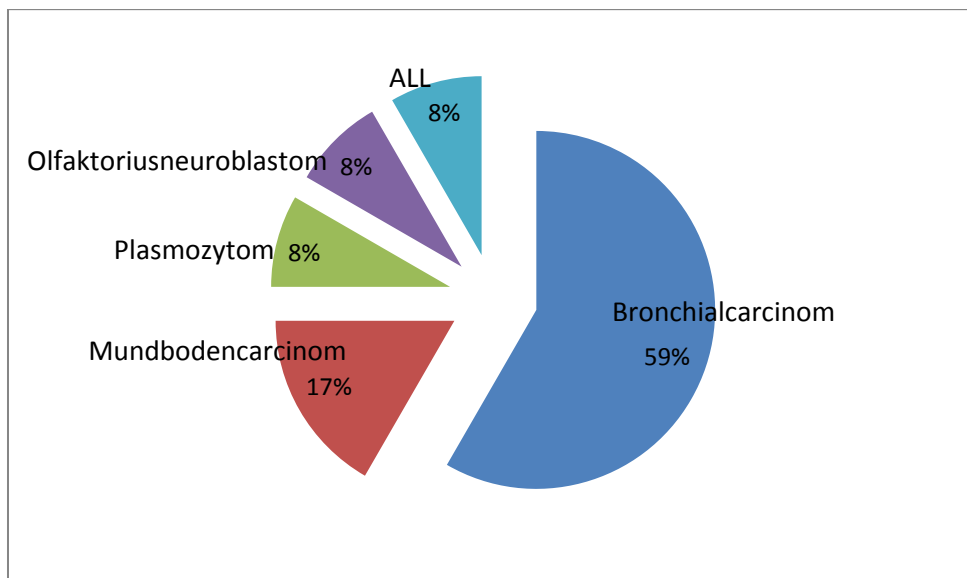


Abb. 22: Art der Tumorerkrankungen bei verstorbenen Patienten in der aktuellen Untersuchungskohorte.

In der Gruppe der Verstorbenen wurde die Thorakotomie als erster in der HTC Würzburg dokumentierter Eingriff in nur 8 Fällen gewählt. Zehn Patienten wurden initial mit der Anlage

einer Thoraxdrainage oder eines Pleuracaths therapiert und 3 Patienten erhielten primär nur eine Punktion. In einem Fall ist lediglich das Versterben des Patienten ohne weitere Hintergrundinformationen dokumentiert.

In 19 der 22 Todesfälle wurden die Erreger bestimmt. Drei der Abstriche erbrachten ein negatives Kulturergebnis, einer wurde als steril bezeichnet. Die in 15 Fällen bestimmten Erreger waren breit gestreut. Zwei der Patienten wiesen eine Infektion mit ORSA auf.

Eine Sekundärmaßnahme wurde bei insgesamt 15 der 22 verstorbenen Patienten ergriffen. Davon wurde in 12 Fällen eine Thorakotomie, in einem Fall eine Pneumonektomie und in 2 weiteren Fällen die Anlage einer Thoraxdrainage vorgenommen. Neun der Thorakotomien als Sekundäreingriff waren Thoraxdrainagen (6), Punktionen (2) und ein Pleuracath vorausgegangen. In 3 Fällen war bereits der initiale Eingriff eine Thorakotomie.

Intra- und postoperative Komplikationen sind in 18 der 22 Todesfälle dokumentiert. In 6 Fällen kam es perioperativ zu einer Sepsis, in einem Fall zusätzlich zu einer Blutungskomplikation. Sechs Patienten präsentierten sich insgesamt mit Blutungskomplikationen. Vier Patienten waren reanimationspflichtig, davon intraoperativ ein Patient mit Blutungskomplikationen. Jeweils einer zeigte eine respiratorische Insuffizienz, Lungenversagen und eine postoperative Pneumonie sowie ein Parenchymleck.

Die beiden häufigsten unmittelbaren Todesursachen waren das Multiorganversagen und der septische Schock mit jeweils 5 Fällen. In abnehmender Häufigkeit folgten 4 Fälle mit hämorrhagischem Schock, 2 Patienten, die einem plötzlichen Herztod erlegen sind - wobei in einem Fall ein Verdacht auf Lungenembolie dokumentiert ist - und jeweils 2 Patienten mit zentralem oder akutem Herz-Kreislauf-Versagen und respiratorischer Insuffizienz bzw. Lungenversagen sowie ein Patient mit einer Lungenembolie (Abb. 23).

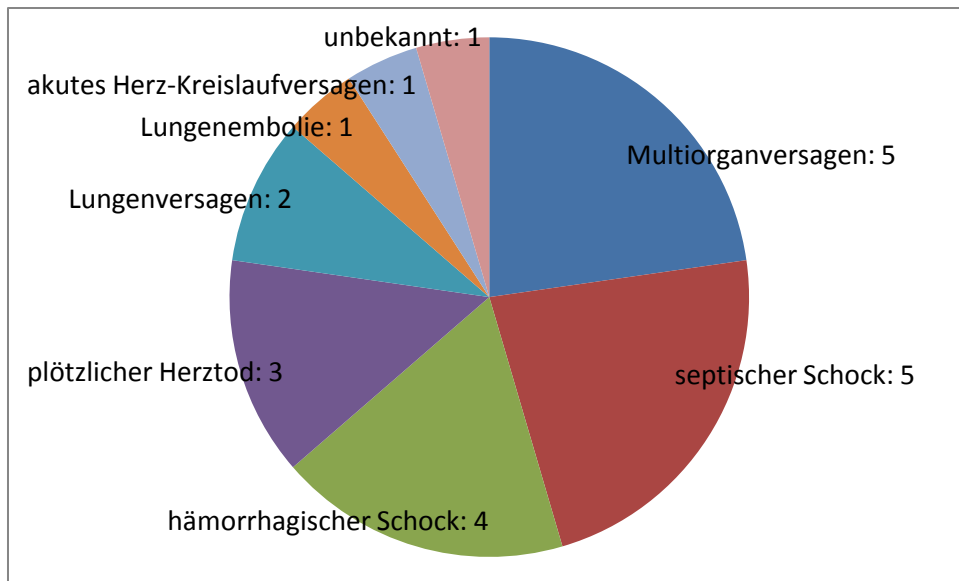


Abb. 23: Unmittelbare Todesursachen in der aktuellen Kohorte.

IV Diskussion

Das Pleuraempyem ist definiert als eine eitrige Infektion im Pleuraspalt mit konsekutiv entzündlich verschwielernder Reaktion der parietalen und viszeralen Pleura [Klopp 2008]. Auch im Zeitalter der modernen Antibiotikatherapie handelt es sich um eine ernste thorakale Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert ist [Eichhorn 2011]. Die Ätiologie ist dabei vielfältig, am häufigsten allerdings pneumonischer Ursache. Eine fokussierte Diagnostik stellt bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Pleuraempyem die notwendige Voraussetzung für eine effektive stadiengerechte Therapie dar. Zur Wahl stehen eine Antibiose und als chirurgische Optionen 1. Drainageanlage, 2. VATS, 3. Thorakotomie und 4. eine Vakuumtherapie. Auf Grund des Fehlens robuster klinischer Studien schlossen Girdhar et al. kürzlich, dass das Management von Pleuraempyem-Patienten weitestgehend von der individuellen und institutionellen Erfahrung abhängt, und forderten daher die Entwicklung standardisierter Protokolle [Girdhar 2012].

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation werden die Behandlungsergebnisse der operativen Therapie des Pleuraempyems aus den Jahren 1995-2009 am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) analysiert. Diese werden für eine Bewertung der Effektivität der Behandlung mit einer älteren Patientenkohorte der Jahre 1982-1994 derselben Klinik [Öhrlein 1998] verglichen und an Hand der aktuellen publizierten Erkenntnisse und Weiterentwicklungen diskutiert. Folgende Fragestellungen werden insbesondere adressiert:

1. Welches Antibiotika-Regime ist (initial und nach Erregerbestimmung) anzustreben?
2. Welches invasive Verfahren ist unter Beachtung welcher apparativen Befunde und zu welchem Zeitpunkt angezeigt?
3. Wie lange mussten Patienten stationär behandelt werden?
4. Welche Konstellationen führten zu Todesfällen?

Die Studiendaten stammen aus Behandlungsdokumentationen aller Patienten, die nach der Diagnose Pleuraempyem in den Jahren 1995-2009 in der HTC des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden.

Hauptbefunde der vorliegenden retrospektiven Studie sind lange Hospitalisationszeiten von 30,5 Tagen und hohe Letalität von 10%. In 60% der behandelten Fälle ist eine Prädisposition der Patienten für ein Pleuraempyem dokumentiert. Nikotinabusus, Tumorerkrankungen und Diabetes mellitus sind die häufigsten Faktoren. Die Pneumonie ist ätiologisch führend. Diagnostisch sind CT und Röntgen-Thorax-Aufnahmen die wichtigsten Maßnahmen. Fast die Hälfte der Patienten wurde bereits mit gesicherter Diagnose zugewiesen. CRP-Werte und Leukozytenzahlen waren bei Aufnahme pathologisch erhöht. Beide nahmen im Verlauf der

Behandlung ab. Bakteriologisch sind Infektionen mit Streptokokken und Staphylokokken von größter Bedeutung. Die Antibiose erfolgt vornehmlich mit β -Laktam-Präparaten.

IV.1 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Bei den ausgewerteten Behandlungsdaten handelt es sich um echte Patientenfälle. Die klinische Behandlungsrealität wird also vollumfänglich wiedergespiegelt und es liegt keine artifiziell geschaffene Studiensituation vor, deren Ergebnisse nur mit Abstrichen auf die klinische Behandlungspraxis übertragbar wären. Dieser Umstand stellt zunächst keine Limitation dar. Aufgrund der retrospektiven Auswertung finden sich jedoch Lücken in der Befunddokumentation. Eine Hauptlimitation der vorliegenden Studie besteht also in ihrem Design: sie ist retrospektiv und nicht randomisiert.

Das untersuchte Patientengut ist sehr heterogen. Das unterschiedliche diagnostische Vorgehen im UKW einerseits und in den peripheren zuweisenden Kliniken andererseits erschwert die Vergleichbarkeit. McLaughlin betont ausdrücklich bei dem Verweis auf die von Colice et al. publizierten Leitlinien, dass, wie bei allen Metaanalysen, auch diese einen bedeutsamen Mangel einer inkompletten vergleichenden Analyse trotz großer Datenmengen aufweist [Colice 2000; McLaughlin in Shields 2005]. Auch in der großen Meta-Analyse mit daraus entwickelten Behandlungsgrundsätzen von Colice et al. erwiesen sich inkomplette vergleichbare Datensätze als ein signifikanter Nachteil [Colice 2000].

Eine Performance Bias durch viele unterschiedliche Operateure sowohl in der historischen und der aktuellen Studie, als auch innerhalb der jeweiligen Studie ist nicht auszuschließen. Eine Aufschlüsselung nach Operationsteams ist nicht erfolgt, so dass keine Aussage über die klinischen Ergebnisse und notwendigen Sekundäreingriffe in Abhängigkeit vom Operateur möglich ist.

Eine Interviewer Bias dagegen ist sicher auszuschließen, da bei der Auswertung aller Patientenakten immer nur derselbe Auswerter beteiligt war.

Eine Publikationsbias kann niemals komplett ausgeschlossen werden. Allerdings ist eine sehr sorgfältige Sichtung der vorhandenen Literatur erfolgt.

IV.2 Studienkohorte

Das Geschlechterverhältnis und das Durchschnittsalter in der eigenen und der historischen Kohorte des UKW weisen nur geringe Unterschiede auf. Thourani et al. berichteten dagegen über einen niedrigeren Männeranteil (68%) gegenüber der aktuellen Studie und über ein um 3 Jahre höheres Durchschnittsalter [Thourani 1998]. Das Alter ist also sehr variabel, wobei eine

Häufung in der 7. und 8. Lebensdekade in der aktuellen Kohorte und eine Häufung in der 6. und 7. Lebensdekade in der historischen Kohorte eine Krankheitsdisposition in einem höheren Lebensalter widerspiegeln.

Die Rangfolge der die Patienten für eine Empyemerkrankung prädisponierenden Faktoren hat sich in der hier vorliegenden aktuellen Erhebung im Vergleich zur historischen Kohorte in nur einem Punkt verändert: Nach wie vor steht ein Nikotinabusus an erster Stelle. Ihm folgen weiterhin die Tumorerkrankungen. Der Alkoholabusus hat dagegen an Bedeutung verloren, und stellt statistisch erst nach Diabetes mellitus den vierthäufigsten prädisponierenden Faktor dar.

Der höhere Anteil männlicher Patienten könnte auf Grund der Bedeutung der Risikofaktoren darauf zurückzuführen sein, dass in den letzten 25 Jahren mehr Männer als Frauen in Deutschland Raucher waren [Lampert 2015].

IV.3 Ätiologie der Erkrankung

Als häufigster ätiologisch relevanter Faktor ist in beiden Würzburger Erhebungen die Pneumonie zu nennen. Allerdings scheint diese an Relevanz einzubüßen; eine Entwicklung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die signifikant verbesserte, das heißt frühzeitige und gezielte, antibiotische Therapie zurückzuführen ist. Die Häufigkeiten sowohl in der aktuellen, als auch der historischen Kohorte ähneln den Angaben von Thourani et al., die über 65% parapneumonische und 16 % Postthorakotomie-Empyeme berichteten [Thourani 1998]. Nach der Pneumonie ist als zweit-häufigste Ursache der Zustand nach chirurgischen Maßnahmen an Ösophagus, Lunge oder Mediastinum zu nennen [Miller in Shields 2005].

Die hier vorgelegten Daten zur Verteilung der diagnostischen Verfahren (in absteigender Häufigkeit: CT>Röntgen-Thorax-Aufnahme>Probepunktion>Sonographie) entsprechen den Angaben aus einer Übersichtsarbeit, wobei die Autoren betonen, dass die entscheidenden differentialdiagnostischen Informationen durch die Punktatdiagnostik geliefert werden [Tasci 2004]. Auch andere Autoren empfehlen nachdrücklich eine umgehende Pleurapunktion bei allen Patienten mit Pneumonie und relevantem oder septiertem Pleuraerguss [Kolditz 2008]. In der historischen Kohorte erfuhren noch 75% der Patienten eine Pleurapunktion [Öhrlein 1998]. Dieser Anteil war bei der aktuellen Kohorte auf 6,6% zurückgegangen und wurde zu einem großen Teil durch die Computer-Tomographie ersetzt. Die bereits im untersuchten Patientengut häufige Diagnostik mittels CT hat als seltene Variante das Vorliegen eines Chylothorax differentialdiagnostisch einzubeziehen und ggf. die Klärung mittels Probepunktion herbeizuführen [Maldonado 2009].

IV.4 Erregerspektrum

Die häufigsten nachweisbaren Erreger in der aktuellen Kohorte waren Streptokokken und Staphylokokken. Auch nach der Literatur dominieren Streptokokken und Anaerobier, wobei auch gramnegative Enterobakterien und Methicillin-sensible Staphylokokkus aureus nachgewiesen werden [Kolditz 2004]. Dies ist in Übereinstimmung mit den Leitlinien der „British Thoracic Society“ (BTS), nach denen grampositive Organismen der Streptokokken-Spezies und Staphylokokkus aureus die häufigsten Erreger sind. Diese Befunde stimmen mit denen aus dem Jahre 1993 gut überein [Alfageme 1993; Davies 2003]. Hinzu kommt, dass jeder parainfektiose Begleiterguss nicht nur mikrobiologisch, sondern auch zytologisch abgeklärt werden muss, und bei granulozytenreichem Exsudat der sofortige Beginn einer Spül-Drainage-Behandlung einzuleiten ist [Ranft 2009].

IV.5 Therapeutisches Vorgehen

T.F. Molnar formulierte die Grundregeln für die Therapie des Pleuraempyems [Molnar 2007]:

1. komplette Entfernung des Inhalts des infizierten Raumes
2. Eliminierung von Hohlräumen
3. Kontrolle/Sterilisation der verursachenden Organismen und
4. intensiviert flankierende Maßnahmen wie aggressive Physiotherapie und Ernährungstherapie in jeder Behandlungsphase.

Die Bakteriologie beim Empyem ist komplex [Brims 2010]. Die in der untersuchten Serie präferentielle Gabe von β -Laktam-Präparaten oder von Chinolonen stimmt mit den Leitlinien der BTS überein, nach denen alle Patienten mit pleuraler Infektion Antibiotika entsprechend dem Antibiogramm erhalten sollten [Davies 2003]. Bei negativer Bakterienkultur sollte eine kalkulierte Antibiose differenzierend berücksichtigen, ob eine ambulante oder nosokomiale Infektion vorliegt. Die intrapleurale Gabe von Antibiotika gilt nicht als zielführend. Die Dauer der Antibiose sollte sich an der Effektivität der Pleuradrainierung orientieren. Einzelne Autoren empfehlen Therapiedauern von bis zu drei Wochen [Ahmed 2012; Davies 2003]. Falls eine primäre Keimbestimmung negativ ausfällt, z.B. wegen antibiotischer Vorbehandlung, ist die kalkulierte antibiotische Therapie möglichst breit zu wählen und bis zur völligen Normalisierung der Entzündungsparameter beizubehalten. Corticoide im Infektgeschehen zur Verhinderung einer Verschwärtung sollten grundsätzlich nicht eingesetzt werden [Ranft 2009].

Die Drainierung des Pleuraraumes sollte umgehend erfolgen, wenn bei klinischen und/oder laborchemischen Entzündungszeichen ein in der konventionellen Bildgebung nachweisbarer

Erguss vorliegt, oder sogar ein infizierter Pleuraerguss nach Probepunktion nachgewiesen wurde. Nach Ashbaugh erhöhte das verzögerte Einbringen einer Drainage die Letalität von 3,4% auf 16% [Ashbaugh 1991]. Diese Befunde entsprechen einer von McLaughlin formulierten Maxime: „Once the diagnosis is established, treatment must proceed with all possible haste.“ [McLaughlin in Shields 2005]. Im eigenen Patientengut war eine alleinige kontrollierte Drainageanlage in 40% der Fälle ausreichend.

Da die Drainageeinlage selbst mit einer verfahrensimmanenten Morbidität einhergeht, wurde schon früh nach einem geeigneten Parameter gesucht, um zu diskriminieren, welcher Erguss einer Drainage bedarf. Als ein solcher Parameter wurde der pH-Wert vorgeschlagen [Light 1976]. Die Festlegung des optimalen Ortes zur Drainageeinlage bei Pleuraempyemen sollte nach Hecker et al. immer unter sonographischer oder CT- Kontrolle erfolgen [Hecker 2013]. Nach Meinung derselben Autoren verbietet sich die Einlage einer Trokar-Drainage wegen der großen Gefahr der Verletzung eines intrathorakalen oder intraabdominellen Organs, so dass die Einführung der Drainage über eine Minithorakotomie und nach digitaler Austastung des Pleuraraumes empfohlen wird. Als Alternative wurde die CT- oder Sonographie-gestützte Drainage entwickelt. In einer aktuellen Dissertation aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde nachgewiesen, dass die CT- gesteuerte Thoraxdrainageeinlage eine vergleichsweise einfach durchzuführende, komplikationsarme und effektive Methode zur Therapie von liquiden Pleuraprozessen darstellt, so dass sie am Universitätsklinikum Hamburg inzwischen fester Bestandteil des Therapieregimes auch infizierter Pleuraergüsse wurde [Aschenberg 2013]. Neben dem Erzielen von bloßen Spüleffekten wurde die Lösung bereits organisierter Empyemanteile mit Hilfe der Instillation von Streptokinase, Urokinase oder rt-PA beschrieben. Moulton et al. berichteten über eine erfolgreiche komplikationsfreie Drainage-Therapie unter Einsatz von Urokinase in 111 von 118 Fällen (94 %) [Moulton 1995]. Eine große, kontrollierte Studie im konnte andererseits keinen Vorteil einer intrapleurales Streptokinasetherapie zeigen [Maskell 2005].

In dem im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Patientengut war in 109 Fällen eine Thorakotomie mit Dekortikation erforderlich, während in 9 Fällen ein Video-assistierter Eingriff (VATS) erfolgte. In einer aktuellen „best evidence topic“ – Publikation wurde überzeugend dargelegt, dass bei Versagen der antibiotischen und Drainage-Therapie VATS die besten Resultate liefert [Chambers 2010]. Im Unterschied dazu wird in einem Review-Artikel auf die guten Erfolge der grundsätzlichen kombinierten Drainage- und Fibrinolytika-Therapie beim kindlichen Empyem hingewiesen [Cremonesini 2007]. Von 172 VATS – Patienten aus einer Serie musste in 106 Fällen zu einer kompletten Thorakotomie konvertiert

werden, und radiologische Befunde waren nicht prädiktiv dafür, bei welchen Patienten eine Konversion erforderlich wurde [Roberts 2003]. In einer Pro-Contra-Debatte führte Petrakis eine Studie an, in der die Wahrscheinlichkeit der Konversion zur offenen Thorakotomie bei Verdacht auf fibropurulenten Empyem von 22% auf 86% anstieg, wenn VATS statt innerhalb der ersten 12 Tage erst nach 16 Tagen erfolgte [Petrakis 2009]. Auch andere Befunde stützen ein frühes aggressives chirurgisches Vorgehen [Hope 2005]. McLaughlin und Krasna favorisieren VATS, da VATS eine Adhäsionolyse und ein Débridement der Pleurahöhle bei besserer Exposition erlaubt als eine Minithorakotomie [McLaughlin in Shields 2005]. Ähnlich argumentieren Shahin et al., da die Patienten weniger Zeit im Hospital verbringen und die Konversionsrate beim Empyem im Stadium III nur 19% betrug [Shahin 2010]. Ganz ähnlich wird im International Pleural Newsletter argumentiert, nach welchem die definitive operative Prozedur innerhalb von 10 Tagen erfolgen sollte [Light 2003]. Auch von anderer Seite wird nachdrücklich eine frühe und konsequente Therapie des parapneumonischen Pleuraempyems empfohlen, wobei es jedoch Zurückhaltung bezüglich VATS beim manifesten Pleuraempyem gibt [Klopp 2008]. Dagegen ist auch und gerade beim Empyem-Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eine umgehende definitive Herdsanierung anzustreben. Song et al. berichten in einer brandaktuellen Publikation über die Anwendung der „single incision thoracoscopic surgery“ (SITS) beim Pleuraempyem, wobei im Großteil der Fälle mindestens eine weitere Inzision erforderlich war [Song 2014].

In Großbritannien müssen 40% der Empyempatienten wegen Versagen der Katheter-Drainage operiert werden [Ferguson 1996]. Eine Empyemektomie wird selten durchgeführt, da dies eine Dissektion der parietalen und der viszeralen Pleura erfordert [McLaughlin in Shields 2005]; dies führt häufig zu ausgedehnten Lungenverletzungen und unerwünschten und unnötigen Lungenresektionen. Bei dem hier vorliegenden Krankengut der Jahre 1995 – 2009 wurde das offene chirurgische Vorgehen favorisiert. Gründe hierfür könnten in den sich erst allmählich durchsetzenden endoskopischen Verfahren liegen. Der Thorakotomiezugang der Wahl am UKW ist beim offenen chirurgischen Vorgehen die traditionelle postero-laterale Thorakotomie. In den letzten Jahren wird in der Thoraxchirurgie zunehmend die antero-laterale Thorakotomie bei offenen Thoraxeingriffen propagiert. Dieser Wechsel wird damit begründet, dass durch die intraoperative Schonung des Musculus latissimus dorsi der postoperative Schmerz beim Patienten niedriger und die Funktion des ipsilateralen Armes in der perioperativen Phase besser sei. Eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 zeigte jedoch keinen entscheidenden Vorteil der „Muskel-schonenden“ antero-lateralen Thorakotomie gegenüber der traditionellen postero-lateralen Thorakotomie [Li 2014].

In der untersuchten Kohorte erfolgte bei einem Patienten eine intrapleurale VacuSeal®-Behandlung. Bei der Vakuumtherapie muss die oberflächliche Anwendung im Bereich der Thoraxwand von der tiefen intrathorakalen Anwendung unterschieden werden. Ein solches intrathorakales Vorgehen war beispielsweise sogar bei einer dorsalen Trachealanastomosen-Insuffizienz nach einer ausgedehnten Sleeve-Resektion mit Überstenten des Anastomosendefekts erfolgreich [Renner 2010]. Passera et al. gelang die erfolgreiche Behandlung eines Pleuraempyems mittels intrathorakaler Vakuum-Therapie, nachdem eine große bronchopleurale Fistel, die nach Bilobektomie aufgetreten war, mittels eines Amplatzer Septal Occluders verschlossen worden war [Passera 2011].

Eine retrospektive, vergleichende Studie, in der 8 Patienten mit einem konventionellen offenen Thoraxfenster und 11 mit einer intrathorakalen Vakuum-Therapie behandelt wurden, erbrachte eine eindeutige Überlegenheit der Vakuum-Therapie: in der Vakuum-Gruppe wurde bei allen Patienten eine vollständige Ausheilung erreicht, während in der konventionellen Gruppe 50% der Patienten starben (1 Blutung; 3 rezidivierende Infektionen) [Palmen 2009]. Wegen der während der Anwendung der Vakuum-Therapie auftretenden unterschiedlichen Druckwirkungen auf die intrathorakalen Organe und das Gewebe wird eine streng supervidierte Anwendung empfohlen. Daher wird nachdrücklich auf die Gefahr der Verursachung akuter Thoraxschmerzen und hypotensiver Phasen während der VAC-Therapie nach Pneumonektomie hingewiesen [Rocco 2012].

Im Unterschied zu den von uns erhobenen Befunden wurde in einer kürzlich publizierten Studie zur Evaluation der Bedeutung serieller CRP –Messungen nach chirurgischer Therapie des Pleuraempyems keine bedeutsame Korrelation zwischen den perioperativen CRP-Werten und dem klinischen Verlauf beobachtet [Medeiros 2012]. Als mögliche Erklärungen hierfür lässt sich anführen, dass der chirurgische Eingriff selbst zu einem bedeutsamen Anstieg des CRP führen könnte und durch den chirurgischen Eingriff das infizierte Gewebe häufig nur unvollkommen zu entfernen sei. In derselben Untersuchung wurde zusätzlich der Wert der wiederholten Leukozytenbestimmung in Frage gestellt. Auch diese Aussage wird durch die Befunde der vorliegenden Erhebung nicht gestützt, da die wiederholte Bestimmung der Leukozyten zumindest für die Bewertung der Entwicklung des systemischen Infektgeschehens eine wertvolle ist.

IV.6 Stationärer Aufenthalt

Die durchschnittliche stationäre Verweildauer der Patienten im historischen Patientengut betrug 41 Tage, und verminderte sich auf 30,5 Tage in der aktuellen Kohorte. Die Dauer des

stationären Aufenthalts ist neben dem Erleben und der Lebensqualität der Patienten ein wichtiger Parameter für die Kosten-Effizienz einer Behandlung. In einer Publikation wiesen die Autoren einen verkürzten stationären Aufenthalt für Patienten nach, bei denen als Erstmaßnahme eine Dekortikation erfolgte. Die Aufenthalte waren nach vorheriger Bildgebungs-gestützter Drainierung oder Drain-Thorakostomie signifikant verlängert, so dass sich die frühe chirurgische Intervention als beste und kosteneffektivste Behandlungsmaßnahme bei thorakalem Empyem empfahl [Thourani 1998]. Chambers et al. zeigten, dass VATS im Vergleich zur offenen Thorakotomie Hospitalisierungsdauer und Kosten- bei vorliegender Operationsindikation bei Pleuraempyem senkt [Chambers 2010]. Schon im Jahre 1946 wurde als die bedeutendste Ursache für die Chronifizierung ein falsches Management des akuten Empyems in Form einer inadäquaten Drainage verantwortlich gemacht [Grow 1946].

IV.7 Behandlungsmortalität

In der aktuellen Erhebung verstarben 10% der Patienten in den 15 untersuchten Jahren. In der vorausgegangenen Erhebung von Öhrlein zeigte sich eine etwas niedrigere Letalität von 7,3% [Öhrlein 1998]. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Ob in der aktuellen Kohorte eine Senkung der Letalität durch ein schnelleres, konsequenteres, radikaleres Vorgehen hätte erreicht werden können, bleibt spekulativ. McLaughlin betont die umgehende adäquate Drainageneinlage und verweist ausdrücklich auf Ashbaugh's Serie [Ashbaugh 1991; McLaughlin in Shields 2005]. Ferguson et al. berichten eine Letalität von 20% bei Vorliegen eines Empyems in Großbritannien, während sich bei Roberts eine Letalität von nur 6,6% zeigte. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass alle verstorbenen Patienten aus beiden Studien von der Intensivstation aus kommend operiert wurden [Ferguson 1996; Roberts 2003]. Nach den vorherigen Werten berichtet eine Studie etwas überraschend von einer Letalität von 0 % bei 81 Patienten, die einer chirurgischen Therapie (VATS oder offene Thorakotomie) zugeführt worden waren. Die in der Arbeit von Shahin kommunizierten sehr guten Ergebnisse erklären sich jedoch aus dem Umstand, dass 1. nur primäre Empyeme behandelt wurden (sekundär aufgetretene Empyeme nach Hämatothorax, Ösophagusruptur, Pneumonektomie oder chronischer Drainierung maligner Pleuraergüsse wurden ausgeschlossen) und dass 2. das behandelte Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 52 Jahren sehr jung wahr und entsprechend weniger relevante Komorbiditäten erwarten ließ [Shahin 2010]. Solche unterschiedlichen Einschlusskriterien erschweren die Vergleichbarkeit publizierter Studien auch bezüglich der Letalität zusätzlich.

V Zusammenfassung

Das Pleuraempyem ist eine Ansammlung infizierten Sekrets oder Eiters im Pleuraspalt mit konsekutiv entzündlich verschwielernder Reaktion der parietalen und viszeralen Pleura [Klopp 2008]. Trotz moderner Antibiotikatherapie stellt es eine ernste thorakale und mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziierte Erkrankung dar [Eichhorn 2011]. Eine frühzeitige und ausführliche Diagnostik bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Pleuraempyem ist eine notwendige Voraussetzung für eine effektive stadiengerechte Therapie. Die Präsentation der eigenen Ergebnisse aus der aktuellen Studie (n=211), der Vergleich der Ergebnisse mit einer historischen Studie (n=69) und die Diskussion der relevanten Literatur gestatten folgende Aussagen:

Sechzig Prozent der Patienten weisen in der aktuellen Kohorte einen prädisponierenden Faktor auf. In der historischen Kohorte lag er bei nur 40%. Unverändert führt der Nikotinabusus, welchem Tumorerkrankungen folgen. Der Alkoholabusus hat an Bedeutung verloren und stellt erst nach dem Diabetes mellitus den vierthäufigsten prädisponierenden Faktor dar.

Die Pneumonie ist nach wie vor der häufigste ätiologisch relevante Faktor, der jedoch wegen der signifikant verbesserten antibiotischen Therapie an Relevanz eingebüßt hat. Als zweithäufigster Faktor sind chirurgische Maßnahmen an Ösophagus, Lunge oder Mediastinum zu nennen.

Knapp die Hälfte der behandelten Patienten wurde dem UKW mit bereits gesicherter Diagnose zugewiesen. Bei etwa 60% der restlichen Patienten erfolgte die Diagnose mit der CT. Die weiteren Diagnosen wurden über Röntgen-Thorax-Aufnahmen (20%) und Probepunktionen (14%) gestellt. Im Vergleich zur historischen Kohorte gewinnt die CT-Untersuchung, Röntgen-Thorax-Aufnahme und Probepunktion verlieren dagegen an Bedeutung.

In Übereinstimmung mit der Literatur sind die häufigsten nachweisbaren Erreger Streptokokken und Staphylokokken daneben gramnegative Enterobakterien und Methicillin-sensible Staphylokokkus aureus [Alfageme 1993; Davies 2003; Kolditz 2004].

Die routinemäßige Bestimmung von CRP-Werten und Leukozytenzahlen ergab einen pathologisch erhöhten Wert bei Aufnahme und eine über den Verlauf gemittelte Abnahme. Im Unterschied zu den von uns erhobenen Befunden konkludierte Medeiros, dass zwischen perioperativen Messungen von CRP und Leukozytenzahlen und den klinischen Ergebnissen keine Korrelation besteht [Meideiros 2012]. Allerdings stellt die Bestimmung der

Leukozytenzahlen für die Einschätzung des systemischen Infektgeschehens eine wertvolle Information dar.

Ein Vergleich mit der zur Verfügung stehenden Literatur ergab eine weitgehende Übereinstimmung der prinzipiellen Therapieregime. Die größtmögliche Heilungschance besteht offensichtlich in der konsequenten, invasiven Diagnostik und einer sich daraus in entsprechenden Fällen ergebenden radikalen chirurgischen Therapie. Mit dieser Vorgabe lässt sich die 95%ige Anwendung operativer Maßnahmen in dieser Studie gut erklären, während die radikale Anwendung in der historischen Studie noch bei 72% lag [Öhrlein 1998]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten der aktuellen Kohorte wurde die Thorakotomie mit Dekortikation eingesetzt. Ihr folgte die kontrollierte Drainageanlage (30%) und mit Abstand Punktion (8%), VATS (4%) und Vakuumtherapie (<1%).

Ein weiterer interessanter Aspekt betrifft die langen Hospitalisationszeiten. Sie betragen in der historischen Kohorte 40 und in der aktuellen Kohorte 30,5 Tage und waren damit um 25% verkürzt. Dies ist wahrscheinlich zurückzuführen auf (1) eine breite Antibiotikatherapie bei Verdacht und Diagnose eines Pleuraempyems, (2) auf ein aggressives chirurgisches Vorgehen [Thourani 1998] und (3) auf die Entwicklung weniger invasiver Behandlungsmethoden wie z.B. VATS [Chambers 2010].

Im Vergleich zur historischen Kohorte (7,3%) ist ersichtlich, dass die Letalität von 10% nach wie vor hoch ist. Das häufigste Grundleiden war dabei eine konsumierende Erkrankung (71%), und die häufigsten unmittelbaren Todesursachen waren in jeweils 5 Fällen Multiorganversagen oder septischer Schock. Die Würzburger Werte liegen allerdings gut innerhalb von Werten, die in der Literatur berichtet werden und zwischen 7% [Roberts 2003] und 20% [Ferguson 1996] liegen. Es ist vorstellbar, dass sich die eigenen Zahlen reduzieren lassen, wenn bei jedem klinischen Verdacht auf ein Pleuraempyem eine umgehende invasive Diagnostik und eine unverzügliche, konsequente, radikale Therapie des Pleuraempyems folgt [McLaughlin in Shields 2005].

Die vorliegende Evaluation der Behandlung des Pleuraempyems führt zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Jeder signifikante Pleuraerguss- insbesondere bei Vorliegen systemischer Infektionszeichen- sollte umgehend, ggf. unter CT-Führung, drainiert werden, wobei im selben Schritt Material zur mikrobiologischen Untersuchung asserviert werden sollte.

2. Eine zunächst kalkulierte Antibiose ist bei Vorliegen systemischer Infektionszeichen indiziert. Sie sollte nach der mikrobiologischen Untersuchung von (intraoperativ gewonnenem) Abstrichmaterial entsprechend angepasst werden.
3. Video-assistierte thorakale Chirurgie (VATS) ist auch beim schwerkranken Patienten (persistierendes Empyem nach Drainierung) ohne Zeitverzug durchzuführen.
4. Durch ein aggressives Operationsregime kann die vollständige die Entleerung des Pleuraraumes erzwungen werden. Jedes Verbleiben infizierten Gewebes in der Pleurahöhle erhöht die Gefahr der Entwicklung eines septischen Schocks oder eines Multiorganversagens.

VI Literaturverzeichnis

Alfageme I, Munoz F, Pena N, Umbri S: Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. Chest 1993; 103 (3): 839-843.

Ahmed O, Zangan S: Emergent management of empyema. Semin Intervent Radiol 2012; 29: 226-230.

Andrews NC, Parker EF, Shaw RP: Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 935-936.

Aschenberg L: CT-gesteuerte Drainage von liquiden Prozessen im Thorax: Ergebnisse von 114 Interventionen bei 82 konsekutiven Patienten.

URL: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2013/6404>

(letzter Zugriff 26.04.2016)

Ashbaugh DG: Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. Chest 1991; 99: 1162-1165.

Augustin F: Minimalinvasive onkologische Thoraxchirurgie. Interdisz Onkol 2013; 2(1): 6-12.

AWMF Leitlinien Thoraxchirurgie 2000: Pleuraempyem

URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/010-008.htm>

(letzter Zugriff 20.01.2010)

Bomnüter W: Über Thorakoplastik, mit besonderer Berücksichtigung von 3 neuen Fällen aus hiesiger Klinik. Inauguraldissertation Greifswald 1897

Brims FJH, Lansley SM, Waterer GW, Lee YCG: Empyema thoracis: new insights into an old disease. Eur Respir Rev 2010; 19 (Number 117): 220-228.

Bungeroth U: Basics Pneumologie, 2. Auflage; ELSEVIER Urban&Fischer 2010; S.76-77

Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M: Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; 11: 171-177.

Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, Sahn S, Weinstein RA, Yusef RD: accp consensus statement: Medical and Surgical Treatment of Parapneumonic Effusions. *Chest* 2000; 118 (4): 1158-1171.

Cremonesini D, Thomson AH: How should we manage empyema: antibiotics alone, fibrinolytics, or primary Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 18: 322-332.

DaSilva MC: *ACS Surgery: Principles and Practice*. BC Decker Inc. 2010; 10 Video-assisted Thoracic Surgery: S.1-21

Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO: BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58 (Suppl II): ii18- ii28.

Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV: Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52 (5): 416-421.

Delorme E: Du traitement des empyèmes chroniques par la décortication du poumon. 10ième Congrès Français de Chirurgie 1896; S. 379

Ditterich D, Rexer M, Rupprecht H: Vakuumtherapie beim Pleuraempyem- Erste Erfahrungen mit der Anwendung im Pleuraspalt. *Zentralbl Chir* 2006; 131:133-138.

Eloesser L: An operation for tuberculous empyema. *Surg Gynecol Obstet* 1935; 60: 1096

Eichhorn ME, Winter H, Preissler G, Hatz R, Lindner M: Stadienadaptierte moderne Therapie des Pleuraempyems. *Zentralbl Chir*. 2011 Feb; 136 (1): 34-41.

Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al: Empyema subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. The clinical course and management of thoracic empyema. *Q J Med* 1996; 89: 285-289.

Frey DJM, Klapa J, Kaiser D: Spüldrainage und Fibrinolyse zur Behandlung des metapneumonischen Pleuraempyems. *Pneumonologie* 1999; 53: 596-604.

Gahl K: *Auskultation und Perkussion/ Inspektion und Palpation*, 16.Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart 2014: S.104

Gekle M: *Taschenlehrbuch Physiologie*; Georg Thieme Verlag Stuttgart 2010: S.244-245

Girdhar A, Shujaat A, Baywa A: Management of infectious processes of the pleural space: a review. *Pulmonary Medicine* 2012: 1-10.

Grow JB: Chronic pleural empyema. *Journal of the American College of Chest Physicians* 1946; XII: 26-37.

Gugger M, Lardinois D: Parapneumonischer Pleuraerguss, Pleuraempyem: medizinische und chirurgische Aspekte. *Schweiz. Med. Wochenschr* 1999; 129: 556-562.

Haferlach T, Bacher U, Thöml B, Diem H: Taschenatlas Hämatologie, 6. Auflage; Georg Thieme Verlag 2012; Quantitative Normalwerte und ihre Streuung für die Zellbestandteile des Blutes: S.28-29

Haverkamp W: Internistische Intensivmedizin; Georg Thieme Verlag 2009; Pleuradrainage und Thoraxpunktion: S. 195-198

Hecker E, Hecker HC, Hecker KA: Pleuraempyem – Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung der Ätiologie. *Zentralbl Chir* 2013; 138: 353-379.

Henne-Bruns D: Chirurgie (MLP Duale Reihe), 4.Auflage; Georg Thieme Verlag 2012; Thoraxchirurgie (Erkrankungen von Brustwand und Pleura): S. 868-869

Herold G: Innere Medizin 2015: S. 427-429

Hirner A, Weise K: Chirurgie, 2.Auflage; Georg Thieme Verlag 2008; Thoraxchirurgie (Thoraxwand, Mediastinum und Pleura): S. 682-683

Hofmann H-S, Schemm R, Grosser C, Szöke T, Sziklavari Z: Vacuum-Assisted closure of pleural empyema without classic open-window thoracostomy. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1741-1742.

Hope WW, Bolton WD, Stephenson JE: The utility and timing of surgical intervention for parapneumonic empyema in the era of video-assisted thoracoscopy. *Am Surg* 2005; 71 (6): 512-514.

Hoyos A de, Sundaresan S: Thoracic empyema. *Surg Clin North Am* 2002; 82 (3): 643-671.

Hüsler J, Zimmermann H: Statistische Prinzipien für medizinische Projekte, 5.Auflage; Verlag Hans Huber 2010

Infekt-Liga.de: (Adam D, Höhl R, Sörgel F): Pleuritis/Pleuraempyem

URL: <http://www.infektliga.de/empfehlungen/atemwegsinfektionen/pleuritispleuraempyem/>

(letzter Zugriff 03.01.2016)

Klopp M, Pfannschmidt J, Dienemann H: Behandlung des Pleuraempyems. Der Chirurg 2008; 79(1): 83-96.

Klopp M, Hoffmann H, Dienemann H: Die Thoraxdrainage. Dtsch Med Wochenschrift 2009; 134 (11): 536-539.

Kolditz M, Halank M, Höffken G: Parapneumonischer Erguss und Pleuraempyem - aktuelle Aspekte zu Einteilung, Diagnose und Therapie. Pneumologie 2004; 58: 83-91.

Kolditz M, Höffken G: Management des parapneumonischen Ergusses und des Pleuraempyems. Pneumologie 2008; 5: 219-228.

Lampert T, von der Lippe E, Müters S: Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 55: 802-808

Li S, Feng Z, Wu L, Huang Q, Pan S, Tang X, Ma B: Analysis of 11 trials comparing muscle-sparing with postero-lateral thoracotomy. Thorac Cardiovasc Surg 2014; 62: 344-352.

Light RW: Management of parapneumonic effusions. Chest 1976; 70 (3): 325-326.

Light RW: The management of parapneumonic effusions and empyema. PNEUMON (Number 2) 2002; 15: 127-132.

Light RW: What is the best way to manage parapneumonic effusions? International Pleural Newsletter 2003; 1 (Issue 1).

Light RW: Physiology of pleural fluid production and benign pleural effusion in Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW: General Thoracic Surgery, 6.Auflage; Lippincott Williams&Wilkins 2005; S. 808-818.

Lin TS, Kuo SJ, Chou MC: Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillary hyperhidrosis (analysis of 2000 cases). *Neurosurgery*. 2002; 51(Suppl): 84-87.

Lorenz J: Checkliste XXL Pneumologie, 3.Auflage; Georg Thieme Verlag 2009; Erkrankungen der Pleura: S. 421-424.

Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH: Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (2): 129-133.

Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, Gabe R, Rees GL, Peto TE, Woodhead MA, Lane DJ, Darbyshire JH, Davies RJ; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005; 352 (9): 865-874.

McLaughlin JS, Krasna MJ: Parapneumonic empyema in Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW: *General Thoracic Surgery*, 6.Auflage; Lippincott Williams&Wilkins 2005; S. 819-832.

Medeiros IL, Terra RM, Choi EM, Pego-Fernandes PM, Jatene FB: Evaluation of serial C-reactive protein measurements after surgical treatment of pleural empyema. *Clinics*. 2012; 67(3): 243-247.

Michl M: Hämatologie, 3.Auflage; ELSEVIER Urban&Fischer 2012; Untersuchung von Blutgerinnung und Thrombozytenfunktion: S.41.

Miller JI, Mansour KA, Nahai F, Jurkiewicz MJ, Hatcher CR: Single-stage complete muscle flap closure of the postpneumectomy empyema space: a new method and possible solution to a disturbing complication. *Ann Thorac Surg* 1984; 38 (3): 227-231.

Miller JI: Postsurgical Empyema in Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW: *General Thoracic Surgery*, 6.Auflage; Lippincott Williams&Wilkins 2005; S. 833-840.

Molnar TF: Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur Cardiothorac Surg* 2007; 32: 422-430.

Moulton JS, Benkert RE, Weisinger KH, Chambers JA: Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 1995; 108 (5): 1252-1259.

- Muers MF: Streptokinase for empyema. *Lancet* 1997; 349: 1491-1492.
- Odell JA: Section Meetings: Management of empyema thoracis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1994; 466-470.
- Öhrlein G: Patienten mit Pleuraempyem in der Thoraxchirurgie Würzburg von Januar 1982 bis Dezember 1994. Inaugural-Dissertation Universitätsklinikum Würzburg 1998.
- Palmen M, van Breugel HNAM, Geskes GG, van Belle A, Swennen JMH, Drijkoningen AHM, van der Hulst RR, Maessen JG: Open window thoracostomy treatment of empyema is accelerated by Vacuum-assisted closure. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1131-1137.
- Passera E, Guanella G, Meroni A, Chiesa G, Rizzi A, Rocco G: Amplatz device and Vacuum-assisted closure therapy to treat a thoracic empyema with bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: e 23-e 25.
- Petrakis IE, Heffner JE, Klein JS: Surgery should be the first line of treatment for empyema. *Respirology* 2009; Seiten 1-6.
- Povoa P: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 235-43.
- Prakash URS, Reiman HM: Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60 (3): 158-164.
- Ranft K: Pleuraempyem: Fallstricke in Erkennung und Behandlung. *Pneumonologie* 2009; 63: 359.
- Renner C, Reschke S, Richter W: Thoracic empyema after pneumonectomy: intrathoracic application of Vacuum-assisted closure therapy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 603-604.
- Ris HB, Krueger T: Video-assisted thoracoscopic surgery and open decortication for pleural empyema. *Oxford Journals Medicine Manual Cardio-Thoracic Surgery Volume* 2006, Issue 0190.
- Roberts JR: Minimally invasive surgery in the treatment of empyema: intraoperative decision making. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 225-230.

Rocco G, Cecere C, La Rocca A, Martucci N, Salvi R, Passera E, Cicalese M: Caveats in using vacuum-assisted closure for post-pneumonectomy empyema. *Eur Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1069-1071.

Shahin Y, Duffy J, Beggs D, Black E, Majewski A: Surgical management of primary empyema of the pleural cavity: outcome of 81 patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 10 (4): 565-567.

Somers J, Faber CP: Historical developments in the management of empyema. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6 (3): 403-418.

Song I-H, Yum S, Choi W, Cho S, Kim K, Jheon S, Yang HC: Clinical application of single incision thoracoscopic surgery: early experience of 264 cases. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 44.

Sziklavari Z, Grosser C, Neu R, Schemm R, Szöke T, Ried M, Hofmann H-S: Minimally invasive vacuum-assisted closure therapy in the management of complex pleural empyema. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 17: 49-53.

Schaberg T: Pleural effusion in pneumonia. *Ther Umsch* 2001; 58 (10): 604-608.

Schäfers HJ: *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*, 4. Auflage; ABW Wissenschaftsverlag 2011; *Erkrankungen der Lunge und des Mediastinums (Pleuraempyem)*: S. 228-231.

Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J: Therapieoptionen beim Chylothorax. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (48): 819-826.

Schmid C, Stockhausen D: *Leitfaden Thoraxchirurgie*; Steinkopff Verlag Darmstadt 2005; *Spezielle thoraxchirurgische Erkrankungen (Empyem)*: S. 58-64.

Schneider P, Kruschewski M, Buhr HJ: *Thoraxchirurgie*; Springer Verlag 2013; *Thorakale Notfälle (stadienadaptierte chirurgische Therapie des Pleuraempyems)*: S. 90-94.

Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Beron M, Thumfart L, Oefner-Velano D, Stein HJ: Surgical management of pleural empyema in the very elderly; *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2012; 94(5): 331-335.

Talbott JH: *A biographical history of medicine*; Grune and Stratton 1970; S. 4-6.

- Tasci S, Ewig S, Lüderitz B: Diagnose und Therapie von parapneumonischen Pleuraergüssen und Empyemen. Dtsch Ärztebl 2004; 101 (10): 638-648.
- Thourani VH, Brady KM, Mansour KA, Miller JI, Lee RB: Evaluation of treatment modalities for thoracic empyema: a cost-effectiveness analysis. Ann Thorac Surg 1998; 66 (4): 1121-1126.
- Tuncozgun B, Ustunsoy H, Svirikoz MC, Dikensoy O, Topal M, Sanli M, Elbeyli L: Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2001; 55 (10): 658-660.
- Ulmer J, Kirr R, Kremser H: Möglichkeiten der V.A.C-Therapie in der Thoraxchirurgie. KCI Times 2008; 2: 41-43.
- Varker KA, Ng T: Management of empyema cavity with vacuum-assisted closure device. Ann Thorac Surg 2006; 81 (2): 723-725.
- Vaupel P, Schaible HG, Mutschler E: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, 7.Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2015; Respirationstrakt und Atmung (Pathophysiologie der Atmung): S. 359-360
- Wex P, Haas V: Minimal-invasive Techniken im purulent-fibrinösen Stadium des Pleuraempyems. In: Enke et al. Perspektiven der Chirurgie im 21. Jahrhundert (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie: Kongressband) 2000; S. 484-489.
- Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, Staub NC: Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. J Appl Physiol 1984; 56 (2): 459-463.

VII Anhang

Auflistung der verstorbenen Patienten

Geschlecht	Alter	Grundleiden	Primäreingriff	Infektionsnachweis	Sekundäreingriff	Komplikation	unmittelbare Todesursache
m	75	Pneumonie	Pleuracath	Pleurapunktate steril	Thorakotomie mit Dekortikation	diffuse Blutungsneigung	Multiorganversagen
m	58	Immunschwäche	Thorakotomie	staphylokokkus aureus	Thorakotomie mit Dekortikation	Sepsis	septischer Schock
m	64	inoperables PE-Ca linker OL	Thoraxdrainage	vergrünende Streptokokken		massive Blutung aus der Thoraxdrainage	hämorrhagischer Schock
m	65	PE-Ca Mundboden	Thoraxdrainage	vergrünende Streptokokken	Thoraxdrainage	Asystolie/CPR/Hirnschädigung	zentrales Herz-Kreislaufversagen
f	58	Lungenemphysem; Z.n. Lungenvolumenreduktion rechts	Re-Thorakotomie	stentrophomonas matophilia und Aspergillen	Re-Thorakotomie	Parenchymleck	respiratorische Insuffizienz
m	60	abszedierende Pneumonie	Thorakotomie	Mischinfektion	Pneumonektomie	intraoperative Blutung	hämorrhagischer Schock
m	76	Plasmozytom	Punktion	staphylokokkus aureus	Thorakotomie		V.a. plötzlichen Herztod
m	47	Bronchialcarcinom links; Z.n. explorativer Thorakotomie	Thorakotomie mit Anlage Spül-Saug-Drainage	Aspergillen	Thorakotomie		Multiorganversagen
m	64	Mundboden-Ca	Thoraxdrainage	pseudomonas aeruginosa	Thorakotomie	Sepsis	septischer Schock
f	77	Pneumonie	Thoraxdrainage Juliusspital	Enterokokken und E.coli	Thorakotomie	Sepsis	Multiorganversagen
m	68	PE-Ca rechter UL					
f	73	Pneumonie	Punktion	enterococcus faecalis, pseudomonas aeruginosa, enterobacter cloacae und Hefen	Thorakotomie	Lungenversagen	Lungenembolie
m	23	Ösophagusruptur bei Olfaktoriusneuroblastom; Knochenmark-Aplasie	Thoraxdrainage	Klebsiellen, Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken	Thorakotomie	intraoperativ reanimationspflichtig CPR	septischer Schock
m	59	Ösophagusruptur	Thoraxdrainage	pseudomonas aeruginosa und candida albicans	Thorakotomie (mehrfach)	Sepsis	septischer Schock
m	85	Pneumonie	Thoraxdrainage	Streptokokken, gram+ Stäbchen, ORSA, morganella morganii, proteus mirabilis	Thorakotomie		akutes Herz-Kreislaufversagen
m	63	abszedierende Pneumonie	Thoraxdrainage	pseudomonas aeruginosa, ORSA	Thorakotomie (mehrfach)	Sepsis/Blutung	septischer Schock
f	79	Z.n. ACB mit LIMA; chronischer Pleuraerguss links	Thorakotomie	negatives Kulturergebnis		foudroyante Sepsis	Multiorganversagen
m	60	Z.n. Thorakotomie bei Adenocarcinom der rechten Lunge	Thorakotomie	Aspergillen und Enterokokken		schwere post-OP Pneumonie	Lungenversagen
m	58	Bronchial-Ca, akut Radio-Chemo-Therapie	Thoraxdrainage	negatives Kulturergebnis		respiratorische Insuffizienz	Multiorganversagen
f	53	ALL	Thorakotomie		Re-Thorakotomie	Blutung post-OP; intraoperativ CPR	hämorrhagischer Schock
m	61	Adenocarcinom/BC	Punktion	negatives Kulturergebnis	Thoraxdrainage	Arrosionsblutung	hämorrhagischer Schock
m	67	PE-Ca; Bronchusstumpfinsuffizienz	Thorakotomie			mehrfach CPR; Sepsis	plötzlicher Herztod; V.a. Lungenembolie

VII.1 Abkürzungsverzeichnis

ACCP: American College of Chest Physicians

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

BTS: British Thoracic Society

Ca: Carcinom

COPD: chronic obstructive pulmonary disease/chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

et al.: et alia/und andere

HTC: Herz-Thorax-Chirurgie/Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale
Gefäßchirurgie

ICR: Intercostalraum

KM: Kontrastmittel

KM-Aplasie: Knochenmarkaplasie

LDH: Laktatdehydrogenase

LIMA: Bypass mit Hilfe der left internal mammary artery

MRSA/ORSA: Methicillin-/Oxacillin-resistenter Staphylokokkus aureus

OL: Oberlappen

OP: Operation

PE: Pleuraempyem

PE-Ca: Plattenepithel-Carcinom

PPE: parapneumonischer Erguss

rt-PA: recombinant tissue-type plasminogen activator

SITS: single incision thoracoscopic surgery

UKW: Universitätsklinikum Würzburg

UL: Unterlappen

VAC: Vakuumtherapie

VATS: video-assisted thoracic surgery/Video-assistierte thorakale Chirurgie

z.B.: zum Beispiel

Z.n.: Zustand nach

VII.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Vakuumentherapie bei Pleuraempyem- Fallbeispiel [Ditterich 2006]
- Abb. 2 Zusammensetzung der Studienkohorte
- Abb. 3 Studienkohorte im Vergleich Zeitraum 1982-1994 [Öhrlein 1998] und 1995-2009
- Abb. 4 Häufigkeit der Patientenfälle pro Jahr in der aktuellen und der historischen Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 5 Patientenalter in Jahren im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 6 Prädisponierende Faktoren im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 7 Ätiologie der Pleuraempyembehandlung im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 8 Veränderung des CRPs zwischen Aufnahme und Entlassung
- Abb. 9 Veränderung der Leukozytenzahl zwischen Aufnahme und Entlassung
- Abb. 10 Zielführende diagnostische Maßnahme im aktuellen Patientengut
- Abb. 11 Diagnostische Maßnahmen im historischen Patientengut [Öhrlein 1998]
- Abb. 12 Keime aus intraoperativ gewonnenem Abstrichmaterial in der aktuellen Kohorte
- Abb. 13 Erregernachweis in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 14 Erregerspektrum in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 15 Therapieoption zur Behandlung des Pleuraempyems im Vergleich aktuelle und historische Kohorte [Öhrlein 1998]
- Abb. 16 Eingesetzte Antibiotika zur Behandlung des Pleuraempyems in der aktuellen Studienkohorte
- Abb. 17 Liegedauer der Drainage in der aktuellen Kohorte
- Abb. 18 Sekundäreingriffe in der aktuellen Kohorte
- Abb. 19 Dauer des stationären Aufenthaltes in der aktuellen Kohorte
- Abb. 20 Durchschnittliche Hospitalisationszeit im Vergleich Zeitraum 1982-1994 [Öhrlein 1998] und 1995-2009
- Abb. 21 Grundleiden der verstorbenen Patienten in der aktuellen Kohorte
- Abb. 22 Art der Tumorerkrankungen bei verstorbenen Patienten in der aktuellen Untersuchungskohorte
- Abb. 23 Unmittelbare Todesursachen in der aktuellen Kohorte

VII.3 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Risikoklassifizierung für Patienten mit parapneumonischem Erguss mit Empfehlung zur Drainagebehandlung [Kolditz 2004]
- Tab. 2: Klassifikation parapneumonischer Ergüsse (PPE)/Pleuraempyeme (PE) nach Muers [Muers1997]
- Tab. 3: Stadieneinteilung des Pleuraempyems und stadienadaptierte Therapie [AWMF Leitlinien Thoraxchirurgie: Pleuraempyem]
- Tab. 4: Kalkuliertes Antibiotika-Regime entsprechend den Empfehlungen der deutschen Infektliga [www.infektliga.de]
- Tab. 5: Ausgewertete Parameter
- Tab. 6: Vergleichende Darstellung der Patientencharakteristika aus den Jahren 1982 – 1994 und 1995 - 2009
- Tab. 7: Leukozytenzahlen in der historischen Kohorte [Öhrlein 1998]
- Tab. 8: Auflistung der Todesursachen

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Thorsten Walles für die Betreuung während der Fertigstellung dieser Dissertationsschrift.

Für die Begleitung des Entstehungsprozesses dieser Arbeit danke ich herzlich Dr. Khaled Hamouda.

Dr. Daniel Ditterich aus der chirurgischen Klinik I in Fürth danke ich für die freundliche Überlassung der Abbildungen zur Illustration der Vakuumtherapie.

Dr. Thomas Muth danke ich herzlich für Rat in statistischen Fragen.

Bei meinen Eltern Helga und Prof. Bernhard Korbmacher bedanke ich mich von Herzen für viele Jahre moralischer Unterstützung, Ermutigung und dafür, dass Studium und Promotion möglich gewesen sind.

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Stella Christine Heuschen, geb. Korbmacher
Geburtstag/-ort: 09.07.1983 in Neuss
Familienstand: verheiratet
Kontaktdaten: Anschrift: Breite Straße 42 in 41460 Neuss
Telefon: 02131-7196103
email: stella.korbmacher@web.de

■ Schulbildung

1990 – 1994 Pestalozzischule- städtische katholische Grundschule Neuss-Grimlinghausen
1994 – 2003 Schule Marienberg- erzbischöfliches Gymnasium für Mädchen, Neuss am Rhein; Abschluss Abitur: Note 2,1 (gut)
01-05/2001 Auslandsaufenthalt am Barat College, Chicago

■ Studium

SS2004-WS2009/2010 Studium der Zahnmedizin an der bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
04/2005 Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung: Note 1,7 (gut)
09/2006 Ablegung der zahnärztlichen Vorprüfung:
Note 2,3 (gut)
11/2009 Ablegung der zahnärztlichen Prüfung: Note 1,7 (gut)

■ Arbeitsverhältnisse

07/2010-08/2012 Anstellung als Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. Andreas Sondermann in Olpe
seit 09/2012 Anstellung als angestellte Zahnärztin in der Praxis Dr. Dagmar&Dr. Ulrich Thaler in Brüggen