

# **Outcome nach intrauteriner Anlage des SOMATEX Shunt-Systems bei fetalem Hydrothorax**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Joleen Marie Luigina Grandt**

aus Herne

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Sabine Brigitte Strizek
2. Gutachter: PD Dr. Florian Kipfmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.07.2024

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Direktorin: Prof. Dr. med. Brigitte Sabine Strizek

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	11
1.4 Diskussion	17
1.5 Zusammenfassung	22
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
<b>2. Veröffentlichung</b>	26
Abstract	27
Introduction	27
Materials and Methods	28
Results	30
Discussion	33
References	36
<b>3. Danksagung</b>	38

## Abkürzungsverzeichnis

CPAM	Zystisch-adenomatoide Malformation der Lunge (congenital pulmonary airway malformation)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation)
PPROM	vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of membranes)
TAS	Thorakoamniotische Shunt-Anlage

## 1. Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der Promotionsarbeit, die als Originalpublikation im Journal of Clinical Medicine von mir als Erstautorin publiziert worden ist, zusammenfassend dar (Grandt et al., 2022). Die vorliegende Arbeit und die Publikation der Ergebnisse der Promotionsarbeit im „Journal of Clinical Medicine“ sind von mir erstellt worden.

### 1.1 Einleitung

#### 1.1.1 Klinisches Krankheitsbild

Der fetale Hydrothorax stellt eine potenziell lebensbedrohliche intrauterine Erkrankung dar. Das Krankheitsbild des fetalen Hydrothorax stellt eine Anomalie des fetalen Respirationstraktes dar, die mit einer Inzidenz von ca. 1:15.000 Schwangerschaften (Longaker et al., 1989) auftritt. Hierbei handelt es sich um eine unspezifische Ansammlung von Flüssigkeit in der fetalen Pleurahöhle (Aubard et al., 1998), die sowohl unilateral als auch bilateral auftreten kann. Durch die Flüssigkeitsansammlung kommt es zu einer Druckerhöhung im fetalen Thorax, was zur Reduktion des venösen Rückflusses, zu einem sekundären Herzversagen und zu einer mangelnden Entwicklung der fetalen Lunge führen kann (Aubard et al., 1998; Deurloo et al., 2007). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem primären und sekundären fetalen Hydrothorax. Der primäre Hydrothorax ist durch eine Ansammlung von lymphatischer Flüssigkeit gekennzeichnet (Chylothorax) (Attar und Donn, 2017; Deurloo et al., 2007; Matsui et al., 2019). Eine Theorie zur Entstehung eines primären Hydrothorax stellt die Fehlentwicklung des lymphatischen Systems dar (Deurloo et al., 2007). Eine seltenere Form stellt der sekundäre fetale Hydrothorax dar. Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung seröser Flüssigkeit, was auf eine Infektion, eine Aneuploidie, eine fetale Zwerchfellhernie oder auf andere angeborene Fehlbildungen der Lunge zurückzuführen sein kann (Mallmann et al., 2017). Eine Rolle bei der Entwicklung eines fetalen Pleuraergusses können auch genetische Ursachen spielen, die mittels erweiterter genetischer Untersuchungsmethoden z.B. Whole Exom-Sequenzierung entdeckt werden könnten (Jelin et al., 2020).

Die perinatale Mortalität ist vor allem bei einem begleitenden Hydrops fetalis hoch, so dass schon lange therapeutische Möglichkeiten gesucht wurden, um das Outcome dieser Feten zu verbessern.

### 1.1.2 Diagnostik des fetalen Hydrothorax

Per Ultraschall kann der fetalen Hydrothorax heutzutage im Rahmen der Routinediagnostik während der Schwangerschaft sicher diagnostiziert werden. Feten, die durch einen fetalen Hydrothorax auffallen, zeigen nicht selten ein begleitendes Polyhydramnion. Als Folge des Hydrothorax kann ein Hydrops fetalis auftreten, der als eine Flüssigkeitsansammlung in einer Körperhöhle mit subkutanem Ödem oder einer Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei Körperhöhlen definiert wird (Picone et al., 2004; Ruano et al., 2011).

### 1.1.3 Therapiemöglichkeiten des fetalen Hydrothorax

Die große klinische Variation des Krankheitsbildes erschwert therapeutische Entscheidungen. Feten können sowohl eine spontane Regression des Hydrothorax zeigen, jedoch kann es auch durch das Voranschreiten zu einer Entwicklung eines fetalen Hydrops und Polyhydramnions kommen, was für den Feten einen tödlichen Ausgang bedeuten kann (Kelly et al., 2020; Klam et al., 2005). Aus diesem Grund reichen die Therapieoptionen des fetalen Hydrothorax von der klinischen Verlaufskontrolle bis hin zu wiederholten Thorakozentesen oder thorakoamniotischer Shunt-Anlage (Hellmund und Geipel, 2017). Die Rate an spontaner Regression des primären fetalen Hydrothorax liegt laut Studien bei 22 % (Aubard et al., 1998). Mit der spontanen Regression assoziiert sind Faktoren wie unilateraler Hydrothorax, oder die Abwesenheit eines Hydrops fetalis (Aubard et al., 1998; Klam et al., 2005).

#### 1.1.4 Die thorakoamniotale Shunt-Anlage (TAS)

Wie in der Arbeit dargestellt, ist das Ziel der thorakoamniotalen Shunt-Anlage zum einen die Verbesserung der Kreislaufsituation des Fetus durch die Dekompression von Herz und Lunge mittels Flüssigkeitsdrainage, zum anderen soll dadurch der Entstehung einer Lungenhypoplasie entgegengewirkt werden (Hellmund und Geipel, 2017; Grandt et al., 2022; Picone et al., 2004). Das Prinzip der thorakoamniotalen Shunt-Anlage wurde erstmals von Seeds und Bowes 1986 beschrieben und eingesetzt (Seeds und Bowes, 1986).

Die perinatale Überlebensrate nach thorakoamniotaler Shunt-Anlage liegt bei Feten mit Vorliegen eines Hydrops fetalis bei 60 %, bei Feten ohne Hydrops fetalis bei 79% (Hellmund und Geipel, 2017). Dies deutet darauf hin, dass die Abwesenheit eines Hydrops fetalis vor Shunt-Anlage ein prognostischer Faktor für das fetale Outcome nach dem Einbringen eines thorakoamniotalen Shunts sein könnte.

#### 1.1.5 Komplikationen der Shunt-Anlage

Wie in der dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Publikation dargestellt, weisen Untersuchungen darauf hin, dass das Einbringen eines thorakoamniotalen Shunt-Systems sich besonders bei Feten mit Hydrops fetalis positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt (Mallmann et al., 2017; Grandt et al., 2022). Durch die Intervention kann es jedoch auch zu Komplikationen kommen, die in einigen Fällen eine wiederholte Shunt-Anlage notwendig machen (Mallmann et al., 2017). Die häufigste Komplikation aller eingesetzten Shunt-Systeme ist die Dislokation (Mallmann et al., 2017). Am häufigsten disloziert der Shunt in die Pleura- oder Amnionhöhle (Mallmann et al., 2017). Aber auch der Verschluss des Shunt-Systems a.e. durch fibrinhaltige Beläge (Klam et al., 2005) und ein vorzeitiger Blasensprung (PPROM) sind bekannte und patientenrelevante Komplikationen (Mallmann et al., 2017). Durch Komplikationen wie die Dislokation oder den Verschluss des Stents kann eine Re-Intervention notwendig werden. Laut einer aktuellen Studie scheint das Intervall zwischen erster Shunt-Anlage und Geburt, sowie das Gestationsalter bei Geburt positiv mit dem Überleben zu korrelieren (Mallmann et al., 2017). Somit ist eine

möglichst frühe Shunt-Anlage erstrebenswert, welche bis zur Geburt des Fetus die Flüssigkeitsansammlung stetig drainiert. Diese ist am besten mit einem Shunt-System zu erreichen, dessen Aufbau eine Dislokation im Vergleich zu anderen verwendeten Shunt-Systemen unwahrscheinlicher macht.

#### 1.1.6 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, das postnatale Outcome von Feten nach TAS mittels SOMATEX-Shunt zu untersuchen, um die Effektivität und den patientenrelevanten Nutzen des SOMATEX-Shunt-Systems bewerten zu können. Das perinatale Überleben stellte den primären Outcomeparameter dar, sekundäre Outcomeparameter waren die therapeutische Wirksamkeit des TAS und verfahrensbedingte Komplikationen.

Seit 2014 wird in der Pränataldiagnostik der Universität Bonn das SOMATEX-Shunt-System verwendet, das zur Dislokationsprävention schirmartige Enden besitzt und direkt durch eine Punktionskanüle appliziert werden kann.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Studienkollektiv

Bei der vorliegenden Studie (Grandt et al., 2022) handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie. Untersucht wurden Komplikationen und das postnatale Outcome bei Feten mit fetalem Hydrothorax nach intrauteriner Einlage eines SOMATEX-Shunts (SOMATEX Medical Technologies, Berlin, Deutschland). Die Studienpopulation umfasste alle Feten, die zwischen 2014 und 2020 mit mindestens einem SOMATEX-Shunt bei vorliegendem Hydrothorax am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden. Feten, die Zeichen eines sekundären Hydrothorax aufwiesen, beispielsweise durch eine kongenitale Zwerchfellhernie, eine kongenitale pulmonale Atemwegsfehlbildung (CPAM) oder einen Lungensequester wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten, bei denen wir nur eingeschränkte Outcomeparameter erheben konnten, wurden



ebenfalls aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Feten, die bereits durch ein anderes Shunt-System behandelt worden waren, oder nach der Einlage des SOMATEX-Shunts einen weiteren Shunt eines anderen Herstellers erhalten haben, wurden eingeschlossen. Ein Grund für das Zurückgreifen auf das alternativ verwendete Harrison-Shunt-System in unserer Studienkohorte war ein massives Hautödems des Feten, da die Länge des SOMATEX-Shunts sich hier als nicht ausreichend herausgestellt hat.

### 1.2.2 Studienparameter

Die von uns erhobenen Studienparameter waren das mütterliche Alter, das Gestationsalter bei Diagnose und Daten zur Shunt-Anlage, das uni- oder bilaterale Vorliegen eines Hydrothorax, eines Hydrops fetalis oder eines Polyhydramnions sowie die Details möglicher Komplikationen bei oder nach Shunt-Anlage, der Geburtsverlauf sowie der peri- und postnatale Outcome.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse unserer Studie (Grandt et al., 2022) mit den Ergebnissen einer vergleichbaren, in unserem Universitätsklinikum durchgeführten, Studie von Mallmann et al. (2017) über das Harrison-Shunt-System (Cook Medical Inc., Bloomington, IN, USA), verglichen.

### 1.2.3 Durchgeführte Intervention

Die Entscheidung zur Durchführung der intrauterinen Shunt-Anlage erfolgte nach Abschluss der vollständigen Diagnostik. Diese umfasste eine vollständige Ultraschalluntersuchung des Fetus, eine transabdominelle fetale Echokardiographie und Dopplersonographie. Die Indikationsstellung zur Intervention erfolgte bei Feten, die sich initial mit einem fetalen Hydrops präsentierten, eine Mediastinalverschiebung mit vollständiger Verlagerung des Herzens in die gegenüberliegende Thoraxhälfte oder einen Pleuraerguss, der mehr als 50 % des Thorax einnahm, hatten (Grandt et al., 2022).

Behandlungsvoraussetzung war, dass werdende Mütter nach Information über Notwendigkeit, Vorteile und Risiken des Eingriffs ihre schriftliche Einwilligung zur TAS, sowie zu der Off-Label-Nutzung des Shunts-Systems gaben.

Die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse wurde bei der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn angemeldet (Antrag Nr. 546/20). Diese sah keinen Prüf- und Genehmigungsbedarf.

Die Shunt-Anlage erfolgte in der Abteilung für pränatale Diagnostik und Therapie der Universität Bonn durch ausgewählte Spezialisten (Brigitte Strizek, Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg). Die Einlage des SOMATEX Shunt-Systems erfolgt mittels 18 Gauge Punktionskanüle. Der durch die Punktionskanüle eingebracht Shunt aus Nitinoldrahtgeflecht entfaltet sich nach Rückzug der Kanüle auf einen Innendurchmesser von 2,6 mm und ist 25 mm lang.

In Abhängigkeit der Untersuchungsbedingungen während der Intervention und des Operateurs erfolgte eine Anästhesie der Feten intramuskulär mit Vecuronium und Fentanyl gewichtsadaptiert. Es erfolgte keine routinemäßige prophylaktische Gabe von Antibiotika oder Tokolytika.

Wenn bei einem beidseitigen Hydrothorax die Anlage von zwei Shunts erfolgte, wurde dies für die Auswertung als ein Eingriff gewertet, es sei denn, die Shuntplatzierung erfolgte an unterschiedlichen Tagen.

Der eingesetzte Shunt wurde am Tag nach der Punktion und dann zwei- und vierwöchentlich mittels fetaler Ultraschalluntersuchung überprüft. Nach der Geburt wurden alle sichtbaren Shunts entfernt und die Wunde mittels Kompressionsverbandes verschlossen. Es gab keine einheitliche vorgeschriebene Behandlung der Neugeborenen in den unterschiedlichen Krankenhäusern, in denen die Kinder zur Welt kamen.

#### 1.2.4 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten der Mütter und Feten erfolgte durch die elektronische Datenbank der Abteilung. Bei Kindern, die in unserem Universitätsklinikum zur Welt kamen, erhielten wir Zugriff auf die postnatal erhobenen Daten. Bei Kindern, die in anderen Krankenhäusern geboren wurden, erhielten wir nach Zustimmung der Eltern die Entlassungsbriefe.

#### 1.2.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Ergebnisse werden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert angegeben. Dabei wurden kontinuierliche Variablen mit dem Student's-t-Test verglichen. Der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test von Fisher wurde bei kategorialen Variablen angewendet. Zur Prüfung der Normalität der Verteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Wir definierten die Signifikanz als  $p < 0,05$ .

### 1.3 Ergebnisse

56 Patientinnen bzw. Feten wurden mit intrauteriner Shunt-Anlage mittels SOMATEX-Shunts von 2014 bis 2020 insgesamt am Universitätsklinikum Bonn behandelt. Von diesen 56 Feten konnten 39 Feten in die Studie eingeschlossen werden. Feten, bei denen eine CPAM ( $n = 8$ ), eine kongenitale Zwerchfellhernie ( $n = 6$ ) oder Lungensequestration ( $n = 3$ ) festgestellt wurde, wurden nicht in die Studien eingeschlossen. Es gab zwei Zwillingsschwangerschaften, bei denen jeweils nur ein Fetus einen fetalen Hydrothorax aufwies. Zwei in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten zuerst eine Shunt-Anlage mittels Harrison-Shunts. Nach der Dislokation des Shunts erhielten diese Patienten dann einen SOMATEX-Shunt.

### 1.3.1 Schwangerschaftscharakteristika

Die Diagnosestellung in unserem Universitätsklinikum erfolgte durchschnittlich in der 26,8 Schwangerschaftswoche (Spannweite 19-33). Zu diesem Zeitpunkt betrug das mütterliche Alter durchschnittlich 33,7 Jahre (Spannweite 21-47).

Bei insgesamt 66,7 % der Feten (n=26) konnte bei der Erstdiagnostik das Vorhandensein eines bilateralen Hydrothorax festgestellt werden. 13 Feten präsentierten sich mit einem unilateralen Hydrothorax (33,3 %), davon 6 auf der rechten und 7 auf der linken Seite. Zusätzlich zeigte sich bei 51,3 % (n=20) ein Hydrops fetalis und bei 71,8 % (n=28) ein Polyhydramnion. Bei 14 Feten (35,9 %) kam es durch den Hydrothorax zu einem Mediastinalshift mit dadurch resultierender kardialer Beeinträchtigung. Bei 4 Feten konnten neben dem fetalen Hydrothorax auch weitere Anomalien festgestellt werden. Im Ultraschall sichtbare Anomalien waren Ventrikelseptumdefekte (n=2), eine Agenesie des Ductus venosus und eine partielle Agenesie des Kleinhirns (n=1) sowie eine Ventrikulomegalie (n=1).

Eine Karyotypisierung wurde allen werdenden Eltern angeboten. Bei insgesamt 76,9 % (n=30) wurde eine Chromosomenanalyse bzw. gezielte genetische Diagnostik durchgeführt. Dabei zeigten vier Feten eine Trisomie 21 und drei Feten ein Noonan Syndrom. Die Schwangerschaftscharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Zwischen der Kohorte von Mallmann et al. und der Kohorte unserer Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftscharakteristika. Insbesondere ergaben sich in der SOMATEX und Harrison-Kohorte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens eines bilateralen Hydrothorax (66,7 % vs. 61,5 %) oder eines fetalen Hydrops (51,3 % vs. 35,9 %).

**Tab 1:** Schwangerschaftscharakteristika

Schwangerschaftsalter bei Diagnose	26,8 Wochen (Spannweite 19-33)
Mütterliches Alter bei Diagnose	33,7 Jahre (Spannweite 21-47)
Unilateraler Hydrothorax	33,3 % (n=13)
Hydrops fetalis	51,3 % (n=20)
Polyhydramnion	71,8 % (n=28)
Mediastinalshift	35,9 % (n=14)

### 1.3.2 Thorakoamniotische Shunt-Anlage

Zum Zeitpunkt der ersten Shunt-Anlage betrug das mittlere Gestationsalter 27,4 Wochen (Spannweite 19-33). Bei allen 39 Feten kam es zu einer intrauterinen Shunt-Anlage mit mindestens einem SOMATEX Shunt. Insgesamt wurden im Durchschnitt 2,49 Shunts pro Fetus verwendet (einschließlich der Harrison-Shunts). In 10 Fällen (25,6%) wurde eine zusätzliche Thorakozentese durchgeführt. Bei 20,5 % der Feten (n=8) erfolgte eine zusätzliche Amniondrainage.

Bei einseitigem Hydrothorax wurden durchschnittlich 1,8 (1-3) Shunts pro Fetus, bei Feten mit bilateralen Hydrothorax 2,8 (1-6) Shunts pro Fetus verwendet. 20 Feten erhielten eine beidseitige Shunt-Anlage, davon erfolgten 15 innerhalb einer Intervention.

Bei 19 (48,7 %) Feten war eine zweite Shunt-Anlage im Verlauf notwendig, 4 Feten (10 %) benötigten eine dritte Intervention. Bei 13 Feten war eine Dislokation des primär gelegten Shunts die Ursache für die wiederholte Intervention, wobei 3 Feten primär mit einem Harrison-Shunt behandelt wurden. 5 Feten hatten eine unzureichende Drainage bzw. einen Verschluss des Shunt-Systems beispielsweise durch Fibrinbeläge.

Im Vergleich zur Harrison-Kohorte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der verwendeten Shunts pro Fetus. In unserer Kohorte wurden 2,49 Shunts pro Fetus benötigt (1-6) während in der Kohorte von Mallmann et al. 2,53 Shunts eingesetzt wurden (1-7).

### 1.3.3 Effektivität der Shunt-Anlage

Bei regelmäßigen Ultraschallkontrollen war im Verlauf bei 38,5 % der Feten (n=15) nach Shunt-Anlage eine komplette Regression des Hydrothorax festzustellen, in 51,3 % (n=20) kam es zu keiner weiteren Größenzunahme des Hydrothorax (partielle Regression oder keine Veränderung). Von den 20 Feten, bei denen initial ein Hydrops fetalis vorlag, wiesen 65 % (n=13) bei der Geburt keinen Hydrops mehr auf. Das Zeitintervall zwischen der ersten Punktion und der Geburt lag im Schnitt bei 44,2 Tagen (Spannweite 3-126).

Insgesamt ergaben sich in der untersuchten SOMATEX-Kohorte im Vergleich zur Harrison-Kohorte eine signifikant höhere Rate einer kompletten Rückbildung des fetalen Hydrothorax (38,5 % vs. 16,6 %,  $p=0,012$ ). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rückbildung eines vorhandenen Hydrops fetalis mit 65 % in der SOMATEX-Kohorte und 71,4 % in der Kohorte, die mittels Harrison-Shunt behandelt worden war ( $p=0,76$ ).

### 1.3.4 Komplikation der Shunt-Anlage

Durch den Eingriff entstandene Komplikationen waren in 7 Fällen (17,9 %) eine Chorion-Amnionseparation. Eine Patientin entwickelte eine Chorioamnionitis. Bei 15 Patientinnen (38,5 %) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung (PPROM). In der gesamten Studienkohorte kam es nach der Intervention zu einem Notkaiserschnitt aufgrund einer Blutung eines Plazentagefäßes.

Insgesamt wurden 57 SOMATEX-Shunts verwendet. Die häufigste Komplikation der intrauterinen Shunt-Anlage stellte die Dislokation dar.

Bei 22,8 % (13/57) der platzierten Shunts kam es zu einer Dislokation, durchschnittlich nach 8 Tagen (Spannweite 1-31). In 30,8 % (4/13) dislozierte der Shunt in die Amnionhöhle. Bei 69,2 % (9/13) rutschte der Shunt weiter in die Subkutis oder die Pleurahöhle des Fetus.

Alle 57 Shunt-Anlagen waren initial technisch erfolgreich, obwohl sich die Platzierung bei 19 Shunts (33,3 %) als schwierig erwies. Ein Shunt rutschte nach Anlage in die Uteruswand der Patientin und verblieb dort ohne Komplikationen bis zur Entfernung bei der Geburt mittels Sectio caesarea. Die Details zur Shunt-Anlage finden sich in Tabelle 2 wieder.

Insgesamt ergab sich in der untersuchten Kohorte im Vergleich zur Kohorte von Mallmann et al. eine signifikant niedrigere Rate des kombinierten Outcomes Dislokation und Okklusion (46,2 % vs. 73 %,  $p=0,007$ ).

**Tab 2:** Details der thorakoamnialen Shunt-Anlage mit SOMATEX-Shunt

Schwangerschaftswoche bei Shunt-Anlage	27,4 Wochen (19-33)
Durchschnittliche Shunt-Anzahl pro Fetus	2,49 Shunts
Notwendigkeit einer zweiten Shunt-Anlage	46,2 % (n=18)
Amniondrainage	20,5 % (n=8)
Komplette Regression des Hydrothorax	38,5 % (n=15)
Dislokation des Shunts	22 % (13/57)
Chorion-Amnionseparation	17,9 % (n=7)
Vorzeitiger Blasensprung (PPROM)	38,5 % (n=15)
Durchschnittliches Zeitintervall zwischen Shunt-Anlage und Geburt	44,2 Tage (3-126)

### 1.3.5 Postnatales Outcome

97,4 % (n=38) Feten wurden lebend geboren, durchschnittlich in der 33,8 Schwangerschaftswoche (Spannweite 24-39). In der gesamten Studienpopulation kam es zu einem intrauterinen Fruchttod in der 29. Schwangerschaftswoche. Hierzu kam es 12 Tage nach einer bilateralen Shunt-Anlage, ca. eine Woche nach stattgehabter Dislokation. Hierbei

handelte es sich um einen Fetus, der initial mit einem bilateralen Hydrothorax und einem zusätzlichen Hydrops fetalis diagnostiziert wurde.

Postnatal verstarben 9 Feten in den ersten Stunden bis Tagen, die alle vor der 35. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. In 8 Fällen war eine Lungenhypoplasie bzw. andere assoziierte Erkrankungen (Leopard Syndrom, Trisomie 21, Noonan Syndrom) festzustellen. Ein Kind verstarb an einer postnatalen Sepsis nach Chorioamnionitis. Drei Feten konnten nach der Lebendgeburt nicht weiterverfolgt werden.

Das perinatale Überleben betrug 74,4 % (29/39), wobei die Feten bei denen es nach Shunt-Anlage zu einer deutlichen Regression des fetalen Hydrothorax kam, eine bessere Überlebenschance hatten (93,3 %, 14/15) im Vergleich zu den Feten, bei denen der Hydrothorax persistierte (62,5 %, 15/24), was allerdings keine statistische Signifikanz erreichte ( $p=0,057$ ). Bei Feten, die initial einen Hydrops fetalis aufwiesen, war das perinatale Überleben deutlich höher, wenn sich dieser vor Geburt nicht mehr nachweisen ließ (93,3 % vs. 28,6 %,  $p=0,007$ ).

Bei 76,3 % (29/38) der Patientinnen kam es zu einer Frühgeburt vor der 37+0 Schwangerschaftswoche. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 2530 g (+/- 860 g) (Spannweite 570-4370 g). Bei 24 Patientinnen waren ein vorzeitiger Blasensprung (PPROM) oder spontan einsetzende Wehen der Grund für die Entbindung. 13 (34,2 %) Feten konnten vaginal entbunden werden, bei den restlichen Feten wurde eine Indikation zum Kaiserschnitt gestellt. Bei 10 Kindern war postnatal eine operative Entfernung des Shunts erforderlich, bei den übrigen konnte der Shunt komplikationslos ohne Operation entfernt werden. Bei keinem Kind wurde der Shunt im Thorax belassen.

Als postnatale Komplikationen zeigten sich bei 19 Feten eine persistierende pulmonale Hypertonie (54,29 %), 11 Feten hatten ein Atemnotsyndrom (31,43 %). Die Notwendigkeit zur Anlage einer Pleuraindrainage ergab sich bei 19 Kindern. Insgesamt benötigten postnatal 88,6 % (31/35) der Neugeborenen eine Form der Atemhilfe. Hierunter entwickelten 13 einen Pneumothorax (42 %). Eine Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung war bei 11 Feten erforderlich, bei einem Neugeborenen kam es zu einer Behandlung mittels ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung).



Durchschnittlich verbrachten die Kinder 27,64 Tage im Krankenhaus (Spannweite 8-63).

Als postnatale Ursachen für den Hydrothorax konnte in 38,5 % ein Chylothorax nachgewiesen werden. In 23,1 % (9/39) konnten genetische Ursachen als Ursache identifiziert werden: bei 4 Feten wurde ein Noonan-Syndrom festgestellt, bei 4 Feten eine Trisomie 21 und ein Fetus zeigte ein Leopard-Syndrom. Die Diagnose wurde bei 2 Kindern erst postnatal gestellt. In 15 Fällen konnte postnatal keine genaue Ursache für den fetalen Hydrothorax gefunden werden. In dieser Gruppe zeigte sich bei 3 Kindern kein verbliebender Pleuraerguss, bei 2 Kindern ergab sich der Verdacht auf eine syndromale Ätiologie bei begleitenden Fehlbildungen des zentralen Nervensystems. Bei 2 Kindern ließen sich keine Informationen mehr erheben und die verbliebenen 8 werteten wir als idiopathischen Hydrothorax. Bei einem Kind wurde postnatal eine Pulmonalstenose diagnostiziert.

Die Lebend- und Frühgeburtsrate und das perinatale Überleben unterschieden sich statistisch nicht zwischen den zwei Kohorten, wobei die SOMATEX-Gruppe in allen Outcomes eine ca. 10 %ige Verbesserung zeigte.

#### 1.4 Diskussion

Der fetale Hydrothorax ist ein Krankheitsbild mit unterschiedlicher Ausprägung und sehr heterogenem Outcome. Es kann ohne Therapie eine spontane Regression eintreten, ohne dass eine Lungenhypoplasie zurückbleibt. Dies scheint bei Feten mit primärem Hydrothorax nur bei 22 % der Fälle der Fall zu sein. Jedoch kann sich der fetale Hydrothorax auch bis zu einem schweren Hydrops fetalis weiterentwickeln, der dann mit einer erheblichen Zunahme der Sterblichkeit von bis zu 53 % einhergeht (Weber und Philipson, 1992). Faktoren, die sich günstig auf die Prognose auswirken sind eine frühe Diagnose im zweiten Trimenon, ein einseitiges Auftreten der Flüssigkeitsansammlung im Thorax und das Fehlen von Komplikationen, wie einem Polyhydramnion oder einem Hydrops fetalis. (Aubard et al., 1998; Klam et al., 2005).

Bei Hinzukommen von Komplikationen wie fetalem Hydrops liegt die Überlebensrate bei konservativem Prozedere zwischen 12 % und 24 % (Longaker et al., 1989; Weber und

Philipson, 1992). Durch eine Intervention mittels TAS kann die Überlebensrate von hydroptischen Feten verbessert werden (Kelly et al., 2021).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien zeigt unsere Studie, dass Feten mit fetalem Hydrothorax eine höhere Prävalenz von genetischen und anderen Anomalien zeigen. Bei 9 Feten, das heißt in 23 %, fanden sich genetische Anomalien wie Trisomie 21, Noonan-Syndrom und Leopard-Syndrom, welches eine Variante des Noonan-Syndroms darstellt. Aufgrund des erhöhten Auftretens von genetischen Anomalien, sollte bei allen Feten mit Hydrothorax die Empfehlung zur Karyotypisierung ausgesprochen werden sowie die gezielte Suche nach dem Noonan-Syndrom und dessen Varianten.

Die Entscheidung zwischen einem konservativen und einem interventionellen therapeutischen Vorgehen beim fetalen Hydrothorax ist schwierig, da prospektiv randomisierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit analysierte insgesamt 7 Studien aus den Jahren 1992 bis 2017, um Unterschiede der beiden Verfahren bei Feten mit bilateralen Hydrothorax ohne Hydrops fetalis zu untersuchen (Carson et al., 2020). Hierbei haben nur 2 der 7 eingeschlossenen Studien das konservative Vorgehen untersucht und einen direkten Vergleich ermöglicht. Aus dieser Analyse ergaben sich keine Unterschiede bezüglich beider Verfahren, wobei jedoch die geringe Fallzahl die Aussagekraft einschränkt.

Seeds und Bowes beschrieben erstmals 1986 die Möglichkeit des thorakoamniotischen Shuntings (Seeds und Bowes, 1986). Der Harrison- und der SOMATEX Shunt werden hierzu in Deutschland üblicherweise eingesetzt, wobei beide Shunt-Systeme für die Indikation bisher keine Zulassung haben (off-label use). International werden vor allem andere Shunt-Systeme eingesetzt. Es fehlen Studien, die unterschiedliche Shunt-Systeme hinsichtlich technischer Erfolgsrate, Komplikationen und Outcome miteinander vergleichen.

Eine 2017 durch unsere Universitätsklinik veröffentlichte Studie berichtete das Ergebnis von 78 Feten mit fetalem Hydrothorax, die zwischen 2002 und 2012 mittels Harrison-Shunt behandelt wurden (Mallmann et al., 2017). Dieses Shunt-System wurde im Universitätsklinikum Bonn bis zum Jahre 2014 primär verwendet. Seit 2014 verwendet das Zentrum

primär den SOMATEX-Shunt. Die vorgelegte Arbeit ist weltweit die erste Kohortenstudie, die die TAS nach der Einführung des SOMATEX-Shunts untersucht hat (Grandt et al., 2022).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine exzellente technische Erfolgsrate der Anlage des SOMATEX-Shunt-Systems. Das perinatale Überleben lag bei 74,4 %. Der Hydrops fetalis, der aufgrund seiner Komplikationen mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist (Kelly et al., 2021), war bei über der Hälfte der Feten (65 %) mit initialem Hydrops bei Geburt nicht mehr nachweisbar. Die Komplikationen des TAS sind allerdings auch beim SOMATEX-Shunt ein klinisches Problem. Zu einer Dislokation des Shunt-Systems kam es bei 33 % der Feten, bei 13 % zu einem Verschluss des Shunts und bei 18 % kam es zu einer Chorion-Amnionseparation. 76 % der Feten wurden zu früh, d.h. vor der abgeschlossenen 37. SSW geboren. Bei über der Hälfte der Feten führte eine einzelne Intervention nicht zum gewünschten Erfolg. Eine zweite Intervention war bei 48 % der Feten notwendig, 10 % benötigten sogar einen dritten Eingriff.

Unserer Studie lässt sich aufgrund ähnlicher Ein- und Ausschlusskriterien und vergleichbarer Intervention mit unterschiedlichen Shunt-Systemen gut mit der Studie von Mallmann et al. (2017) vergleichen. Die fetalen Merkmale zwischen den beiden Studienpopulationen sind vergleichbar, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für bilateralen Hydrothorax oder Hydrops fetalis. Die Häufigkeit der anlagebedingten Shunt-Komplikationen war niedriger bei der Verwendung des SOMATEX-Shunt-Systems (46,2 % vs. 73 %,  $p=0,007$ ). Jedoch waren hier die Anzahl an vorzeitigen Blasensprüngen (PPROM) höher (38,5 % gegenüber 10,3 %,  $p=0,0009$ ), obwohl aufgrund des geringeren Durchmessers des Trokars des SOMATEX-Systems eine geringere Rate erwartet wurde. Die höhere Rate an Chorion-Amnionseparationen und PPRM führte allerdings nicht eindeutig zu einem klinisch schlechteren Outcome: das Gestationsalter bei Geburt war in beiden Gruppen gleich.

Im Hinblick auf den Anteil von Lebendgeburten und das neonatale Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Shunt-Systemen beobachtet werden. Jedoch zeigte sich eine signifikant niedrigere Rückbildungsrate des fetalen Hydrothorax bei dem Harrison-Shunt: Bei Feten, bei denen der SOMATEX-Shunt verwendet wurde, kam es in

38,5 % zu einer kompletten Regression des Hydrothorax, während bei Feten mit Harrison-Shunt nur bei 16,6 % eine Rückbildung des Hydrothorax beobachtet werden konnte (Mallmann et al., 2017). Eine mögliche Erklärung könnte der Unterschied der Dislokations- und Okklusionsraten sein.

Nicht direkt vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung sind Studien zum Einsatz von zwei anderen Shunt-Systemen bei fetalem Hydrothorax. Witlox et al. (2017) untersuchten den Einsatz eines Doppel-Pigtail-Silastic-Katheters. Sie fanden bei 48 Feten mit fetalem Hydrothorax und Vorliegen eines fetalen Hydrops eine Lebendgeburtenrate von 85 %, wobei 75 % der Feten Frühgeburten waren, was mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Die perinatale Überlebensrate lag bei 75 %. Feten, die sich initial als hydropisch zeigten, zeigten eine Überlebensrate von 63 %. Insgesamt benötigten 75 % der Neonaten eine Atemunterstützung, 53 % mittels mechanischer Beatmung.

Die Ergebnisse der technischen Erfolgsrate und das Outcome des Rocket-Shunts wurde von Kelly et al. (2021) veröffentlicht. Hierbei wurden 132 Feten nach thorakoamniotischer Shunt-Anlage untersucht. Kelly et al. (2021) beschreiben eine Lebendgeburtenrate bei 87,8 % der Feten. 65 % der Feten kamen vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt, was wie in der Studie von Witlox et al. (2019) mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Auch das Vorhandensein eines Hydrops fetalis bei Erstvorstellung scheint mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einherzugehen. Die Überlebensrate von initial hydropischen Feten lag bei 52 %. Insgesamt lag die perinatale Mortalität bei 34,8 %. 65 % der Feten benötigten eine Atemunterstützung, 53 % eine mechanische Beatmung.

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Ergebnisse liegen in dem Bereich der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen. Die beobachtete Rate an Lebendgeburten lag bei 97 %. Das neonatale Überleben lag bei 74 %. Die Frühgeburtsrate war mit 76 % insgesamt hoch. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt betrug 33,8 Wochen. Eine hohe pulmonale Morbidität zeigte sich auch in dem hier betrachteten Studienkollektiv: 88 % der Feten benötigten nach der Geburt eine Atemunterstützung.

Insgesamt scheinen die unterschiedlichen Shunt-Systeme unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für einzelne Komplikationen zu zeigen, allerdings sind die Ergebnisse für die Lebendgeburtenrate und das neonatale Überleben vergleichbar.

Niedrige Dislokations- aber höhere Verschlussraten durch einen Doppelkörnchen-Shunt (5 Fr, Außendurchmesser 1,6 mm; Hakko Co., Nagano, Japan) wurden von Jeong et al. (2015) und Miyoshi et al. (2013) veröffentlicht. Die Dislokationsraten lagen hier bei 5 % bzw. 6,6 %. Die Verschlussraten fielen allerdings mit 38 % bzw. 30,8 % deutlich höher aus (Jeong et al., 2015; Miyoshi et al., 2013).

Eine weitere Untersuchung zum Rocket-Shunt zeigte bei insgesamt 332 Eingriffen zwischen 1991 und 2020 eine Dislokationsrate von 5,4 % aller eingelegten Shunts. Hierbei dislozierte der Shunt in 61 % der Fälle nach intrathorakal und in 39 % in die Thoraxwand oder ins Fruchtwasser (Abbasi et al., 2021). Eine frühere Studie, die die technische Erfolgsrate des Rocket-Shunts untersuchte, berichtete eine Dislokationsrate von 3,7 % (Pellegri et al., 2012).

Die veröffentlichten Daten zur Dislokation des Rocket-Shunts unterscheiden sich von den dargestellten Ergebnissen mit dem Harrison- und Somatex Shunt. Eine kleinere Studie (n=8) zur technischen Erfolgsrate des SOMATEX-Shunts beschreibt eine Dislokations- und Okklusionsrate von 50 % ähnlich der vorliegenden Untersuchung, wobei die Platzierung des Shunt-Systems bei Chung et al. im Unterschied zur vorliegenden Arbeit im Durchschnitt in der 22 Schwangerschaftswoche erfolgte (Chung et al., 2021).

Eine im Jahre 2019 veröffentlichte Studie zur Verwendung des SOMATEX-Shunts untersuchte die Platzierung von insgesamt 32 Shunts bei 17 Patienten (Nørgaard et al., 2019). Bei der primären Shunt-Platzierung traten bei 23,5 % der Feten Komplikationen auf. Diese waren sowohl die Dislokation als auch die Okklusion des verwendeten Shunts. Dabei war bei 29 % der Feten eine erneute Shunt-Platzierung notwendig. Das Gestationsalter bei Entbindung unterscheidet sich bei hydropischen und nicht-hydropischen Feten. Die hydropischen Feten wurden durchschnittlich in der 35. Schwangerschaftswoche geboren, während die Feten, die sich primär ohne Hydrops fetalis präsentierten, durchschnittlich in der 37 Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Die bisher beschriebenen Komplikationen der unterschiedlichen Shunt-Systeme scheinen sich hinsichtlich der Dislokation- und Okklusionsrate zu unterscheiden. So zeigte der SOMATEX-Shunt eine niedrigere Dislokationsrate als der Harrison-Shunt, scheint aber aufgrund der geringeren Länge häufiger in der Subkutis des Feten stecken zu bleiben, was

eine spezifische Komplikation dieses Shunt-Systems zu sein scheint, besonders bei Feten bei denen sich initial schon ein ausgeprägtes Hautödem zeigte.

Die Einschränkungen unserer Studie ergeben sich aus der kleinen Studienkohorte und dem retrospektiven Design. Auch fehlen Langzeitdaten bei Feten, die mit dem SOMATEX-Shunt-System behandelt wurden. Insgesamt sprechen berichtete Outcomes anderer Studien für auch langfristig positive Effekte der thorakoamnialen Shunt-Anlage (Chon et al., 2019; Kelly et al., 2021). Eine unterschiedliche Verfügbarkeit der einzelnen Shunt-Systeme in unterschiedlichen Ländern beeinträchtigt die Vergleichbarkeit und Durchführung multizentrischer Studien.

Insofern stellt die Möglichkeit zur vergleichenden Untersuchung von zwei Shunt-Systemen in der Behandlung im gleichen Setting, das heißt mit Shunt-Anlage von den gleichen Operateuren, eine Besonderheit dar. Dadurch, dass 30 % der Anlagen des SOMATEX-Shunts als schwierig eingeschätzt wurden, scheint die Anlage dieses Shunt-Systems auch für erfahrene Operateure anspruchsvoll zu sein.

Da die Erfahrung des Operateurs mit dem Shunt-System eine große Rolle für das Gelingen der Anlage spielt, sollte die Intervention an Zentren mit großer Erfahrung erfolgen. Bei mit dem Verfahren unerfahrenen Operateuren könnte die Verwendung des neuen Shunt-Systems eine größere Herausforderung darstellen und mit schlechterem Outcome assoziiert sein.

## 1.5 Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Effektivität und technische Erfolgsrate des SOMATEX Shunt-Systems in der Behandlung eines fetalen Hydrothorax sind exzellent. 97 % aller Feten wurde nach der Intervention lebend geboren. Durch die Drainage mittels SOMATEX-Shunts konnte bei 65 % der initial hydropischen Feten der Hydrops fetalis behoben werden. Der fetale Hydrothorax zeigte in 38,5 % der Feten vor der Geburt eine komplette Regression. Bei über der Hälfte der Feten war allerdings mindestens eine erneute Intervention notwendig. Gründe hierfür waren eine Dislokation des ursprünglich gelegten Shunts, Okklusion des Shunts oder eine von vorneherein schwierige Shunt-Anlage.

Die Notwendigkeit der wiederholten Shunt-Anlage scheint nicht mit einer erhöhten postnatalen Mortalität oder Morbidität einherzugehen. Die postnatale pulmonale Morbidität verbleibt allerdings auch bei dem hier untersuchten Shunt-System ein Problem.

Bei der Verwendung beider Shunt-Systeme, die in unserem Zentrum zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingesetzt wurden, stellen die hohe Frühgeburtsrate und die unterschiedlichen Komplikationsraten weiterhin ein klinisch relevantes Problem dar. Jedoch deuten die vorgestellten Ergebnisse darauf hin, dass der SOMATEX-Shunt dem Harrison-Shunt in Bezug auf die Dislokations- und Okklusionsrate überlegen zu sein scheint.

#### 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abbasi N, Windrim R, Keunen J, Seaward PGR, Van Mieghem T, Kelly EN, Langer JC, Ryan G. Perinatal outcome in fetuses with dislodged thoraco-amniotic shunts. *Fetal Diagn. Ther.* 2021; 48: 430–439

Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017; 22: 234–239

Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn. Ther.* 1998; 13: 325–333

Carson E, Devaseelan P, Ong S. Systematic review of pleural-amniotic shunt insertion vs. conservative management in isolated bilateral fetal hydrothorax without hydrops. *Ir. J. Med. Sci.* 2020; 189: 595–601

Chon AH, Chmait HR, Korst LM, Llanes A, Ouzounian JG, Chmait RH. Long-term outcomes after thoracoamniotic shunt for pleural effusions with secondary hydrops. *J. Surg. Res.* 2019; 233: 304–309

Chung MY, Leung WC, Tse WT, Ting YH, Law KM, Hui ASY, Wah YM, Lam HS, Poon LCY, Leung TY. The use of Somatex shunt for fetal pleural effusion: A Cohort of 8 Procedures. *Fetal Diagn. Ther.* 2021; 48: 440–447

Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: A systematic review of prenatal treatment options. *Prenat. Diagn.* 2007; 27: 893–899

Grandt J, Gottschalk I, Geipel A, Gembruch U, Simonini C, Weber E, Berg C, Müller A, Strizek B. Intrauterine Thoracoamniotic Shunting of Fetal Hydrothorax with the Somatex Intrauterine Shunt: Intrauterine Course and Postnatal Outcome. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 2312

Hellmund A, Geipel A. Erkrankungen der Lunge und des Thorax. in: Berg C, Hrsg. *Fetale Therapie.* Berlin-Boston: Walter de Gruyter, 2017: 210-223

Jelin AC, Sobreira N, Wohler E, Solomon B, Sparks T, Sagaser KG, Forster KR, Miller J, Witmer PD, Hamosh A. The utility of exome sequencing for fetal pleural effusions. *Prenat. Diagn.* 2020; 40: 590–595

Jeong BD, Won HS, Lee MY, Shim JY, Lee PR, Kim A. Perinatal outcomes of fetal pleural effusion following thoracoamniotic shunting. *Prenat. Diagn.* 2015; 35: 1365–1370

Kelly EN, Seaward G, Ye XY, Windrim R, Van Mieghem T, Keunen J, Abbasi N, Chitayat D, Ryan G. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021; 57: 624–630

Klam S, Bigras JL, Hudon L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. *Fetal Diagn. Ther.* 2005; 20: 366–370

Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Crombleholme TM, Callen PW, Golbus MS, Harrison MR. Primary fetal hydrothorax: Natural history and management. *J. Pediatr. Surg.* 1989; 24: 573–576



Mallmann MR, Graham V, Rösing B, Gottschalk I, Müller A, Gembruch U, Geipel A, Berg C. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2017; 41: 58–65

Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yoshimatsu J. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. *Fetal Diagn. Ther.* 2013; 34: 19–25

Nørgaard LN, Søgaard K, Jensen LN, Ekelund C, Kahrs BH, Tabor A, Sundberg K. New intrauterine shunt for treatment of fetal fluid accumulation: Single-center experience of first 17 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 418–420

Pellegrinelli JM, Kohler A, Kohler M, Weingertner AS, Favre R. Prenatal management and thoracoamniotic shunting in primary fetal pleural effusions: A single centre experience. *Prenat. Diagn.* 2012; 32: 467–471

Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 91: 2047–2050

Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenat. Diagn.* 2007; 27: 793–799

Seeds JW, Bowes WA. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68: 577–580



Weber AM, Philipson EH. Fetal pleural effusion: A review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 281–286

Witlox RSGM, Klumper FJCM, Te Pas AB, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome after thoracoamniotic shunt placement for fetal hydrothorax. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103: F245–F249

## **2 Veröffentlichung**

## Article

# Intrauterine Thoracoamniotic Shunting of Fetal Hydrothorax with the Somatex Intrauterine Shunt: Intrauterine Course and Postnatal Outcome

Joleen Grandt <sup>1</sup>, Ingo Gottschalk <sup>2</sup>, Annegret Geipel <sup>1</sup>, Ulrich Gembruch <sup>1</sup> , Corinna Simonini <sup>1</sup>, Eva Weber <sup>2</sup>, Christoph Berg <sup>1,2</sup>, Andreas Müller <sup>3</sup> and Brigitte Strizek <sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Department of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital Bonn, Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Germany; joleeng@web.de (J.G.); annegret.geipel@ukbonn.de (A.G.); ulrich.gembruch@ukbonn.de (U.G.); corinna.simonini@ukbonn.de (C.S.); christoph.berg@ukbonn.de (C.B.)
- <sup>2</sup> Division of Prenatal Medicine, Gynecological Ultrasound and Fetal Surgery, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cologne, 50923 Cologne, Germany; ingo.gottschalk@uk-koeln.de (I.G.); eva.weber@uk-koeln.de (E.W.)
- <sup>3</sup> Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Children's University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; andreas.mueller@ukbonn.de
- \* Correspondence: brigitte.strizek@ukbonn.de; Tel.: +49-228-287-37115

**Abstract:** (1) Background: Severe fetal hydrothorax can be treated by intrauterine thoracoamniotic shunting (TAS). The aim of this study was to assess perinatal outcome and complication rates of TAS with a novel Somatex intrauterine shunt. (2) Methods: This is a single-center retrospective study of all fetuses with hydrothorax treated with TAS using a Somatex shunt between 2014 and 2020. (3) Results: A total of 39 fetuses were included in the study. Mean gestational age at first intervention was 27.4 weeks (range 19–33). Of these, 51% ( $n = 20$ ) of fetuses had fetal hydrops, which resolved in 65% (13/20) before delivery. The live birth rate was 97% ( $n = 38$ ), and 74% ( $n = 29$ ) survived the neonatal period. The rate of postnatal pulmonary complications was high, with 88% of neonates requiring any kind of ventilatory support. There were 23% ( $n = 9$ ) genetic abnormalities (trisomy 21 and Noonan syndrome). (4) Conclusions: TAS with a Somatex shunt has a high technical success rate, leading to high neonatal survival rates. Pregnancy and neonatal outcome is comparable to TAS for fetal hydrothorax using different shunt types.

**Keywords:** fetal hydrothorax; fetal pleural effusion; fetal hydrops; thoracoamniotic shunting; fetal therapy



**Citation:** Grandt, J.; Gottschalk, I.; Geipel, A.; Gembruch, U.; Simonini, C.; Weber, E.; Berg, C.; Müller, A.; Strizek, B. Intrauterine Thoracoamniotic Shunting of Fetal Hydrothorax with the Somatex Intrauterine Shunt: Intrauterine Course and Postnatal Outcome. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2312. <https://doi.org/10.3390/jcm11092312>

Academic Editor: Sailesh Kumar

Received: 3 April 2022

Accepted: 19 April 2022

Published: 21 April 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Fetal hydrothorax is the unspecific accumulation of fluid in the pleural cavity, which can occur both uni- and bilaterally [1]. One distinguishes between primary and secondary hydrothorax, depending on the etiology [2]. Primary hydrothorax has an incidence of approximately 1:15,000 pregnancies [3] and is defined as the accumulation of lymphatic fluid in the pleural cavity. Today, still, little is known about the causes that lead to the development of this disease [4]. Current research suggests that an abnormal development of the lymphatic system plays a role in the pathophysiology of primary hydrothorax [5]. Secondary hydrothorax is defined as the presence of a serous exudate in the pleural cavity due to infection, heart failure, aneuploidy or congenital malformations such as fetal diaphragmatic hernia or bronchopulmonary sequestration. Only in recent years, exome sequencing has revealed genetic variants that might play a role in the development fetal pleural effusion [6]. In both forms of hydrothorax, the accumulation of fluid in the pleural cavity leads to elevated intrathoracic pressure, which can lead to pulmonary hypoplasia and hydrops fetalis [1,4].

The clinical course of fetal hydrothorax ranges from spontaneous regression to a progressive course with the development of fetal hydrops, polyhydramnios and intrauterine death or a high risk of premature delivery [1,7]. Prenatal management options include repetitive thoracocentesis, thoracoamniotic shunting (TAS), pleurodesis with OK-432 [8] and premature delivery. The aim of TAS is to improve the circulatory situation of the fetus by decompressing the heart and lungs to counteract the development of hydrops and pulmonary hypoplasia [9]. Perinatal survival after TAS has been reported to be 58% for fetuses with and 73% without associated hydrops [10]. Accordingly, the regression of an existing hydrops after TAS is an important prognostic factor. Factors with a negative impact on fetal survival include the presence of polyhydramnios, mediastinal shift at initial examination, and a time interval of less than four weeks between initial shunt insertion and birth [10], but also smaller lung size after TAS [11]. Earlier gestational age at delivery is also considered to be a significant predictor of adverse outcome [12]. Factors that have been reported to have no prognostic value are the number of inserted shunts, hydrops fetalis at first presentation and gestational age at first shunt insertion [10,13], but these are not consistent in all of the studies.

Treatment of fetal hydrothorax by TAS appears to have a positive effect on perinatal survival, although several interventions might be required [10] as various complications can occur, the main one being dislocation of the shunt into the pleural or amniotic cavity. Other complications described in the literature are a blockage of the shunt [7], PPRM (preterm premature rupture of membranes) and preterm delivery [9]. Different types of shunts have been used in the past, but they have not been compared in terms of efficacy and safety profile. We therefore evaluated our experience in TAS with the Somatex intrauterine shunt that we have been using for TAS from 2014 and compared it to our own historic experience with the Harrison shunt.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients

To determine the effect of TAS using a Somatex Intrauterine shunt (Somatex Medical Technologies, Berlin, Germany), a retrospective analysis of all consecutive cases of primary fetal hydrothorax treated by TAS at the University of Bonn from 2014 to 2020 was performed. Exclusion criteria were secondary hydrothorax due to congenital pulmonary airway malformation (CPAM), congenital diaphragmatic hernia and lung sequestration. Patients were included even if they had TAS with a different type of shunt either before or following a Somatex shunt in our department. Reason for usage of a Harrison shunt was massive skin edema, where the Somatex shunt was deemed too short.

Diagnostic workup prior to TAS included a complete ultrasound assessment of the fetus, including transabdominal fetal echocardiography and Doppler sonography. Criteria for shunt intervention were either hydrops (defined as pleural effusion associated with skin edema, ascites or pericardial effusion), pleural effusion occupying more than 50% of the thoracic cavity for bilateral hydrothorax or mediastinal shift with complete deviation of the heart in the opposite half of the thorax in unilateral hydrothorax. Conventional karyotyping was recommended to all parents, and additional genetic testing was performed if clinically indicated. TAS was performed by specialists in fetal medicine with more than 10 years of experience in fetal shunting. All patients gave written informed consent for TAS after counseling, including the off-label use of the Somatex shunt for TAS.

Ethical approval was waived by the ethics committee of the University Hospital Bonn (No 546/20).

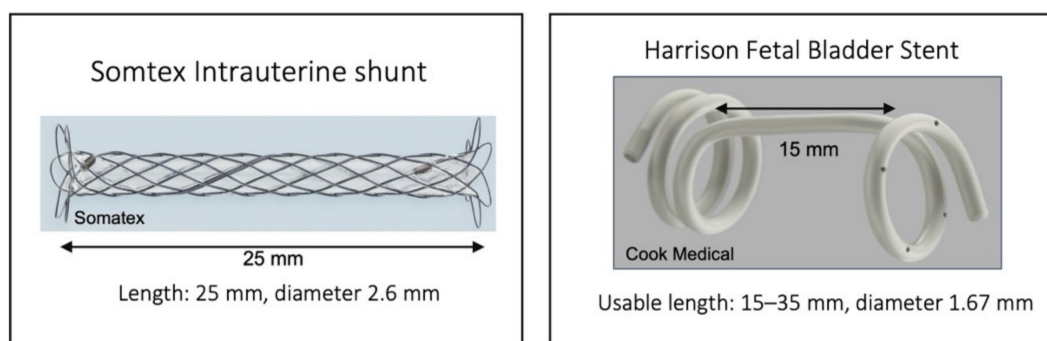
### 2.2. Outcome

The primary outcome parameter was perinatal survival, secondary outcome parameters were therapeutic effectiveness of TAS and procedural complications. To evaluate complication rates of the Somatex Intrauterine shunt, each individual shunt placement was

assessed with regard to problems during shunt insertion, dislocation, occlusion/blockage or maternal complications.

### 2.3. Procedure and Study Protocol

A Somatex Intrauterine shunt was inserted in all patients under ultrasound guidance (Figure 1).



**Figure 1.** Shunt types used for thoracoamniotic shunting.

The Somatex shunt is 25 mm long. The shunt has self-deploying parasols at both ends, it is preloaded into the 18-gauge insertion cannula. The inner diameter of the expanded shunt is 2.6 mm. The shunt consists of a nitinol wire mesh and internal impermeable silicone coating. In brief, the insertion needle is used to enter the fetal chest under ultrasound guidance, if possible perpendicular to the chest wall. The inner end of the shunt is then advanced by pushing the ejector forward until the parasol becomes visible and unfolds. The shunt is released by retracting the insertion cannula from the fetal chest; at this time, the second parasol unfolds in the amniotic cavity. Care must be taken not to retract the shunt with the insertion cannula. (See Supplementary Materials: Video of shunt insertion).

Fetal anesthesia prior to shunting was used according to the treating physician's choice depending on fetal position and movements. Tocolytics were only used when premature contractions occurred, and antibiotics were not given prophylactically. The procedure was generally performed without maternal anesthesia. In cases of bilateral hydrothorax, the placement of bilateral shunts was counted as one TAS procedure if it was performed during the same session but as two procedures if the second side was shunted on a different day.

Follow-up by ultrasound was performed the next day and every 2–4 weeks to assess shunt position and evolution of hydrothorax and hydrops. In cases of dislocation or occlusion, a second shunt was placed if the above criteria for shunting still applied. Neonatal management regimen was not standardized between the various hospitals.

Neonatal management included immediate clamping of the shunt and removal as soon as possible. The skin was closed with adhesive wound closure strips and compression bandage for approximately three days.

Results were compared to a previous study performed in our department that had evaluated the outcome of treatment of fetal hydrothorax using a Harrison shunt (Cook Medical Inc., Bloomington, IN, USA) [10].

### 2.4. Follow-Up

Maternal, fetal and neonatal characteristics were retrieved from the hospitals' electronic database. For infants born in our hospital, postnatal records were reviewed. For infants born in other hospitals, discharge letters were reviewed after parental consent was obtained. Postnatal therapy included respiratory support, thoracic drain placement and medium-chain triglyceride-rich diet and, if necessary, total parenteral nutrition and octreotide/somatostatin in neonates with chylothorax.

### 2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate and student's *t*-test for continuous variables. A Shapiro–Wilk test was used to test for normality of distribution. Numbers are presented as means if not stated otherwise. Significance was defined as  $p < 0.05$ .

## 3. Results

### 3.1. Patient Characteristics

From 2014–2020, a total of 56 fetuses underwent TAS with a Somatex shunt. However, 17 fetuses were excluded due to CPAM ( $n = 8$ ), congenital diaphragmatic hernia ( $n = 6$ ) or lung sequestration ( $n = 3$ ). Thus, a total of 39 cases were included in the study. There were two twin pregnancies with only one affected fetus. Two patients were included after dislocation of a Harrison shunt. Mean maternal age was 33.7 years (range 21–47) and mean gestational age at diagnosis was 26.8 weeks (range 19–33 weeks). Out of all the fetuses in the study, 26 (66.7%) had bilateral hydrothorax and 33.3% ( $n = 13$ ) had unilateral hydrothorax (6 right, 7 left). Meanwhile, 20 fetuses (51.3%) showed hydrops, 71.8% ( $n = 28$ ) had polyhydramnios and 35.9% ( $n = 14$ ) had a mediastinal shift at the time of diagnosis (Table 1).

**Table 1.** Patient characteristics of fetuses treated with thoracoamniotic shunting.

	<i>n</i> = 39
Maternal age	33.7 (21–47)
Gestational age at diagnosis (weeks)	26.8 (19–33)
Extent of pleural effusion	
unilateral	13 (33.3%)
bilateral	26 (66.7%)
Hydrops fetalis	20 (51.3%)
Polyhydramnios	28 (71.8%)
Major structural anomalies	2 (5.1%)
Prenatal genetic analysis	30 (76.9%)
Trisomy 21	4 (10.3%)
Noonan syndrome	4 (10.3%) *
Leopard syndrome	1 (2.6%) *
<i>Details of shunting</i>	
Gestational age at first shunt [weeks]	27.4 (19–33)
Unilateral shunt placement	19 (48.7%)
Bilateral shunt placement	20 (51.3%)
Mean number of shunts per fetus	2.49 (range 1–6)
Additional thoracocentesis	10 (25.6%)
Amniotic drainage	8 (20.5%)
<i>Intrauterine course and complications</i>	
Chorioamnionitis	1 (2.5%)
Chorionic membrane separation	7 (17.9%)
PPROM < 37 weeks	15 (38.5%)
Shunt dislocation	13/39 (33.3%)
Shunt occlusion	5/39 (12.8%)
Complete regression of hydrothorax	15 (38.5%)
Hydrops resolved	13/20 (65%)

Values are given in mean with range or *n* (%), PPRM preterm premature rupture of membranes. \* Including postnatal diagnosis in one patient with Noonan syndrome and Leopard syndrome each.

Conventional karyotyping was performed in 30 patients (76.9%). In seven fetuses, a genetic abnormality was found prenatally: there were four fetuses with trisomy 21 and three with Noonan syndrome. All parents opted for VAS after counselling if the genetic abnormality was known before the procedure, or to continue the pregnancy if the results

became available after the procedure. Associated anomalies on ultrasound were muscular ventricular septal defect ( $n = 2$ ), agenesis of ductus venous and partial agenesis of the cerebellar vermis ( $n = 1$ ) and ventriculomegaly ( $n = 1$ ).

### 3.1.1. Details of TAS

Mean gestational age at first shunt insertion was 27.4 weeks (range 19–33). Amnion drainage was performed in eight (20.5%) patients. On average, 2.49 shunts were inserted per fetus during pregnancy (including Harrison shunts). Fetuses with a unilateral hydrothorax received 1.8 shunts on average (range 1–3), while fetuses with a bilateral hydrothorax received 2.8 shunts on average (range 1–6). Bilateral shunt placement was performed in 20 patients, in 15 patients at the same time and 5 in two separate procedures. More than one shunt procedure was necessary in 23 patients (58.9%), with 2 shunt procedures being performed in 19 fetuses and 3 shunt procedures in 4 fetuses. Reasons for repeat procedures were time delayed contralateral TAS in 5 in bilateral hydrothorax, shunt dislocation in 13 (including 3 dislocated Harrison shunts), and ineffective drainage and/or shunt occlusion in another 5 patients. Additional thoracocentesis was performed in 10 patients (25.6%) because of shunt occlusion or ineffective drainage despite correct position of the shunt.

Hydrothorax resolved completely until birth in 38.5% (15/39) and hydrops resolved completely in 65% of the hydropic fetuses (13/20). Mean interval between first shunt insertion and delivery was 44.2 days (range 3–126).

### 3.1.2. Complications of Somatex Shunts

Overall, 57 Somatex shunts were applied during the study period. In all patients, shunt placement was technically successful, but shunt placement was difficult in 19/57 procedures (33.3%). In one patient, the shunt remained stuck in the uterine wall. The further course of pregnancy was uneventful, and the shunt was removed at the time of cesarean section. In another patient, bleeding from a placental vessel during transplacental shunt insertion led to an emergency cesarean section.

In the remaining patients, the shunt could not be positioned correctly initially, resulting in either (1) the inner end of the shunt not reaching the pleural cavity, (2) the outer end of the shunt ending within the skin of the fetus or (3) the shunt being deployed in the amniotic fluid due to fetal movement. In these cases, a second shunt was used to complete the procedure.

Dislocation after successful shunt placement occurred in 13 of 57 TAS procedures (22.8%) or 33.3% of patients, respectively. The mean interval from the insertion of a Somatex shunt to dislocation was 8 days (range 1–31). Dislocation occurred in 30.8% (4/13) into the amniotic cavity. In 69.2% (9/13), either the outer end of the shunt became embedded in the fetal subcutaneous layer, was overgrown by skin, or the entire shunt dislocated into the pleural cavity. In 17.9% (7/39), there was chorioamniotic separation, and one patient developed chorioamnionitis. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurred in 15 (38.5%) pregnancies.

## 3.2. Perinatal Outcome

There were 38 (97.4%) live births at a mean gestational age of 33.8 weeks (range 24–39 weeks). Three patients were lost to follow-up after being born alive.

Reason for delivery was PPRM or spontaneous onset of labor in 24 patients. Mean birth weight was 2530 g ( $\pm 860$  g; range 570–4370 g). Premature delivery before 37 weeks occurred in 76.3% (29/38) of the children, and almost half ( $n = 20$ ) were born before 34 weeks. Thirteen children (34.2%) were born by vaginal delivery.

There was one intrauterine fetal death (IUFD) at 29 weeks GA, which occurred 12 days after bilateral shunting in a hydropic fetus, and there were nine neonatal deaths. All were born prematurely before 35 weeks, and the reason for neonatal death was lung hypoplasia and/or associated anomalies (Noonan syndrome, Leopard syndrome, trisomy 21) in eight and sepsis (after chorioamnionitis) in one neonate. Overall perinatal survival was 74.4% (29/39). Perinatal survival was higher (93.3%; 14/15) if hydrothorax resolved

completely vs. 15/24 (62.5%) when it persisted, but this did not reach statistical significance ( $p = 0.057$ , OR 8.9, 95% CI 0.94 to 75.1). However, the survival of initially hydropic fetuses was considerably higher (12/13, 92.3%) if hydrops resolved before birth vs. 2/7 (28.6%) if it did not ( $p = 0.007$ , OR 30, 95% CI 2.19 to 411).

After birth, 31.4% of the neonates with known outcome (11/35) had respiratory distress syndrome, 88.6% (31/35) of newborns needed any kind of ventilatory assistance after delivery and 13 of these 31 developed pneumothorax, too. Eleven needed high-frequency oscillation ventilation, and one neonate required ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). More than half (54.3%, 19/35) of fetuses had pulmonary hypertension after birth.

Pleural drain placement for residual pleural effusion was performed in 19 neonates. Surgical removal of a Somatex shunt was performed in 10 fetuses. Average length of hospital stay of the newborns was 27.6 days (range 8–63).

Chylothorax could be confirmed as the underlying cause of hydrothorax in 38.5% (15/39). A genetic cause was confirmed in 9/39 (23.1%): four cases of trisomy 21, four cases of Noonan syndromes, and one case of Leopard syndrome. In 15 cases, the exact cause of hydrothorax remained undetermined after birth (idiopathic hydrothorax ( $n = 8$ ), no residual pleural effusion after birth ( $n = 3$ ), suspicion of a syndromic etiology due to associated central nervous system malformations ( $n = 2$ ) and lost to follow up ( $n = 2$ ). In one neonate, pulmonary stenosis was diagnosed after birth.

### 3.3. Comparison to a Historic Cohort Treated with Harrison Shunt

Compared to our historic cohort, there were no significant differences in patient characteristics in the Somatex vs. Harrison group for bilateral hydrothorax (66.7% vs. 61.5%), hydrops fetalis (51.3% vs. 35.9%) and trisomy 21 (12.9% vs. 18%). In addition, details of shunting did not differ significantly: the mean number of shunts inserted per fetus was 2.48 (range 1–6) vs. 2.53 (range 1–7) (Table 2).

The overall rate of shunt complications (dislocation and occlusion) was lower in the Somatex group in 46.2% (18/39) compared to 73% (57/78) in the Harrison group, which was statistically significant ( $p = 0.007$ ), even if the individual rates of dislocation and occlusion did not differ significantly.

Complete regression of hydrothorax was significantly more frequent in the Somatex group (38.5%, 15/39) vs. 16.6% (13/78) in the Harrison group ( $p = 0.012$ ). Resolution of hydrops did not differ significantly between the groups: 65% (13/20) in the Somatex vs. 71.4% (20/28) in the Harrison group ( $p = 0.76$ ). There were also no significant differences for rates of preterm delivery (76% S vs. 66% H), live birth (97% S vs. 89% H) and overall survival with 74% (S) vs. 64% (H) respectively.

**Table 2.** Comparison of patient characteristics and outcome after TAS according to type of shunt.

	Somatex $n = 39$	Harrison $n = 78$	$p$ -Value
Mean gestational age at first shunt (weeks)	27.4 ± 3.2 (19–33)	26.5 ± 4.2 (16–33)	0.25
Hydrops	20 (51.3%)	28 (35.9%)	0.11
Bilateral hydrothorax	26 (66.7%)	48 (61.5%)	0.54
Polyhydramnios	28 (71.8%)	53 (67.9%)	0.83
Chorioamnionitis	1 (2.5%)	6 (7.7%)	0.12
Chorionic membrane separation	7 (17.9%)	6 (7.7%)	0.42
Complete regression of hydrothorax	15 (38.5%)	13 (16.6%)	0.012 *
Complete resolution of hydrops	13/20 (65%)	20/28 (71.4%)	0.76
Shunt dislocation	13/39 (33.3%)	36/78 (46.2%)	0.23



Table 2. Cont.

	Somatex <i>n</i> = 39	Harrison <i>n</i> = 78	<i>p</i> -Value
Shunt occlusion	5/39 (12.8%)	21/78 (26.9%)	0.1
Combined shunt related complication	18/39 (46.2%)	57 (73%)	0.007 *
PPROM	15 (38.5%)	8 (10.3%)	0.0009 *
IUFD	1 (2.6%)	9 (11.5%)	0.16
Gestational age at birth (weeks)	33.7 (24–39)	33.4 (23–40)	
Birth weight (g)	2530 ± 860	2358 ± 735	0.28
Live birth	38 (97.4%)	69 (88.5%)	0.16
Preterm delivery < 37 weeks	29/38 (76.3%)	46/69 (66.7%)	0.38
Neonatal death	9 (23%)	19 (24.4%)	0.87
Perinatal survival	29 (74.4%)	50 (64.1%)	0.26

\*  $p < 0.05$  was considered statistically significant; PPROM preterm premature rupture of membranes, IUFD intrauterine fetal death.

#### 4. Discussion

Fetal hydrothorax is a heterogenous condition that can quickly progress to severe hydrops, which is then associated with a very high mortality of up to 53% [14].

In primary hydrothorax, spontaneous regression occurs in 22% of fetuses. Favoring factors are early diagnosis in the second trimester, unilateral hydrothorax as well as the absence of complications as hydrops or polyhydramnios [1,7]. Thoracoamniotic shunts were first used and described by Seeds and Bowes in 1986 [15], but data regarding efficacy and outcome are still inconsistent.

A recent systematic review of the effect of pleural-amniotic shunt insertion compared to conservative management in bilateral fetal hydrothorax without hydrops identified seven studies between 1992 and 2017 [16]. All studies were retrospective in nature, and only two of the seven studies allowed a direct comparison of conservative management versus shunting. The overall number of cases was small, and no difference in conservative management and shunt insertion could be demonstrated. A prospective study comparing these strategies is lacking.

In fetuses with hydrops, survival ranges from 12 to 24% in untreated cases [3,14]. If TAS is performed, the outcome is improved [12], but a study comparing different types of shunts does not exist. Our center had been using the Harrison shunt for TAS until the middle of 2014. We have previously published the outcome of 78 fetuses with fetal hydrothorax with (36%) and without (64%) hydrops after TAS with a Harrison shunt from 2002 to 2012 [10].

This is the first large cohort study evaluating TAS after the Somatex shunt became available in 2014. The technical success rate of TAS using a Somatex shunt and evolution during pregnancy are satisfactory: hydrops resolved in the majority (65%) of treated fetuses, and hydrothorax completely regressed until birth in 38%. Complications, however, occurred in a relevant number of patients: in 33%, there was dislocation and in 13%, the shunt was occluded. Chorionic membrane separation occurred in 17.9%, PPROM in 38.5%, and premature delivery in 76%. In more than half of the patients, more than one intervention was necessary: 48% of fetuses needed two and 10% needed even three interventions.

When comparing the current study to our own experience using a Harrison shunt [10], fetal characteristics were comparable between the groups, including no significant differences for bilateral hydrothorax and hydrops (Table 2). In addition, details of shunting did not differ significantly (Table 2). Overall, the rate of shunt complications (dislocation and occlusion) was lower in the Somatex group, but PPROM was more common (38.5% vs. 10.3%). Due to the smaller diameter of the shunt introducer, we expected to see a lower rate of PPROM. We can only speculate about the reason for the differences in PPROM rates; however, as there was no difference in terms of gestational age at birth or rate of preterm

birth, we suspect that coding differences between the studies for reason of preterm birth might also play a role.

Regression of hydrothorax until birth was observed significantly more often in the Somatex group (38.5%) vs. only 16.6% in the Harrison group, which was potentially due to the lower rate of shunt dislocation and occlusion. Overall, however, there was no difference in rates of live born fetuses and neonatal survival.

In recent years, Witlox et al. published the outcome of 48 hydropic fetuses with hydrothorax treated with a double-pigtail silastic catheter between 2001 and 2016 [17], and Kelly et al. reported the outcome of 132 fetuses treated with TAS using a Rocket Stent between 1991 and 2014 [12]. In the study of Witlox et al., 85% of the fetuses were born alive at a median age of 34.4 weeks gestational age. Most (75%) of the fetuses were delivered preterm, which was associated with a higher mortality. Meanwhile, 60% of the fetuses had signs of pleural effusion at the time of birth, 70% needed ventilatory support, 53% needed mechanical ventilation and 75% of all fetuses survived the neonatal period. Survival rate of hydropic fetuses was 63% [17]. Kelly et al. reported that 87.8% of the fetuses with fetal hydrothorax were born alive at a median age of 35.4 gestational weeks. More than half (65%) of the fetuses were delivered preterm, which was associated with a higher mortality. Similarly, 65% of the fetuses needed ventilatory support, 53% needed mechanical ventilation and 65% of all fetuses survived the neonatal period. The survival rate of hydropic fetuses was 52% [12].

The results of our current study of TAS with a Somatex shunt are therefore comparable favorably to TAS with other shunt types: the live birth rate was 97%, and overall neonatal survival was 74%. Gestational age at delivery and rate of preterm birth were also similar to the literature (33.8 weeks and 76%, respectively). Neonatal pulmonary morbidity was equally high, with more than 88% of neonates requiring any kind of ventilatory support. The neonatal survival of hydropic fetuses was 70%.

Compared to the complication rates of other studies, the outcomes of TAS using a Somatex shunt seem to differ. Miyoshi et al. and Jeong et al. reported their experiences with a double-basket shunt (5 Fr, outer diameter 1.6 mm; Hakko Co., Nagano, Japan) with lower dislocation rates (5 and 6.6%) but higher occlusion rates (38 and 30.8%) [18,19].

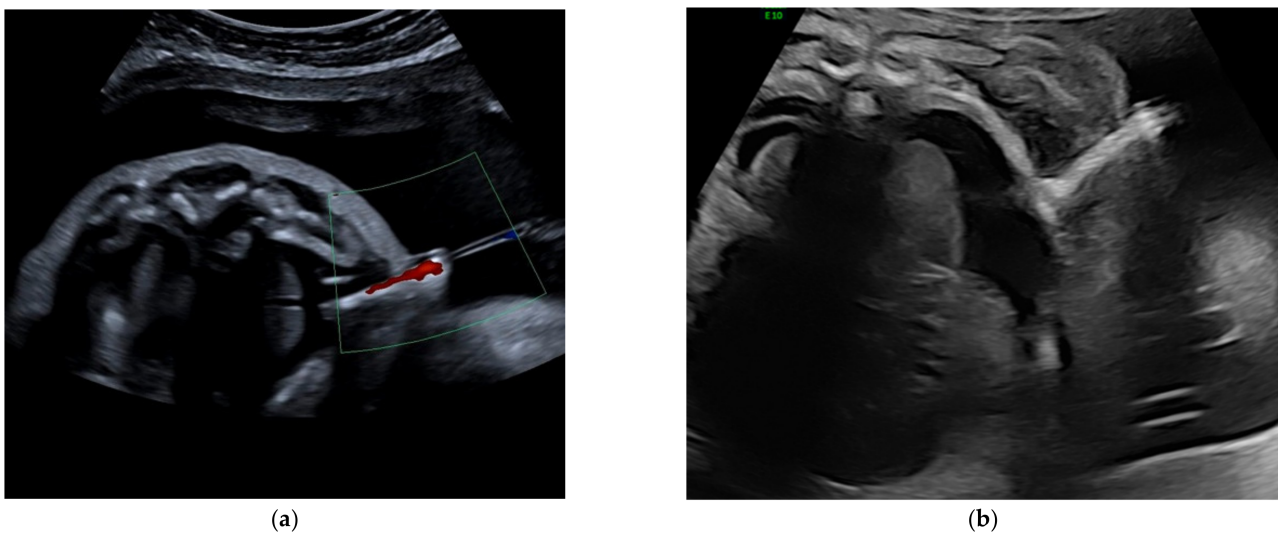
In the largest published cohort (332 procedures from 1991–2020) after Rocket shunt insertion [20], shunt dislocation occurred in 9% of patients shunted for hydrothorax, or 5.4% of all inserted shunts. The place of dislocation was intrathoracic in 61% vs. 39% into the chest wall or amniotic fluid. Another study reported a re-intervention due to shunt dislodgement of a Rocket shunt in 1 of 27 patients (3.7%) [21].

These results differ from our own experience with both the Harrison and Somatex shunt. There is only one small study so far reporting the use of eight Somatex shunts in six patients, with similar shunt dislocation/occlusion rates of 50%; however, shunt placement was considerably earlier: around 22 weeks [22]. Nørgaard et al., reported their experience of 32 Somatex shunts (17 patients) in a letter [23], a re-intervention due to dislocation/occlusion was performed in 29% and complications during initial shunt placement were reported in four patients (23.5%). There was no PPRM within two weeks after the procedure and mean gestational age at delivery was reported to be 37 + 2 weeks in non-hydropic and 34 + 4 weeks in hydropic cases.

Considering all the results from the literature, we speculate that different shunt types have different and potentially specific complications; however, pregnancy and neonatal outcome was quite similar in all the studies, irrespective of the type of shunt used. Entrapment of the outer end of the Somatex shunt within the subcutaneous layer of the fetus seems to be a rather specific complication of this shunt type. We have seen this in fetuses with very thick skin edema or due to growth of the thorax during pregnancy.

Due to the small and retrospective design of our study, there are limitations. The small number of fetuses treated by very experienced physicians at a single center limits the generalizability of the results. On the other hand, it offers a unique opportunity to evaluate the outcome and complications of different shunt types, since mainly the

same operators performed TAS during both study periods. However, even for those very experienced operators, correct placement of a Somatex shunt in the thorax seems to be more challenging compared to other shunt types, as approx. 30% of the procedures were difficult. To our knowledge, however, the rate of difficulties during shunt placement have rarely been reported in other studies. Interestingly, we did not observe this problem with the Somatex shunt for vesicoamniotic shunting (VAS). One difference is the gestational age at intervention, with VAS being performed earlier in pregnancy, mainly in the first or second trimester. Due to the advanced gestational age and polyhydramnios, fetal movements might impede TAS more. In addition, the length of the Somatex shunt is shorter (25 mm) compared to the Harrison shunt, which makes positioning fetuses with very thick skin edema more difficult (Figure 2). In view of the high complication rates of the Somatex shunt, technical improvements seems highly necessary.



**Figure 2.** (a) Correct position of a Somatex shunt (axial view). Outward flow through the shunt is demonstrated by color Doppler. (b) Intracutaneous dislocation of a Somatex shunt in a fetus with massive skin edema on an axial view of the thorax. The inner end of the shunt is not reaching the pleural cavity.

As we did not evaluate if there was a learning curve during the study period, we can only speculate that for inexperienced operators, TAS with a Somatex shunt might be even more challenging. Another limitation is that long-term data regarding fetuses treated with the Somatex shunt are still missing. In general, long-term outcome of intrauterine hydrothorax is considered favorably [12,24], although the rates of associated neurodevelopmental anomalies might be higher (up to 15%) than after other fetal interventions [25].

Fetuses with hydrothorax have an increased prevalence of genetic and other abnormalities. In accordance with the findings of previous studies, we found genetic abnormalities in 23% (9/39) of our patients (trisomy 21, Noonan syndrome and Leopard syndrome, a variant of Noonan syndrome). Careful and repeated ultrasound examinations are recommended, especially if hydrops persists despite drainage of the hydrothorax. These findings support the recommendation to perform not only karyotyping in all fetuses with hydrothorax but also a targeted search for Noonan syndrome and its variants and/or whole exome sequencing, especially in cases with severe hydrops.

Although the perinatal outcome of fetuses with hydrothorax has improved over the years, the difficulties of conducting prospective studies in fetal therapy as well as variations in shut approval and availability in different countries will prevent us from determining the optimal treatment approach for fetuses with hydrothorax in the near future. The current evidence allows physicians to choose the type of shunt they have the most experience with. At least

in our center, the Somatex shunt seems to be slightly superior to the Harrison shunt for TAS, although complications rates, preterm delivery, and neonatal morbidity remain challenging.

## 5. Conclusions

TAS with a Somatex shunt is effective, leading to resolution of hydrops in 65% and complete regression of hydrothorax in 38.5%. In our study, 97% of treated fetuses were born alive, and neonatal survival was 74%. Difficulties during shunt placement, dislocation and occlusion led to re-interventions in more than half of the patients. The need for repeated shunt insertion, however, did not seem to be associated with adverse outcome.

Premature delivery and neonatal pulmonary morbidity remain problems after TAS, irrespective of the type of shunt used.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11092312/s1>, Video S1: Somatex shunt insertion.

**Author Contributions:** Conceptualization, B.S. and J.G.; methodology, B.S., A.G. and U.G.; formal analysis, J.G. and B.S.; investigation, J.G. and C.S.; data curation, J.G., I.G. and E.W.; writing—original draft preparation, J.G. and B.S.; writing—review and editing I.G., C.B., A.G. and A.M.; visualization, B.S.; supervision, B.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local Ethics Committee of the medical faculty of the university of Bonn (protocol no. 546/20).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to retrospective study design.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Aubard, Y.; Derouineau, I.; Aubard, V.; Chalifour, V.; Preux, P.M. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn. Ther.* **1998**, *13*, 325–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Rustico, M.A.; Lanna, M.; Coviello, D.; Smoleniec, J.; Nicolini, U. Fetal pleural effusion. *Prenat. Diagn.* **2007**, *27*, 793–799. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Longaker, M.T.; Laberge, J.M.; Dansereau, J.; Langer, J.C.; Crombleholme, T.M.; Callen, P.W.; Golbus, M.S.; Harrison, M.R. Primary fetal hydrothorax: Natural history and management. *J. Pediatr. Surg.* **1989**, *24*, 573–576. [[CrossRef](#)]
4. Deurloo, K.L.; Devlieger, R.; Lopriore, E.; Klumper, F.J.; Oepkes, D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: A systematic review of prenatal treatment options. *Prenat. Diagn.* **2007**, *27*, 893–899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Attar, M.A.; Donn, S.M. Congenital chylothorax. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *22*, 234–239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Jelin, A.C.; Sobreira, N.; Wohler, E.; Solomon, B.; Sparks, T.; Sagaser, K.G.; Forster, K.R.; Miller, J.; Witmer, P.D.; Hamosh, A.; et al. The utility of exome sequencing for fetal pleural effusions. *Prenat. Diagn.* **2020**, *40*, 590–595. [[CrossRef](#)]
7. Klam, S.; Bigras, J.-L.; Hudon, L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. *Fetal Diagn. Ther.* **2005**, *20*, 366–370. [[CrossRef](#)]
8. O'Brien, B.; Kesby, G.; Ogle, R.; Rieger, I.; Hyett, J.A. Treatment of Primary Fetal Hydrothorax with OK-432 (Picibanil): Outcome in 14 fetuses and a review of the literature. *Fetal Diagn. Ther.* **2015**, *37*, 259–266. [[CrossRef](#)]
9. Picone, O.; Benachi, A.; Mandelbrot, L.; Ruano, R.; Dumez, Y.; Dommergues, M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2004**, *191*, 2047–2050. [[CrossRef](#)]
10. Mallmann, M.R.; Graham, V.; Rösing, B.; Gottschalk, I.; Müller, A.; Gembruch, U.; Geipel, A.; Berg, C. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* **2017**, *41*, 58–65. [[CrossRef](#)]
11. Suyama, F.; Ozawa, K.; Ogawa, K.; Sugibayashi, R.; Wada, S.; Sago, H. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2018**, *44*, 1216–1220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Kelly, E.N.; Seaward, G.; Ye, X.Y.; Windrim, R.; Van Mieghem, T.; Keunen, J.; Abbasi, N.; Chitayat, D.; Ryan, G. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2021**, *57*, 624–630. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Yinon, Y.; Grisar-Granovsky, S.; Chaddha, V.; Windrim, R.; Seaward, P.G.R.; Kelly, E.N.; Beresovska, O.; Ryan, G. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2010**, *36*, 58–64. [[CrossRef](#)]
14. Weber, A.M.; Philipson, E.H. Fetal pleural effusion: A review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet. Gynecol.* **1992**, *79*, 281–286. [[PubMed](#)]
15. Seeds, J.W.; Bowes, W.A. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstet. Gynecol.* **1986**, *68*, 577–580.

16. Carson, E.; Devaseelan, P.; Ong, S. Systematic review of pleural-amniotic shunt insertion vs. conservative management in isolated bilateral fetal hydrothorax without hydrops. *Ir. J. Med. Sci.* **2020**, *189*, 595–601. [[CrossRef](#)]
17. Witlox, R.S.G.M.; Klumper, F.J.C.M.; Te Pas, A.B.; van Zwet, E.W.; Oepkes, D.; Lopriore, E. Neonatal management and outcome after thoracoamniotic shunt placement for fetal hydrothorax. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2018**, *103*, F245–F249. [[CrossRef](#)]
18. Miyoshi, T.; Katsuragi, S.; Ikeda, T.; Horiuchi, C.; Kawasaki, K.; Kamiya, C.A.; Sasaki, Y.; Osato, K.; Neki, R.; Yoshimatsu, J. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. *Fetal Diagn. Ther.* **2013**, *34*, 19–25. [[CrossRef](#)]
19. Jeong, B.-D.; Won, H.-S.; Lee, M.-Y.; Shim, J.-Y.; Lee, P.-R.; Kim, A. Perinatal outcomes of fetal pleural effusion following thoracoamniotic shunting. *Prenat. Diagn.* **2015**, *35*, 1365–1370. [[CrossRef](#)]
20. Abbasi, N.; Windrim, R.; Keunen, J.; Seaward, P.G.R.; Van Mieghem, T.; Kelly, E.N.; Langer, J.C.; Ryan, G. Perinatal outcome in fetuses with dislodged thoraco-amniotic shunts. *Fetal Diagn. Ther.* **2021**, *48*, 430–439. [[CrossRef](#)]
21. Pellegrinelli, J.M.; Kohler, A.; Kohler, M.; Weingertner, A.S.; Favre, R. Prenatal management and thoracoamniotic shunting in primary fetal pleural effusions: A single centre experience. *Prenat. Diagn.* **2012**, *32*, 467–471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Chung, M.Y.; Leung, W.C.; Tse, W.T.; Ting, Y.H.; Law, K.M.; Hui, A.S.Y.; Wah, Y.M.; Lam, H.S.; Poon, L.C.Y.; Leung, T.Y. The use of Somatex shunt for fetal pleural effusion: A Cohort of 8 Procedures. *Fetal Diagn. Ther.* **2021**, *48*, 440–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nørgaard, L.N.; Søgaard, K.; Jensen, L.N.; Ekelund, C.; Kahrs, B.H.; Tabor, A.; Sundberg, K. New intrauterine shunt for treatment of fetal fluid accumulation: Single-center experience of first 17 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2019**, *53*, 418–420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Chon, A.H.; Chmait, H.R.; Korst, L.M.; Llanes, A.; Ouzounian, J.G.; Chmait, R.H. Long-term outcomes after thoracoamniotic shunt for pleural effusions with secondary hydrops. *J. Surg. Res.* **2019**, *233*, 304–309. [[CrossRef](#)]
25. Witlox, R.S.G.M.; Lopriore, E.; Rijken, M.; Klumper, F.J.C.M.; Oepkes, D.; van Klink, J.M.M. Long-term neurodevelopmental and respiratory outcome after intrauterine therapy for fetal thoracic abnormalities. *Fetal Diagn. Ther.* **2019**, *45*, 162–167. [[CrossRef](#)]

### **3 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Professorin Strizek für die Bereitstellung des Themas, die stetige und zuverlässige Betreuung, die Hilfsbereitschaft, das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten und die Möglichkeit, die Ergebnisse unserer Studie am Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin präsentieren zu dürfen, bedanken. Vielen Dank für Ihr Vertrauen, Ihre Zeit und Ihre Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit. Zudem möchte ich mich bei den Ko-Autoren der Publikation für die Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Partner für ihre hilfreiche und liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums.