

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin (CCM, CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur
Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach
gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei
malignen Erkrankungen (PERATECS)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl. oec. troph. Kathrin Scholtz

aus Berlin

Datum der Promotion: 01.03.2019

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Zusammenfassung der Publikationspromotion	3
2.1 Deutschsprachige Zusammenfassung.....	3
2.2 Englischsprachige Zusammenfassung.....	4
2.3 Einführung.....	5
2.4 Methodik	8
2.5 Ergebnisse	15
2.6 Diskussion	17
2.7 Literaturverzeichnis.....	20
3. Eidesstattliche Versicherung einschließlich ausführlicher Anteilserklärung	23
4. Ausgewählte Publikationen	26
4.1 Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus, P, Spies C: Prediction of Long-Term Mortality by Preoperative Health-Related Quality-of-Life in Elderly Onco-Surgical Patients. PLoS ONE 2014 Jan 20; 9(1):e85456	26
4.2 Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS Group: Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years – A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 2015 Sep 17;10(9): e0137824.	38
4.3 Scholtz K, Spies CD, Mörgeli R, von Dossow V, Braun S, Sehouli J, Bahra M, Stief CG, Wernecke KD, Schmidt M on behalf of the PERATECS Group: Risk factors for 30 - day complications after cancer surgery in geriatric patients: a secondary analysis, Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2018; 62: 451–463	60
5. Lebenslauf	74
6. Publikationsliste	76
6.1 Originalarbeiten.....	76
6.2 Übersichtsartikel.....	77
6.3 Kongressbeiträge (Abstracts und Poster)	77
7. Danksagung	78

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Deutschsprachige Zusammenfassung

Ältere Patienten mit einem bösartigen Tumorleiden profitieren von einem „Comprehensive Geriatric Assessment“ (CGA) zur präoperativen Risikoeinschätzung. Ein komplettes CGA ist zeitaufwendig. Um Ressourcen adäquat zu allozieren, können einfache Screening-Verfahren vorgeschaltet werden, wenn sie eine prognostische Wertigkeit bezüglich Kurz- und Langzeitergebnissen aufweisen. Zusätzlich sollten Patienten motiviert werden, um nachhaltig ihre Behandlungsqualität zu verbessern. Die Daten für diese Dissertation wurden im Rahmen zweier Studien mit dem Titel „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen (PERATECS)“ erhoben. Drei Manuskripte wurden dazu veröffentlicht, in denen erstens präoperative Risikofaktoren geriatrischer Krebspatienten als prognostische Indikatoren identifiziert wurden und zweitens relevantes Outcome der Krebspatienten durch zwei Empowerment-Instrumente analysiert wurde. In der ersten Publikation wurde eine klinische, monozentrische Beobachtungsstudie „PERATECS“ (DRKS00005150) veröffentlicht, in der der Zusammenhang zwischen präoperativer gesundheitsbezogener Lebensqualität und Mortalität in einer Kohorte (N=126) von älteren Krebspatienten (>65 Jahre) mit gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen bösartigen Tumoren untersucht wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Subskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie die subjektive kognitive Dysfunktion, Appetitlosigkeit und zusätzlich eine eingeschränkte objektive kognitive Dysfunktion und die Operationsschwere prädiktiv in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität bei älteren Krebspatienten war. Der Status der Lebensqualität zwölf Monate nach dem Eingriff war vergleichbar mit dem präoperativen. In der zweiten Publikation wurde eine offene, randomisiert kontrollierte Interventionsstudie „PERATECS“ (NCT01278537) in einer Kohorte (N=652) von älteren Krebspatienten (>65 Jahre) ausgewertet. Dabei wurde der Einfluss von Empowerment-Instrumenten, wie einem Patiententagebuch und einer Informationsbroschüre, auf die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität im ersten postoperativen Jahr sowie auf die Krankenhausverweildauer (primäre Endziele) überprüft. Es konnte zwischen den Studiengruppen kein Unterschied in Bezug auf die primären Endziele festgestellt werden. Die Patienten in der Interventionsgruppe wiesen jedoch signifikant weniger postoperative Schmerzen auf. Um den möglichen Einfluss relevanter Parameter des CGA, insbesondere verschiedener Mangelernährungsmarker (Serumalbumin, Body-Mass-Index [BMI], Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten und Mini Nutritional Assessment [MNA[®]]) auf das sekundäre Endziel

„schwerwiegende 30-Tages-Komplikationen“ zu überprüfen, wurde für eine weitere Publikation eine Post-Hoc-Analyse der Interventionsstudie in einer Subkohorte (N=517) vorgenommen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Serumalbumin, Timed "Up and Go"-Test (TUG), American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status und BMI für die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen nach Krebsoperationen wichtige präoperative Parameter sind. Zusammenfassend konnten Erkenntnisse hinsichtlich des prognostischen Stellenwerts einfacher, unabhängiger geriatrischer Screening-Parameter hinsichtlich kurz- und langfristiger klinischer Endpunkte gezeigt werden. Die Behandlungsqualität bei postoperativen Schmerzen als Kurzzeit-Outcome konnte durch Empowerment verbessert werden. Folgestudien zum präoperativen CGA können zur Validierung der Parameter konzipiert werden.

2.2 Englischsprachige Zusammenfassung

Older patients with a malignant tumor benefit from a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) for pre-operative risk assessment. In order to allocate resources adequately, simple screening procedures with short- and long-term prognostic value should be used. In addition, patients should be "empowered" to sustainably improve their quality of treatment. Data for this dissertation were collected in two studies titled "Patient empowerment and risk assessed treatment to improve outcome in the elderly after gastrointestinal, thoracic or urogenital cancer surgery (PERATECS)". The first publication examined the link between preoperative health related quality of life and mortality in a cohort (N=126) of elderly cancer patients (≥ 65 years) with abdominal malignancies, who were enrolled in the monocentric, observational clinical study "PERATECS" (DRKS00005150). Subscales of quality of life, such as subjective cognitive dysfunction as well as loss of appetite, and additionally limited objective cognitive dysfunction and the operative severity were predictive with respect to 1-year mortality in elderly cancer patients. The status of global quality of life twelve months after the procedure was comparable to the preoperative status. In the second publication, a cohort (N=652) of older cancer patients (>65 years) was evaluated in an open, randomized controlled intervention study "PERATECS" (NCT018537). The impact of patient empowerment on the global health-related quality of life in the first post-operative year as well as on hospital length of stay (primary objectives) was investigated. No difference between the study groups, in terms of primary objectives could be revealed. However, the patients in the intervention group had significantly less post-operative pain in the empowerment group. A post-hoc analysis of the intervention study in a sub-cohort (N=517) was carried out for a third publication. The possible influence of relevant parameters of the CGA, in particular various malnutrition parameters (serum albumin, body mass index [BMI], weight loss in the last 3 months,

and Mini Nutritional Assessment [MNA[®]]) on the secondary objective "severity of 30-day complications" was investigated. Serum albumin, Timed up and go –Test (TUG), American Society of Anesthesiologists (ASA)-Physical Status Classification System and BMI were independent pre-operative parameters for the development of relevant 30-day complications following cancer surgery. In summary, the prognostic value of simple geriatric screening parameters for both short- and long-term clinical outcomes was evaluated in geriatric cancer patients. The quality of post-operative pain treatment as a short-term outcome could be improved by empowerment. Follow-up studies to the preoperative CGA can be designed to validate these parameters.

2.3 Einführung

2.3.1 Hintergrund

Im Jahr 2014 starben in der Europäischen Union 1,3 Millionen Menschen an Krebs. Dies entspricht mehr als einem Viertel (26,4%) der Gesamtzahl der Todesfälle.¹ Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland ist zwischen 2010 und 2030 mit einem Anstieg der Krebserkrankungen um gut 20 Prozent zu rechnen.² Der Anteil geriatrisch-onkologischer Patienten wird zunehmen, der sowohl Kliniken als auch medizinisches Fachpersonal in Bezug auf perioperative Maßnahmen wie Risikobeurteilung und Therapiemöglichkeiten herausfordern wird.

Geriatrisches Screening und seine prognostische Wertigkeit: Für die präoperative Beurteilung des geriatrischen Krebspatienten vor elektiven, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen können im Einzelfall neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ergänzende Untersuchungen zur Risikoeinschätzung beitragen. Die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) definiert in ihren Richtlinien das geriatrische Assessment als "einen dynamischen Prozess, der die Reserven und Bedürfnisse eines Patienten identifiziert und hilft, einen individualisierten (Therapie-) Empfehlungsplan und Nachsorge zu erstellen".³ Ein geriatrisches Assessment sollte bei allen älteren Tumorpatienten durchgeführt werden, um verdeckte Symptome und Probleme aufzuzeigen, den funktionellen Status und Therapieverlauf und nach Möglichkeit das Überleben selbst zu verbessern. Derzeit findet das geriatrische Assessment als erweiterte Routinediagnostik in den Klinikalltag vor Operationen Einzug.

Die Task Force der SIOG konnte bis 2006 keine spezifischen Tests und/oder deren Zusammensetzung im Rahmen eines Comprehensive Geriatric Assessment“ (CGA) bei geriatrischen Krebspatienten empfehlen.⁴ Die SIOG gab 2015 aktualisierte Empfehlungen zum Einsatz eines geriatrischen Screenings ab.⁵ Ziel des Instruments sollte vornehmlich sein, die

Notwendigkeit weiterer, ausführlicher Testungen mittels eines CGA zu eruieren. Da in einigen Studien nachgewiesen werden konnte, dass verschiedene Screening-Tests Assoziationen mit klinischen Endpunkten wie funktioneller Verschlechterung, Toxizität und Gesamtüberleben aufweisen,⁶ wurde festgestellt, dass ein Screening auch ohne ein nachgeschaltetes CGA Informationen bezüglich klinischer Outcome-Faktoren liefern kann. Ähnlich wichtig wie das Überleben selbst ist für geriatrische Krebspatienten die Aufrechterhaltung des funktionalen Gesundheitszustandes, der Funktionsfähigkeit aber auch der Lebensqualität.⁷ Deshalb sollten in klinischen Studien an älteren Patienten neben den klassischen Wirksamkeitsendpunkten ebenso Lebensqualität, funktionaler Gesundheitszustand und Selbständigkeit des Patienten bestimmt werden.⁸ Die Identifizierung geeigneter klinischer Outcome-Faktoren und die Validierung geriatrischer Screening-Instrumente sind zukünftig für die Durchführung fundierter und vergleichbarer klinischer Studien zum CGA erforderlich.⁸

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Outcome-Faktor: Krebserkrankungen und die Konsequenzen der Krebschirurgie könnten einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität⁹ haben und dies führt alles in allem zu mangelhafter Lebensqualität¹⁰ durch Schmerzen⁹, Fatigue, Depression und Disstress.^{11;12} Ein Aspekt der Lebensqualität ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL – Health Related Quality Of Life), in der neben der Betrachtung der globalen Lebensqualität außerdem krankheitsspezifische Symptome und psychologische Aspekte der Erkrankung berücksichtigt werden.¹³ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein wichtiger Endpunkt in onkologischen Outcome-Studien.¹⁴ Es fehlen Studien zu gesundheitsbezogener Lebensqualität bei älteren Patienten.^{7;15}

Patienten- Empowerment: Die Weltgesundheitsorganisation definiert Patienten-Empowerment als integralen Bestandteil von Programmen zur Verbesserung der Patientensicherheit.¹⁶ Patienten-Empowerment umfasst Bereiche wie: Partizipation bei Entscheidungen, Befähigung zur Selbstmedikation und Selbstmessung, Patientenfortbildung und Therapiezielsetzung etc..¹⁷ Evidenzbasierte Interventionen können das postoperative Outcome sowie die postoperative Lebensqualität bei Krebspatienten verbessern.¹⁸ Allerdings sind ältere Krebspatienten deutlich unterrepräsentiert.¹⁹ Ob durch präoperative Patienteninformation in Form von Empowerment, in dem der Patient auf postoperative Limitationen vorbereitet wird, das Outcome verbessert wird, ist nicht hinreichend evidenzbasiert geklärt.²⁰⁻²³ Bisher veröffentlichte Studien sind bei eher kleineren chirurgischen Eingriffen und in der Herzbypass-Chirurgie bei überschaubaren Patientenpopulationen durchgeführt worden.²³

Mangelernährung und physische Performance-Parameter als Risikofaktoren: Ein bundesweit anerkannter und angewandter Diagnose- oder Therapiestandard für die Mangelernährung des älteren Menschen ist bislang weder für den Bereich der Krankenhäuser noch für den Ambulanz- oder Alten-/Pfleheimbereich vorhanden. Die zur Verfügung stehenden Screening-Verfahren wie das Mini Nutritional Assessment (MNA[®])²⁴ zielen auf eine systematische Erfassung und Früherkennung der Mangelernährung bei älteren Patienten, wobei hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Komplikationen der Zusammenhang mit dem MNA[®] bisher nicht gezeigt werden konnte.²⁵ Zudem gibt es bislang keine Studie, die bei geriatrischen Krebspatienten systematisch den Einfluss des MNA[®]²⁶ auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation untersucht hat. Zu den diagnostischen Indikatoren einer Protein- Energie-Malnutrition gehört zusätzlich die Bestimmung der Serumspiegel von Albumin.²⁷ In der Krankenhausroutine werden präoperativ Body-Mass-Index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status, der bisherige Gewichtsverlauf²⁸ und Hämoglobin als Screening-Parameter erfasst. Es gibt Hinweise darauf, dass Mangelernährung und Mobilitätseinschränkungen zusammenhängen.²⁹ Bereits der Performance-Faktor „Timed up and go-Test (TUG)“³⁰ zeigte sich in einer onko-geriatrischen Studie als Risikomarker für schwere Komplikationen.³¹

2.3.2 Ziel und Fragestellungen

Hauptziel der geplanten mehrjährigen Mitarbeit an zwei klinischen Studien mit dem Kurztitel „PERATECS“ (Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen) war es, erstens präoperative Risikofaktoren geriatrischer Krebspatienten als prognostische Indikatoren zu identifizieren und zweitens relevante Outcome-Faktoren der Krebspatienten durch Stärkung ihrer Eigeninitiative am Behandlungsprozess und durch umfassendere Information über Therapiemöglichkeiten zu verbessern.

Die vorliegende Promotionsarbeit beschäftigt sich vor diesem Hintergrund in drei Manuskripten mit den folgenden Schwerpunkten/Fragestellungen:

- 1) Es soll im Rahmen einer Beobachtungsstudie in einer Kohorte von elektiven geriatrischen Krebspatienten die Assoziation zwischen präoperativer gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) sowie weiteren Befunden vor der Operation und der Ein-Jahres-Mortalität untersucht werden. Zusätzlich soll herausgefunden werden, ob sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der

Krebspatienten über einen Zeitraum von einem Jahr postoperativ verändert. Zudem sollen relevante Screening-Parameter in das Design der nachfolgenden Interventionsstudie einfließen.

- 2) In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT englisch: randomized controlled trial) soll der Effekt eines Tagebuches und einer Informationsbroschüre (Empowerment-Instrumente) als Intervention auf die primären Endziele postoperative Krankenhausverweildauer und die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität nach abdominalen Krebsoperationen bei geriatrischen Patienten untersucht werden. Sekundär sollen das Überleben bis zu einem Jahr sowie die 30-Tages-Komplikationen ausgewertet werden.
- 3) Durch sekundäre Analyse der Daten dieser prospektiven randomisiert kontrollierten Interventionsstudie sollen ausgewählte Risikofaktoren unter besonderer Berücksichtigung von Parametern zur Mangelernährung und physischen Performance- Parametern in Hinblick auf die Entwicklung schwerwiegender 30-Tages-Komplikationen miteinander verglichen werden. Dadurch soll eine Grundlage geschaffen werden, Outcome-relevante Screening-Parameter zu identifizieren.

2.4 Methodik

Es wurden zwei klinische Studien (Studie I als Beobachtungsstudie [DRKS00005150] und Studie II als randomisiert kontrollierte Studie (RCT englisch: randomized controlled trial) [NCT01278537]) mit dem Titel „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen“ (PERATECS) durchgeführt:

2.4.1 Studie 1 PERATECS-Beobachtungsstudie

Studienteilnehmer: Die PERATECS–Beobachtungsstudie war eine prospektive monozentrische Studie, die in zwei Teilabschnitten realisiert worden ist. Da laut Ethikkommission keine Einwilligungserklärung zur Datenerhebung notwendig war, wurde in einem ersten Schritt ein Datenscreening (Teilprojekt 1: Datenerfassung) (EA2/103/07) bei Studienpatienten umgesetzt. In einem zweiten Schritt wurde mit weiteren Patienten und einer analogen Datenerhebung eine Pilotphase (PERATECS-Pilotstudie) (EA1/241/08) mit Einwilligungserklärung und zusätzlicher Aushändigung eines Tagebuches und einer Informationsbroschüre als Empowerment-Instrumente zur Vorbereitung der nachfolgend geplanten Interventionsstudie durchgeführt. Das PERATECS-Datenscreening und die PERATECS-Pilotstudie wurden an der Klinik für Anästhesiologie mit

Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM, CVK), Charité-Universitätsmedizin Berlin, von Juni 2008 bis Oktober 2011 an geriatrisch-onkologischen Patienten ab 65 Jahren, die sich elektiv einer abdominal-chirurgischen Tumoroperation unterzogen haben, durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien des Teilprojekt 1: Datenerfassung (EA2/103/07)

Einschlusskriterien:

- Mini-Mental Status Test (MMST) >23 Punkte
- Alter \geq 65 Jahre
- Stationäre Patienten
- Elektive Operation aufgrund einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (oberer Gastrointestinaltrakt, Kolorektaltrakt), Thorax und Urogenitaltrakt (Prostata, Mamma, Uterus)

Ausschlusskriterien:

- Alter <65 Jahre
- Ambulante Patienten
- Patienten mit unklarer Genese
- Vorhandensein von mehr als einem malignen Tumor
- Akute lebensbedrohliche Erkrankungen

Ein- und Ausschlusskriterien der Pilotphase (EA1/241/08)

Einschlusskriterien:

- schriftliche Einwilligungserklärung
- Patienten über 65 Jahren mit gastrointestinalen, thorakalen, gynäkologischen oder urogenitalen, Krebserkrankungen, bei denen eine elektive Operation geplant ist
- Mini-Mental Status Test (MMST) >23 Punkte
- Lebenserwartung >2 Monate

Ausschlusskriterien:

- Teilnahme an anderer Studie (AMG)
- Vorhandensein von mehr als einem malignen Tumor
- Notfalloperation
- Ambulante Patienten

Patientendaten und Instrumente: Nach Aufklärung in die Datenerfassung wurden bei den Patienten Studiendaten am Tag vor der Operation, am Operationstag, die ersten fünf postoperativen Tage täglich, am achten postoperativen Tag und am Entlassungstag sowie nach drei Monaten und einem Jahr erhoben. Präoperativ erfolgte dazu ein geriatrisches Assessment mit einem Mobilitätstest (Timed "Up and Go"-Test [TUG]³⁰), Befragungen zur Erhebung des Mini Mental Status Tests (MMST)³², des Mini Nutritional Assessments (MNA[®])²⁴, des Barthelindex³³, der Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens³⁴, der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)³⁵, des Brief Fatigue Inventory (BFI)³⁶, zum Lebensstil (Nikotin/Alkohol: Fagerström³⁷ und Audit³⁸-Fragebogen) und zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen³⁹). Zusätzlich wurden medizinische Daten wie Begleiterkrankungen (Charlson-

Komorbiditäts-Index⁴⁰), Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) Performance Status⁴¹, und der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status^{42;43} verarbeitet. Am Operationstag wurden zusätzlich die Operationsdauer, das Item “Operationschwere” aus dem Physiological and Operative Severity Scoring System for enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM)⁴⁴, die Metastasierung sowie die Tumorart erfasst. Vom ersten bis fünften postoperativen Tag wurden die Routinelaborparameter, Schmerzen (Numeric Rating Scala⁴⁵, sowie Schmerztherapie), Begleitmedikationen, Mobilität und Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation⁴⁶ (Grad IIIa bis V der Clavien-Klassifikation charakterisieren schwerwiegende Komplikationen), erfasst. Bei Auftreten mehrerer Komplikationen bei einem Patienten wurde die jeweils schwerste Komplikation verschlüsselt. Weiterhin wurden am achten postoperativen Tag oder am Entlassungstag Laborparameter, die Intensivverweildauer sowie die Krankenhausverweildauer und Art der Entlassung und weiterhin die Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation nach der Operation erhoben. Fehlende Daten wurden durch das klinikinterne Patienteninformationssystem ergänzt. Das zusätzliche Tagebuch wurde in der Pilotphase ebenfalls am Entlassungstag eingesammelt und Bemerkungen dazu und zur Informationsbroschüre für die folgende Interventionsphase intern ausgewertet. In schriftlichen Follow up-Befragungen beantworteten die Patienten nach drei und zwölf Monaten Fragen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Zusätzlich wurde die Ein-Jahres-Mortalität erfasst.

Ein-Jahres-Mortalität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als primäre Endziele: Die Ein-Jahres-Mortalität wurde in Abhängigkeit von der gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen) bis ein Jahr nach der Operation als primäres Endziel festgelegt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health related QoL, HRQoL) ist mithilfe des Core 30 Fragebogens (30 Fragen, die der Patient selbst beantworten muss) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on Quality of Life erfasst worden (<http://groups.eortc.be/qol/>). Die ersten 28 Fragen werden mittels einer vierstufigen Likert-Skala (gar nicht, wenig, mäßig, sehr) und die letzten beiden Fragen mittels einer siebenstufigen Likert-Skala (1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet) errechnet. Die globale Lebensqualität wird aus den Werten der letzten beiden Fragen (Frage 29-30) ermittelt. Physische, emotionale und kognitive Funktion, die Rollenfunktion sowie Symptome (Schmerzen, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen) werden in zehn Subskalen erhoben. Ein hoher Wert auf der Lebensqualitäts- oder der funktionellen Skala entspricht einem hohen Maß an Lebensqualität beziehungsweise Funktionalität im jeweiligen Bereich. Je höher der Wert auf einer Symptomskala, umso größer ist die Belastung durch das entsprechende Symptom. Die

Berechnung der Referenzdaten für die vorliegende Arbeit erfolgte für jede Skala analog der Studie von Schwarz und Hinz⁴⁷ gemäß der Altersstruktur der überlebenden Studienteilnehmer der Ausgangskohorte. Die Geschlechterverteilung wurde mittels Prozentrechnung berücksichtigt.⁴⁸

Statistik: Alle Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin) mit SPSS[®] 20 (International Business Machines Corporation [IBM], Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert. Alle statistischen Testungen waren zweigeteilt. Die kumulative Mortalitätsrate über 12 Monate (Ein-Jahres-Mortalität) wurde als primärer Endpunkt der Studie festgelegt. Der Zusammenhang zwischen den Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und weiterer relevanter klinischer Variablen und der abhängigen Variable „Ein-Jahres-Mortalität“ wurde in univariater und mithilfe adjustierter Kovariaten in multivariater logistischer Regressionsanalyse berechnet. Für die Berechnung der Veränderung der Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über zwölf Monate wurde der t-Tests bei verbundenen Stichproben angewendet.

2.4.2 Studie 2 PERATECS- RCT

Studienteilnehmer: Die prospektive, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte PERATECS-Interventionsstudie (EA1/241/08) wurde von Februar 2011 bis Januar 2014 an zwei anästhesiologischen Universitätskliniken (Charité - Universitätsmedizin Berlin und Universitäts-Krankenhaus München-Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München) bei mindestens 65-jährigen Patienten, die sich an den beiden Studienzentren elektiv einer abdominal-chirurgischen Tumoroperation unterzogen haben, durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudie (EA1/241/08)

Einschlusskriterien

- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- Patienten ≥ 65 Jahre, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer Operation unterziehen werden (gastrointestinale, pulmonale oder urogenitale Lokalisation des Tumors)
- Mini Mental Status Test (MMST) > 23
- Lebenserwartung > 2 Monate
- Keine Teilnahme an anderen Studien während der Studiendauer

Ausschlusskriterien

- Fehlende schriftliche Einwilligungserklärung

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Notfalleingriffe
- Ambulante Patienten
- Alter <65 Jahre
- Zwei oder mehr Krebsgeschwülste
- Mangelndes deutsches Sprachverständnis
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten
- Mitarbeiter der Charité
- Teilnahme an einer (anderen) klinischen Studie nach dem AMG/MPG innerhalb der letzten Woche vor dem Einschluss und die geplante Studienteilnahme innerhalb der ersten Woche nach der Operation
- Im Falle eines Einschlusses eines PERATECS-Studienpatienten während der PERATECS-Studiendauer in eine adjuvante Therapiestudie erfolgt der Patientenausschluss aus PERATECS

Intervention durch ein Tagebuch und eine Informationsbroschüre: Die 32-seitige DIN A5 große Informationsbroschüre enthielt Informationen zur Operation, zum anästhesiologischen Verfahren und dem perioperativen Management. Zusätzlich wurde der Patient über Möglichkeiten akuter postoperative Schmerztherapie, Mobilisation und Kostaufbau informiert. Die Studienpatienten wurden in der Broschüre aufgeklärt, dass sie sich im Krankenhaus selbst in den Rehabilitierungsprozess involvieren können, indem sie gezielt Behandlungen und Therapien einforderten. Des Weiteren wurden Faktoren ungesunden Lebensstils wie Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Drogenmissbrauch aufgeführt, um vor Risiken für den Genesungsprozess nach dem Krankenhausaufenthalt zu warnen. Zusätzlich wurden Adressen von Selbsthilfegruppen und Pflegeeinrichtungen in Berlin und München aufgelistet. Das 32-seitige DIN A5 große Tagebuch sollte die Patienten im Krankenhaus dabei unterstützen, Behandlungsmöglichkeiten nach ihrer Operation in Bezug auf Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Mobilisierung und Atmung einzufordern und die Krankenhauserlassung bewusster mitzugestalten. Dafür konnten am jeweiligen postoperativen Tag Mobilisierungsmaßnahmen, Kostaufbau, Schmerzstärken, Atemtrainingseinheiten oder Anzahl der getrunkenen Gläser in dafür vorgesehenen Tabellen vom Patienten im Tagebuch eingetragen werden. Gründe bei jeweils nicht erfolgten Therapien konnten zusätzlich vermerkt werden. Diese zweiteilige Intervention wurde von Psychologen, Anästhesisten, Geriatern und Krankenschwestern geprüft und mehrfach überarbeitet.

Patientendaten und Instrumente: An beiden Zentren wurden die Patienten in dieser offenen Interventionsstudie zufällig einer der beiden Studiengruppen zugeteilt. Dafür wurden vom zuständigen Statistiker Randomisierungslisten pro Studienzentrum in Blöcken zur Verfügung

gestellt. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten präoperativ ein Informationsheft und ein Tagebuch, das sie täglich ausfüllen sollten (mit Beginn am Tag vor der Operation für insgesamt acht Tage). Die Operation, die Narkose und die perioperative Behandlung der Studienpatienten verliefen nach den Standard Operating Procedures der beteiligten Kliniken. Nach Aufklärung für die Studie wurden bei den Patienten Studiendaten zu folgenden Zeiten erhoben: am Tag vor der Operation, am Operationstag, an den ersten fünf postoperativen Tagen täglich, am achten postoperativen Tag bzw. am Entlassungstag sowie nach drei Monaten und einem Jahr. Präoperativ erfolgte gleichzeitig ein geriatrisches Assessment mit folgenden Testungen: Mobilitätstests (Tinetti-Test⁴⁹ und Timed "Up and Go"- Test [TUG]³⁰), Handkraftmessungen, Befragungen zur Erhebung des Mini Mental Status Tests (MMST)³², Mini Nutritional Assessments (MNA[®])²⁴, Barthelindex³³, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens³⁴, die Geriatrischen Depressionsskala (GDS)³⁵, die Brief Fatigue Inventory (BFI)³⁶, Fragen zum Lebensstil (Nikotin/Alkohol: Fagerström³⁷ und Audit³⁸-Fragebogen) und zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen³⁹) als primärem Endziel. Zusätzlich wurden medizinische Daten wie Rezidiv-Operation, Begleiterkrankungen (Charlson- Komorbiditäts-Index⁴⁰), NRS (Numeric Rating Scala⁴⁵), der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) Performance Status⁴¹, der ASA-Status^{42,43} und das Routinelabor inklusive Serumalbumin aus der Krankenakte übertragen. Am Operationstag wurden zusätzlich die Operationsdauer, die Anästhesiedauer, die Art der Anästhesie, das Item "Operationsschwere" aus dem "Physiological and Operative Severity Scoring System for the Enumeration of Mortality and morbidity (POSSUM)"⁴⁴, die Metastasierung sowie die Tumorart erfasst. Vom ersten bis fünften postoperativen Tag wurden Schmerzen mithilfe der Numeric Rating Scala⁴⁵ und die Schmerztherapie, Mobilität, die Routinelaborparameter und postoperative Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation⁴⁶ erhoben. Grad IIIa bis V der Clavien-Klassifikation charakterisieren schwerwiegende Komplikationen. Zusätzlich wurde am achten postoperativen Tag oder dem Entlassungstag der Barthel-Index, Routinelaborparameter, Begleitmedikationen, Mobilitätstests, Handkraft, Fragen zur Depression, die Intensivverweildauer, die postoperativen 30-Tages-Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation⁴⁶, die Art der Entlassung sowie die Krankenhausverweildauer und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) erhoben. Das Tagebuch der Interventionsgruppe wurde in der Studie ebenfalls am Entlassungstag eingesammelt und die Bewertung des zweiteiligen Empowerment-Instruments durch die Patienten erfasst. Bei schriftlichen Follow up-Befragungen, jeweils nach drei und zwölf Monaten, beantworteten die Patienten Fragen zur Wiederaufnahme ins Krankenhaus, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zusätzlich zum funktionellem Status (Barthel-Index,

Aktivitäten des täglichen Lebens), zum Mini Nutritional Assessment, zur häuslichen Situation und aktuellen Begleitmedikation. Außerdem wurde das Überleben der Patienten bis zwölf Monate nach der Operation verfolgt.

Statistik: Alle Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin) mit SPSS® 22 (IBM, Chicago, Illinois, USA) und R 3.0.3 durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde mit $p < 0.05$ definiert. Alle statistischen Testungen waren zweigeteilt. Der primäre Endpunkt setzte sich aus der postoperativen Krankenhausverweildauer und der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 12 Monaten zusammen. Es wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion von 12 auf 10 Tagen für die Verweildauer und ein Ansteigen von mindestens 5 Punkten in der Skala für die globale Lebensqualität als zu testender Unterschied angenommen. Für den Vergleich in Bezug auf die gesundheitsbezogenen globale Lebensqualität nach 12 Monaten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Daten zur gesundheitsbezogenen globalen Lebensqualität wurden zudem mit den Referenzdaten der deutschen Bevölkerung verglichen. Sekundär sollten Gruppenunterschiede bei Schmerzen, Mobilisierung in den ersten 24 Stunden, Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation und der Geriatriischen Depressionsskala (GDS) bestimmt werden. Es wurden in einer robusten Regressionsanalyse Prädiktoren für die Krankenhausverweildauer in „R“ analysiert und in einer multivariaten linearen Regressionsanalyse Prädiktoren für die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität in „SPSS®“ errechnet. Für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über 12 Monate als sekundärem Endpunkt unterschieden wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Diese Daten wurden nach Geschlechtern ausgewertet. Überlebenszeiten in den Studiengruppen wurden zudem mit Kaplan-Meier-Methoden geschätzt und univariat mit der Log-rank-Statistik miteinander verglichen.

Es wurde für ein weiteres Publikationsmanuskript eine sekundäre Analyse in einer Subkohorte (N=517) der Interventionsstudie „PERATECS“ (NCT01278537) vorgenommen, um den möglichen Einfluss eines geriatrischen Assessments vor der Operation, insbesondere verschiedener physischer Performance-Parameter (Timed "Up and Go"-Test [TUG] und ASA-Status) und Mangelernährungsmarker (Serumalbumin, BMI, Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten) und des Mini Nutritional Assessments (MNA®) auf das sekundäre Endziel schwerwiegende 30-Tages-Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation⁴⁶ (zusammengefasst

als schwerwiegende Komplikationen [Clavien-Grad IIIa-V und Clavien-Grad 0-V]) zu überprüfen. Weitere Parameter, die als mögliche Einflussfaktoren mitausgewertet werden sollten, waren Alter, Geschlecht, Charlson Komorbiditäts-Index,⁴⁰ Adipositas, Anämie nach Hämoglobin und Hämatokrit, bisherige Chemo- oder Radiotherapie, Rezidivoperation, Tumorart, Metastasen, Operationsschwere,⁴⁴ Operationsdauer und Art der Anästhesie. Die Berechnungen zu der sekundären Analyse wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin) mit SPSS[®] 24 (IBM, Chicago, Illinois, USA) univariat und nachfolgend multivariat in ordinaler und logistischer Regressionsanalyse durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert.

2.5 Ergebnisse

2.5.1 Ergebnisse der Studie 1 PERATECS-Beobachtungsstudie

Es konnten insgesamt 145 Patienten in dieser prospektiven Beobachtungsstudie erfasst werden. Die finale Stichprobe für das Publikationsmanuskript setzte sich aus 126 Patienten zusammen, da von diesen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Baseline analysierbar waren. 73 % der Patienten haben nach einem Jahr überlebt. Die Krankenhausverweildauer lag zwischen 2 bis 144 Tagen (Median: 13 Tage). In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse haben sich die Subskalen des HRQoL subjektive kognitive Funktion und Appetitlosigkeit ($p = 0,011$) als signifikante Prädiktoren in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität erwiesen. Zusätzliche prädiktive Parameter für die Ein-Jahres-Mortalität waren ein MMST, als objektives Messinstrument für eine kognitive Einschränkung, als auch die Operationsschwere. Mit Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Tumorart oder Metastasen konnte hingegen kein Zusammenhang mit der Sterblichkeit in dieser Kohorte analysiert werden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Überlebenden war zwölf Monate nach dem Eingriff vergleichbar mit dem Status vor ihrer Operation - trotz leichter Einschränkungen in anderen Domänen. Um Geschlechtsunterschiede in der Lebensqualität zu ermitteln, hatte diese Studie zu wenig Power. Insgesamt hatten 30,2% der Patienten schwere Komplikationen (Clavien-Grad IIIa-V) und 37,3% leichte Komplikationen (Clavien-Grad <IIIa).

2.5.2 Ergebnisse der Studie 2 PERATECS- RCT

Es wurden insgesamt Datensätze von 652 eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Es konnte kein Einfluss der Empowerment-Instrumente auf die postoperative Krankenhausverweildauer (Median: 9 Tage) oder die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nach einem Jahr gezeigt werden. Es konnte aber analysiert werden, dass in der Interventionsgruppe am ersten postoperativen Tag signifikant weniger Schmerzen auftraten; hingegen unterschieden sich die

sekundären Parameter „Mobilisierung in den ersten 24 Stunden“, „Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation“ in den ersten fünf Tagen und die „Geriatrische Depressionsskala (GDS)“ nicht zwischen den Studiengruppen. Weitere sekundäre Auswertungen ergaben, dass 74% der Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens eine postoperative Komplikation innerhalb von dreißig postoperativen Tagen entwickelt haben. Davon wurden 24% als schwere Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation eingestuft und kodiert. Frequenz und Schweregrad der Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen. Unabhängige Prädiktoren für die Krankenhausverweildauer waren Operationsschwere und Anästhesiedauer, schwere Komplikationen (Grad IIIa bis V der Clavien-Klassifikation), Mangelernährung und ein Timed "Up and Go"-Test (TUG)-Test <20. Diese wurden in multipler robuster Regressionsanalyse ausgewertet, wobei das Empowerment kein signifikanter Prädiktor war. Die Wiederaufnahmerate innerhalb von 90 Tagen war etwas höher in der Interventionsgruppe. Zehn Patienten starben im Krankenhaus (1,1%), sieben davon innerhalb von 30 postoperativen Tagen. In der Interventionsgruppe verstarben 1,8% der Patienten im Vergleich zu 1,2% der Patienten aus der Kontrollgruppe, dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die Ein-Jahres-Mortalitätsrate betrug 15,8%. Prädiktoren für die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 1 Jahr waren die präoperative globale gesundheitsbezogene Lebensqualität, der Charlson-Komorbiditäts-Index, ASA-Status (III-IV), MMST, Operationsschwere und schwere postoperative Komplikationen in multipler linearer Regressionsanalyse. Der Vergleich des Status der globalen Lebensqualität von Baseline bis zu einem Jahr war für 418 Patienten verfügbar, nach Geschlechtern unterschieden gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Lediglich die Frauen zeigten in der Kontrollgruppe einen geringen klinischen Abfall.

2.5.3 Ergebnisse der Studie 2 PERATECS- RCT- sekundäre Analyse in einer Subkohorte

In der PERATECS-Interventionsstudie ist es bereits geplant gewesen den prognostischen Wert des MNA[®] neben weiteren etablierten Screening-Parametern zur Erstellung eines Risikoprofils für postoperative Komplikationen auszuwerten. Da 135 Datensätze in Bezug auf die auszuwertenden Screening-Parameter nicht vollständig waren, konnten 517 Datensätze in dieser sekundären Analyse ausgewertet werden. Es zeigte sich bei 73,5% dieser Subkohorte (N=517) mindestens eine Komplikation, bei 25,6% konnte mindestens eine schwere postoperative Komplikation nach Clavien-Grad IIIa-V zugeordnet werden. Hypoalbuminämie (<30 g/l) war sowohl in multivariater logistischer als auch in multivariater ordinaler Regressionsanalyse für die Entwicklung schwerwiegender 30-Tage-Komplikationen (Clavien-Grad IIIa-V und 0-V) nach Krebsoperationen ein signifikanter Screening-Parameter. Zusätzliche unabhängige Prädiktoren

waren ein BMI $<20 \text{ kg/m}^2$, eine längere Operationsdauer >165 Minuten, sowie die bösartigen Tumorarten gynäkologisch, gastrointestinal und kolorektal in Bezug auf schwere Komplikationen (Clavien-Grad IIIa-V) in multivariater logistischer Regressionsanalyse sowie TUG >20 Sekunden, ein ASA-Status (III-IV) und längere Operationsdauer >165 Minuten, sowie die Tumorarten gynäkologisch und gastrointestinal in Bezug auf Komplikationen höherer Grade (Clavien-Grad 0-V) in multivariater ordinaler Regressionsanalyse. Der Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten vor der Operation und das MNA[®] hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen in beiden multivariaten Regressionsanalysen.

2.6 Diskussion

Zusammenfassend konnten Erkenntnisse hinsichtlich des prognostischen Stellenwerts einfacher unabhängiger geriatrischer Screening-Parameter hinsichtlich kurz- und langfristiger klinischer Endpunkte gezeigt werden. Folgestudien zum präoperativen CGA können zur Validierung der Parameter konzipiert werden.

2.6.1 Diskussion der Ergebnisse der Studie 1 PERATECS-Beobachtungsstudie

Patienten mit eingeschränkter Kognition und/oder Funktionsfähigkeit benötigten ein geriatrisches Assessment und maßgeschneiderte Interventionen, damit Morbidität und die Überlebenschancen nach einem krebschirurgischen Eingriff verbessert werden können. Andererseits gibt es keinen Grund, multimodale Therapiekonzepte physisch „fitten“ betagten Krebspatienten, wie es in der Literatur beschrieben ist⁵⁰ vorzuenthalten, da die Studienergebnisse zeigen, dass Krebschirurgie sich bei Älteren gut umsetzen lässt. Die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität als Outcome-Faktor bei den Überlebenden war zwölf Monate nach dem Eingriff vergleichbar mit dem präoperativen Status trotz moderater Verschlechterung in anderen Subskalen. Anders als in vielen onkologischen Studien^{51;52} zeigte es sich, dass die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Prädiktor für das Überleben in der Studienpopulation ist. Messungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor der Operation können aber im Allgemeinen helfen die Domänen, die durch die zugrundeliegende Krankheit oder ihre Behandlung betroffen sind, zu identifizieren. Damit kann eine Entscheidungsfindung für oder gegen eine große Operation hilfreich beeinflusst werden.^{53;54}

2.6.2 Diskussion der Ergebnisse der Studie 2 PERATECS- RCT

Patienten-Empowerment durch eine Informationsbroschüre und ein Patiententagebuch konnte in diesem Auswertungskollektiv nicht die langfristigen Outcome-Faktoren postoperative Krankenhausverweildauer oder die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern, doch

es war möglich einen kurzfristigen Outcome-Faktor wie die Behandlungsqualität bei postoperativen Schmerzen zu optimieren. Der Kurz-Zeit-Outcome-Faktor „Schmerz“ ist wichtig, da ein erfolgreiches postoperatives Schmerzmanagement die chirurgische Stress-Response und Entwicklung von Komplikationen verhindern, die gastrointestinale Motilität verbessern und damit eine frühe Mobilisation der Patienten fördern kann.⁵⁵ Dass durch die Empowerment-Instrumente kein Einfluss auf die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) nach zwölf Monaten gezeigt werden konnte, könnte damit erklärt werden, dass noch nicht das Zusatzmodul zur Messung der Lebensqualität für ältere Krebspatienten (QLQ-ELD14⁵⁶) im Rahmen dieser Studie eingesetzt worden ist. Die Validierung des QLQ-ELD14⁵⁶ erfolgte erst im Jahre 2013 als die Rekrutierung schon abgeschlossen war. Es zeigte sich durch die Intervention kein Einfluss auf das Endziel Krankenhausverweildauer. Dies kann auf die insgesamt kurze Verweildauer in dieser Studienpopulation zurückgeführt werden. Es war für die Fallzahlkalkulation eine Reduktion von zwölf auf zehn Tagen durch die Empowerment-Instrumente angenommen worden, doch die Krankenhausverweildauer war mit einem Median von neun Tagen in beiden Studiengruppen deutlich geringer. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Verweildauer in Krankenhäusern verkürzt, nicht zuletzt aufgrund ökonomischer Zwänge.⁵⁷

Trotz der hohen Komplikationsrate war die Mortalitätsrate innerhalb von 30 postoperativen Tagen in der Stichprobe mit älteren chirurgischen Krebspatienten mit 1,1% im Vergleich niedrig. In 2012 lag die durchschnittliche Todesrate in der European Surgical Outcomes (EUSOS) – Studie bei allgemeinchirurgischen Patienten ab 16 Jahren sogar bei 4% nach dem Eingriff bis zur Krankenhausentlassung.⁵⁸ Neben einem möglichen Selektionsbias wird die Betreuung durch tägliche Studienvisiten als möglicher positiver Einfluss gewertet. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass es weitere wichtige präoperative Prädiktoren aus den „CGA – Dimensionen“ - Kognition, Ernährung und funktioneller Status - für die Langzeit-Outcome-Faktoren wie postoperative Krankenhausverweildauer und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einem Jahr gibt. Das bedeutet, dass mit einem präoperativen geriatrischen Assessment Patienten Outcome-relevant identifiziert werden können, die funktionell eingeschränkt sind. Damit sind präoperative Interventionen zur Verbesserung des physischen Status indiziert, um die postoperative Erholung zu steigern.⁵⁹

2.6.3 Diskussion der Ergebnisse der RCT- sekundäre Analyse in einer Subkohorte

In dieser sekundären Analyse konnte kein Einfluss des MNA[®] hinsichtlich der Entwicklung schwerwiegender postoperativer 30-Tages-Komplikationen bei geriatrischen Krebspatienten gezeigt werden. Dies könnte damit begründet werden, dass dieser Mangelernährungs-Score nicht

genug prognostische Informationen in einer Population mit hoher Morbiditätsrate liefern kann.⁶⁰ Der prognostische Wert aktuellerer Ernährungserhebungs-Instrumente wie Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Malnutrition Screening Tool (MST), Mini Nutritional Assessment Short Form Revised⁶¹ oder PG-SGA-Fragebogen⁶² hinsichtlich postoperativer Morbidität sollte bei Krebspatienten in Folgestudien überprüft werden. Der Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten war ebenfalls kein signifikanter Einflussfaktor in der Stichprobe. Die Plausibilität dieser Variable könnte in unserer Stichprobe einem größeren Bias unterlegen haben, da das drei Monate zurückliegende Gewicht erinnert werden musste, das mit häuslichen Waagen gemessen worden ist. Die Analyse hat jedoch ergeben, dass ein einfacher Screening-Parameter zum Ernährungszustand wie Serumalbumin prädiktiv für schwerwiegende Komplikationen nach Krebsoperationen ist. Weitere Screening-Parameter wie BMI, TUG und ASA-Status sind ebenfalls verschieden prädiktiv in Bezug auf Komplikationen. Diese Ergebnisse, die sich mit der aktuellen Studienlage³¹ decken, müssten in Folgestudien mit einer höheren Patientenzahl bestätigt werden.

2.6.4 Schlussfolgerung

In der Zusammenschau dieser Publikationen zeigt sich, dass einfache Screening-Parameter aus den Bereichen Ernährungszustand, Kognition und physischer Performance, die im Rahmen eines CGAs bei abdominal-chirurgischen Krebspatienten vor der Operation angewendet werden können, im Zusammenhang mit verschiedenen Outcome-Faktoren wie schweren 30-Tages-Komplikationen, postoperativer Krankenhausverweildauer, globaler gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Ein-Jahres-Mortalität stehen. Outcome-relevant sind zusätzlich klinische Parameter wie Schwere und Länge einer Krebsoperation. Mithilfe relevanter unabhängiger Screening-Instrumente ist es also möglich, den Status eines geriatrischen Krebspatienten vor einer Krebsoperation Outcome-relevant (kurz- und langfristig) zu beurteilen. Die Behandlungsqualität bei postoperativen Schmerzen als Kurzzeit-Outcome konnte durch zwei perioperative Empowerment-Instrumente (Tagebuch und Informationsbroschüre) verbessert werden.

Basierend auf dieser Einschätzung kann die heterogene Population älterer Krebspatienten zukünftig vor der Operation in verschiedene Gruppen eingeteilt und ein individualisierter perioperativer Therapieplan (z.B. bessere Integration in ein Fast-Track-Programm) erstellt werden. Um die Behandlungsqualität älterer Krebspatienten nicht nur bei postoperativen Schmerzen zu verbessern, kann zudem der Einsatz von sinnvollen Empowerment-Instrumenten zur weiteren Validierung empfohlen werden.

2.7 Literaturverzeichnis

1. European Commission. Cancer statistics- Main statistical findings- Deaths from cancer. 2013. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics (11 June 2017, date last accessed).
2. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11.Auflage . 2017. Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
3. Solomon D, Sue BA, Brummel-Smith K, Burgess L, D'Agostino RB, Goldschmidt JW, Halter JB, Hazzard WR, Jahnigen DW, Phelps C, Raskind M, Schrier RW, Sox HC, Williams SV, Wykle M: Best paper of the 1980s: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. 1988 1. J.Am.Geriatr.Soc. 2003; 51: 1490-4
4. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E: Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) 3. Crit Rev.Oncol.Hematol. 2005; 55: 241-52
5. Decoster L, Van PK, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanavarvan R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M: Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations dagger 1. Ann.Oncol. 2015; 26: 288-300
6. Kenis C, Decoster L, Van PK, De GJ, Conings G, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H: Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer 1. J.Clin.Oncol. 2014; 32: 19-26
7. Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, Arrarras JI, Hammerlid E, Bredart A, Ozmen M, Dilektasli E, Coolbrandt A, Kenis C, Young T, Chow E, Venkitaraman R, Howse F, George S, O'Connor S, Yadegarfar G: Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15 1. Eur.J.Cancer 2010; 46: 2242-52
8. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Aapro M, Luciani A, Wildiers H: EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors 1. Ann.Oncol. 2011; 22: 1922-6
9. Camilleri-Brennan J, Steele RJ: Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer 1. Br.J.Surg. 2001; 88: 1617-22
10. KATZ S: The science of quality of life 1. J.Chronic.Dis. 1987; 40: 459-63
11. Addington-Hall J, McCarthy M: Dying from cancer: results of a national population-based investigation 1. Palliat.Med 1995; 9: 295-305
12. Higginson I: Advanced cancer: aiming for the best in care 1. Qual.Health Care 1993; 2: 112-6
13. Rogers SN, Fisher SE, Woolgar JA: A review of quality of life assessment in oral cancer 1. Int J.Oral Maxillofac.Surg. 1999; 28: 99-117
14. Montazeri A: Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008 1. Health Qual.Life Outcomes. 2009; 7: 102
15. Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, Young T, Arrarras JI, Bredart A, Hawker S, George S, Aapro M, Johnson CD: A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients 1. Eur.J.Cancer 2009; 45: 19-32
16. World Health Organization- WHO. World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge 2005-2006: Clean Care is Safer Care; Geneva,Switzerland: World Health Organi-sation. 1-25. 2005.
17. Longtin Y, Sax H, Leape LL, Sheridan SE, Donaldson L, Pittet D: Patient Participation: Current Knowledge and Applicability to Patient Safety. Mayo Clinic Proceedings 2010; 85: 53-62
18. Golant M, Altman T, Martin C: Managing cancer side effects to improve quality of life: a cancer psychoeducation program 1. Cancer Nurs. 2003; 26: 37-44
19. Wetzels R, Harmsen M, Van WC, Grol R, Wensing M: Interventions for improving older patients' involvement in primary care episodes 1. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2007; CD004273
20. Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese A: Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010 1. Int J.Evid.Based.Healthc. 2012; 10: 309-23

21. Shuldham CM, Fleming S, Goodman H: The impact of pre-operative education on recovery following coronary artery bypass surgery. A randomized controlled clinical trial 1. *Eur.Heart J.* 2002; 23: 666-74
22. Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JHC: Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD001431.
23. Fink C, Diener MK, Bruckner T, Muller G, Paulsen L, Keller M, Buchler MW, Knebel P: Impact of preoperative patient education on prevention of postoperative complications after major visceral surgery: study protocol for a randomized controlled trial (PEDUCAT trial) 1. *Trials* 2013; 14: 271
24. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, Morley JE, Chumlea W, Salva A, Rubenstein LZ, Garry P: Overview of the MNA--Its history and challenges. *J.Nutr.Health Aging* 2006; 10: 456-63
25. McMillan DC: The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade experience in patients with cancer 1. *Cancer Treat.Rev.* 2013; 39: 534-40
26. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M: ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21
27. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P: ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery 1. *Clin.Nutr.* 2017; 36: 623-50
28. Di FF, Lecleire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotte P, Lerebours E, Michel P: Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer 1. *Am.J.Gastroenterol.* 2007; 102: 2557-63
29. Cederholm T, Nouvenne A, Ticinesi A, Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Borghi L, Meschi T: The role of malnutrition in older persons with mobility limitations. *Curr.Pharm.Des* 2014; 20: 3173-7
30. Podsiadlo D, Richardson S: The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1991; 39: 142-8
31. Huisman MG, Veronese G, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, de Bock GH, van Leeuwen BL: Poor nutritional status is associated with other geriatric domain impairments and adverse postoperative outcomes in onco-geriatric surgical patients - A multicentre cohort study 1. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2016; 42: 1009-17
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician 1. *J.Psychiatr.Res.* 1975; 12: 189-98
33. Lübke N, Grassel A, Kundy M, Meier-Baumgartner HP, and Wilk J. *Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index.* Geriatr J. 1-2, 41-46. 2001.
34. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living 1. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86
35. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report 1. *J.Psychiatr.Res.* 1982; 17: 37-49
36. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C: Validation of the German version of the brief fatigue inventory 1. *J.Pain Symptom.Manage.* 2003; 25: 449-58
37. Fagerstrom KO, Schneider NG: Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire 1. *J.Behav.Med* 1989; 12: 159-82
38. Rumpf HJ, Hapke U, Meyer C, John U: Screening for alcohol use disorders and at-risk drinking in the general population: psychometric performance of three questionnaires 1. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 261-8
39. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, .: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology 1. *J.Natl.Cancer Inst.* 1993; 85: 365-76
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation 1. *J.Chronic.Dis.* 1987; 40: 373-83
41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group 1. *Am.J.Clin.Oncol.* 1982; 5: 649-55
42. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr.: ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings 1. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43

43. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiol.* 2, 281-284. 1941. 44. Copeland GP, Jones D, Walters M: POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br.J.Surg.* 1991; 78: 355-60
45. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S: Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J.Pain Symptom.Manage.* 2011; 41: 1073-93
46. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann.Surg.* 2004; 240: 205-13
47. Schwarz R, Hinz A: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population 1. *Eur.J.Cancer* 2001; 37: 1345-51
48. Fayers PM: Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30 1. *Eur.J.Cancer* 2001; 37: 1331-4
49. Tinetti ME: Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients 1. *J.Am.Geriatr Soc.* 1986; 34: 119-26
50. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP: Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival 1. *J.Clin.Oncol.* 2010; 28: 2038-45
51. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F: The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials 1. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26: 1355-63
52. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, Osoba D, Bjordal K, Bottomley A: Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials 1. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 865-71
53. Lichtman SM, Balducci L, Aapro M: Geriatric oncology: a field coming of age 1. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25: 1821-3
54. Repetto L, Comandini D, Mammoliti S: Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients 1. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2001; 37: 147-52
55. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation 1. *Br.J.Anaesth.* 1997; 78: 606-17
56. Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, Brain E, Bredart A, Chie WC, Giesinger J, Hammerlid E, O'Connor SJ, Oerlemans S, Pallis A, Reed M, Singhal N, Vassiliou V, Young T, Johnson C: International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer 1. *Br.J.Cancer* 2013; 109: 852-8
57. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O: Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations 1. *World J.Surg.* 2013; 37: 259-84
58. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A: Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study 1. *Lancet* 2012; 380: 1059-65
59. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, Bakka A, Wyller TB: Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2010; 76: 208-17
60. Vischer UM, Frangos E, Graf C, Gold G, Weiss L, Herrmann FR, Zekry D: The prognostic significance of malnutrition as assessed by the Mini Nutritional Assessment (MNA) in older hospitalized patients with a heavy disease burden 1. *Clin.Nutr.* 2012; 31: 113-7
61. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hutterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Muhlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de vdS, Preiser JC: ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients 1. *Clin.Nutr.* 2017; 36: 11-48
62. Bauer J, Capra S, Ferguson M: Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer 1. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2002; 56: 779-85

3. Eidesstattliche Versicherung einschließlich ausführlicher Anteilserklärung

3.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kathrin Scholtz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen (PERATECS)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3.2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Kathrin Scholtz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Maren Schmidt, Bruno Neuner, Andrea Kindler, Kathrin Scholtz, Rahel Eckardt, Peter Neuhaus, Claudia Spies, Prediction of Long-Term Mortality by Preoperative Health-Related Quality- of-Life in Elderly Onco-Surgical Patients. PlosOne, 2013

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption: Es wurde von mir die Clavien-Klassifikation zur Einteilung der Komplikationen nach Schweregrad als Dokumentationsbogen mit einer mehrseitigen Beispieltabelle als Arbeitsdokument nach Literaturrecherche erstellt. Die Auswertung nach der Clavien-Klassifikation wird im Methodik-Teil auf Seite 2 erwähnt. Es wurden von mir die weiteren Dokumentationsbögen miterstellt.

Rekrutierung und Durchführung: Es wurden von mir Patienten visitiert und ihre Daten erhoben (siehe Art der erhobenen Daten im Methodik-Teil auf Seite 2) und plausibilisiert.

Datenauswertung und Aufbereitung für statistische Analyse: Es wurde von mir das Flow-Diagramm auf Seite 3 miterstellt. Ich habe bei den selbst erhobenen Daten biometrische Auswertungen vorgenommen und am Methodenteil der Publikation mitgewirkt.

Publikation 2: Maren Schmidt, Rahel Eckardt, Kathrin Scholtz, Bruno Neuner, Vera von Dossow-Hanfstingl, Jalid Sehoul, Christian G. Stief, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia D. Spies, Patient Empowerment improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years – a Randomized Controlled Trial. PlosOne, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption: Es wurden von mir die Datenschutz- und Ethik-Amendmentanträge erstellt. Es wurde von mir die Clavien-Klassifikation zur Einteilung der Komplikationen nach Schweregrad als Dokumentationsbogen mit einer mehrseitigen Beispieltabelle als Arbeitsdokument nach Literaturrecherche erstellt. Die Auswertung nach der Clavien-Klassifikation wird im Methodik-Teil auf Seite 6 erwähnt. Ich habe die Dokumentationsbögen miterstellt.

Koordination und Durchführung der Studie: Ich habe die Datenerhebung mitkoordiniert, Patienten visitiert und Daten erhoben (Siehe Art der erhobenen Daten im Methodik-Teil auf den Seiten 5-7) und die Daten im Dokumentationsbogen plausibilisiert. Es wurden von mir Studiendokumente für den Studienordner (Essentielle Dokumente nach ICH GCP) und die Krankenakte (Studieneinlageblatt Krankenakte) erstellt.

Datenauswertung und Aufbereitung für statistische Analyse: Das Consort-Diagramm (Anlage S1) wurde von mir miterstellt. Es wurde von mir die elektronische Datenbank mitprogrammiert und plausibilisiert. Ich habe bei den selbst erhobenen Daten biometrische Auswertungen vorgenommen und am Methodenteil der Publikation mitgewirkt.

Publikation 3: Kathrin Scholtz, Claudia D. Spies, Rudolf Mörgeli, Rahel Eckardt, Vera von Dossow, Susanne Braun, Jalid Sehoul, Marcus Bahra, Christian G. Stief, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, Risk factors for 30-day complications after cancer surgery in geriatric patients: a secondary analysis. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption: Es wurde von mir die Hypothese für mögliche Prädiktoren, insbesondere Evaluierung des Einflusses von möglichen Mangelernährungs- und Performancemarkern in Bezug auf Organkomplikationen aufgestellt. Es wurden von mir die Datenschutz- und Ethik-Amendmentanträge (Zusätzliche Analyse von Serum Albumin als Marker der Mangelernährung) erstellt. Es wurde von mir die Schweregrad-Einteilung der Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation, die auf Seite 1, 2, 4 (Definition of outcomes) und die Auswertung in SPSS mit bestimmten statistischen Testungen (multivariate logistische Regressionsanalyse und die multivariate ordinale Regressionsanalyse) wie auf Seite 5, 6,7,8,9, 10 beschrieben wird, festgelegt.

Koordination und Durchführung der Studie: Ich habe die Datenerhebung mitkoordiniert, Patienten visitiert und Daten erhoben und Daten aus beiden Studienzentren plausibilisiert. (besonders die Komplikationsdaten, alle Daten zur Mangelernährung (Mini nutritional assessment, Gewichtsverlust der letzten 3 Monate, Body mass index), die Laborparameter, (Hämoglobin, Hämatokrit, Serumalbumin), die Daten zur Mobilität per TUG-Test. Ich habe Studiendokumente für den Studienordner und die Krankenakte erstellt.

Datenauswertung und statistische Analyse: Ich habe das Consort-Diagramm (Anlage S1) miterstellt. Ich habe die Auswertungsdatenbank erstellt und alle statistischen Berechnungen in SPSS (Univariate Vortestungen, die multivariate logistische Regressionsanalyse und die multivariate ordinale Regressionsanalyse) unter biometrischer Supervision vorgenommen. Es wurden alle Tabellen von mir angefertigt.

Schreiben der ersten Version der Publikation und Bearbeitung der Revisionen: Ich habe die Publikation geschrieben und mehrmals nach Gutachterreviews der Journale das Manuskript verbessert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Ausgewählte Publikationen

**4.1 Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus, P, Spies C:
Prediction of Long-Term Mortality by Preoperative Health-Related Quality-of-Life in
Elderly Onco-Surgical Patients. PLoS ONE 2014 Jan 20; 9(1):e85456**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085456>

Impact Factor: 4,17

4.2 Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS Group: Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years – A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 2015 Sep 17;10(9): e0137824.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137824>

Impact Factor: 3,54

4.3 Scholtz K, Spies CD, Mörgeli R, von Dossow V, Braun S, Sehouli J, Bahra M, Stief CG, Wernecke KD, Schmidt M on behalf of the PERATECS Group: Risk factors for 30 - day complications after cancer surgery in geriatric patients: a secondary analysis, Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2018; 62: 451–463

<https://doi.org/10.1111/aas.13067>

Impact Factor: 2,438

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Publikationsliste

6.1 Originalarbeiten

1. Scholtz K, Spies CD, Mörgeli R, von Dossow V., Braun S, Sehouli J, Bahra M, Stief CG, Wernecke KD, Schmidt M on behalf of the PERATECS Group: Risk factors for 30 - day complications after cancer surgery in geriatric patients: a secondary analysis, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2018; 62: 451–463

<https://doi.org/10.1111/aas.13067>

2. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS Group: Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years – A Randomized Controlled Trial, *PLoS ONE* 2015 Sep 17;10(9): e0137824.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137824>

3. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies C: Prediction of Long-Term Mortality by Preoperative Health-Related Quality-of-Life in Elderly Onco-Surgical Patients. *PLoS ONE* 2014 Jan 20; 9(1):e85456

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085456>

4. Schmidt M, Scholtz K, Weiß-Gerlach E, Breuer, P, Spies C: Functional impairment prior to elective surgery is associated with more short-term complications and a higher mortality after one year in elderly patients with gastrointestinal gynaecological and genito-urinary cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2012; 3 (S1): S101-S102, 2012

<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.10.133>

5. Breuer JP, Seeling M, Barz M, Baldini T, Scholtz K, Spies C: Eine standardisierte Übersetzung der STAndards for Reporting of Diagnostic accuracy studies (STARD Statement) in Deutsch: Methodische Aspekte, *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)* 2012; 106, Issue 7: 500—508

<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2012.05.021>

6. Spies C, Macguill M, Heymann A, Ganea C, Krahe D, Assman A, Kosiek HR, Scholtz K, Wernecke KD, Martin J: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:469–76.

<https://doi.org/10.1007/s00134-010-2100-5>

6.2 Übersichtsartikel

1. Mörgeli R, Scholtz K, Kurth J, Treskatsch S, Neuner B, Koch S, Kaufner L, Spies C: Perioperative Management of Elderly Patients with Gastrointestinal Malignancies: The Contribution of Anesthesia. *Visc Med* 2017; 33:267-274

<https://doi.org/10.1159/000475611>

6.3 Kongressbeiträge (Abstracts und Poster)

1. Scholtz K, Spies C, Mörgeli R, Eckardt R, V. von Dossow, Braun S, Sehouli J, Bahra M, Stief C, Wernecke KD, Schmidt M on behalf of the PERATECS Group: Complications and its association with preoperative nutritional and physical performance risk in geriatric patients undergoing thoracoabdominal, gynecological or urological surgery- A secondary analysis, 6-minütiger Postervortrag am 24.02.2017 beim Leopoldina-Symposium: The Evolution of Intensive Care, Berlin

2. Schmidt, M, Scholtz K, Spies C: 20th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research- (1083) Prediction of survival by preoperative Health-related-Quality-of-life Scores in a prospective cohort of elderly oncosurgical patients, Vitale, H. *Qual Life Res* 2013; 22 (Suppl 1): 1:80

<https://doi.org/10.1007/s11136-013-0543-1>

3. Breuer JP, Kastrup M, Tausch B, Scholtz K, Spies C, Wassilew G, Wernecke K, Norman K: Eingeschränkter präoperativer Ernährungszustand als unabhängiger Risikofaktor für das postoperative klinische Outcome, *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 37 - P4_12

<https://doi.org/10.1055/s-0032-1312514>

7. Danksagung

Mein besonders herauszustellender Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies für ihre vertrauensvolle und gezielte fachliche Unterstützung während meiner gesamten Promotion. Ihre kritischen Betrachtungen und ihr wissenschaftlich-methodisches „Know-How“ trugen maßgeblich zur Konzeption und Anleitung dieser Studien sowie zur Interpretation der Ergebnisse bei.

Ebenso bin ich Frau Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies, Frau Dr. Maren Schmidt und Frau Dr. Rahel Eckardt sehr dankbar, dass ich das Thema dieser Promotionspublikation in Kooperation mit der PERATECS-Forschungsgruppe bearbeiten durfte.

Frau Dr. Maren Schmidt danke ich für Ihre Motivation und Durchsetzungskraft, mit der sie das gesamte PERATECS-Forschungsteam über mehrere Jahre koordiniert und den Patienteneinschluss engagiert vorangetrieben hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke für seine biometrische Supervision und seine wertvollen Hinweise, die mich durch den Reviewprozess meiner Publikation als Erstautorin unermüdlich und fachkompetent begleitet haben.

Den weiteren Projektmitarbeitern der PERATECS-Arbeitsgruppe wie Frau Dr. Edith Weiß-Gerlach, Franziska Degel, Kerstin Hartmann, Inga Horstmann, Oskar Mohr, Susanne Geue, Saskia Hennig, Frederik Brinkmann, Anna Maria Collette, Jessica Jankowski, Frederic de Beukelaer, Georgi Petrov und Anwar Al-Hashem danke ich herzlich für die Datenakquise, Dateneingabe, den kollegialen und fachlichen Austausch in vielen Forschungstreffen und das gute Arbeitsklima.

Außerdem möchte ich mich gerne bei den Studienärzten aus der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Frau PD Dr. Vera von Dossow und Frau Dr. Susanne Braun und dem gesamten Münchener PERATECS-Studententeam bedanken, die an ihrem Studienzentrum viele Patienten rekrutierten. Ihre Kooperation war für den Erfolg der PERATECS-Interventionsstudie ausschlaggebend.

Für seine Kooperation mit unserer Studie danke ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief, dem Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik, Campus Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Außerdem möchte ich der Deutschen Krebshilfe für die finanzielle Förderung der interventionellen PERATECS-Studie danken.

Weiterhin möchte ich allen PERATECS-Studienteilnehmern herzlich meinen Dank für ihre Bereitschaft aussprechen, perioperativ an den umfassenden Untersuchungen und Befragungen zum geriatrischen Assessment trotz ihrer Krankheitsbelastung teilgenommen zu haben. Ohne ihre Unterstützung hätten wir nicht so viele wertvolle Daten systematisch auswerten können.

Dem Co-Autor Herrn Rudolf Mörgeli und dem Kollegen PD Dr. Neuner danke ich zuletzt für die interessanten Debatten und die formale Unterstützung bei meiner Publikation als Erstautorin.