

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

DISSERTATION

Assoziation zwischen postoperativen Komplikationen mit
intensivmedizinischer Betreuung und der tumorspezifischen Langzeit-
Mortalität nach Debulking-Operation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anna Shadenok
aus Minsk, Republik Belarus

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

INHALTSVERZEICHNIS

1 Tabellenverzeichnis	4
2 Abbildungsverzeichnis	5
3 Abkürzungsverzeichnis	6
4 Abstrakt (Deutsch)	8
5 Abstract (Englisch)	10
6 Einleitung	12
6.1 Einleitung und Hintergrund.....	12
6.2 Operative Therapie des Ovarialkarzinoms.....	13
6.3 Postoperative Komplikationen: Clavien-Dindo Klassifikation und CCI®.....	16
6.4 Faktoren, die zu Komplikationen führen: Stand der Forschung.....	17
6.5 Mortalität nach Debulking-Operation aufgrund eines Ovarialkarzinoms.....	18
6.5.1 Postoperative Frühmortalität.....	18
6.5.2 Lang-Zeit Effekte der Komplikationen.....	19
6.6 Fragestellung und Begründung des Vorhabens.....	20
6.7 Zielsetzung.....	20
7 Material und Methodik	21
7.1 Studiendesign und Rahmen.....	21
7.2 Auswahl der Patient/innen, Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
7.3 Verwendete Scores und Klassifikationen.....	23
7.3.1 Surgical complexity score.....	23
7.3.2 Disease score.....	24
7.3.3 Clavien-Dindo Klassifikation der postoperativen Komplikationen.....	24
7.3.4 Comprehensive Complication Index (CCI®).....	25
7.4 Definitionen.....	27
7.5 Gruppeneinteilung.....	28
7.6 Daten: Quellen, Erhebung, Management.....	29

7.7 Statistik, Analyse und Visualisierung der Daten	32
7.8 Propensity Score Matching	34
8 Ergebnisse	35
8.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs und der Patientengruppen...	35
8.2 Deskription des Propensity Score Matchings	36
8.3 Dokumentierte Komplikationen.....	37
8.4 Deskription: Baseline-Charakteristika, intraoperative Eigenschaften und postoperativer Outcomes.....	43
8.5 Survival-Analysen des tumorspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens	50
8.6 Das Kaplan-Meier-Verfahren.....	50
8.7 Multiple Cox-Regression	52
9 Diskussion	54
9.1 Faktoren, die zu Komplikationen führen	54
9.2 Langzeit-Effekte der Komplikationen.....	57
9.3 Stärken und Schwächen	59
10 Zusammenfassung.....	61
11 Literaturverzeichnis.....	62
12 Eidesstattliche Versicherung.....	69
13 Lebenslauf	71
14 Danksagung.....	72

1 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Scoring-System für die chirurgische Komplexität basiert auf der Komplexität und Anzahl der durchgeführten chirurgischen Maßnahmen.....	23
Tabelle 2. Clavien-Dindo Klassifikation, modifiziert von Dindo et al. im 2004.	25
Tabelle 3. Die Referenz-Gewichtswerte für eine einzelne Komplikation.....	26
Tabelle 4. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad I.....	39
Tabelle 5. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad II.	40
Tabelle 6. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad III.....	41
Tabelle 7. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad IV.....	42
Tabelle 8. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad V.....	42
Tabelle 9. Präoperative Charakteristika der Patientinnen.....	44
Tabelle 10. Tumor-Charakteristika und Chirurgische Daten.....	45
Tabelle 11. Flüssigkeits-, Transfusionstherapie und Kreislaufunterstützung.....	46
Tabelle 12. Anästhesiologische Daten.....	47
Tabelle 13. Outcome-Parameter und Komplikationen.	49
Tabelle 14. Das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom unter Berücksichtigung der Co-Faktoren, multiple Cox-Regression, Gesamtkohorte.	52

2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Einschlussbaum.....	35
Abbildung 2. Verteilung der Propensity Scores in der gesamten Kohorte vor dem Matching (A) und in der Matchkohorte (B).....	36
Abbildung 3. Aufteilung der Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.	38
Abbildungen 4-7. Das tumorspezifische Überleben und Gesamtüberleben in einer nicht adjustierten und PSM-adjustierten Analyse.....	50

3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiology
BMI	Body-mass-index
CA	Tumormarker von engl. Carbohydrate-Antigen
CCI®	Comprehensive Complication Index
CCM	Charité - Campus Mitte
CI	von engl. confidence interval, Konfidenzintervall
CPAP	von engl. continuous positive airway pressure
CPR	von engl. cardiopulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation
CVK	Charité - Campus Virchow-Klinikum
DFS	Disease-free survival bzw. das tumorspezifische Überleben
DJ	Doppel-J Harnleterschiene
DS	Disease score
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZE	Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs
EOC	Epithelial ovarian cancer
FFP	von engl. Fresh Frozen Plasma
FIGO	Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-DRG	German-Diagnosis Related Groups
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGSOC	High-grade serous ovarian cancer
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	von engl. International statistical Classification of Diseases
IDS	von engl. intervall-debulking-surgery
IE	Internationale Einheit
IMO	von engl. Intraoperative-Mapping of Ovarian-Cancer

IQR	von engl. interquartile range, Interquartilsabstand
ITN	Endotracheale Narkose
ITS	Intensivstation bzw. ICU von engl. intensive care unit
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
MOV	Multiorganversagen
NIV	nicht-invasive Beatmung
OPS	Operationen- und Prozeduren Schlüssel
OS	Overall survival bzw. das Gesamtüberleben
P	Wahrscheinlichkeit des Fehlers
PDK	Periduralkatheter
PDS	von engl. primary debulking-surgery
PONV	von engl. postoperative nausea and vomiting bzw. Übelkeit und Erbrechen
PSM	Propensity-Score Matching
SAP®	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SCS	von engl. surgical complexity score
SD	von engl. standard deviation, Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences (Software)
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TH-BSO	Totale Hysterektomie-bilaterale Salpingo-Oophorektomie
TOC	Tumor Bank Ovarian Cancer
T-T	Termino-Terminal
U/l	Unit/Liter
wC	Referenzwert, Gewichtswert einer Single-Komplikation
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

4 ABSTRAKT (DEUTSCH)

Hintergrund: Da das fortgeschrittene Ovarialkarzinom insbesondere durch die Tumorausbreitung im gesamten Abdomen vom kleinen Becken bis zum Zwerchfell charakterisiert ist, ist das Tumor-Debulking ein aggressives Operationsverfahren und mit einem sehr hohen Risiko für postoperative Komplikationen verbunden. Sowohl postoperative Komplikationen als auch Überlebensdaten sind im Rahmen der Outcome-Analyse ein sehr wichtiges Instrument zur Qualitätsverbesserung. Das primäre Ziel dieser Arbeit war es nach einer multi-viszeralen Zytoreduktion aufgrund eines Ovarialkarzinoms, zum einen Assoziationen von patienten- und tumorspezifischen Charakteristika und anästhesiologischen sowie operativen Faktoren zu postoperativen Komplikationen zu untersuchen und zum anderen den langfristigen Effekt von postoperativen Komplikationen auf Mortalität und Rezidiv des Karzinoms zu analysieren.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank von Patientinnen, bei denen zwischen 2006 und 2014 eine vollständige zytoreduktive Operation mit makroskopischer Tumorfreiheit im Resektionsrand aufgrund eines primären Ovarialkarzinoms durchgeführt wurde. Eine postoperative Komplikation wurde als „jede Abweichung vom normalen beziehungsweise idealen postoperativen Verlauf“ nach der Clavien-Dindo-Klassifikation definiert. Es wurde der „Comprehensive Complication Index (CCI®)“ entsprechend der verwendeten Therapie und nach Clavien-Dindo-Klassifikation berechnet. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Niedrig- und Hoch-Index-Gruppe. Die Trennung entsprach dem CCI®-Wert von 42,4 beziehungsweise den Wert einer Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation. Patienten- und tumorspezifische Charakteristika und anästhesiologische sowie operative Faktoren wurden in Bezug auf postoperative Komplikationen untersucht. Die Konsequenzen von postoperativen Komplikationen auf den stationären postoperativen Verlauf und die Bedeutung für die Mortalität und

Rezidive des Karzinoms wurden in der Gesamtpopulation und adjustiert durch Propensity-Score Matching (PSM) auf der Basis von patienten- und tumorspezifischen Risikofaktoren analysiert. Ergänzend wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2114 postoperative Komplikationen in der Zeit ab dem Operationsende am Operationstag bis zur Krankenhausentlassung bei den analysierten 551 Patientinnen registriert. 9 von 10 Frauen haben während ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens ein Ereignis, abweichend von idealem postoperativem Verlauf entwickelt, schwere Komplikationen (Clavien-Dindo Grad >IIIa) traten in 35,6% auf. Trotz des PSM hatten die Komplikationen einen signifikanten Einfluss ($P = 0,042$) auf tumorspezifisches Langzeit-Überleben nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom. Anästhesiologische Faktoren waren mit postoperativen Komplikationen in der direkten postoperativen Phase nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom nicht assoziiert ($P > 0,05$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass anästhesieassoziierte Faktoren keinen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen hatten und dass ein Hoch-Index- oder vergleichbare Komplikationen für das Langzeit-Überleben nach einer Tumor-Debulking Operation bei Ovarialkarzinom relevant war. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Komplikationsvorbeugung.

5 ABSTRACT (ENGLISCH)

Background: Since advanced ovarian cancer in particular is characterized by tumor spread throughout the entire abdomen from pelvis to diaphragm, tumor debulking is an aggressive surgical procedure and is associated with a very high risk for postoperative complications. Postoperative complications as well as survival data within an outcome analysis are a very important tool for quality improvement. The primary aim of this work was to analyze the association of patient- and cancer-related characteristics and anesthesia- and surgical factors to the development of postoperative complications and to examine the long-term effect of postoperative complications following multi-visceral abdominal cytoreduction due to ovarian cancer on mortality and cancer recurrence.

Methods: This study is a retrospective analysis of a prospective database of patients who underwent complete cytoreductive surgery due to primary ovarian cancer with macroscopical tumor clearance in the resection area between 2006 and 2014. A postoperative complication was defined as "any deviation from normal or ideal postoperative course". The Comprehensive Complication Index (CCI[®]) was calculated according to the therapy used and the Clavien-Dindo classification. All patients were divided into two groups: lower- and higher-CCI groups. The split corresponds to the CCI[®] value of 42.4 respectively or the value of a complication grade IVA of the Clavien-Dindo classification. Correlations of patient- and tumor-specific characteristics and anesthesiological as well as surgical factors with postoperative complications were investigated. The impact of postoperative complications on the postoperative course in hospital and the relevance for mortality and cancer recurrence were analyzed in the total population and adjusted by means of Propensity Score Matching (PSM) for patient- and tumor-specific risk factors. Additionally, multivariate Cox regression was performed.

Results: A total of 2114 postoperative complications were registered from the end of surgery up to hospital discharge in the analyzed 551 patients. 9 out of 10 women

developed at least one event during their hospital stay deviating from ideal postoperative course. Major complications (Clavien-Dindo grade >IIIa) occurred in 35.6%. Despite PSM the complications had a significant impact ($P = 0.042$) on tumor-specific long-term survival after debulking surgery for ovarian cancer. Anesthesiologic factors were not associated with postoperative complications in the immediate postoperative phase after debulking surgery for ovarian cancer ($P > 0.05$).

Conclusion: The results of this study show no influence of anesthesia-associated factors on postoperative complications and that a high CCI[®] or comparable complications are relevant for long-term survival after tumor debulking surgery for ovarian cancer. These results illustrate the need for complication prevention measures.

6 EINLEITUNG

6.1 Einleitung und Hintergrund

Jährlich treten weltweit über 295.000 neue Fälle von Ovarialkarzinom und 184.799 Todesfälle auf, so dass das Ovarialkarzinom unter den gynäkologischen Tumoren der tödlichste ist (1). Das Ovarialkarzinom ist die siebthäufigste Krebsart und die achthäufigste Todesursache durch Krebs bei Frauen weltweit entsprechend dem „World Cancer Report 2014“ (2). In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 7000 Frauen an einem Ovarialkarzinom und 5400 sterben daran. Jede 71. Frau leidet im Laufe des Lebens an Eierstockkrebs. Die relative Fünfjahres-Überlebensrate beträgt derzeit 41% (3).

Da besonders das fortgeschrittene Ovarialkarzinom durch die Tumorausbreitung im gesamten Abdomen vom kleinen Becken bis zum Zwerchfell charakterisiert ist, ist eine Längsschnittlaparotomie mit der multi-viszeralen Resektion und mit dem Ziel, eine Komplettresektion (makroskopische Tumorfreiheit) zu erreichen, der Standard der Behandlung (4).

Diese ausgedehnte und komplexe zytoreduktive Operation ist ein aggressives Operationsverfahren und ist mit einem sehr hohen Risiko für postoperative Komplikationen verbunden. Die postoperative Komplikationen betreffen sowohl die Morbidität als auch die Mortalität (5-7).

Sowohl postoperative Komplikationen als auch Überlebensdaten sind im Rahmen der Outcome-Analyse ein sehr wichtiges Instrument zur Qualitätsverbesserung. Für eine kontinuierliche Verbesserung der Versorgung dieser Patientinnen ist es essentiell, dass interdisziplinär alle möglichen Einflussfaktoren im gesamten perioperativen Verlauf analysiert werden. Speziell zur Bedeutung anästhesiologischer Faktoren in diesem Kontext gibt es bisher nur kaum Daten.

6.2 Operative Therapie des Ovarialkarzinoms

Die aktuelle operative Standardbehandlung für das Ovarialkarzinom besteht entweder aus einer primären Debulking-Operation (PDS) oder aus einer Intervall-Debulking-Operation. Unter Debulking versteht man die Reduzierung eines möglichst großen Teils der Masse (des Volumens) eines Tumors. Das wird in der Regel durch eine chirurgische Operation erreicht.

Primäre Debulking-Chirurgie (PDS) ist definiert als eine primäre Operation, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie.

Intervall-Debulking-Chirurgie (IDS) ist definiert als sekundäre Operation, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Induktionschemotherapie durchgeführt wird, um den Großteil des Tumors zu entfernen, gegebenenfalls auch gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie.

Bezüglich der operativen Therapie ist evidenzbasiert und laut dem Expertenkonsens in der S3-Leitlinie Ovarialkarzinom vom März 2020 (4) folgendes festgelegt:

I. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

1. Ein optimales Staging als Standard des operativen Vorgehens im frühen Stadium soll folgende Operationsschritte umfassen:
 - Längsschnittlaparotomie,
 - Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,
 - Peritonealzytologie,
 - Biopsien aus allen auffälligen Stellen,
 - Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,
 - Adnexexstirpation beidseits,
 - Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,
 - Omentektomie mindestens Infrakolisch,

- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),
 - bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.
2. Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen erfolgen.
 3. Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.
 4. Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.
 5. Außerhalb von Studien soll ein laparoskopisches Staging nicht durchgeführt werden.

II. Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

1. Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.
2. Bei makroskopischer Tumorfreiheit und klinisch unauffälligen Lymphknoten soll beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden.
3. Multiviszerale Resektionen sollen dann zum Einsatz kommen, wenn dadurch eine Komplettresektion (makroskopisch tumorfrei) erreicht werden kann oder eine Obstruktion damit beseitigt werden kann und seitens der Patientin keine Kontraindikationen bestehen.
4. Im Falle einer unerwarteten Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms soll eine histologische Sicherung und Beschreibung der Ausbreitung erfolgen. Die definitive Behandlung soll dann durch einen Gynäkoonkologen in einer geeigneten Einrichtung erfolgen.

5. Es gibt keinen Vorteil für eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation.
6. Als Therapiefolge soll die Primäroperation gefolgt von einer Chemotherapie durchgeführt werden.
7. Eine Second-Look-Operation soll nicht durchgeführt werden.

6.3 Postoperative Komplikationen: Clavien-Dindo Klassifikation und CCI®

Postoperative Komplikationen spielen eine zentrale Rolle in der perioperativen Medizin und haben dramatische Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität und Krankenhauskosten (5-7). Außerdem haben postoperative Komplikationen einen bewiesenen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Aber durch verbesserte Qualitätsmaßnahmen wird das klinische Outcome, sowie die Komplikationsraten, nach großen abdominellen Operationen signifikant und positiv beeinflusst. Die Studien zeigten, dass die perioperative Qualitäts- und Prozessverbesserung auf die Prävention postoperativer Komplikationen hin orientiert sein soll (8, 9).

Mehr als 70% der Patientinnen nach Debulking-Operation bei Ovarialkarzinom leiden unter kleineren Komplikationen. Die großen Komplikationen (Clavien-Dindo Grad >IIIa) liegen zwischen 7,1 und 30% (10-15).

Im Vergleich zur Einteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation, gibt der Comprehensive Complication Index (CCI®) einen Überblick über die gesamte postoperative Zeit eines Patienten in Hinblick auf alle postoperativen Ereignisse. Der Comprehensive Complication Index (CCI®) ist eine Zusammenfassung aller postoperativen Komplikationen in einer kontinuierlichen Zahl. Der Index wurde im 2013 veröffentlicht und später im 2014 in einer weiteren Publikation validiert (16, 17). Clavien et al. stellten die Wichtigkeit dar, beide Methoden zumindest nach einer größeren Operation zu erfassen (18).

6.4 Faktoren, die zu Komplikationen führen: Stand der Forschung

Es kann davon ausgegangen werden, dass anästhesiologische Faktoren zu postoperativen Komplikationen nach großen abdominalen Eingriffen und insbesondere bei Tumor-Debulking-Operationen aufgrund von Ovarialkarzinom führen. Allerdings gibt es bisher nur sehr wenige Daten über die Bedeutung der anästhesiologischen Faktoren gerade bei dieser Patientenpopulation. In Bezug auf allgemeine Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach einer Debulking-Operation wegen eines Ovarialkarzinoms berichten verschiedene Autoren heterogene Ergebnisse.

Entsprechend den Ergebnissen der Studiengruppe vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York war bei Patientinnen, die sich eine primäre Debulking-Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unterzogen, die perioperative peridurale Anästhesie, nach Überprüfung auf Störfaktoren einschließlich der Resterkrankung, mit einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens assoziiert (19).

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass Alter, Body-Mass-Index (BMI), Stadium der Klassifikation nach der American Society of Anaesthesiology (ASA), Aszites und das chirurgische Komplexität (SCS) mit der postoperativen Morbidität und Mortalität assoziiert waren (12, 14, 15, 20-23). Ferner wurde gezeigt, dass Hypoalbuminämie ein Risikofaktor für schwere postoperative Komplikationen war (12, 14, 21, 24).

Außerdem berichteten Cham et al., dass eine Notoperation, Blutungsstörungen mit einer schwerwiegenden perioperativen Morbidität oder Mortalität assoziiert waren (12). Ferner verfassten Barber et al., dass Komplikationen direkt mit präoperativen Laborwerten (Serumkreatinin, Thrombozyten, Anzahl der Leukozyten, Hämatokrit), weißer Rasse und Rauchstatus verbunden waren (21).

6.5 Mortalität nach Debulking-Operation aufgrund eines Ovarialkarzinoms

6.5.1 Postoperative Frühmortalität

Todesfälle gehören zu den wichtigsten und gravierendsten postoperativen Komplikationen im Krankenhaus. Die Studien zeigen, dass das Auftreten von Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach der Operation für die Überlebenschancen relevanter als präoperative Patientencharakteristika und intraoperative Risikofaktoren ist (9).

Einige umfangreiche Studien zur postoperativen Mortalität nach chirurgischen Eingriffen zeigten Ergebnisse des breiten Spektrums der Mortalitätsraten. So hatten die Studien von Ghafari et al. mit mehr als 84.730 Patienten nach nicht-kardiochirurgischen Operationen auf der Grundlage von Daten aus dem nationalen Programm zur Verbesserung der chirurgischen Qualität des American College of Surgeons eine stationäre Sterblichkeitsrate von 3,5% bis mehr als 20% (25, 26). Pearse et al. publizierten in Europa vergleichbare Ergebnisse und zeigten in der Studie mit dem primären Endpunkt der Krankenhaussterblichkeit bei etwa 46.539 Patienten, dass die Mortalität im Krankenhaus in Europa sehr variabel und stark länder-abhängig mit bis zu 20% war (6).

Hinsichtlich der Frühmortalität beim Ovarialkarzinom besteht die Mehrheit der veröffentlichten Daten aus 30-Tage-Mortalitätsraten, die ebenfalls mit bis zu 20% angegeben wurden. Populationsbezogene Studien aus Dänemark und den Niederlanden berichten von einer 30-Tage-Sterblichkeit zwischen 2,5 und 4,4% (27, 28). Eine andere Studie zeigte, dass die 30-Tage-Sterblichkeit insgesamt bei 8,2% lag. Frauen, die elektiv operiert wurden, hatten eine 30-Tage-Sterblichkeit von 5,6 % und diejenigen, die notfallmäßig operiert wurden, eine 30-Tage-Sterblichkeit von 20,1 % (29). Weitere Studien geben eine perioperative Mortalitätsrate nach Debulking-Operation aufgrund eines Ovarialkarzinoms zwischen 0 und 3,2% an (12-15).

6.5.2 Lang-Zeit Effekte der Komplikationen

Es gibt einige Studien, die bereits die wichtige prognostische Rolle von Komplikationen für das Kurz- und Langzeitüberleben nach größeren abdominellen Operationen ermittelten. Die Studie von Khuri et al. mit über 100.000 Patienten, bei denen eine große abdominelle Operation durchgeführt wurde, belegt auch einen Einfluss von postoperativen Komplikationen auf das Langzeitüberleben nach einer nicht-kardiochirurgischen Operation (9).

Es gibt nur sehr wenige Daten über die direkte Interaktion von Komplikationen mit dem tumorspezifischen Langzeit-Überleben nach der zytoreduktiven multi-viszeralen Operation für das Ovarialkarzinom. Xu et al. zeigten, dass die postoperativen Komplikationen mit einer erhöhten Odds-Ratio des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens ein Jahr nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom assoziiert waren (30).

Slankamenac in der Gemeinschaftsarbeit mit Clavien berichteten, dass die zusammengefasste Morbidität anhand des CCI®-Indexes mit einer schlechteren Langzeitüberlebensrate nach einer Operation bei Darmkrebs verbunden war (31).

Keine Studie hat bisher den Einfluss der gewichteten Gesamtzahl der postoperativen Komplikationen (CCI®) auf das tumorspezifische Langzeit-Überleben einschließlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen untersucht, die sich einer Tumor-Debulking Operation bei Ovarialkarzinom unterziehen.

6.6 Fragestellung und Begründung des Vorhabens

Bei Patienten mit postoperativen Komplikationen tritt eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, und somit eine Verzögerung bei der Einleitung der Chemotherapie auf, und es kommt zu einer Beeinträchtigung des Überlebens (32, 33). Sowohl postoperative Komplikationen als auch Überlebensdaten sind im Rahmen der Outcome-Analyse ein sehr wichtiges Instrument zur Qualitätsverbesserung. Es gibt einen Mangel an Publikationen, die über anästhesieassoziierte Risikofaktoren für postoperative Komplikationen in einer großen Kohorte von Patienten berichten, die sich einer multi-viszeralen Operation (vollständige Zytoreduktion) wegen eines Ovarialkarzinoms unterziehen. Außerdem gibt es nur sehr wenige Daten über die Interaktion von Komplikationen mit dem tumor-spezifischen Langzeitüberleben. Und es gibt gar keine Publikationen, die über den Comprehensive Complication Index und seine Prädiktoren bei Zytoreduktionsoperationen berichten. Alle diese Aspekte zeigen die Aktualität und Relevanz von Forschungen in diesem Wissenschaftsgebiet. Aus diesen Gründen ist diese Doktorarbeit mit der folgenden Zielsetzung entstanden.

6.7 Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, den langfristigen Effekt von postoperativen Komplikationen nach einer multi-viszeralen abdominalen Zytoreduktion aufgrund eines Ovarialkarzinoms auf Mortalität und Rezidiv des Karzinoms zu untersuchen. Es sollen zudem Assoziationen von patienten- und tumorspezifischen Charakteristika und anästhesiologischen sowie operativen Faktoren zu postoperativen Komplikationen untersucht werden. Die Konsequenzen von postoperativen Komplikationen auf den stationären postoperativen Verlauf sollen zum einen in der Gesamtpopulation und zum anderen adjustiert durch Propensity-Score Matching für patienten- und tumorspezifische Risikofaktoren analysiert werden.

7 MATERIAL UND METHODIK

7.1 Studiendesign und Rahmen

Grundlage dieser Studie sind Patientinnen, die anhand einer prospektiv erfassten Tumor Bank Ovarian Cancer Network-Datenbank (TOC-Datenbank) für die obengenannte Studie identifiziert wurden. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die vom Januar 2006 bis Februar 2014 mit der Hauptdiagnose „Ovarialkarzinom“ in der Klinik für Gynäkologie mit dem Zentrum für onkologische Chirurgie, gynäkologischem Tumorzentrum und Europäischem Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE), Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin operiert wurden.

Die Bestimmungen der Charité zur Sicherung der Guten Wissenschaftlichen Praxis, sowie gesetzliche Richtlinien und Bestimmungen (Datenschutz) wurden beachtet. Ein positiver Prüfbescheid des Datenschutzes vom 02.08.2017 und positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin für diese hier vorliegende Untersuchung lag vor (EK-Nr. EA2/116/17 vom 15.08.2017, Studienleiter: PD Dr. med. Aarne Feldheiser). Die schriftliche Einwilligung der Patient/innen zur Datenerfassung war nicht erforderlich.

7.2 Auswahl der Patient/innen, Ein- und Ausschlusskriterien

Patienteneinschlusskriterien für diese Analyse waren wie folgt:

1. elektive, offene Operation eines malignen Tumors des Ovars (einschließlich Tumoren der Tube und des peritonealen Karzinoms in der Primär-Situation) zwischen Januar 2006 und Februar 2014 in der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, gynäkologischem Tumorzentrum und Europäischem Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin;

2. das Ziel einer vollständigen Zytoreduktion im Sinne „kein makroskopische Tumor-Residuen vorhanden“ ist am Ende der Operation erlangt worden;
3. übereinstimmende Datensätze aus der TOC-Datenbank der Klinik für Gynäkologie, aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin sowie aus dem Krankenhausdatenmanagementsystem (Software SAP®) der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum lagen vor.

Alle anderen Patientinnen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden aus der finalen Analyse ausgeschlossen (nicht vollständige Zytoreduktion (n=11), keine Debulking-Operation durchgeführt (n=7), abweichende histologische Diagnose (n=1). Ausgeschlossen wurden auch die Patientinnen, wenn sie fehlende Daten in den wichtigsten prognostischen Determinanten des Ovarialkarzinoms hatten (fehlende Datensätze im Archiv oder im Krankenhausdatenmanagementsystem (n=3).

7.3 Verwendete Scores und Klassifikationen

7.3.1 Surgical complexity score

Der Surgical complexity score (SCS) für die primäre Operation wurde anhand der publizierten Punkteskala aus der Anzahl und dem relativen Schwierigkeitsgrad der durchgeführten operativen Prozeduren berechnet (20).

Tabelle 1. Scoring-System für die chirurgische Komplexität basiert auf der Komplexität und Anzahl der durchgeführten chirurgischen Maßnahmen.

Procedere	Punkte
TH-BSO	1
Omentektomie	1
Pelvine Lymphadenektomie	1
Paraaortenlymphadenektomie	1
Pelvine Peritoneum Stripping	1
Abdominales Peritoneum Stripping	1
Rektosigmoidektomie_T-T Anastomose	3
Dickdarmresektion	2
Splenektomie	2
Leberresektion(en)	2
Dünndarmresektion/en	1

Complexity Score Gruppen	Punkte
1 (niedrig)	≤ 3
2 (mittel)	4-7
3 (hoch)	≥ 8

TH-BSO –Totale Hysterektomie-bilaterale Salpingo-Oophorektomie. T-T Anastomose – End-zu-End-Anastomose, von engl. Termino-Terminal anastomosis. nach Aletti et al. Relationship among surgical complexity, shortterm morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. (20).

7.3.2 Disease score

Für die Ermittlung des Disease-Scores (DS) wurde die präoperative Krankheitslast verwendet. Die DS-Kategorien wurden wie folgt definiert (34, 35):

- DS niedrig: Becken- und Retroperitonealausbreitung;
- DS mittel: mit zusätzlicher Ausbreitung in den Unterbauch und das Omentum;
- DS hoch: mit Befall von Oberbauch, Diaphragma, Milz, Leber oder Pankreas.

7.3.3 Clavien-Dindo Klassifikation der postoperativen Komplikationen

Die Clavien-Dindo Klassifizierung wurde initial im Jahr 1992 publiziert und später im 2014 aktualisiert. In der Klassifikation sind die Komplikationen entsprechend der verwendeten Therapie eingestuft: Grad I bis Grad V (5, 36). Dieses Verfahren wird aktuell als Standard zur Analyse der postoperativen Komplikationen angewendet (6, 7, 37).

Tabelle 2. Clavien-Dindo Klassifikation, modifiziert von Dindo et al. im 2004.

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder chirurgische, endoskopische und radiologische Interventionen. Zugelassen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Diese Klasse umfasst auch Wundinfektionen, die am Krankenbett eröffnet wurden.
Grad II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten. Bluttransfusionen und die totale parenterale Ernährung sind auch eingeschlossen.
Grad III	Komplikationen, die einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Einsatz erfordern.
Grad IIIa	Intervention nicht in Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Intervention in Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen) *, die ein ITS-Management erfordern.
Grad IVa	Einzelorgan-Dysfunktion (einschließlich Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

*Hirnblutungen, ischämischer Schlaganfall, subarachnoidale Blutungen, aber mit Ausnahme von vorübergehenden ischämischen Anfällen. ZNS, zentrales Nervensystem; ITS, Intensivstation.

7.3.4 Comprehensive Complication Index (CCI®)

Der Comprehensive Complication Index (CCI®) basiert auf dem weit verbreiteten Standard der Clavien-Dindo-Klassifikation und wird auf dieser Grundlage berechnet. Der Index fasst alle postoperativen Komplikationen in einer kontinuierlichen Zahl zusammen. Die Scoreverteilung hat die untere Grenze bei "0" (keine Komplikation) und die obere bei "100" (Tod). Der CCI® für diese Arbeit wurde nach der vorliegenden Formel kalkuliert (16, 17).

Die fertige Formel für die Berechnung des CCI® lautet:

$$\text{CCI}^{\text{®}} = \frac{\sqrt{(\text{wC}_1 + \text{wC}_2 \dots + \text{wC}_x)}}{2}$$

wC = Gewichtswert einer einzelnen Komplikation.

Die Referenzwerte (wC) mit den Gewichten für jede einzelne Komplikation sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Die Referenz-Gewichtswerte für eine einzelne Komplikation.

Grad der Clavien-Dindo Klassifikation	wC	CCI®
Grad I	300	8.7
Grad II	1750	20.9
Grad IIIa	2750	26.2
Grad IIIb	4550	33.7
Grad IVa	7200	42.4
Grad IVb	8550	46.2

Clavien-Dindo Grad V ergibt immer CCI® von 100 Punkten (16, 17).

7.4 Definitionen

In dieser Arbeit sind folgende Definitionen angewendet worden:

Postoperative Komplikation - jede Abweichung vom normalen beziehungsweise idealen postoperativen Verlauf. Die Daten über Komplikationen wurden ab dem Tag der Operation beziehungsweise Ende der Operation bis zur Patientenentlassung aus dem Krankenhaus beziehungsweise bis zum Tod im Krankenhaus erfasst.

Das tumorspezifische Überleben (Progression-free survival, Disease-free survival, DFS) – ein Zeitraum in Monaten ab dem Datum der Operation bis zum Datum des bestätigten und dokumentierten Tumorrezidivs oder bis zu tumorbedingtem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Patientinnen, die nicht aufgrund des Tumors starben, wurden zensiert. Datenerfassung erfolgte bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbefragung, des letzten Kontakts bzw. der letzten vorhandelnden Daten in der Datenbank.

Das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) – ein Zeitraum in Monaten ab dem Datum der Operation bis zum Eintritt des Todes, der auf Grund jeglicher Ursache eintrat. Patientinnen, die immer noch leben oder haben kein Krebsrezidiv nachgewiesen bekommen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, des letzten Kontakts bzw. der letzten vorhandelnden Daten in der Datenbank zensiert.

7.5 Gruppeneinteilung

Der CCI[®] von 42,4 entspricht einer postoperativen Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation. Ab diesem Wert sind die Komplikationen als „Lebensbedrohliche Komplikationen, die ein ITS-Management erfordern“ bewertet. Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung und den langfristigen Effekt der postoperativen Morbidität und der postoperativen Komplikationen auf der Intensivstation zu analysieren. Entsprechend, ist in dieser Studie ein schweres bzw. höher-gradiges Ereignis als Ereignis mit dem CCI[®]-Wert von $\geq 42,4$ definiert. Somit erfolgte die Einteilung in die Gruppen, kleiner oder größer-gleich diesem Wert.

I. Niedrig-Index-Gruppe – enthält Komplikationen mit dem CCI[®] $< 42,4$, beziehungsweise mit dem CCI[®] kleiner als der Wert einer Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation.

II. Hoch-Index-Gruppe – enthält Komplikationen mit dem CCI[®] $\geq 42,4$, beziehungsweise mit dem CCI[®] größer oder gleich als der Wert einer Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation.

7.6 Daten: Quellen, Erhebung, Management

Die verwendete Datenbank für diese Arbeit besteht aus präoperativen Patientencharakteristika, intraoperativen Daten, postoperativen Komplikationen, Outcome- und Langzeit-Follow-Up Daten. Die Patienten für diese retrospektiven Kohortenstudie wurden aus der prospektiven Tumor Bank Ovarian Cancer Datenbank (www.toc-network.de) identifiziert. Zur Datenerhebung wurden einerseits die elektronische Patientenakte sowie archivierte Papierakte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM, CVK) und der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie die TOC-Datenbank, verwendet. Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte in dem Charité Campus Virchow Klinikum.

Die Datensätze:

- Präoperative Information: Baseline-Charakteristika zur Beschreibung von Patienten, Komorbiditäten, onkologischen Eigenschaften.
- Intraoperative Daten: anästhesiologisches Management und Techniken, die perioperativen Parametern, Medikamente, Flüssigkeits- und Transfusionstherapie, chirurgische Daten.
- Postoperative Komplikationen beziehungsweise jede dokumentierte Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf.
- Outcome, Tumorrezidiv- und Überlebensdaten.

Präoperative und perioperative anästhesiologischen Daten wurden aus der anästhesiologischen Datenbank (Medlinq-Easy-Run-time, Medlinq Softwaresysteme GmbH), der von der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin verwaltet ist, sowie aus dem Krankenhausdatenmanagementsystem (Software SAP®) der Charité - Universitätsmedizin Berlin gesammelt. Die Narkoseeinleitung,

Narkoseaufrechterhaltung und perioperative Überwachung erfolgte nach den Standards der Operationsverfahren (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin (CVK, CCM) der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Alle Operationen wurden von gynäkologisch-onkologischen Chirurgen nach Klinikstandards durchgeführt, um eine vollständige Zytoreduktion ohne sichtbare makroskopische Residuen zu erreichen. Die onkologischen Eigenschaften und chirurgische Daten wurden aus der TOC-Datenbank erhalten.

Die verwendeten Daten an postoperative Komplikationen wurden aus der G-DRG-System (German-Diagnosis Related Groups-System) nach §21 KHEntgG anhand den ICD-10 Zahlen-Coden (Diagnoseangaben) und den Operationen- und Prozeduren-Schlüsseln beziehungsweise OPS-Coden (Prozedurangaben) erfasst. Außerdem, es wurden jegliche Abweichungen vom idealen postoperativen Verlauf ab dem Tag der Operation, auf der Intensivstation und bis zur Krankenhausentlassung der Patientinnen aus den folgenden Datenquellen gesammelt:

- aus dem Krankenhausdatenmanagementsystem (Software SAP®),
- aus dem Labor,
- aus den Überwachungs-, Verlaufs- und Behandlungskurven der Intensivstationen,
- sowohl aus den Arztbriefen der Intensivstationen als auch aus den Krankenhausentlassungsbriefen.

Jeder Fall, jede einzelne Komplikation und jedes operative Verfahren wurden unabhängig voneinander, systematisch und kritisch bewertet. Die Daten wurden verblindet, plausibilisiert, gruppiert und gradet anhand der durchgeführten Therapie. Es wurde die im Jahr 2004 aktualisierte Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet, und die Komplikationen wurden entsprechend der verwendeten Therapie eingestuft (36).

Um mit den komplexen Fällen und Komplikationen umzugehen, wurde die von Clavien et. al. „Konsens über die Bewertung komplexer Komplikationsszenarien“ verwendet (18). Ergänzend wurde der umfassende „Comprehensive Complication Index (CCI®)“ berechnet, der alle postoperativen Komplikationen in einer einzigen kontinuierlichen Zahl von 0 (keine Komplikationen) bis 100 (Tod) zusammenfasst und alle Komplikationen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus enthält (16, 17). Um die Hauptendpunkte dieser Studie zu erfassen, wurden alle Komplikationen in zwei Gruppen eingeteilt: niedrig- und hoch-Index-Gruppe. Die Trennung entsprach den CCI® Wert von 42,4 beziehungsweise den Wert einer Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation.

Die relevanten Outcome- und Überlebensdaten wurden aus dem Krankenhausdatenmanagementsystem und der TOC-Datenbank erhalten und mit aktiven Follow-up-Informationen ergänzt und aktualisiert. Die Nachbefragung der Patienten dauerte entweder bis zum Todesdatum oder bis zum Datum des letzten Kontakts, jedoch spätestens bis zum Abschluss der Follow-up-Datenbank im Juni 2017.

Diese Arbeit ist in das Projekt „Anästhesiologische Outcome-Forschung bei Ovarialkarzinom“ unter PD Dr. med. Aarne Feldheiser eingebunden worden. Die gynäko-onkologischen Daten wurden von den Kollegen der Tumor Bank Ovarian Cancer Datenbank erhoben und durch Fr. Anna Shadenok vollständig anhand der Aktenlage überprüft. Die präoperativen und intraoperativen Daten sowie die Follow-Up-Daten wurden im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes durch vorhergehende Doktoranden erhoben. Die postoperativen Daten sowie sämtliche Komplikationsdaten sind vollständig durch Fr. Anna Shadenok erhoben und validiert worden. Das Daten-Management, sowie die statistischen Analysen und Interpretationen sind durch Fr. Anna Shadenok unter Supervision von PD Dr. med. Aarne Feldheiser erfolgt.

7.7 Statistik, Analyse und Visualisierung der Daten

Die Datensätze wurden in SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24.0, Copyright 1989, 2016 SPSS, Inc.) erfasst. Alle statistischen Berechnungen und Analysen wurden mittels R-Projekt für Statistical Computing (The R Foundation for Statistical Computing, Version 3.6.0) durchgeführt. Folgende Pakete wurden verwendet: u.a. tibble, tidyverse, tidyr, knitr, Gmisc, Hmisc, dplyr, e1071, caret, foreign, MatchIt, powerSurvEpi, survival, survminer, nparLD, gplots, lubridate, plyr.

Die Daten wurden nach der Überprüfung der Verteilung auf Normalität und gemäß ihrer Skalierung als Mittelwert [\pm SD], Median [25%, 75% Perzentile] oder Häufigkeit [%] angegeben. Zum Vergleich der Gruppen für Baseline-Charakteristika wurden der exakte Fisher-Test für nominalskalierte Daten, der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test – für ordinalskalierte Variablen und der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Test) für die Daten, die auf der Intervallskala gemessen wurden, verwendet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit und ohne High-Index-Komplikationen wurde für jede Überlebensart (OS, DFS) berechnet und zur Schätzung und zum Vergleich mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven separat dargestellt. Zum Vergleich und zur Beurteilung der Korrelation von hochgradigen postoperativen Komplikationen mit dem primären Endpunkt (tumorspezifisches Überleben), wurde multivariable Cox-Regression durchgeführt. Die multivariable Cox-Regression enthielt die neun prognostischen Determinanten, die auch für das PSM verwendet wurden. Die Ergebnisse der multiplen Cox-Regression wurden zusammengefasst und mittels Hazard Ratio und Konfidenzintervallen (CI 5,0% und 95,0%), sowie mittels P-Werten dargestellt.

Es wurde angenommen, dass in der Studie die fehlende Werte zufälliger Natur sind, beziehungsweise, dass die fehlende Werte „Missing completely at random“ sind. Es

wurden keine Imputationsmethoden für den Umgang mit den fehlenden Werten implementiert, und solche Fälle wurden aus den jeweiligen Analysen ausgeschlossen.

Ein P-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. Für die multiplen p-Werten bei multiplen Testen wurde in dieser Arbeit nicht adjustiert.

7.8 Propensity Score Matching

Um die störenden Auswirkungen von Bias und Co-Faktoren der Baseline, und der klinischen und chirurgischen Eigenschaften auf die Endpunkte zu minimieren, sowie um die Randomisierung durch optimal ausgewogene Störfaktoren nachzustellen, wurde das Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Das Propensity Score Matching (PSM) hat die Analyse einer nicht-randomisierten Beobachtungsstudie in einer Form ermöglicht, dass sie die stichprobenartige Darstellung einer randomisierten kontrollierten Studie imitiert. Durch den Einsatz des PS wurde die Verteilung der Störvariablen zwischen Patienten mit und ohne hohen CCI[®]-Wert ähnlich gestellt.

Bei der Durchführung des Propensity Score Matching (PSM) wurden im Hinblick auf die aktuellen Daten bezüglich der prognostischen Determinanten des Outcomes und des Überlebens bei Ovarialkarzinom die folgenden Variablen berücksichtigt: Alter, FIGO-Stadium, Art der Operation, Krankheitsbefall gemäß disease score, maligner Aszites, hochgradig seröses Ovarialkarzinom (HGSOC), chirurgischer Komplexitätsscore, neoadjuvante Chemotherapie und präoperatives Hämoglobin (20, 34, 35, 38).

In diesem Matching-Verfahren wurde PS durch die Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den 9 prognostischen Determinanten berechnet. Es wurde das Nearest Neighbor Matchingverfahren eingesetzt. In diesem Auswahlprozess wurde ein 1:1-Matching zwischen Patienten, die High-Index-Komplikationen entwickelt und nicht entwickelt haben, durchgeführt, so dass es sich die Homogenität zwischen den Merkmalen in beiden Gruppen ergibt. Die Verteilung von PS vor und nach dem Matching wurde mittels Histogramme überprüft.

8 ERGEBNISSE

8.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs und der Patientengruppen

573 Fälle wurden für die Auswertung identifiziert. Die 551 Frauen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden für die finale Analyse ausgewählt. Während des Matching-Verfahrens wurden die Patientinnen, wenn sie fehlende Daten in den wichtigsten prognostischen Determinanten von Ovarialkrebs hatten, auch ausgeschlossen. Das Flussdiagramm ist in der Abbildung 1 verdeutlicht.

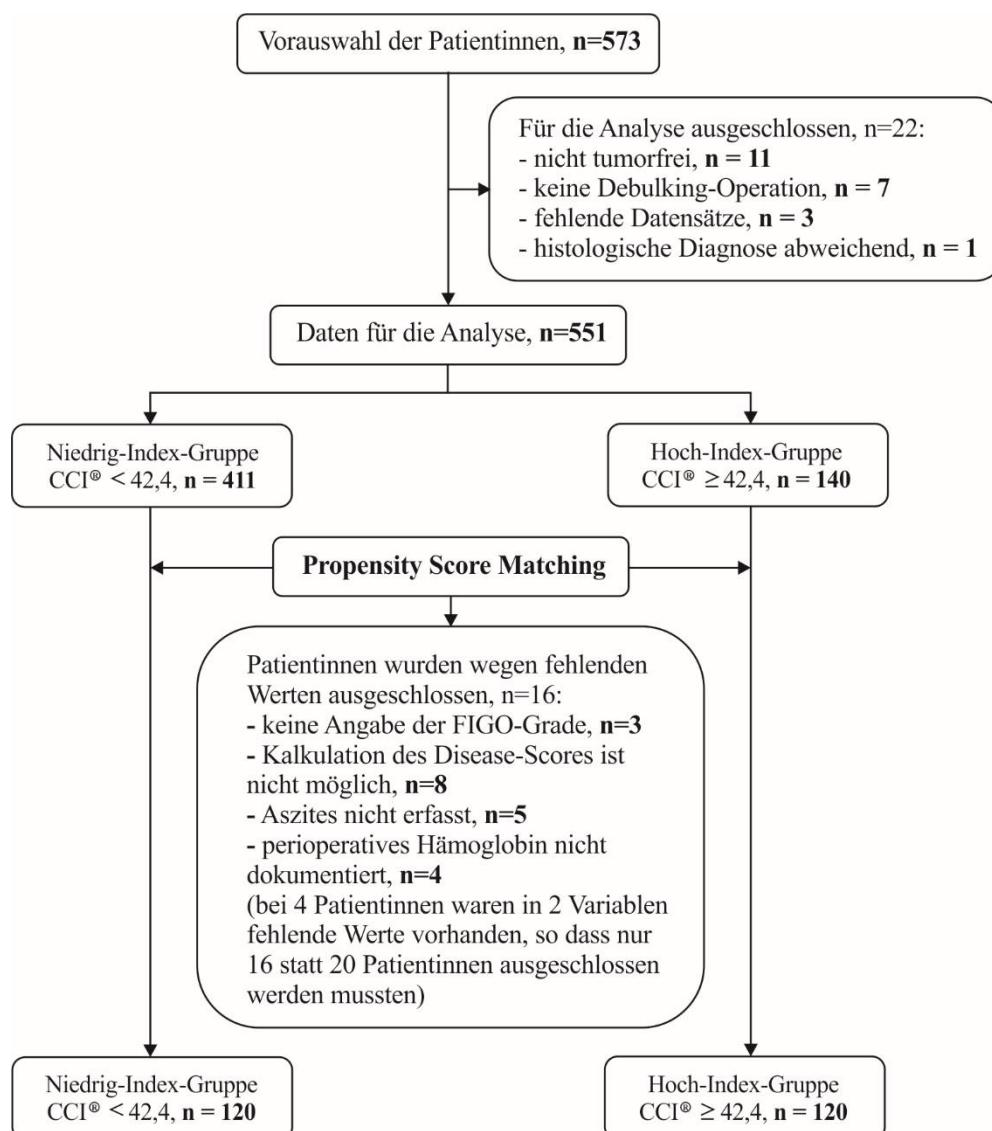


Abbildung 1. Einschlussbaum.

8.2 Deskription des Propensity Score Matchings

Bei Anwendung des 1:1 Matching-Verfahrens wurden 120 Paare identifiziert, was insgesamt 240 Patienten in der gematchten Kohorte entsprach. Die Abbildung 2 visualisiert die Verteilung des PS vor und nach dem Matching mittels Histogramme.

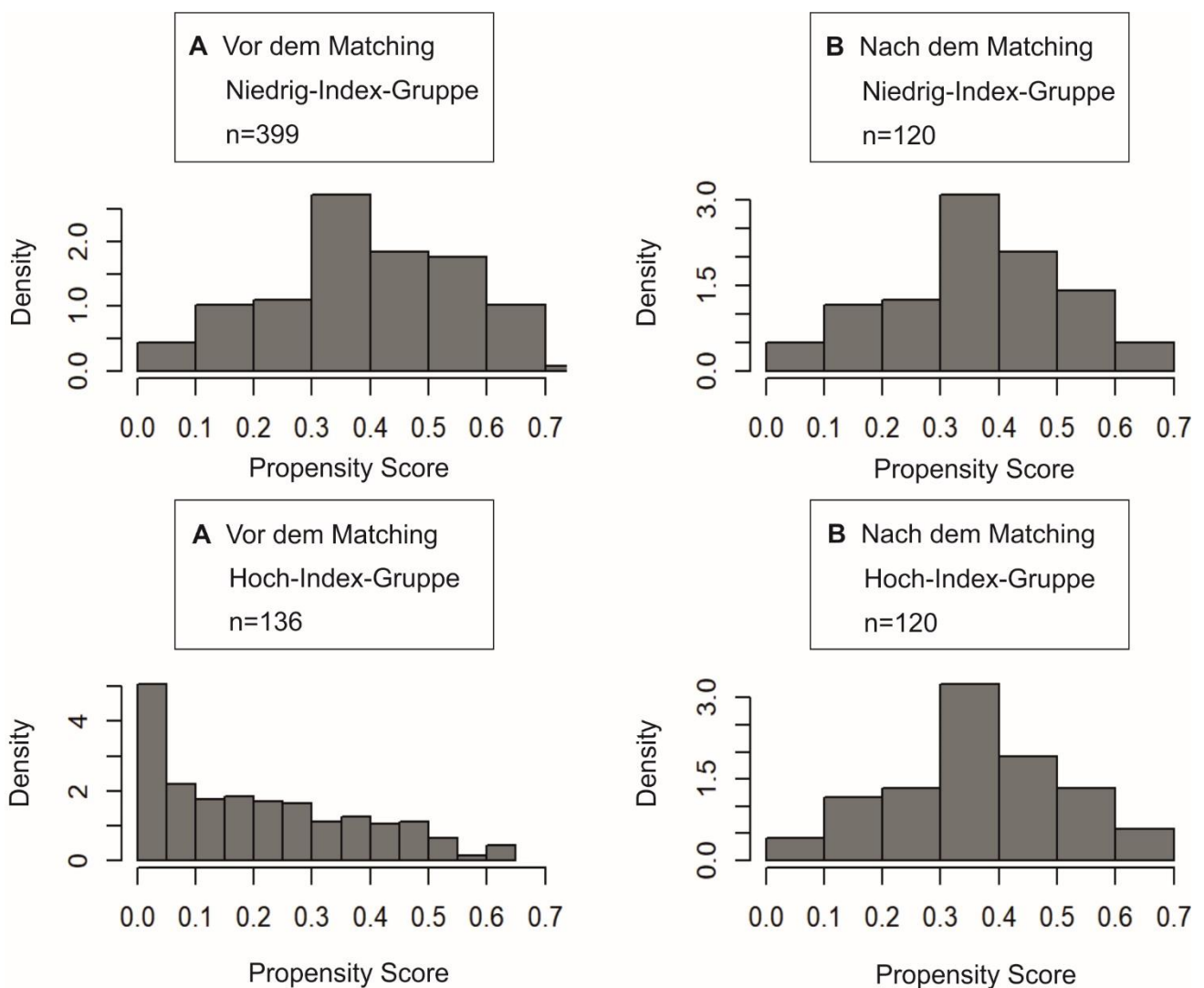


Abbildung 2. Verteilung der Propensity Scores in der gesamten Kohorte vor dem Matching (A) und in der Matchkohorte (B).

Niedrig-Index-Gruppe – obere Figuren, High-Index-Gruppe – untere Figuren. Die Anzahl der Patienten in jeder Kohorte sind angegeben.

8.3 Dokumentierte Komplikationen

Insgesamt wurden 2114 postoperative Komplikationen in der Zeit ab dem Operationsende am Operationstag bis zur Krankenhausentlassung bei den analysierten 551 Patientinnen registriert. 9 von 10 Frauen, die eine komplette zytoreduktive Operation bei Ovarialkarzinom erhielten, entwickelten nach den Ergebnissen dieser Studie mindestens ein Ereignis während ihres Krankenhausaufenthalts, das vom idealen postoperativen Verlauf abwich. Der Median Wert an postoperative Komplikationen pro Patientin lag bei 3.0 (IQR 2.0 - 5.0) und der mediane CCI[®] bei 30.8 (20.9 - 42.9). Einhundertsechundneunzig Frauen (n=196, 35,6%) entwickelten Komplikationen Clavien-Dindo Grad III - V, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention und / oder Behandlung auf der Intensivstation erforderten. Einhundertvierzig Frauen (n=140, 25,41%) hatten Komplikationen, entsprechend oder größer dem CCI-Wert einer Komplikation Grad IVA der Clavien-Dindo Klassifikation. Bezeichnenderweise traten Grad V Komplikationen beziehungsweise die stationäre Mortalität nur bei drei Patientinnen (n=3, 0,5%) auf. Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Komplikationen entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation. Die mediane Follow-up-Zeit der Studienpopulation betrug 37.3 (17.5 - 58.7) Monate. Insgesamt starben 142 Patienten (25,7%) während der Beobachtungszeit, wobei 297 Patienten (53,9 %) entweder ein Tumorrezidiv oder einen tumorbedingten Tod hatten.

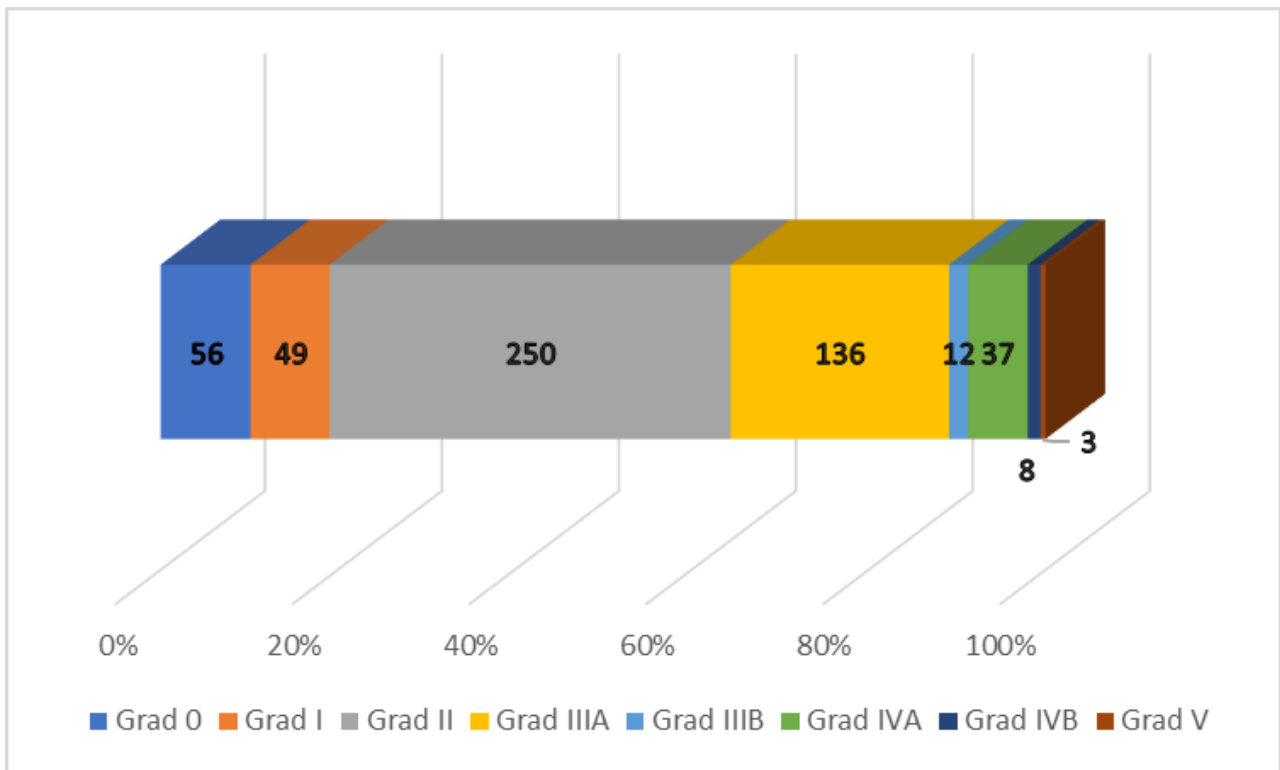


Abbildung 3. Aufteilung der Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation. N= Anzahl an Patientinnen, die jeweiligen Komplikationsgrad entwickelt haben.

Tabellen 4-8 geben einen Überblick über alle einzelnen postoperativen Komplikationen entsprechend der durchgeführten Therapie und dem Grad der Clavien-Dindo Klassifikation.

Tabelle 4. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad I.

Komplikation	N	% *	Therapie
Hypokaliämie	309	56.1	Elektrolyte
Störung Wasser und Elektrolythaushalt	104	18.9	Elektrolyte
Ödeme	53	9.6	konservativ oder Diuretikum
Hypothermie, <35.0°C	51	9.3	Wärmezuführ
Pleuraerguss	40	7.3	konservativ
akute Nierenschädigung	35	6.4	Diuretikum
respiratorische Insuffizienz	19	3.4	konservativ
Übelkeit/Erbrechen	18	3.3	Antiemetikum
Lähmung unterer Extremität	18	3.3	Physiotherapie
Harnwegsinfektion	18	3.3	konservativ
Wundheilungsstörung, oberflächlich	16	2.9	konservativ, am Bedside
Hydronephrose	11	2.0	konservativ
Hypalbuminämie	9	1.6	konservativ
Störung Säure-Basen-Haushalt	8	1.5	konservativ
Thrombozytopenie	6	1.1	konservativ
Nahtdehiszenz, oberflächlich	6	1.1	konservativ, am Bedside
Hämatopneumothorax	5	0.9	konservativ
Vigilanzstörung	3	0.5	konservativ
Infektion n.n.bez.	3	0.5	konservativ
Herzrhythmusstörung, TAA	3	0.5	konservativ
Stressharninkontinenz	2	0.4	Physiotherapie
Pneumonie	2	0.4	konservativ
Kolitis	2	0.4	konservativ
Hyperkaliämie	2	0.4	konservativ
Gerinnungsstörung	2	0.4	konservativ
Aszites	2	0.4	konservativ
Apoplex, hämorrhagisch	2	0.4	konservativ
Thrombo-/Embolien	1	0.2	konservativ
Subileus	1	0.2	konservativ
SIRS	1	0.2	konservativ
Perikarderguss	1	0.2	konservativ
Blutungsanämie	1	0.2	keine, Zeuge Jehovas
Blutung n.n.bez.	1	0.2	konservativ

* - absolute Häufigkeit auf die Gesamtzahl aller Patientinnen, TAA – Arrhythmia absoluta, SIRS – Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, n.n.bez. – nicht näher bezeichnet.

Tabelle 5. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad II.

Komplikation	N	% *	Therapie
Blutungsanämie (postoperativ)	360	65.3	Blutproduktenttransfusion
Volumenmangel transfusionswürdiger	299	54.3	Blutproduktenttransfusion
Ileus	75	13.6	pharmakologisch
Hypalbuminämie	67	12.2	Blutprodukte, Humanalbumin
Harnwegsinfektion	31	5.6	Antibiotikum
Thrombo-/Embolien	21	3.8	Antikoagulation
Vigilanzstörung	20	3.6	pharmakologisch
Herzrhythmusstörung, TAA	16	2.9	Kardioversion, medikamentös
Pneumonie	16	2.9	Antibiotikum
SIRS	10	1.8	pharmakologisch
Infektion n.n.bez.	9	1.6	Antibiotikum
Thrombozytopenie	9	1.6	Blutproduktenttransfusion
Wundheilungsstörung, Infektion	6	1.1	Antibiotikum
Antithrombin III-Mangel	5	0.9	Blutprodukte, Antithrombin III
Apoplex, ischämisch / thromboembolisch	2	0.4	Antikoagulation
akute Nierenschädigung	1	0.2	pharmakologisch
Allergische Reaktion	1	0.2	Histamin-Rezeptorantagonisten
Blutung n.n.bez.	1	0.2	Blutproduktenttransfusion
epileptischer Anfall	1	0.2	Antikonvulsivum/pharmakologisch
Gerinnungsstörung	1	0.2	Blutproduktenttransfusion
Kurzdarmsyndrom	1	0.2	Ernährung, parenteral
Serom	1	0.2	Antibiotikum
Nahtdehiszenz, oberflächlich	1	0.2	antibiotisch, am Bedside

% * - absolute Häufigkeit auf die Gesamtzahl aller Patientinnen, TAA – Arrhythmia absoluta, SIRS – Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, n.n.bez. – nicht näher bezeichnet.

Tabelle 6. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad III.

Komplikation	N	% *	Therapie
III A			
Pleuraerguss	118	21.4	Punktion, Drainage, NIV
respiratorische Insuffizienz, Beatmung	114	20.7	NIV, CPAP-Beatmung
Aszites	15	2.7	Punktion
Hämatopneumothorax	9	1.6	Punktion und Drainage
Hydronephrose	4	0.7	Harnleterschiene, DJ
Ödeme	4	0.7	Punktion
Serom	4	0.7	Punktion
Magenschmerz	2	0.4	Kolo-/gastroskopie, Blutproduktenttransfusion
Aspiration von Mageninhalt	1	0.2	Tracheobronchoskopie
Blutung, gastrointestinal	1	0.2	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Blutung, Milz	1	0.2	Drainage, Spülung
Ileus	1	0.2	Magen-Darm-Passage
Perikarderguss	1	0.2	Transösophageale Echokardiographie
Vigilanzstörung	1	0.2	Lumbalpunktion
III B			
Nahtdehiszenz	5	0.9	Operation
Wundheilungsstörung	5	0.9	Operation
Anastomoseninsuffizienz	3	0.5	Reoperation
Abszess intraabdominell/-thorakal	2	0.4	Reoperation
Blutung, intraabdominell	2	0.4	Reoperation
Biliom	1	0.2	Reoperation
Fistel, postoperativ	1	0.2	Reoperation
Hämatopneumothorax	1	0.2	Operation
Hernie n.n.bez., postoperativ	1	0.2	Operation
Hydronephrose	1	0.2	Operation, DJ
Ileus	1	0.2	Operation
Perforation	1	0.2	Operation
Stomaretraktion	1	0.2	Operation
Thrombo-/Embolien	1	0.2	Operation

% * - absolute Häufigkeit auf die Gesamtzahl aller Patientinnen, NIV – nicht-invasive Beatmung, CPAP-Beatmung – “continuous positive airway pressure” Beatmung, DJ - Doppel-J Harnleterschiene.

Tabelle 7. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad IV.

Komplikation	N	% *	Therapie
IV A			
Sepsis	14	2.5	ICU
Anastomoseninsuffizienz, Sepsis	13	2.4	Reoperation, ICU
akute Nierenschädigung, Dialyse	9	1.6	Nierenersatztherapie
respiratorische Insuffizienz, Beatmung	8	1.5	Beatmung, invasiv
Blutung n.n.bez., hämorrhagischer Schock	7	1.3	Reoperation, ICU
Herzrhythmusstörung, Tachyarrhythmia absoluta	6	1.1	Kardioversion, elektrisch
Pneumonie	5	0.9	ICU
Thrombo-/Embolien	4	0.7	Operation, ICU
Fistel, postoperativ	3	0.5	Reoperation, ICU
Perforation, Peritonitis, Sepsis	3	0.5	Operation, ICU
Kompartmentsyndrom	2	0.4	Operation, ICU
Vigilanzstörung	2	0.4	ICU, Intubation
Abszess intraabdominell/-thorakal	1	0.2	Reoperation, ICU
Allergische Reaktion, Schock	1	0.2	ICU, Adrenalin (Katecholamine)
Blutung, gastrointestinal, hämorrhagischer Schock	1	0.2	Reoperation, ICU
Blutung, Milz	1	0.2	Operation, ICU
Blutungsanämie, Schock	1	0.2	Blutproduktentransfusion, ITN, ICU
Hämatopneumothorax	1	0.2	Operation, ICU
Hypokaliämie	1	0.2	ZVK, ICU
Ileus	1	0.2	Operation, ICU
IV B			
Sepsis, MOV	8	1.5	ICU
Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation	4	0.7	Reanimation CPR
Allergische Reaktion, Schock	1	0.2	ICU, Reanimation CPR
Blutung, Milz, hämorrhagischer Schock	1	0.2	Operation, ICU, Reanimation CPR
Perforation, Peritonitis, septischer Schock, MOV	1	0.2	Operation, ICU
Thrombo-/Embolien	1	0.2	ICU, Reanimation CPR

% * - absolute Häufigkeit auf die Gesamtzahl aller Patientinnen, n.n.bez. – nicht näher bezeichnet, MOV – Multiorganversagen, ICU – Intensivstation von engl. intensive care unit, ITN – Endotracheale Intubation, ZVK – zentraler Venenkatheter, CPR – kardiopulmonale Reanimation von engl. cardiopulmonary resuscitation.

Tabelle 8. Deskriptive Darstellung postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo Grad V.

Komplikation	N	% *	Therapie
Herzstillstand	1	0.2	Reanimation, fatal
respiratorische Insuffizienz, Beatmung	1	0.2	ICU, Reanimation, fatal
Sepsis, MOV	1	0.2	ICU, Reanimation, fatal

% * - absolute Häufigkeit auf die Gesamtzahl aller Patientinnen, MOV – Multiorganversagen, ICU – Intensivstation von engl. intensive care unit.

8.4 Deskription: Baseline-Charakteristika, intraoperative Eigenschaften und postoperativer Outcomes

Bei der Deskription der Gesamtkohorte lag das Medianalter aller Patientinnen der Gesamtkohorte (ohne Gruppeneinteilung) bei 57,0 (49,0 – 67,0) Jahren. Das epitheliale Ovarialkarzinom war die häufigste Enddiagnose und wurde bei 501 (90,9%) Frauen beobachtet. Die meisten Tumorarten wurden laut dem Staging-System der „Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique“ (FIGO) in den Stadien IIIc (n=302, 54,8%) und IV (n=59, 10,7%) gradiert. Dreihunderteinundsechzig (n=361, 65,5%) Frauen hatten einen Nachweis eines fortgeschrittenes Ovarialkarzinoms. Nach dem Klassifikationssystem der American Society of Anesthesiologists ("ASA") hatten die meisten Frauen den physischen ASA Status II (n=348, 63,2%) und III (n=150, 27,2%). Die mittlere Operationsdauer betrug 247.5 (191.8 - 311.2) Minuten. Bei den meisten Patientinnen wurde große abdominal-chirurgische Operation mit "mittlerer" (n=272, 49,4%) und "höher" (n=218, 39,6%) chirurgischen Komplexität durchgeführt.

Tabellen 9-13 enthalten Baseline-Charakteristika der Patientinnen, intraoperative Eigenschaften und postoperativen Outcome. Die Daten sind getrennt für alle Patientinnen bzw. für die Gesamtkohorte (linke Spalten) sowie für die Matched-Kohorte (rechte Spalten) präsentiert. Die Gruppen wurden in Bezug auf die klinischen und krebsbezogenen Charakteristika der Patientinnen analysiert. In der Gesamtkohorte hatten Frauen mit einer Hoch-Index-Komplikation bzw. mit einer vergleichbaren Zusammenfassung aller Komplikationen (Hoch-Index-Gruppe) ein höheres Alter, höherer ASA-Status, BMI-Differenzen, niedrigeres präoperativen Albumin, sowie wesentlich mehr Aszites. Außerdem hatten sie häufiger arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II. In der Matched-Kohorte waren die Baseline-Charakteristika nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patientinnen, die hochgradige Komplikationen entwickelte, und Patientinnen, die keine hochgradigen postoperativen Komplikationen entwickelte. Nach dem Matching bestand kein signifikanter

Unterschied durch Alter, ASA-Grad und Vorerkrankungen. Die Tabelle 9 listet weitere Besonderheiten in den genannten Gruppen auf.

Tabelle 9. Präoperative Charakteristika der Patientinnen.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N = 411	CCI hoch N = 140	P	CCI niedrig N = 120	CCI hoch N = 120	P
Alter (Jahre)	56.0 (47.0 - 65.0)	62.0 (53.0 - 69.2)	<0.001	60.5 (53.0 - 70.0)	60.0 (53.0 - 67.2)	0.670
BMI (kg/m ²)			0.015			0.057
BMI <20	46 (11.2%)	12 (8.8%)		18 (15.0%)	10 (8.5%)	
BMI 20-30	309 (75.2%)	93 (67.9%)		84 (70.0%)	82 (69.5%)	
BMI >30	56 (13.6%)	32 (23.4%)		18 (15.0%)	26 (22.0%)	
ASA-Klassifikation			<0.001			0.070
ASA Physical Status I	31 (7.8%)	6 (4.4%)		4 (3.5%)	5 (4.3%)	
ASA Physical Status II	275 (68.8%)	73 (53.7%)		75 (65.8%)	61 (52.1%)	
ASA Physical Status III	94 (23.5%)	56 (41.2%)		35 (30.7%)	51 (43.6%)	
ASA Physical Status IV	0 (0.0%)	1 (0.7%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Präoperatives Albumin <35 g/L	7 (3.1%)	9 (11.7%)	0.007	3 (4.8%)	8 (11.6%)	0.210
Maligner Aszites			<0.001			0.817
kein	228 (55.9%)	46 (33.3%)		42 (35.0%)	42 (35.0%)	
<500ml	118 (28.9%)	49 (35.5%)		40 (33.3%)	43 (35.8%)	
>500ml	62 (15.2%)	43 (31.2%)		38 (31.7%)	35 (29.2%)	
Präoperatives Hämoglobin (g/dl)	12.8 (11.9 - 13.6)	12.5 (11.6 - 13.5)	0.220	12.7 (11.9 - 13.5)	12.5 (11.6 - 13.5)	0.650
Nikotinkonsum	65 (26.4%)	17 (20.2%)	0.310	16 (20.5%)	15 (21.1%)	1.000
Alkoholkonsum regelmäßig	18 (8.0%)	11 (14.7%)	0.110	7 (10.0%)	10 (15.9%)	0.440
arterielle Hypertonie	133 (32.6%)	62 (45.3%)	0.010	42 (35.0%)	51 (43.2%)	0.230
insulinabhängiger Diabetes mellitus	5 (1.2%)	4 (2.9%)	0.240	5 (4.2%)	3 (2.5%)	0.720
nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus	10 (2.5%)	13 (9.5%)	0.001	4 (3.3%)	11 (9.3%)	0.066
Dauermedikation						
Antidiabetika	11 (2.7%)	8 (5.8%)	0.110	5 (4.2%)	8 (6.7%)	0.410
Insulin	4 (1.0%)	3 (2.2%)	0.380	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1.000
ACE-Hemmer	51 (12.5%)	17 (12.2%)	1.000	22 (18.3%)	12 (10.1%)	0.095
Betablocker	96 (23.5%)	33 (23.7%)	1.000	36 (30.0%)	24 (20.2%)	0.100
Diuretika	40 (9.8%)	24 (17.3%)	0.022	14 (11.7%)	22 (18.5%)	0.150
Statine	32 (7.8%)	11 (7.9%)	1.000	14 (11.7%)	9 (7.6%)	0.380
anxiolytische Prämedikation	392 (95.8%)	124 (89.2%)	0.006	115 (95.8%)	108 (90.8%)	0.130
Apfel-Score zur PONV-Risikoabschätzung	3.0 (2.0 - 3.0)	3.0 (2.0 - 3.0)	0.480	3.0 (2.0 - 3.0)	3.0 (2.0 - 3.0)	0.054

In der Tabelle 10 sind Tumor- und Chirurgische Eigenschaften der Patientinnen im Gruppenvergleich dargestellt. Auch in der Matched-Kohorte unterschieden sich die Gruppen in Bezug auf den CA-125-Wert, die Intraoperative-Mapping von Ovarialkrebs,

die Operationszeit und die Anzahl der intraoperativen Bauchtücher. Die Variablen, die für das Matching-Verfahren verwendet wurden, sind gut ausgeglichen und zeigen keine signifikanten Unterschiede. Weitere Besonderheiten sind in der Tabelle aufgelistet.

Tabelle 10. Tumor-Charakteristika und Chirurgische Daten.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N = 411	CCI hoch N = 140	P	CCI niedrig N = 120	CCI hoch N = 120	P
Endgültige Diagnose			0.031			0.650
Primäres Ovarialkarzinom	374 (91.0%)	127 (90.7%)		111 (92.5%)	108 (90.0%)	
Tubenkarzinom	21 (5.1%)	2 (1.4%)		3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Primäres Peritonealkarzinom	16 (3.9%)	11 (7.9%)		6 (5.0%)	10 (8.3%)	
CA-125 Wert präoperativ (U/ml)	124.0 (26.0-566.0)	557.4 (159.8-1279.0)	<0.001	392.0 (109.2-1119.5)	586.5 (180.0-1586.8)	0.025
High-grade serous ovarian cancer	294 (76.2%)	123 (88.5%)	0.002	102 (87.2%)	107 (89.9%)	0.550
FIGO Stadium			<0.001			0.167
Stadium I - III b	179 (43.8%)	8 (5.8%)		18 (15.0%)	8 (6.7%)	
Stadium III c	196 (47.9%)	106 (76.3%)		85 (70.8%)	94 (78.3%)	
Stadium IV	34 (8.3%)	25 (18.0%)		17 (14.2%)	18 (15.0%)	
Disease score			<0.001			0.721
Niedrig	172 (42.5%)	13 (9.4%)		22 (18.3%)	11 (9.2%)	
Mittel	93 (23.0%)	22 (15.9%)		34 (28.3%)	21 (17.5%)	
Hoch	140 (34.6%)	103 (74.6%)		64 (53.3%)	88 (73.3%)	
IMO Felder, (IQR)	2.0 (1.0-4.0)	5.0 (3.0-7.0)	<0.001	3.0 (2.0-5.0)	5.0 (3.0-7.0)	<0.001
Tumor Differenzierungsgrad			0.002			0.890
Grad I	45 (11.4%)	10 (7.2%)		6 (5.1%)	8 (6.7%)	
Grad II	116 (29.4%)	26 (18.7%)		24 (20.5%)	23 (19.3%)	
Grad III	233 (59.1%)	103 (74.1%)		87 (74.4%)	88 (73.9%)	
Neoadjuvante Chemotherapie	70 (17.0%)	12 (8.6%)	0.014	12 (10.0%)	11 (9.2%)	1.000
Debulking Operation			<0.001			1.000
Primäre	209 (50.9%)	110 (78.6%)		92 (76.7%)	92 (76.7%)	
Komplettierung	132 (32.1%)	18 (12.9%)		16 (13.3%)	17 (14.2%)	
Intervall	70 (17.0%)	12 (8.6%)		12 (10.0%)	11 (9.2%)	
Surgical complexity score			<0.001			0.855
Niedrig	58 (14.1%)	3 (2.1%)		14 (11.7%)	3 (2.5%)	
Mittel	231 (56.2%)	41 (29.3%)		49 (40.8%)	40 (33.3%)	
Hoch	122 (29.7%)	96 (68.6%)		57 (47.5%)	77 (64.2%)	
Operationszeit (Minuten)	231.0 (176.5-285.5)	310.0 (254.0-375.0)	<0.001	251.0 (200.5-298.0)	308.0 (250.2-374.0)	<0.001
Blutverlust			0.004			0.556
<500 ml	45 (44.6%)	10 (21.7%)		9 (23.7%)	9 (22.5%)	
500-1000 ml	47 (46.5%)	27 (58.7%)		26 (68.4%)	25 (62.5%)	
>1000 ml	9 (8.9%)	9 (19.6%)		3 (7.9%)	6 (15.0%)	
Bauchtücher intraoperativ	45.0 (40.0-60.0)	70.0 (50.0-80.0)	<0.001	50.0 (40.0-68.0)	65.0 (50.0-80.0)	<0.001

Die Tabelle 11 stellt signifikante Unterschiede in den Gruppen der Matchkohorte bezüglich intraoperativer Transfusionen dar. Ein Großteil der Frauen der Hoch-Index-Gruppe benötigte sowohl eine intraoperative Bluttransfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und frisch gefrorenem Plasma (FFP), als auch eine höhere Menge davon. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf intraoperative Infusionen weder von Kolloiden noch von Kristalloiden, sowie in Bezug auf den Vasopressorbedarf oder intraoperativen Blutverlust.

Tabelle 11. Flüssigkeits-, Transfusionstherapie und Kreislaufunterstützung.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N = 411	CCI hoch N = 140	P	CCI niedrig N = 120	CCI hoch N = 120	P
Präoperatives Hämoglobin (g/dl)	12.8 (11.9- 13.6)	12.5 (11.6- 13.5)	0.220	12.7 (11.9- 13.5)	12.5 (11.6- 13.5)	0.650
Blutverlust intraoperativ			0.013			0.700
<500 ml	45 (44.6%)	10 (21.7%)		9 (23.7%)	9 (22.5%)	
500-1000 ml	47 (46.5%)	27 (58.7%)		26 (68.4%)	25 (62.5%)	
>1000 ml	9 (8.9%)	9 (19.6%)		3 (7.9%)	6 (15.0%)	
Intraoperative EK-Transfusion, n	182 (44.3%)	117 (83.6%)	<0.001	67 (55.8%)	97 (80.8%)	<0.001
Intraoperative EK-Transfusion (IE)	0.0 (0.0- 2.0)	3.0 (1.0- 5.0)	<0.001	1.0 (0.0- 3.0)	3.0 (1.0- 5.0)	<0.001
Intraoperative FFP-Transfusion, n	238 (57.9%)	127 (90.7%)	<0.001	88 (73.3%)	107 (89.2%)	0.003
Intraoperative FFP-Transfusion (IE)	3.0 (0.0- 6.0)	9.0 (5.8- 15.0)	<0.001	5.0 (0.0- 8.2)	9.0 (5.0- 14.2)	<0.001
Kristalloide intraoperativ (L)	3.0 (2.0- 3.9)	3.0 (2.0- 4.0)	0.074	3.0 (2.0- 3.8)	3.0 (2.0- 4.0)	0.280
Kolloide intraoperativ, n	378 (92.2%)	129 (92.1%)	1.000	111 (93.3%)	111 (92.5%)	1.000
Kolloide intraoperativ (L)	1.5 (1.0- 1.5)	1.5 (1.0- 2.0)	0.002	1.5 (1.0- 1.5)	1.5 (1.0- 2.0)	0.250
Diurese intraoperativ	460.0 (255.0- 890.0)	530.0 (310.0- 855.0)	0.350	450.0 (250.0- 800.0)	633.0 (300.0- 867.5)	0.140
Kalium Substitution, n	180 (43.9%)	65 (46.4%)	0.620	52 (43.7%)	60 (50.0%)	0.370
Calcium Substitution, n	153 (37.3%)	96 (68.6%)	<0.001	68 (57.1%)	81 (67.5%)	0.110
Norepinephrinbedarf, n	338 (82.4%)	136 (97.1%)	<0.001	112 (94.1%)	117 (97.5%)	0.220
Theodrenalin-Cafedrin, n	183 (44.6%)	65 (46.4%)	0.770	51 (42.9%)	57 (47.5%)	0.520
Etilefrin, n	55 (13.4%)	14 (10.0%)	0.380	10 (8.4%)	11 (9.2%)	1.000
Adrenalin, n	1 (0.2%)	4 (2.9%)	0.016	0 (0.0%)	4 (3.3%)	0.120
Atropin, n	41 (10.0%)	11 (7.9%)	0.510	10 (8.4%)	8 (6.7%)	0.630

In der Tabelle 12 sind die anästhesiologischen Daten in der Gesamtkohorte und der Matched-Kohorte dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass vor dem Matching signifikante Unterschiede in Hypnotika und Muskelrelaxans, peripherer Analgesie und Prophylaxe für postoperatives Nausea und Vomiting (PONV) in der Gesamtkohorte bestanden. In der Matched-Kohorte waren alle anästhesiologischen Kenndaten

zwischen Patienten, die hochgradige Komplikationen entwickelten, und solchen, die diese nicht entwickelten, gut ausgeglichen und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 12. Anästhesiologische Daten.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N = 411	CCI hoch N = 140	P	CCI niedrig N = 120	CCI hoch N = 120	P
zentralvenöse Katheter	311 (75.9%)	128 (91.4%)	<0.001	100 (84.0%)	108 (90.0%)	0.180
Periduralkatheter	346 (84.4%)	127 (90.7%)	0.067	102 (85.7%)	109 (90.8%)	0.230
Rapid Sequence Induction	44 (10.8%)	35 (25.0%)	<0.001	21 (17.6%)	32 (26.7%)	0.120
intravenöse/volatile Hypnotika 1			0.130			0.320
Propofol	190 (46.5%)	56 (40.0%)		52 (43.7%)	49 (40.8%)	
Isofluran	22 (5.4%)	3 (2.1%)		3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Desfluran	103 (25.2%)	40 (28.6%)		30 (25.2%)	35 (29.2%)	
Sevofluran	90 (22.0%)	41 (29.3%)		30 (25.2%)	34 (28.3%)	
Xenon	4 (1.0%)	0 (0.0%)		4 (3.4%)	0 (0.0%)	
intravenöse/volatile Hypnotika 2			0.004			0.240
kein	396 (96.6%)	125 (89.3%)		113 (95.0%)	109 (90.8%)	
Propofol	9 (2.2%)	11 (7.9%)		5 (4.2%)	9 (7.5%)	
Desfluran	3 (0.7%)	4 (2.9%)		0 (0.0%)	2 (1.7%)	
Sevofluran	1 (0.2%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Xenon	1 (0.2%)	0 (0.0%)		1 (0.8%)	0 (0.0%)	
Ketamin	4 (1.0%)	3 (2.1%)	0.380	2 (1.7%)	3 (2.5%)	1.000
Opioidanalgetikum 1			0.088			0.200
kein	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Fentanyl	348 (84.9%)	127 (90.7%)		104 (87.4%)	111 (92.5%)	
Remifentanyl	62 (15.1%)	13 (9.3%)		15 (12.6%)	9 (7.5%)	
Sufentanyl	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Opioidanalgetikum 2			0.170			0.890
kein	159 (38.8%)	43 (30.7%)		38 (31.9%)	36 (30.0%)	
Fentanyl	5 (1.2%)	1 (0.7%)		1 (0.8%)	1 (0.8%)	
Remifentanyl	246 (60.0%)	96 (68.6%)		80 (67.2%)	83 (69.2%)	
Sufentanyl	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muskelrelaxans 1			0.002			0.330
kein	5 (1.2%)	2 (1.4%)		3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Rocuronium	338 (82.4%)	94 (67.1%)		92 (77.3%)	82 (68.3%)	
Cisatracurium	24 (5.9%)	13 (9.3%)		6 (5.0%)	8 (6.7%)	
Suxamethonium	42 (10.2%)	31 (22.1%)		18 (15.1%)	28 (23.3%)	
Vecuronium	1 (0.2%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muskelrelaxans 2			<0.001			0.088
kein	362 (88.3%)	106 (75.7%)		101 (84.9%)	90 (75.0%)	
Rocuronium	33 (8.0%)	18 (12.9%)		14 (11.8%)	16 (13.3%)	
Cisatracurium	10 (2.4%)	9 (6.4%)		3 (2.5%)	7 (5.8%)	
Suxamethonium	1 (0.2%)	5 (3.6%)		0 (0.0%)	5 (4.2%)	

Tabelle 12. Anästhesiologische Daten.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N = 411	CCI hoch N = 140	P	CCI niedrig N = 120	CCI hoch N = 120	P
Mivacurium	4 (1.0%)	2 (1.4%)		1 (0.8%)	2 (1.7%)	
perioperative Schmerztherapie über PDK	333 (81.2%)	119 (85.0%)	0.370	97 (81.5%)	103 (85.8%)	0.390
periphere Analgesie			0.041			0.210
keine	151 (36.8%)	64 (45.7%)		45 (37.8%)	58 (48.3%)	
Metamizol-Natrium	229 (55.9%)	70 (50.0%)		66 (55.5%)	56 (46.7%)	
Paracetamol	30 (7.3%)	5 (3.6%)		8 (6.7%)	5 (4.2%)	
Parecoxib	0 (0.0%)	1 (0.7%)		0 (0.0%)	1 (0.8%)	
Piritramid	91 (22.2%)	28 (20.0%)	0.640	31 (26.1%)	25 (20.8%)	0.360
Clonidin	34 (8.3%)	9 (6.4%)	0.590	12 (10.1%)	6 (5.0%)	0.150
PONV Prophylaxe			0.021			0.089
keine	153 (37.3%)	67 (47.9%)		39 (32.8%)	56 (46.7%)	
Dexamethason	39 (9.5%)	19 (13.6%)		14 (11.8%)	17 (14.2%)	
Ondansetron	40 (9.8%)	15 (10.7%)		11 (9.2%)	12 (10.0%)	
Dexamethason+Ondansetron	169 (41.2%)	37 (26.4%)		52 (43.7%)	33 (27.5%)	
Dexamethason+Tropisetron	9 (2.2%)	2 (1.4%)		3 (2.5%)	2 (1.7%)	
Kalium-Substitution	180 (43.9%)	65 (46.4%)	0.620	52 (43.7%)	60 (50.0%)	0.370
Insulin-Substitution	51 (12.4%)	48 (34.3%)	<0.001	20 (16.8%)	42 (35.0%)	0.002

Bei den Outcome-Parametern bestanden signifikante Unterschiede sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Matched-Kohorte (Tabelle 13). Ein sehr großer Anteil der Frauen (n=415, 75,3%) wurden nach Operation auf der Intensivstation aufgenommen. Die Patientinnen, die aufgrund ihres perioperativen Zustandes die Zuweisung auf die Intensivstation vermeiden konnten und nach einem kurzen Aufenthalt im Aufwachraum direkt auf die Normalstation gehen durften, haben häufiger niedrigwertige Komplikationen (Niedrig-Index-Gruppe) entwickelt. Auch deren Wiederaufnahme auf die Intensivstation war äußerst selten. Darüber hinaus waren die geringere Zahl von Intensivstation-Aufenthalten, kürzere Intensivstation- und Krankenhausaufenthalte, weniger postoperative Komplikationen und Re-Operationen in der Gruppe der niedrigwertigen Komplikationen signifikant häufiger zu verzeichnen. Die Patientinnen in der Hoch-Komplikationsgruppe gingen in 99,2% auf die Intensivstation, aber 26% wurden nach Komplikationen von der Normalstation erneut aufgenommen.

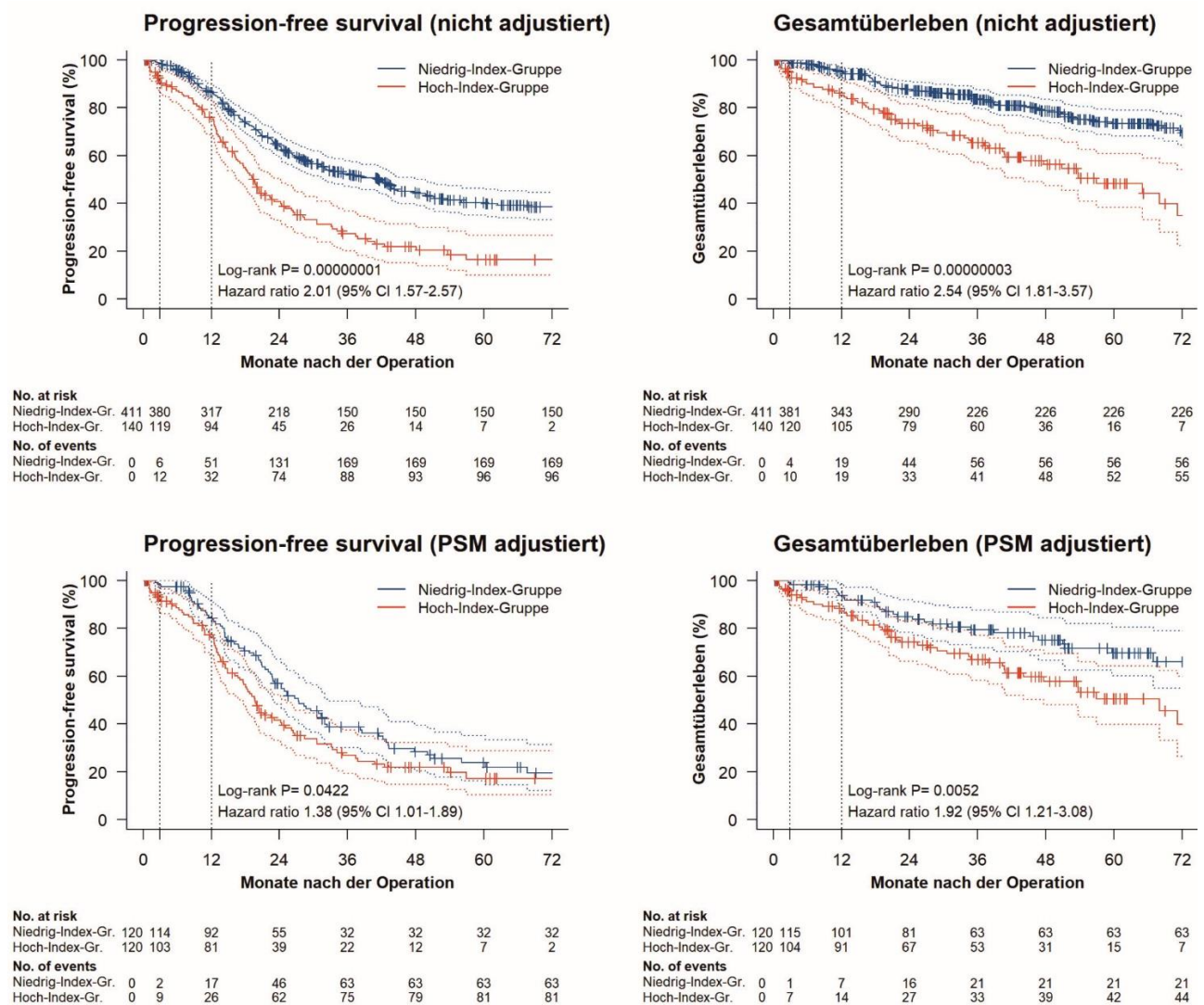
Tabelle 13. Outcome-Parameter und Komplikationen.

	Alle Patientinnen			Matched-Kohorte		
	CCI niedrig N=411	CCI hoch N=140	P	CCI niedrig N=120	CCI hoch N=120	P
ITS-Aufnahme im Anschluss der Operation	276 (67.2%)	139 (99.3%)	<0.001	97 (80.8%)	119 (99.2%)	<0.001
Wiederaufnahme auf der Intensivstation	4 (1.0%)	38 (27.1%)	<0.001	2 (1.7%)	33 (27.5%)	<0.001
Anzahl der Aufenthalte auf der ITS			<0.001			<0.001
null	134 (32.6%)	0 (0.0%)		23 (19.2%)	0 (0.0%)	
eine	274 (66.7%)	103 (73.6%)		95 (79.2%)	88 (73.3%)	
zwei	2 (0.5%)	32 (22.9%)		1 (0.8%)	28 (23.3%)	
drei	1 (0.2%)	5 (3.6%)		1 (0.8%)	4 (3.3%)	
ITS-Aufenthaltsdauer gesamt in Stunden	17.0 (0.0 - 27.5)	113.5 (65.0 - 213.0)	<0.001	19.5 (13.8 - 42.0)	115.0 (65.0 - 213.0)	<0.001
ITS-Aufenthaltsdauer gesamt in Tagen	0.0 (0.0 - 1.0)	4.0 (2.0 - 8.0)	<0.001	0.0 (0.0 - 1.0)	4.0 (2.0 - 8.0)	<0.001
Verweildauer im Krankenhaus (Tage)	12.0 (10.0 - 15.0)	19.5 (14.0 - 31.0)	<0.001	13.0 (11.0 - 15.2)	19.0 (14.0 - 31.0)	<0.001
Mortalität im Krankenhaus	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0.016	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0.500
Follow-up, Median-Tage (IQR)	1207.0 (575.0 - 1913.5)	867.0 (373.8 - 1471.5)	<0.001	1172.5 (588.8 - 1833.2)	859.0 (390.5 - 1489.2)	0.010
Anzahl der postoperativen Komplikationen	2.0 (1.0 - 4.0)	7.0 (6.0 - 9.0)	<0.001	3.0 (2.0 - 4.0)	7.0 (6.0 - 9.0)	<0.001
Reoperation als Komplikation	3 (0.7%)	47 (33.6%)	<0.001	1 (0.8%)	40 (33.3%)	<0.001
Umfassender Komplikationsindex, CCI®	24.2 (15.0 - 33.2)	56.4 (48.2 - 67.7)	<0.001	30.2 (22.6 - 34.4)	56.6 (48.2 - 68.1)	<0.001

8.5 Survival-Analysen des tumorspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens

8.6 Das Kaplan-Meier-Verfahren

Die Abbildungen 4-7 zeigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven getrennt für die einzelnen Überlebensarten: tumorspezifisches Überleben (Progression-free Survival) und das Gesamtüberleben – vor und nach dem Matchingverfahren.



Abbildungen 4-7. Das tumorspezifische Überleben und Gesamtüberleben in einer nicht adjustierten und PSM-adjustierten Analyse.

Kaplan-Meier-Kurven sowie Hazard Ratios sind mit 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Die zensierten Patientinnen sind als Kreuzmarkierungen gekennzeichnet.

In den Grafiken links ist das tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit (Progression-free Survival) in der Gesamtkohorte und in der Matched-Kohorte nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom dargestellt. Die Grafiken rechts visualisieren das Gesamtüberleben nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom, entsprechend vor und nach dem Matching-Verfahren. Die Wahrscheinlichkeit des Todes ereignisses jedweder Art steigt mit der Zeit nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom. Das tumorspezifische Überleben bis zum Datum des bestätigten erneuten Auftretens von Ovarialkarzinom beziehungsweise bis zum Tumorrezidiv sinket auch mit der Zeit nach der Operation. In der Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen, die hochgradige postoperative Komplikationen entwickelte und nicht entwickelte, in einer nicht adjustierten als auch in der PSM-adjustierten Analyse. Trotz des PSM hatten die Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf tumorspezifisches Langzeit-Überleben nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom.

8.7 Multiple Cox-Regression

Tabelle 14. Das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom unter Berücksichtigung der Co-Faktoren, multiple Cox-Regression, Gesamtkohorte.

Parameter	Multiple Cox-Regression								
	Tumorspezifisches Überleben				Gesamtüberleben				
	Hazard Ratio	5.0% CI	95.0% CI	P	Hazard Ratio	5.0% CI	95.0% CI	P	
CCI Hoch-Index-Gruppe	1.16	0.87	1.55	0.303	1.54	1.03	2.29	0.035	
Alter (Jahre)	1.01	1.00	1.02	0.178	1.02	1.00	1.04	0.015	
Präoperatives Hämoglobin (g/dl)	0.96	0.88	1.05	0.367	0.92	0.80	1.05	0.221	
FIGO Stadium									
Stadium Ia		Reference				Reference			
Stadium Ib	1.55	0.18	13.46	0.691	1.18	0.13	10.55	0.883	
Stadium Ic	0.77	0.20	2.88	0.695	0.45	0.11	1.93	0.284	
Stadium IIa	2.32	0.61	8.77	0.214	0.41	0.05	3.61	0.424	
Stadium IIb	2.14	0.55	8.25	0.270	0.98	0.21	4.49	0.981	
Stadium IIc	2.40	0.74	7.84	0.146	0.37	0.07	2.07	0.257	
Stadium IIIa	4.19	1.34	13.08	0.014	0.65	0.14	3.07	0.586	
Stadium IIIb	3.32	1.11	9.91	0.032	0.45	0.12	1.78	0.258	
Stadium III c	2.96	1.08	8.09	0.035	0.35	0.11	1.18	0.090	
Stadium IV	3.08	1.07	8.88	0.037	0.40	0.11	1.46	0.167	
High-grade serous ovarian cancer	1.46	0.99	2.17	0.058	2.05	1.07	3.95	0.031	
Maligner Aszites									
kein		Reference				Reference			
<500ml	1.28	0.93	1.74	0.125	1.35	0.85	2.15	0.206	
>500ml	1.41	0.97	2.04	0.069	1.56	0.91	2.67	0.105	
Surgical complexity score									
Niedrig		Reference				Reference			
Mittel	0.85	0.51	1.41	0.529	1.32	0.59	2.95	0.494	
Hoch	1.09	0.63	1.88	0.757	1.30	0.56	3.04	0.539	
Disease score									
Niedrig		Reference				Reference			
Mittel	1.11	0.69	1.81	0.665	2.12	0.99	4.55	0.054	
Hoch	1.94	1.20	3.12	0.007	3.33	1.55	7.16	0.002	
Neoadjuvante Chemotherapie	2.38	1.58	3.57	0.0000	2.01	1.09	3.71	0.026	
Debulking Operation									
Primäre		Reference				Reference			
Komplettierung	1.03	0.71	1.48	0.896	0.77	0.42	1.39	0.379	
Intervall	2.38	1.58	3.57	0.0000	2.01	1.09	3.71	0.026	

Für den primären Endpunkt (tumorspezifisches Überleben), sowie für das Gesamtüberleben wurde Überlebenswahrscheinlichkeit im Cox-Regressionsmodell überprüft. Die Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der multiplen Cox-Regression zwischen den Endpunkten der Mortalität und der Hoch-Index-Gruppe unter Berücksichtigung der gleichen Co-Faktoren, die für das Matching-Verfahren verwendet wurden: Alter, FIGO-Stadium, Art der Operation, Krankheitsbefall gemäß Disease Score, maligner Aszites, hochgradig seröses Ovarialkarzinom (HGSOC), chirurgischer Komplexitätsscore, neoadjuvante Chemotherapie und präoperatives Hämoglobin. Die Tabelle 15 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Gesamtüberleben in den Studiengruppen gab. Außerdem hatte der FIGO Grad ab IIIa, hoher SCS und neoadjuvante Chemotherapie einen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben, sofern alle anderen Co-Faktoren gleichgeblieben. Das Modell war als signifikant zu bewerten (Likelihood ratio test= 158.4 on 21 df, $P < 0.0001$, Wald test= 118.7 on 21 df, $P < 0.0001$, Score (logrank) test = 149.8 on 21 df, $P < 0.0001$). Allerdings zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gesamtüberleben und der Hoch-Index-Gruppe, sofern alle anderen Faktoren gleich geblieben sind. Dieses Modell war auch als signifikant zu bewerten (Likelihood ratio test= 74.37 on 21 df, $P < 0.0001$, Wald test= 60.49 on 21 df, $P < 0.0001$ Score (logrank) test = 68.44 on 21 df, $P < 0.0001$).

9 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit untersucht bei 551 Patientinnen, die sich einer multi-viszeralen Zytoreduktion aufgrund eines Ovarialkarzinoms unterziehen, den langfristigen Effekt von postoperativen Komplikationen auf die Mortalität und das Rezidiv des Karzinoms. Des Weiteren wurden die Assoziationen von patienten-, tumorspezifischen und anästhesiologischen Faktoren zu postoperativen Komplikationen untersucht.

Die Untersuchung erfolgte zum einen an der Gesamtpopulation der Studie und zum anderen adjustiert in einem 1:1-Design durch ein Propensity-Score Matching für präoperative Risikofaktoren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass sich kein Anhalt für einen Einfluss von anästhesieassoziierten Faktoren auf die postoperativen Komplikationen fand. Hoch-Index-Komplikationen hingegen waren für das Langzeit-Überleben bei Patientinnen nach einer Tumor-Debulking Operation bei Ovarialkarzinom relevant. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit vorherigen Veröffentlichungen und verdeutlichen die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Komplikationsvorbeugung (9, 30, 31).

9.1 Faktoren, die zu Komplikationen führen

Insgesamt wurden 2114 postoperative Komplikationen in der Zeit ab dem Operationsende am Operationstag bis zur Krankenhausentlassung bei den analysierten 551 Patientinnen registriert. Nach den Ergebnissen dieser Studie haben 9 von 10 Frauen, die eine zytoreduktive Debulking-Operation bei Ovarialkarzinom erhalten haben, während ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens ein Ereignis abweichend von idealem postoperativem Verlauf entwickelt. Diese Komplikationsraten sind höher, als in der Literatur angegeben (10-15). Die allgemeine Komplikationsrate bei fast 90% liegt in dieser Studie zum einen an der Verwendung einer empfindlichen und qualitätsorientierten Erfassungsmethode und zum anderen an dem ausgedehnteren

Ausmaß und der Invasivität der chirurgischen Prozeduren im Ober-, Mittel- und Unterbauch mit einer regelmäßigen operativen Affektion fast aller abdominalen Organe. Ein weiterer Grund ist die präoperative Selektion der Patientinnen, da viele Patientinnen aufgrund eines ausgedehnten Tumorbefallsmusters aus anderen Zentren zugewiesen wurden. Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo Grad >IIIa) traten in 35,6% auf. Es gibt aber bisher keine Veröffentlichungen, die über den Comprehensive Complication Index, seine Rate und seine Prädiktoren bei einer großen abdominalen Operation wegen Ovarialkarzinom berichten.

Meines Wissens nach gibt es auch kaum Publikationen, die über anästhesieassoziierte Risikofaktoren für postoperative Komplikationen in einer großen Kohorte von Patient/innen berichten, die sich einer großen abdominalen Operation wegen eines Ovarialkarzinoms unterziehen. Nach dem Ergebnis unserer Studie, sind anästhesiologische Faktoren (ASA-Grad, anxiolytische Prämedikation, PONV-Score, intraoperative Hypnotika, Opioide, Muskelrelaxantien, Flüssigkeits- oder Norepinephrintherapie, perioperative Schmerztherapie über PDK u.s.w.) nicht mit postoperativen Komplikationen in der direkten postoperativen Phase nach dem komplexen und ausgedehnten Eingriff assoziiert. In der Analyse der Gesamtkohorte sind Unterschiede noch zu sehen, aber in der Matched-Kohorte sieht man diese Unterschiede dann nicht mehr. Das heißt, dass das anästhesiologische Vorgehen nur aufgrund der tumorspezifischen und chirurgischen Faktoren unterschiedlich war, für die das PSM durchgeführt wurde. Und diese Modifikationen der Anästhesie beeinflussen in dieser Studie nicht die Entstehung der Komplikationen. Es besteht kein Risiko durch Vorerkrankungen, Alter und ASA-Grad und Anästhesie-Modifikationen, jedoch durch die Art und das Ausmaß der Operation.

In dem verwendeten Datensatz sieht man nach PSM einen Transfusionsunterschied von EKs und FFPs zwischen Hoch- und Niedrig-Komplikationsgruppen. In der Literatur ist die Rolle der perioperativen Transfusion für die Entstehung der postoperativen

Komplikation nach wie vor kontrovers dargestellt (38-43). Hunsicker et al. haben an diesem Kollektiv nachgewiesen, dass eine Transfusion von EKs nach Adjustierung der Risikofaktoren für die Durchführung der Transfusion keinen Einfluss auf den postoperativen Langzeitverlauf im Sinne der Mortalität und des Rezidivs des Karzinoms hatte (38). Da die Transfusion von einer Vielzahl von Faktoren, sowie den präoperativen Voraussetzungen und intraoperativen Parametern abhängig ist, kann man nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass die Transfusionen direkt die Komplikationen erzeugten. Möglicherweise gibt es diverse Faktoren, sowohl präoperativ als auch intraoperativ, aufgrund deren das Behandlungsteam zu der schnelleren Entscheidung kommt, Blutprodukte zu transfundieren. Die Risikofaktoren für eine Bluttransfusion finden sich jedoch in den Faktoren des PSMs, so dass es die hier nicht ausgewertete physiologische Antwort der Patientinnen auf den Operationsreiz oder sonstige hier nicht erfasste Faktoren sind, die dem Behandlungsteam bereits intraoperativ anzeigte, dass die jeweilige Patientin eine Hoch-Index-Komplikation erleiden wird. Die Differenzierung der Transfusionstrigger zwischen den Gruppen wäre ein weiterer Faktor, der analysiert werden müsste, aber es war nicht das primäre Ziel dieser Arbeit.

Üblicherweise werden Patientinnen, die sich diesen ausgedehnten chirurgischen Eingriffen unterziehen und deren medizinischer Zustand eine intensive Überwachung erfordert, direkt aus dem Operationssaal auf die Intensivstation verlegt. Ein sehr großer Anteil der Frauen (n = 415, 75,3%) wurden nach der Operation auf der Intensivstation behandelt. Die Patientinnen in der Hoch-Komplikationsgruppe sind direkt postoperative in 99,2% auf die Intensivstation gegangen. Es war nicht das Ziel dieser Arbeit, die Ursachen für die ITS-Aufnahme zu bestimmen, aber diese routinemäßige und häufige Aufnahme auf die Intensivstation könnte der Ausdruck der intraoperativen Wahrnehmung des Operations- und des Anästhesiologie-Teams sein, dass es sich um eine Hoch-Risiko-Patientin handelt. Auf der anderen Seite haben 26% der Frauen erst später nach Entlassung von der Intensivstation eine ITS-pflichtige Komplikation auf der

Normalstation erlitten und wurden aufgrund der Komplikation von Normalstation erneut auf die Intensivstation aufgenommen. In der Literatur wurde berichtet, dass die postoperative Aufnahmequote auf der Intensivstation nach einer Ovarialkarzinom-Debulking Operation zwischen 7% und 30% liegt (40, 44). Wie oben bereits diskutiert stellt die Patienten-Population dieser Studie eine selektierte Population dar, zum einen mit einem hohen Maß an Tumorlast und zum anderen einer ausgeprägten operativen Invasivität. Diese Daten unterstreichen, dass dieses Patientenkollektiv eine hohe Aufmerksamkeit während des gesamten postoperativen Prozesses, insbesondere auf der Normalstation benötigt. Ein weiterer wichtiger Punkt in der Zukunft wird es sein, die Gründe für die „frühzeitige“ ITS-Entlassung zu hinterfragen, sowie eventuell die Patientinnen frühzeitiger zu identifizieren, die eine ITS-Re-Aufnahme benötigen.

Drei Patientinnen der Gesamtkohorte [n = 3, 0,5%] haben schwere Komplikationen mit Todesfolge entwickelt und sind noch im Krankenhaus gestorben. Das ist für das hohe Ausmaß und Invasivität der multi-viszeralen Operation eine geringe Mortalität im Krankenhaus im Vergleich mit der Literatur (6, 25-29).

9.2 Langzeit-Effekte der Komplikationen

In den Studiengruppen haben Komplikationen mit und ohne Propensity-Score Matching einen signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Langzeitüberleben, sowie auf das Gesamtüberleben. Es zeigte sich in der COX-Regression, dass je höher der CCI[®] war und damit verbunden je mehr Komplikationen auftraten, desto schlechter ist das Langzeit-Überleben nach der Debulking-Operation aufgrund eines Ovarialkarzinoms. Eine Hoch-Index-Komplikation bzw. eine vergleichbare Summation von Komplikationen ist in dieser hier vorgelegten Arbeit relevant für das Überleben, es zeigte sich aber in der hier analysierten Patienten-Population kein Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs des Karzinoms.

Es gibt nur sehr wenige Daten über die allgemeine Interaktion von Komplikationen mit dem tumorspezifischen Langzeit-Überleben nach der zytoreduktiven multi-viszeralen Operation für Ovarialkarzinom. Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit sind konform mit der nicht besonders zahlreichen Literatur. Xu et al. zeigten (30), dass auf der einen Seite das Ausmaß der durchgeführten Operation mit dem Auftreten von Komplikationen verbunden war und dass die postoperativen Komplikationen mit einer erhöhten Odds-Ratio des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens ein Jahr nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom assoziiert waren.

Wenn man die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit mit den Studien über das Langzeit-Überleben bei Patient/innen nach einer großen abdominal-chirurgischen Operation für jede Art von Tumor vergleicht, dann sind die Ergebnisse dieser Arbeit auch konform mit den bereits veröffentlichten Daten. Slankamenac et al. berichteten für Patienten mit colorektalem Karzinom, dass die zusammengefasste Morbidität anhand des CCI®-Wertes zu einer häufigeren Krankenhaus-Wiederaufnahme führte und mit einer schlechteren Langzeitüberlebensrate assoziiert war (31).

Die Studie von Khuri et al. (9) mit über 100.000 Patienten belegt auch einen Einfluss von postoperativen Komplikationen auf das Langzeitüberleben nach einer nicht-kardiochirurgischen Operation. Das Auftreten von Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach der Operation ist für die Überlebenswahrscheinlichkeit relevanter als präoperative Patientencharakteristika und intraoperative Risikofaktoren. Khuri et al. schlagen vor, die Qualitäts- und Prozessverbesserung in der Chirurgie in erster Linie auf die Vorbeugung von postoperativen Komplikationen auszurichten.

Keine Studie hat bisher den Einfluss der gewichteten Gesamtzahl der postoperativen Komplikationen (CCI®) auf das tumorspezifische Langzeit-Überleben einschließlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen untersucht, die sich einer Tumor-Debulking Operation bei Ovarialkarzinom unterziehen.

9.3 Stärken und Schwächen

Eine der Stärken dieser Studie ist, dass empfindliche und qualitätsorientierte Erfassungsmethoden von postoperativen Komplikationen verwendet wurden. Es wurden jegliche Abweichungen vom idealen postoperativen Verlauf ab dem Tag der Operation, auf der Intensivstation und bis zur Krankenhausentlassung der Patientinnen aus mehreren Datenquellen gesammelt. Jeder Fall, jede einzelne Komplikation und jedes operative Verfahren wurden unabhängig voneinander, systematisch und kritisch bewertet. Ergänzend wurde der umfassende „Comprehensive Complication Index (CCI®)“ auf der Grundlage der Clavien-Dindo-Klassifikation für jede Patientin kalkuliert. In den Index gehen alle postoperativen Komplikationen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ein und resultieren in einer einzigen kontinuierlichen Zahl von 0 (keine Komplikationen) bis 100 (Tod). Die weitere Stärke ist die lange Follow-up Zeit bis maximal 133 Monaten (der Median-Wert war 37,3 Monate), sowie die Unterteilung des Überlebensarten in zwei verschiedenen Kategorien: tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben.

Generell haben retrospektive Beobachtungsstudien einen stärkeren Einfluss von Bias und Co-Faktoren der Baseline in Bezug auf die Ergebnisse. Daher müssen Beobachtungsstudien mit hoher Qualität und geeigneten Analysemethoden durchgeführt werden, um die störenden Auswirkungen auf die Endpunkte zu reduzieren. Ein Merkmal dieser Arbeit ist, dass mittels Propensity Score Matching die stichprobenartige Darstellung einer randomisierten kontrollierten Studie imitiert wurde, und die Verteilung der Störvariablen zwischen Patienten in den Studiengruppen möglichst homogen dargestellt wurde. Für den primären Endpunkt (tumorspezifisches Überleben), sowie für das Gesamtüberleben wurde Überlebenswahrscheinlichkeit ergänzend im Cox-Regressionsmodell überprüft und es zeigte sich eine Konformität in beiden Analysemethoden in Bezug auf das Ziel dieser Arbeit.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der anästhesiologischen Faktoren auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen zu untersuchen, sowie den Einfluss einer Komplikation auf den Langzeitverlauf. In der Literatur ist der bedeutendste Faktor für das Langzeit-Überleben aus onkologischer Sicht der postoperative Tumorrest bei der zytoreduktiven Operation (45, 46). Zur Reduktion dieses Faktors sind nur Patientinnen in diese Analyse eingeschlossen worden, die eine R0-Resektion erhalten haben. Der Vorteil in Bezug auf die Analyse des Langzeitüberlebens ist aber auch mit einer nicht vollständig zu klärender Selektion von Patientinnen verbunden, die als Limitierung dieser Studie genannt werden muss. Auf der anderen Seite kann jedoch begünstigend davon ausgegangen werden, dass der Aspekt des „Failure to cure“ im onkologischen Sinne in diesem Patientenkollektiv nicht zutrifft. Das Komplikationsmanagement in dem analysiertem Patientenkollektiv ist als sehr gut zu bewerten, weil nur drei Patientinnen bzw. 0,5% der Gesamtkohorte nach diesem komplexen und ausgedehnten Eingriff im Krankenhaus starben. Die Studien von Ghaferi et al. (25, 26) zeigten für nicht-kardiochirurgische Operationen eine „Failure to rescue“ Rate von über 20%.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Postoperative Komplikationen stellen eine entscheidende Rolle in der perioperativen Versorgung von Patientinnen nach einer Tumor Debulking Operation aufgrund eines Ovarialkarzinoms dar.

In dieser Arbeit sollte zum einen die Assoziation von patienten- und tumorspezifischen Charakteristika und anästhesiologischen sowie operativen Faktoren zu Entwicklung postoperativer Komplikationen analysiert werden, und zum anderen sollte der langfristige Effekt von postoperativen Komplikationen auf Mortalität und Rezidiv des Karzinoms untersucht werden.

Anästhesiologische Faktoren (ASA-Grad, anxiolytische Prämedikation, PONV-Score, intraoperative Hypnotika, Opioide, Muskelrelaxantien, Flüssigkeits- oder Norepinephrintherapie, perioperative Schmerztherapie über PDK u.s.w.) waren mit postoperativen Komplikationen in der direkten postoperativen Phase nach der Debulking-Operation für Ovarialkarzinom nicht assoziiert ($P > 0,05$). In den Studiengruppen haben Komplikationen mit und ohne Propensity-Score Matching einen signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Langzeitüberleben, sowie auf das Gesamtüberleben.

Diese Arbeit sollte in Zukunft dabei unterstützen, die Gruppe der Hochrisikopatient/innen zu definieren. Bei diesen Patientinnen sollte im postoperativen Verlauf regelmäßig die Risikoevaluation und Re-Evaluation im Team mit Chirurgen und Anästhesisten erfolgen, um Komplikationen in ihrer Schwere zu reduzieren, und den Umfang der prophylaktischen Maßnahmen und der Präventionsalgorithmen zu spezifizieren.

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014. Lyon, France. Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer. WHO Press; 2014. 630 pp.
3. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiology of ovarian cancer in Germany. *Onkologe.* 2019;25(2):92-8.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer: 032-035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 17.05.2020].
5. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518-26.
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A, European Surgical Outcomes Study group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care M, the European Society of A. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012;380(9847):1059-65.
7. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, Hauri D, Graf R, Clavien PA. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254(6):907-13.

8. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J, Enhanced Recovery After Surgery Study G. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg.* 2011;146(5):571-7.
9. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, Participants in the VANSQIP. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326-41; discussion 41-3.
10. Baldwin LA, Pavlik EJ, Ueland E, Brown HE, Ladd KM, Huang B, DeSimone CP, van Nagell JR, Ueland FR, Miller RW. Complications from Surgeries Related to Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics (Basel).* 2017;7(1).
11. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD, Team PP. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-303.
12. Cham S, Chen L, St Clair CM, Hou JY, Tergas AI, Melamed A, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Development and validation of a risk-calculator for adverse perioperative outcomes for women with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6).
13. Filippova OT, Chi DS, Long Roche K, Sonoda Y, Zivanovic O, Gardner GJ, Tew WP, O'Cearbhaill R, Sarraf S, Sun SW, Alexander K, Korc-Grodzicki B, Shahrokni A. Geriatric co-management leads to safely performed cytoreductive

surgery in older women with advanced stage ovarian cancer treated at a tertiary care cancer center. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):77-82.

14. Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):15-21.
15. Patankar S, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, Huang Y, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):62-9.
16. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013;258(1):1-7.
17. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BP, Breitenstein S, Oberkofler CE, Graf R, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;260(5):757-62; discussion 62-3.
18. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, Slankamenac K, Mehra T, Graf R, Puhan MA. The Comprehensive Complication Index (CCI(R)): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". *Ann Surg.* 2017;265(6):1045-50.
19. Tseng JH, Cowan RA, Afonso AM, Zhou Q, Iasonos A, Ali N, Thompson E, Sonoda Y, O'Cearbhaill RE, Chi DS, Abu-Rustum NR, Long Roche K. Perioperative epidural use and survival outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):287-93.

20. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):676 e1-7.
21. Barber EL, Rutstein S, Miller WC, Gehrig PA. A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):401-6.
22. Chi DS, Palayekar MJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Awtrey CS, Huh J, Eisenhauer EL, Barakat RR, Kattan MW. Nomogram for survival after primary surgery for bulky stage IIIC ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):191-4.
23. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, Gueli Alletti S, Cosentino F, Nero C, Scambia G, Fagotti A. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):19-24.
24. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, Prader S, Polterauer S, Harter P, Grimm C. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):560-5.
25. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1368-75.
26. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. *Ann Surg.* 2009;250(6):1029-34.

27. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, Otter R, van der Zee AG. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(3):589-98.
28. Marx C, Bendixen A, Hogdall C, Ottosen C, Kehlet H, Ottesen B. Organisation and quality of primary surgical intervention for ovarian cancer in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1496-502.
29. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):537-47.
30. Xu Z, Becerra AZ, Justiniano CF, Aquina CT, Fleming FJ, Boscoe FP, Schymura MJ, Sinno AK, Chaoul J, Morrow GR, Minasian L, Temkin SM. Complications and Survivorship Trends After Primary Debulking Surgery for Ovarian Cancer. *J Surg Res*. 2020;246:34-41.
31. Slankamenac K, Slankamenac M, Schlegel A, Nocito A, Rickenbacher A, Clavien PA, Turina M. Impact of postoperative complications on readmission and long-term survival in patients following surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(6):805-11.
32. Moore KN, Reid MS, Fong DN, Myers TK, Landrum LM, Moxley KM, Walker JL, McMeekin DS, Mannel RS. Ovarian cancer in the octogenarian: does the paradigm of aggressive cytoreductive surgery and chemotherapy still apply? *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):133-9.
33. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, Hershman DL. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):871-81.

34. Hamilton CA, Miller A, Miller C, Krivak TC, Farley JH, Chernofsky MR, Stany MP, Rose GS, Markman M, Ozols RF, Armstrong DK, Maxwell GL. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):521-6.
35. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):937-43.
36. 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(2):205-13.
37. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.
38. Hunsicker O, Gericke S, Graw JA, Krannich A, Boemke W, Meyer O, Braicu I, Spies C, Sehouli J, Pruss A, Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion.* 2019;59(12):3589-600.
39. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2003;237(6):860-9; discussion 9-70.

40. Pepin K, Bregar A, Davis M, Melamed A, Hinchcliff E, Gockley A, Horowitz N, Del Carmen MG. Intensive care admissions among ovarian cancer patients treated with primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):612-6.
41. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MA. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13):1317-26.
42. Zaw AS, Kantharajanna SB, Maharajan K, Tan B, Saparamadu AA, Kumar N. Metastatic spine tumor surgery: does perioperative blood transfusion influence postoperative complications? *Transfusion.* 2017;57(11):2790-8.
43. Zhang H, Wu X, Xu Z, Sun Z, Zhu M, Chen W, Miao C. Impact of perioperative red blood cell transfusion on postoperative recovery and long-term outcome in patients undergoing surgery for ovarian cancer: A propensity score-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;156(2):439-45.
44. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Bristow RE. Predictors of extended intensive care unit resource utilization following surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):464-8.
45. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):493-8.
46. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):26-31.

12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Anna Shadenok, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation zwischen postoperativen Komplikationen mit intensivmedizinischer Betreuung und der tumorspezifischen Langzeit-Mortalität nach Debulking-Operation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom“ (Titel auf Englisch: „Association between postoperative complications with intensive medical care and tumor-specific long-term mortality after debulking surgery in patients with ovarian cancer“) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur

Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

13 LEBENSLAUF

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

14 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Arne Feldheiser, für die intensive Betreuung, seine wertvollen methodischen und wissenschaftlichen Ratschläge. Insbesondere bedanke ich mich für die hervorragende Supervision bei den statistischen Analysen und Interpretationen der Daten, sowie die Korrekturen meiner verschiedenen Versionen dieser Dissertation. Durch seine Motivation und fachlichen Kompetenzen war für mich die Promotion eine besonders lehrreiche Zeit gewesen, in der ich mich wissenschaftlich sehr weiterentwickelt habe.

Ich bedanke mich bei Frau Professor Dr. med. Claudia Spies für das Ermöglichen der Rahmenbedingungen für meine wissenschaftliche Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin. Ich danke für die professionelle Unterstützung und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Dr. med. Oliver Hunsicker danke ich für fachliche Beratungen, Unterstützung bei der Erstellung und Plausibilitätsprüfung der Datenbank sowie für unsere gute Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den übrigen Doktoranden der Arbeitsgruppe.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für unendliche Unterstützung, Liebe und Vertrauen sowie für ihren unzweifelhaften Glauben an mich. Ohne sie an meiner Seite wären weder mein Medizinstudium noch diese Arbeit für mich möglich gewesen, und wäre ich nicht diejenige, die ich heute bin.