

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des präoperativen funktionellen Status, gemessen mit  
ADL und Timed-up-and-go Test, auf die 1-Jahres-Mortalität und  
die postoperativen Komplikationen bei älteren Krebspatienten  
nach Onkochirurgie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Altmeyen

aus Bad Kreuznach

Datum der Promotion: 10.03.2017

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abstrakt Deutsch .....	IV
Abstract English.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1. Hintergrund.....	1
1.2. Geriatrisches Assessment .....	2
1.3. Funktionelle Einschränkungen, ADL und Timed-up-and-go Test .....	3
1.4. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung .....	3
2. Methoden.....	4
2.1. Ethikvotum.....	4
2.2. Studiendesign und Erhebungszeitraum .....	4
2.3. Patienten .....	4
2.3.1. Einschlusskriterien: .....	5
2.3.2. Ausschlusskriterien .....	5
2.4. Datenerhebung (Abb. 1) .....	5
2.4.1. Ablauf.....	5
2.4.2. Patientendaten und Instrumente .....	6
2.4.3. Postoperative Datenerhebung .....	11
2.5. Statistik .....	12
2.5.1. Endpunkte .....	12
2.5.2. Statistische Analyse .....	12
3. Ergebnisse.....	14
3.1. Patienteneinschluss (Abb.8).....	14
3.2. Gesamtstudienpopulation (Tab.1) .....	14
3.3. Primärer Endpunkt: 1-Jahres-Mortalität .....	19
3.3.1. Patientencharakteristika Überlebende/Verstorbene (Tab. 2) .....	19
3.3.2. Univariate Analyse 1-Jahres-Mortalität (Tab. 3).....	22
3.3.3. Multivariate Analyse 1-Jahres-Mortalität (Tab. 4).....	25
3.4. Merkmale der Einschränkungsgruppen .....	26
3.5. Sekundärer Endpunkt: Komplikationen.....	26
3.5.1. Patientencharakteristika der Patienten mit/ohne postoperative Komplikationen (Tab. 5).....	26
3.5.2. Univariate Analyse postoperative Komplikationen (Tab. 6).....	29
3.5.3. Multivariate Analyse postoperative Komplikationen (Tab. 7).....	32

4. Diskussion .....	33
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	33
4.2. Einfluss von Einschränkungstatus auf 1-Jahres-Mortalität .....	34
4.3. Einfluss von Einschränkungstatus auf postoperative Komplikationen .....	40
4.4. Methodenkritik .....	42
5. Zusammenfassung .....	42
6. Literaturverzeichnis .....	43
7. Appendix.....	53
Abbildung 1: Flow Chart Datengewinnung .....	53
Abbildung 2: Activities of daily living Score.....	53
Abbildung 3: Timed-up-and-go Test .....	55
Abbildung 4: Timed-up-and-go Test .....	56
Abbildung 5: ASA .....	56
Abbildung 6: Operationsschwere nach Portsmouth-Possum -Score .....	57
Abbildung 7: Komplikationen nach Clavien .....	57
Abbildung 8: Patienteneinschluss .....	59
Abbildung 9: Mortalität nach Tumordiagnosen .....	60
Abbildung 10: Boxplot Charlson Komorbiditäts-Index Überlebende/Verstorbene.....	61
Abbildung 11: Punktwert ADL Einschränkungsgruppen .....	62
Abbildung 12: Stadium TUG Einschränkungsgruppen .....	63
8. Eidesstattliche Versicherung .....	64
9. Lebenslauf .....	65
10. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen.....	68
11. Danksagung .....	69

## **Abkürzungsverzeichnis**

**ACS NSQIP:** American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

**ADL:** Activities of Daily Living

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**BMI:** Body-mass-Index

**CGA:** Comprehensive Geriatric Assessment

**CI:** Confidence Interval

**CIRS-G:** Cumulative Illness Rating Scale

**FIGO:** Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

**GDS:** Geriatrische Depressionsskala

**IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens

**IQR:** Interquartile Range

**MMSE:** Mini-Mental State Examination

**MNA:** Mini Nutritional Assessment

**OR:** Odds Ratio

**PS:** Performance Score (WHO)

**SD:** Standard Deviation

**SIOG:** International Society of Geriatric Oncology

**TUG:** Timed-up-and-go Test

**UICC:** Union internationale contre le cancer

**VES-13:** Vulnerable Elders Survey

**WHO:** World Health Organization

## **Abstrakt Deutsch**

Einleitung und Fragestellung:

In einer zunehmend alternden Bevölkerung werden onkochirurgische Eingriffe auch an älteren Patienten notwendig. Das „Comprehensive Geriatric Assessment“ (CGA) bietet die Möglichkeit, das präoperative Risiko onkogeriatrischer Patienten abzuschätzen, aber es gibt noch keinen Konsens darüber, welche Parameter besonders Langzeitergebnisse am besten abschätzen können. Das Ziel dieser Dissertation ist, den prognostischen Wert des funktionellen Status, gemessen mit Timed-Up-and-Go Test

(TUG) und Activities of Daily Living Test (ADL), auf postoperative 1-Jahres-Mortalität älterer Krebspatienten zu untersuchen. Das sekundäre Ziel ist, den Einfluss des Status auf postoperative Komplikationen zu untersuchen.

Methoden:

Die Daten für diese Dissertation wurden im Rahmen der „PERATECS“-Pilotstudie erhoben. Über 65-jährige Patienten wurden eingeschlossen, die sich einem chirurgischen Eingriff aufgrund von gastrointestinalem-, gynäkologischem oder urogenitalem Krebs unterzogen. Präoperativ wurde der funktionelle Status anhand des ADL und des TUG bestimmt. Postoperativ war die 1-Jahres-Mortalität der primäre Endpunkt und postoperative Komplikationen der sekundäre Endpunkt. Der Einfluss des funktionellen Status auf diese Endpunkte wurde im Vergleich zweier Patientengruppen untersucht: Patienten mit Einschränkung in beiden Tests vs. Einschränkung in einem/keinem Test. Um Risikofaktoren für die Endpunkte zu identifizieren wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen mit diesen und anderen Parametern durchgeführt.

Ergebnisse:

Nach einem Jahr postoperativem Follow-up konnten 131 Patienten analysiert werden. Im Median waren diese 71 Jahre alt (IQR 7). Es hatten 22,3% der Patienten eine Beeinträchtigung im ADL, 35,2% im TUG und 10,7% waren in beiden Tests beeinträchtigt. Die Mortalität nach einem Jahr betrug 28,2%. Insgesamt 65,6% der Patienten erlitten postoperative Komplikationen. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten Patienten mit doppelter Einschränkung (ADL und TUG) eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität (OR 6,294; 95% CI: 1,643-24,118;  $p=0,007$ ). Patienten mit einem TUG über 10 Sekunden hatten erlitten signifikant häufiger postoperative Komplikationen (OR 4,460; 95% CI: 1,692-11,758;  $p=0,003$ ). Alter und ASA waren nicht prädiktiv für die Endpunkte.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Nach aktuellem Wissensstand ist dies die erste Arbeit, die eine Kombination aus ADL und TUG benutzt, um den funktionellen Status zu erheben und damit Langzeitmortalität nach Onkochirurgie vorherzusagen. Außerdem bestätigte sich der TUG allein als Prädiktor von postoperativen Komplikationen, ähnlich vorhergehenden Studien. Die

Schlussfolgerung ist, dass sich geeignete ältere Krebspatienten chirurgischen Eingriffen mit einer niedrigen Mortalitätsrate unterziehen können. ADL und TUG als leicht anzuwendende Instrumente sollten Teil des präoperativen Assessments sein und können helfen, Patienten mit erhöhtem Risiko für schlechte postoperative Ergebnisse herauszufinden. Bei eingeschränkten Patienten könnten gezielte Trainingsprogramme vorgenommen werden, um sie fit für den chirurgischen Eingriff zu machen.

## **Abstract English**

### Background and Purpose:

In a population growing older, onco-surgery is performed on older patients. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) can evaluate preoperative risks of onco-geriatric patients, but consensus is lacking, which parts of the CGA can best predict postoperative outcomes, especially long-term outcomes. Aim of this dissertation is to investigate the prognostic value of functional status, measured with the Timed-Up-and-Go-Test (TUG) and Activities of Daily Living Test (ADL) on postoperative one-year mortality in elderly patients with cancer. The secondary aim is to investigate the influence of functional status on postoperative complications.

### Methods:

Data for this dissertation were gathered from the “PERATECS”-Pilot-Study. Patients 65 years and older undergoing cancer surgery because of gastrointestinal, gynaecological or urogenitary cancer were included. Functional status prior to surgery was measured by ADL and TUG. Primary outcome was one-year mortality after surgery, secondary outcome were postoperative complications. The influence of the functional status on these endpoints was investigated comparing two patient groups: “impairment in both TUG and ADL” vs. “impairment in no/one functional test”. To identify risk factors for outcomes univariate and multivariate logistic regression analyses together with other parameters were performed.

### Results:

After one year follow-up postoperative 131 patients could be analyzed. Median age of patients was 71 years. Impairment in ADL showed 22.3%, in TUG 35.2% and 10.7% of patients were impaired in both tests. Mortality after one year was 28.2%. Overall, 65.6% suffered from postoperative complications. In multivariate logistic regression analyses patients with a combined impairment (ADL and TUG) had a significant higher mortality after one year (OR 6.294; 95% CI: 1.643-24.118;  $p=0.007$ ). Patients with a TUG over 10 seconds suffered significantly more often from postoperative complications (OR 4.460; 95% CI: 1.692-11.758;  $p=0.003$ ). Age and ASA were not predictive for outcomes.

#### Discussion and Conclusions:

To our knowledge, this is the first dissertation to use combined impairment in ADL and TUG to assess functional status as a predictor of long-term mortality after oncologic surgery. Further, previous studies with the TUG alone as a predictor of postoperative complications could be confirmed. The conclusion is that suitable elderly cancer patients can undergo surgery with a low mortality rate. ADL and TUG as easily administered screening tools should be part of preoperative assessment and may help in detection of patients at risk for adverse postoperative outcomes. In impaired patients targeted interventions could be performed to make them fit for surgery.

# **1. Einleitung**

## **1.1. Hintergrund**

### **Alters- und Krebsinzidenz in Deutschland**

Ältere Menschen sind die am schnellsten wachsende Population in Deutschland. Von 1950 bis 2010 hat sich der Bevölkerungsanteil der über 65-Jährigen von 10 auf 21% mehr als verdoppelt und wird bis 2060 voraussichtlich 32% betragen (1). Die Prävalenz von Krebserkrankungen steigt mit wachsendem Lebensalter an. So beträgt die 5-Jahresprävalenz einer Krebserkrankung in Deutschland im Alter von 60-69 3,3% bei Frauen und 4,3% bei Männern und steigt bis zum 80. Lebensjahr auf 5,8% bei Frauen und 8,7% bei Männern an (2).

### **Onkochirurgie bei älteren Patienten**

Die Onkochirurgie allein oder als Teil einer multimodalen Behandlung ist weiterhin die Haupttherapie und effizienteste Therapie für die meisten soliden Tumoren (3, 4).

Trotz dieser Tatsache und trotz erhöhter Krebsinzidenz steigt mit höherem Alter paradoxerweise die Wahrscheinlichkeit, keine adäquate Diagnostik zu erhalten und keine Behandlung für Krebs zu bekommen sowie von klinischen Studien ausgeschlossen zu werden (5, 6, 7). In einer großen Analyse an Patienten mit Kolonkarzinom konnte z.B. 2013 gezeigt werden, dass höheres Alter ein unabhängiger Prädiktor für fehlende kurative Tumorchirurgie war (8).

Die Ursache dieses Ausschlusses älterer Patienten ist oft die Angst vor gesundheitlichen Komplikationen, längerem Krankenhausaufenthalt, hohen Sterblichkeitsraten und Behinderungen (9). Tatsächlich zeigte sich in mehreren Studien eine hohe perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei älteren Patienten (10, 11). Andererseits gibt es klare Beweise, dass die Langzeitergebnisse nach chirurgischen Eingriffen sich in den verschiedenen Altersgruppen nicht unterscheiden, ältere Patienten also genauso wie Jüngere von einem operativen Eingriff profitieren (12, 13). Über 80-Jährige hatten nach Pankreatikoduodenektomie zwar einen längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt und mehr Komplikationen als Jüngere, jedoch gab es zwischen Älteren und Jüngeren weder einen statistisch signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben, noch im krankheitsfreien Überleben (14). Ebenso wurde eine Resektion des Darmes bei Darmkrebspatienten bei Älteren gut toleriert (15,



16). Auch ältere Patienten konnten mit guter postoperativer Lebensqualität operiert werden (17).

Es wird deshalb ein zuverlässiges und valides Instrument zur Erfassung aller Unzulänglichkeiten und Komorbiditäten älterer Krebspatienten vor der Behandlung benötigt, um die Patienten zu finden, die trotz höherem Alter von Onkochirurgie profitieren (18). Denn anästhesiologische Parameter wie der Score der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur Einschätzung des operativen Risikos an geriatrisch-onkologischen Patienten zeigen sich oft als nicht sensitiv genug (10, 11, 19, 20). Das „Comprehensive Geriatric Assessment“ (CGA) bietet diese Erfassungsmöglichkeiten an. Das Geriatrische Assessment ist ein von Geriatern entwickeltes multidimensionales interdisziplinäres Instrument, was die psychologischen, medizinischen und funktionellen Ressourcen von älteren Patienten erhebt (21). Zur Einschätzung des Risikos älterer Krebspatienten vor operativer Behandlung des Krebses wurde das CGA um Instrumente zur Erfassung des chirurgischen Risikos erweitert (10) und wird mittlerweile sowohl von der „International Society of Geriatric Oncology (SIOG) (22) als auch dem „American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program“ (ACS NSQIP) (23) empfohlen.

## **1.2. Geriatrisches Assessment**

Zum geriatrischen Assessment gehören diverse Scores (21). Hierbei handelt es sich um Tests zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Selbständigkeit im Alltag, des Gedächtnisses, der Stimmung, des Ernährungsstatus, der Komorbiditäten und der Müdigkeit (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Bei Krebspatienten wird das Assessment teilweise um Fragen zur Erfassung Lebensqualität erweitert (31).

Das geriatrische Assessment hat sich bereits in vielen Studien an geriatrisch-onkologischen Patienten als nützlich für die Vorhersage postoperativer Komplikationen und Überlebensraten gezeigt (3, 10, 11, 19, 20, 32). Weiterhin wurden durch CGA vorher nicht erkannte gesundheitliche und funktionelle Probleme aufgedeckt, die zu einer besseren Behandlung führten, so wurden in mehreren Studien Entscheidungen über chemotherapeutische Behandlungsschemata an geriatrischen Patienten durch CGA beeinflusst (33, 34). Bisher gibt es jedoch keinen Konsens darüber, welche Parameter des CGA am sensitivsten für die Vorhersage postoperativer Outcomes sind (3, 21). Jedoch finden sich in mehreren Studien Einschränkungen der körperlichen und Alltagsfunktionsfähigkeit prädiktiv für postoperative Ergebnisse älterer Patienten (3, 10,

11).

### **1.3. Funktionelle Einschränkungen, ADL und Timed-up-and-go Test**

Dies ist dadurch zu erklären, dass Alter und Krebs im Hinblick auf die medizinische Behandlung von besonderer Bedeutung sind. Alter bedeutet für viele Menschen eine geringere Belastungsfähigkeit des Organismus, verbunden mit erhöhter Gefahr für Komplikationen und Folgeerkrankungen, Funktionseinschränkungen im Alltag und somit Verlust der Autonomie (35, 36). Ursachen dafür sind zum Beispiel ein zunehmender Hörverlust, eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit, Veränderungen an vegetativen Systemen und Kreislauf, ein für Infekte anfälligeres Immunsystem, Demenz und degenerative Gelenkerkrankungen, die mit erhöhter Immobilität einhergehen (35).

Ebenso kann auch eine Krebserkrankung funktionelle Einschränkungen verursachen: Krebspatienten haben signifikant mehr Limitationen bei Aktivitäten des täglichen Lebens (37). Bei vielen Krebspatienten ist Tumorkachexie mit krebsbedingtem Muskelabbau die Ursache für eingeschränkte Mobilität und reduzierte Alltagsaktivitäten (38). Somit werden zuverlässige Messinstrumente benötigt, um besonders diese Einschränkungen bei älteren Krebspatienten herauszufinden.

Der „Activities of Daily Living“-Score (ADL) zur Erfassung der Selbständigkeit im Alltag, sowie der Timed-up-and-go Test (TUG) für die Einschätzung von Mobilität und körperlicher Fitness sind zwei solche Messinstrumente des geriatrischen Assessments, die sich bereits in mehreren Studien als signifikante Prädiktoren von Behandlungsergebnissen älterer Krebspatienten zeigten und den funktionellen Status repräsentieren (3, 10, 11, 23, 39, 40).

### **1.4. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung**

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung des Einflusses des mit TUG und ADL erhobenen präoperativen funktionellen Status auf die postoperativen Ergebnisse geriatrisch-onkologischer Patienten. Der Fokus liegt auf diesen beiden Tests, da trotz mehrerer Studien bisher kein Konsens darüber besteht, welche Parameter des geriatrischen Assessments am besten postoperative Ergebnisse vorhersagen können (3). Der Einfluss des funktionellen Status auf die postoperative 1-Jahres-Mortalität ist der primäre Endpunkt. Der Einfluss des Status auf das Auftreten postoperativer Komplikationen ist als sekundärer Endpunkt definiert. Nach aktuellem Wissenstand wurde bisher noch keine Kombination aus ADL und TUG gemeinsam vorgenommen,

um Patienten als funktionell eingeschränkt zu klassifizieren und um Mortalität und Komplikationen nach Onkochirurgie älterer Patienten abzuschätzen. Es fanden sich lediglich mehrere Studien, die den Einfluss dieser Parameter auf die Outcomes getrennt voneinander untersuchten (3, 10, 11, 39, 40, 41). Insbesondere gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss dieser Parameter auf die Langzeit-Mortalität untersuchen (11, 39, 41). Die Erwartung ist, mit einer Kombination beider Tests Defizite sensitiver erfassen zu können, da sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die Leistungsfähigkeit im Alltag gemessen werden.

## **2. Methoden**

### **2.1. Ethikvotum**

Die vorliegende Studie PERATECS Pilotstudie, wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin genehmigt (Antragsnummer EA1/241/07) und verlief nach den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen, der Deklaration von Helsinki in der aktuellsten Fassung von 2008 aus Seoul (WMA, 2008).

Die Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00005150 registriert. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung.

### **2.2. Studiendesign und Erhebungszeitraum**

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der PERATECS-Pilotstudie erhoben. Das Kürzel PERATECS in der deutschen Übersetzung steht für: „Patientenmitbestimmung und Risikoanalyse zur Verbesserung des Outcomes bei älteren Patienten nach gastrointestinaler, thorakaler und urogenitaler Onkochirurgie“. Die PERATECS-Pilotstudie war eine prospektive observative Kohortenstudie. Sie wurde an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, von Juni 2008 bis Juli 2010 an geriatrisch-onkologischen Patienten durchgeführt. Die vorliegende Pilotstudie diente zur Etablierung und Überprüfung der notwendigen Strukturen für die Hauptstudie (42).

### **2.3. Patienten**

In der Zeit vom Juni 2008 bis zum Juli 2010 wurden Patienten über 65 Jahren in die Pilotstudie eingeschlossen, die sich an der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund

einer gastrointestinalen, gynäkologischen oder urogenitalen Krebserkrankung einer Operation unterzogen.

### **2.3.1. Einschlusskriterien:**

Patienten wurden für die Studie rekrutiert wenn folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung
- Alter über 65 Jahre
- Elektive Operation aufgrund einer malignen Erkrankung des Gastrointestinal-, des Urogenitaltraktes oder gynäkologischer Tumor (ausschließlich Brustkrebs)
- Mini-Mental State Examination (25) mindestens 24 Punkte
- Voraussichtliche Lebenserwartung über 2 Monate

### **2.3.2. Ausschlusskriterien**

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn folgende Umstände zutrafen:

- Fehlende schriftliche Einwilligung
- Notfall-Operation/ambulante Operation
- Alter unter 65 Jahre
- Vorhandensein von mehr als einem malignen Tumor
- Operation aufgrund eines benignen Tumors
- Mangelndes deutsches Sprachverständnis
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten

## **2.4. Datenerhebung (Abb. 1)**

### **2.4.1. Ablauf**

Das Screening der für die Studie in Frage kommenden Patienten erfolgte durch Studienärzte und Doktoranden. Bei schriftlicher Einwilligung, Erfüllen der Einschlusskriterien und fehlenden Ausschlusskriterien wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten erhielten ein Pseudonym. Die Pseudonymisierung erfolgte mit fortlaufender Nummerierung, beginnend mit einer zufällig gewählten Zahl.

Einen Tag vor geplanter Operation erfolgte die Erhebung der Patientendaten und der Scores durch Patienteninterview und Sicht der Krankenakte durch Doktoranden. Fehlende Daten wurden durch das klinikinterne Informationssystem SAP ergänzt.

#### **2.4.2. Patientendaten und Instrumente**

Zur Einschätzung des präoperativen funktionellen Status wurde die Patientenselbständigkeit mit den Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living) abgeschätzt, sowie die physische Leistungsfähigkeit mit dem Timed-up-and-go Test (TUG). Anhand der Scorewerte dieser Tests erfolgte dann die Zuordnung in Patienten mit Einschränkung in beiden Tests vs. Einschränkung in nur einem/keinem Test (s.u.).

#### **ADL (Abb. 2):**

Der „Activities of Daily Living“-Score, kurz ADL, zur Erfassung der Selbständigkeit in Aktivitäten des täglichen Lebens, ist das Hauptmessinstrument für funktionelle Einschränkungen in der Geriatrie (43). Nach dem Alter sind funktionelle Einschränkungen mehr als alles andere in der Lage Mortalität, Pflegebedarf und Heimeinweisung, Morbidität, Stürze und Verletzungen sowie Lebensqualität vorherzusagen (44). Der ADL fand Anwendung durch unterschiedliche Professionen, als Selbst- und Fremdbefragungsinstrument, direkt und per Telefon, und als Beobachtungsinstrument in verschiedenen klinischen Strukturen (45). Außerdem ist der ADL der sensitivste Parameter um den funktionellen Status älterer Krebspatienten zu erheben (46).

In dieser Studie wurde zur Einschätzung der prä- und postoperativen Selbständigkeit der Barthel-Index für Aktivitäten des täglichen Lebens erhoben (Barthel-Index-ADL) (26, 45). Bis heute haben sich hauptsächlich zwei Versionen des ADL durchgesetzt, der Katz Index ADL und der Barthel-Index-ADL (43). Der in dieser Studie verwandte Barthel-Index-ADL wurde 1965 von der Physiotherapeutin D. Barthel und der Ärztin F. Mahony an Krankenhäusern für die Versorgung chronisch kranker Patienten mit muskuloskelettalen und neuromuskulären Erkrankungen entwickelt, um die Selbstversorgungsfähigkeit der Patienten und deren Verlauf in der Behandlung zu erheben (26, 45).

Der ADL-Fragebogen besteht aus 10 Elementen, die die Fähigkeit einer Person abschätzen, Dinge ohne Unterstützung zu tun. Dies beinhaltet die Fähigkeit zu Essen,

aus dem Bett aufzustehen, zu laufen, Treppen zu steigen, sich zu Waschen, zu Duschen, sich Anzuziehen und die Erhebung von Kontinenz bei Stuhl und Urin. Die Punktzahl variiert von 0 (entspricht einer vollständigen Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens) bis 100, (entspricht vollständiger Unabhängigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens). Bei den jeweiligen Domänen des täglichen Lebens sind mindestens 0, maximal 15 Punkte zu erreichen. Um das Ergebnis zu errechnen werden die erreichten Punktzahlen der jeweiligen Domänen zusammengezählt. In unserer Studie wurde die deutsche Übersetzung des Barthel-Index (49), benutzt (s. Abb. 2). Der Fragebogen wurde durch die Doktoranden nach Interview mit den Patienten ausgefüllt und das Ergebnis errechnet.

Testgütekriterien: der Barthel-Index-ADL zeigte in Studien eine prädiktive Validität für selbständige Funktionsfähigkeit im Alltag, Stürze, Mortalität, Notwendigkeit der Unterbringung in Pflegeheimen und professionellen Pflegebedarf (43) sowie eine Übereinstimmungsvalidität für Verlust der motorischen Funktion, und Zeitaufwand für Pflege (47). Eine Konstruktvalidität wurde durch Korrelation des Barthel-Index-ADL mit der Plutchik-Skala, der Red Cross Functional Scale (43) und der Modified Rankin Scale nachgewiesen (47).

Die Test-Retest-Reliabilität wurde als „gut“ beschrieben. Die Interrater-Reliabilität wird als besondere Stärke dieses Testes genannt (47), jedoch fehlen hierzu große Studien mit vergleichbaren statistischen Methoden (47, 48).

#### **Timed-up-and-go Test (Abb. 3 und 4):**

Zur Einschätzung der Mobilität wurde der Timed-up-and-go Test (TUG) durchgeführt (24). Bei diesem Test wird die Zeit für eine festgelegte Aktion, bestehend aus Aufstehen, Gehen und wieder Hinsetzen, gemessen und interpretiert. Der TUG wurde von Podsiadlo und Richardson (24) als zeit-gestoppte modifizierte Version des Get-up-and-go Tests von Mathias 1986 (50) entwickelt. Dieser Test wurde ursprünglich geschaffen, um anhand einer Videoaufzeichnung des Aufstehens und Gehens älterer Menschen deren Gleichgewichtsfunktion abzuschätzen.

In unserer Studie wurde der TUG von den Doktoranden erhoben, die vorher gerontologisch geschult worden waren. Dabei wurde den Patienten in ihren Patientenzimmern zunächst der Testablauf von den Doktoranden erklärt. Die Patienten wurden dann gebeten, sich auf einen Stuhl zu setzen. Drei Meter wurden mittels eines Maßbandes von diesem Stuhl ausgehend abgemessen. Die Patienten wurden dann

gebeten aufzustehen und diese drei Meter bei normaler Geschwindigkeit zu gehen, sich umzudrehen, die drei Meter wieder zurückzugehen und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Dabei waren Hilfsmittel wie Gehwagen oder Stock erlaubt, jedoch keine Fremdhilfe. Die dafür benötigte Zeit wurde von den Doktoranden mittels einer Stoppuhr gestoppt und vermerkt und anschließend einem der 5 passenden TUG Stadien zugeordnet. Die TUG Stadien reichen von 0-4, skaliert in 10 Sekundenschritten. Stadium 4 (<10 Sekunden) bedeutet volle Mobilität und Stadium 0, dass der Patient unfähig ist zu gehen.

Testgütekriterien: Der TUG ist validiert für die Quantifizierung von Mobilität (24). Ebenfalls ist dieser Test validiert für die Abschätzung des Sturzrisikos und Einschätzung des Gleichgewichtes. So war der Test in einer Studie von Sai 2010 (51) hochsignifikant für das Aufdecken von älteren Pflegeheimbewohnern, die wiederholt stürzen. Weiterhin zeigt der Test sich valide, um Gleichgewicht bei älteren, unabhängig lebenden Menschen einzuschätzen, zu unterscheiden und vorherzusagen (52). Der Test erfasst Kraft, Technik, Koordination und Orientierung (53). Eine Konstruktvalidität wurde durch Korrelation mit der Berg Balance Scale, der Gehgeschwindigkeit und dem Barthel-Index-ADL nachgewiesen (54). Die Reliabilität bei kognitiv uneingeschränkten Patienten ist sehr gut. Dies bezieht sich sowohl auf die Interrater- als auch auf die Test-Retest-Reliabilität (54). Auch bei kognitiv eingeschränkten Patienten zeigte sich gute Interrater-Reliabilität, wenngleich hier die Variabilität der Testwerte höher war (53).

### **Funktioneller Status**

In dieser Arbeit sollte der Einfluss von präoperativen funktionellen Einschränkungen auf postoperative Komplikationen und Mortalität untersucht werden. Zur Definition des präoperativen funktionellen Status wurden daher anhand des ADL und TUG Patientengruppen gebildet. Diese beiden Tests zur Gruppenbildung für den funktionellen Status zu benutzen, um Outcomes älterer Patienten besser einschätzen zu können, ist aus zwei Gründen sinnvoll. Zum einen, da die Tests miteinander zusammenhängen (55, 56). Zweitens gibt es Hinweise darauf, dass sich die Aussagekraft des ADL für Outcomes noch steigern lässt, wenn zusätzlich der TUG erhoben wird (57). Der TUG ist hierbei ein objektiver physischer Leistungstest, der Einschränkung, besonders der Kraft und körperlichen Funktion, besser erhebt als ein Fragebogen (57). Der ADL wiederum ist angebracht, um Stadien der Einschränkung festzustellen, bei denen vielleicht nicht mehr die rein körperliche Einschränkung

sondern nur noch die Abhängigkeit einzelner Domänen des täglichen Lebens im Vordergrund steht, wenn sich die physische Leistungsfähigkeit schon wieder erholt hat (58). Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit zur Erfassung der funktionellen Einschränkung beide Tests erhoben: der TUG für die Objektivierung körperlicher Defizite, der ADL zur Einschätzung von Selbstständigkeitsdefiziten, die über den reinen Verlust körperlicher Kraft hinausgehen.

Als eingeschränkt galten hierbei Patienten, die beim ADL eine Punktzahl unter 100 hatten (10, 11, 46).

Beim TUG galten Patienten als eingeschränkt, die ein Stadium unter 4 hatten, d.h. mehr als 10 Sekunden für die 3 Meter Strecke benötigten, entsprechend den Studien von Robinson bzw. Baitar wo ebenfalls Patienten ab TUG Stadium 3 bei einem TUG von 15 bzw. 13,5 Sekunden als eingeschränkt galten (39, 55, 59). Anhand des Merkmals „Kombinierte Einschränkung“ (Einschränkung in beiden Tests vs. Einschränkung in nur einem/keinem Test“) wurden so insgesamt zwei Patientengruppen für die Einschätzung des funktionellen Status gebildet, siehe dazu weiter unten bei Statistik.

### **Weitere Daten**

Für die Erfassung des geriatrischen und präoperativen Risikoprofils wurden außerdem erhoben: Allgemeine Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung und der Body Mass Index (BMI).

Die Abschätzung des Tumorstadiums erfolgte je nach Tumorart. So fand die Einteilung nach der FIGO-Klassifikation bei gynäkologischen Tumoren (60) bzw. der UICC-Klassifikation bei allen anderen Tumoren (61) statt. Ferner wurde gesondert vom Tumorstadium notiert, ob zum Zeitpunkt der Operation Lymphknoten- oder andere Metastasen vorlagen.

Komorbiditäten wurden mit dem Charlson Komorbiditäts-Index (29) untersucht. Der Charlson Komorbiditäts-Index berücksichtigt die Summe relevanter Begleiterkrankung hinsichtlich der Lebenserwartung, eine Erkrankung zählt, je nach Schweregrad 1-6 Punkte. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 37, es werden 19 Arten von Begleiterkrankungen erhoben.

Das anästhesiologische Risiko wurde durch das physische Klassifikationssystem der American Society of Anesthesiologists (ASA) (62) durch den prämedizierenden



Anästhesisten eingeschätzt. Die ASA Klassifikation besteht aus 6 Kategorien. Je höher dabei die Kategorie, desto lebensbedrohlicher ist der Patient (s. Abb. 5).

Die Operationsschwere und das Operationsrisiko wurden anhand des Portsmouth-Possum-Scores (63) abgeschätzt. Die Einteilung erfolgte in 3 Gruppen mit steigendem Operationsrisiko von Gruppe 1 zu Gruppe 3 (s. Abb. 6).

Um den kognitiven Status, den Ernährungsstatus, die Stimmung und die erweiterte Alltagsfähigkeit zu erheben, wurden die Mini-Mental State Examination (MMSE) (25), das Mini Nutritional Assessment (MNA) (27), die geriatrische Depressionsskala (GDS) (28) und der Test für instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IATL) (64) benutzt. Die MMSE ist ein weitverbreitetes Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisstörungen. Sie beinhaltet 30 Fragen mit denen Orientierung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Benennen, Lesen, Schreiben und visuell-konstruktive Fähigkeiten getestet werden. Entsprechend der Fragenanzahl variiert die zu erreichende Punktzahl zwischen 0 und 30, wobei eine Punktzahl von unter 24 auf kognitive Defizite hinweist (25). Entsprechend der Einschlusskriterien dieser Studie konnten nur Patienten mit einer MMSE gleich oder über 24 Punkten untersucht werden. Das MNA wurde zur Erfassung von Mangelernährung bei Älteren entwickelt. Es umfasst 18 Fragen zu u.a. Ernährungsgewohnheiten, Appetit, Gewichtsverlust und Messung des Oberarmumfangs. Die Punktzahl variiert von 0-30. Das MNA besteht aus 2 Teilen. Patienten, die im ersten Teil eine Punktzahl unter 12 haben, werden im 2. Teil genauer nach Ernährungsgewohnheiten befragt. Punktzahlen von unter 17 im Gesamtergebnis weisen dabei auf einen schlechten Ernährungszustand hin, Punktzahlen von 17-23,5 weisen auf ein Risiko für Mangelernährung hin (27). Die GDS besteht aus 15 Fragen zur Erfassung depressiver Symptome, ab 5 Punkten wird eine leichte bis mäßige, ab 11 Punkten eine schwere Depression vermutet (28). Der IATL erhebt Fähigkeiten zur unabhängigen Alltagsbewältigung. Bei diesem Test wird abgefragt, ob Patienten in den 8 Lebensbereichen Kochen, Benutzung von Verkehrsmitteln, Haushalt, Einkaufen, Wäsche, Medikamenteneinnahme, Umgang mit Geld und Telefonieren selbständig sind. Der Punktwert variiert von „0“, gleichbedeutend mit vollständiger Abhängigkeit bis „8“ gleichbedeutend mit voller Selbständigkeit (64). Teilweise wird der IATL als Ergänzung zum ADL zur Erfassung von Abhängigkeit benutzt (23). Zur Bildung der Einschränkungsguppen nahmen wir diesen Test jedoch nicht mit auf, da der ADL von beiden Tests das Hauptmessinstrument für Gebrechlichkeit ist (46).

### **2.4.3. Postoperative Datenerhebung**

Postoperativ wurden die Patienten täglich bis zum fünften postoperativen Tag, sowie am achten postoperativen Tag und am Tag ihrer Entlassung visitiert. Bei den Visiten wurden Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Nahrungsaufnahme, Fähigkeit sich selbständig zu Waschen und Anzukleiden, postoperative Mobilität, Routinelaborparameter sowie Komplikationen nach Interview mit den Patienten und durch Sicht der Patientenakte erfasst. Die Visiten wurden von Doktoranden durchgeführt.

### **Follow-up und Mortalität nach einem Jahr**

Drei und zwölf Monate nach ihrer Operation wurden die Patienten erneut kontaktiert, indem ihnen verschiedene Fragebögen inklusive eines frankierten Rückumschlages zugeschickt wurden. Bei fehlender Rückantwort wurde telefonisch Kontakt aufgenommen. Falls die Patienten weder schriftlich, noch telefonisch erreichbar waren, wurden Angehörige, der Hausarzt, das Einwohnermeldeamt oder das klinikinterne Informationssystem SAP hinzugezogen, um Informationen über den Patienten zu erhalten (umgezogen, verstorben etc.). Die Einwilligung zur eventuellen Kontaktaufnahme mit Angehörigen bzw. Hausarzt wurde bei der Aufklärung und Einwilligung zu der Studie eingeholt. Im Oktober 2011 wurde der letzte Datensatz vervollständigt. Die Anzahl der postoperativ verstorbenen Patienten konnte notiert werden.

Auf diese Weise konnten die Daten für den primären Endpunkt, die postoperative 1-Jahres-Mortalitätsrate, unabhängig von der Todesursache, erhoben werden.

### **Komplikationen**

Perioperative Komplikationen wurden prospektiv bis zur Entlassung erfasst und anhand der Clavien-Systematik eingeteilt (65). Als Komplikation wurde dabei jegliche postoperative Störung der Organsysteme gewertet, die im Clavien-System klassifiziert ist (s. Abb. 7) und während des Krankenhausaufenthaltes der Patienten auftrat. Die Organsysteme beinhalten das kardiale, pulmonale, hämatologische, hepatische, renale, cerebrale und gastrointestinale System, sowie infektiöse Ursachen und andere. Die Schwere der Organdysfunktion wird dabei anhand des medizinischen Interventionsbedarfes gemessen und in insgesamt 8 Stadien nach Schweregrad eingeteilt. Dabei gelten als Komplikationen Grad I solche ohne Notwendigkeit einer

Intervention, Grad II sind Komplikationen, die einer medizinischen Intervention, Transfusion oder parenteraler Ernährung bedürfen, Grad III-Komplikationen erfordern eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention a) ohne Narkose, b) mit Narkose, Grad IV Komplikationen sind lebensbedrohlich und erfordern intensivmedizinische Überwachung a) bei Dysfunktion eines Organs, b) bei Dysfunktion mehrerer Organe, Grad V Komplikationen bedeuten Tod.

Bei Auftreten mehrerer Komplikationen bei einem Patienten wurde die jeweils schwerste Komplikation verschlüsselt. Fehlende Daten wurden durch das klinikinterne Informationssystem SAP ergänzt. Das Auftreten jeglicher postoperativer Komplikation nach dem Clavien-System war der sekundäre Endpunkt.

## **2.5. Statistik**

### **2.5.1. Endpunkte**

Primärer Endpunkt: Einfluss des präoperativen funktionellen Status auf die postoperative 1-Jahres-Mortalität.

Sekundärer Endpunkt: Einfluss des präoperativen funktionellen Status auf postoperative Komplikationen.

### **2.5.2. Statistische Analyse**

Die Ergebnisse sind bei nicht abgelehnter Normalverteilung als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) und bei fehlender Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) als Median mit Interquartilen (IQR) dargestellt. Häufigkeiten werden in Anzahl und Prozent (%) innerhalb des gültigen Prozentsatzes aufgeführt.

Zunächst wurden Unterschiede bezüglich demographischer und klinischer Parameter zwischen den betrachteten Gruppen mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney U-Testes getestet. Häufigkeiten wurden mit Hilfe des exakten Testes nach Fisher bzw. dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Es galt die exakte 2-seitige Signifikanz.

Um Einflussfaktoren auf die 1-Jahres-Mortalität (verstorben: ja/nein) und die postoperativen Komplikationen (Komplikationen: ja/nein) zu identifizieren, wurden logistische Regressionsanalysen mit diesen Zielgrößen durchgeführt. Der zu untersuchende Einflussfaktor der funktionellen Einschränkungen wurde als „Kombinierte Einschränkung“ bezeichnet und wie folgt definiert:

Patienten, die in ADL und TUG zugleich eine Einschränkung aufwiesen, wurden als solche mit einer *doppelten Einschränkung* ausgewiesen. Die entsprechende Vergleichsgruppe bestand hierbei aus den Patienten, die nur in einem der beiden Scores nicht die maximale Punktzahl hatten oder in beiden Scores die volle Punktzahl erreichten, sie wurden als Patienten mit *nicht-und-einfacher-Einschränkung* ausgewiesen.

Weitere Variablen wurden nach Cut-Off Werten aus früheren Studien dichotomisiert. So ergaben sich folgende Variablen: ADL (100 „uneingeschränkt“ vs. < 100 „eingeschränkt“) (46), TUG (4 „uneingeschränkt vs. <4 „eingeschränkt“) (55, 59), kombinierte Einschränkung (Einschränkung in ADL und TUG „Doppelte Einschränkung“ vs. ohne bzw. Einschränkung nur in einem der Funktionstests „Nicht-und-einfach-Eingeschränkt“), Operationsschwere (hohes Operationsrisiko vs. mittleres/niedriges Operationsrisiko) (10), ASA (ASA III „schwere Allgemeinerkrankung“ vs. ASA I und II „leichte und mittlere Allgemeinerkrankung“) (10), IATL (8 „unabhängig“ vs. <8 „abhängig“) (64), GDS (0-4 Punkte „nicht depressiv“ vs. >4 Punkte „depressiv“) (10), MNA (normal ernährt vs. Risiko/manifeste Malnutrition) (11). Diese Variablen wurden zusammen mit den anderen Einflussparametern Alter, Geschlecht, BMI, Tumorlokalisation, Tumorstadium, Metastasen und MMSE in univariablen Analysen mit dem primären Endpunkt Mortalität nach einem Jahr („überlebt/verstorben“) und dem sekundären Endpunkt postoperative Komplikationen („keine postoperativen Komplikationen/Auftreten von postoperativen Komplikation“) untersucht.

Parameter, die in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf den primären bzw. sekundären Endpunkt zeigten ( $p < 0.05$ ), wurden zusammen mit klinisch relevanten Parametern wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und Metastasen in eine multivariate logistische Regression für den primären Endpunkt Mortalität nach einem Jahr („überlebt/verstorben“) bzw. für den sekundären Endpunkt postoperative Komplikationen („keine postoperativen Komplikationen/Auftreten von postoperativen Komplikation“) eingefügt. Ein  $p < 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Es galt die exakte 2-seitige Signifikanz.

Die Berechnungen wurden mit SPSS® Version 20 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA) durchgeführt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Patienteneinschluss (Abb.8).**

Von Juni 2008 bis Juli 2010 wurden insgesamt 326 Patienten gescreent. Da bei 146 dieser Patienten Ausschlusskriterien zutrafen, konnten in o.g. Zeitraum letztendlich 180 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund nachträglich aufgetretener Ausschlusskriterien wurden 35 Patienten nach dem chirurgischen Eingriff für die Datenanalyse verworfen, so dass 145 Patienten in der Studie verblieben.

Weitere 3 Patienten widerriefen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme im Verlauf des Follow-up. Nach 3 und 12 Monaten postoperativ wurden den verbliebenen Patienten Fragebögen zugesandt. Durch diese Fragebögen, bzw. durch das Einwohnermeldeamt, Angehörige oder den Hausarzt, konnten von 131 Patienten Informationen erhalten werden, von 11 Patienten konnte keinerlei Information zum Überleben erhoben werden. Von diesen 131 Patienten waren 37 Patienten verstorben. Für die Analyse des primären Endpunktes 1-Jahres-Mortalität und des sekundären Endpunktes postoperative Komplikationen standen so 131 Datensätze zu Verfügung.

### **3.2. Gesamtstudienpopulation (Tab.1)**

Die 131 analysierten Patienten der Gesamtstudienpopulation waren im Median 71 Jahre alt mit einer IQR von 7. Von den eingeschlossenen Patienten waren 55,7% weiblich, der BMI betrug im Median 26 mit einer IQR von 6. Der größte Anteil der Tumoren entfiel auf Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes (40,5%), i.e. Ösophagus, Magen, Leber, Galle und Pankreas. Gynäkologische Malignome machten die zweithäufigste Diagnosegruppe aus (26,7%) und ein Viertel der Patienten litt an kolorektalen Malignomen. Über die Hälfte der Patienten (57,3%) hatten Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Zum Operationszeitpunkt hatten 34,4% der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium nach FIGO oder UICC. Eine Hochrisikoperation erhielten 69,5% der Patienten. Nach der ASA-Klassifikation hatten 45% ein ASA Stadium von 3, also eine schwere präoperative Allgemeinerkrankung, der mediane Punktwert des Charlson Komorbiditäts-Index betrug 6 mit einer IQR von 4. Der mediane Punktwert der MMSE lag bei 29 (IQR: 1).

Beim ADL-Score erreichten 77,7% der Patienten die volle Punktzahl und waren somit uneingeschränkt, beim TUG waren 64,8% der Patienten mit einem Stadium von 4 uneingeschränkt. Von den 131 Patienten hatten 10,7% eine Einschränkung in beiden Tests (ADL und TUG) zugleich und gehörten damit zur Gruppe der doppelten Einschränkung. Beim IATL Score waren 80,9% der Patienten uneingeschränkt, es wiesen 33,3% der Patienten ein Risiko bzw. eine manifeste Mangelernährung auf und 13,8% hatten das Risiko einer Depression.

Von der Gesamtstudienpopulation erlitten 65,6% postoperative Komplikationen. Dabei waren 34,4% Clavien Grad II Komplikationen, insgesamt 29,1% der Patienten erlitten Komplikationen des III. Grades oder höher. Infektionen, kardiopulmonale Komplikationen und Blutungen traten mit 13%, 12,2% und 11,5% am häufigsten bei den höchsten aufgetretenen Komplikationen pro Patient auf. Die postoperative Krankenhausverweildauer betrug 13 Tage im Median mit einer IQR von 10. Nach einem Jahr waren 28,2% (N=37) der Patienten verstorben. Dabei betrug die Mortalität bei gynäkologischen Tumoren 22,9%, bei gastrointestinalen Malignomen 35,8% und bei kolorektalen Malignomen 18,2% (s. Abb. 9)

<b>Tabelle 1. Merkmale Gesamtstudienpopulation</b>	
<b>Patienten N=131</b>	
<b>Alter (in Jahren)</b>	
Median (Interquartile Range)	71 (7)
Range (Min-Max)	26 (65-91)
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	73 (55,7%)
männlich	58 (44,3%)
<b>BMI</b>	
Median (Interquartile Range)	26 (6)
Range (Min-Max)	22,7 (17,4-40,1)
<b>Tumorlokalisation</b>	
Gynäkologische Malignome	35 (26,7%)
Oberer GI-Trakt	53 (40,5%)
Kolorektale Malignome	33 (25,2%)
Urogenitale Malignome	9 (6,9%)

Bronchiales Malignom	1 (0,8%)
<b>Metastasen</b>	
Metastasen vorhanden	75 (57,3%)
Keine Metastasen	56 (42,7%)
<b>Tumorstadium</b>	
Stadium 1	22 (17,6%)
Stadium 2	31 (24,8%)
Stadium 3	29 (23,2%)
Stadium 4	43 (34,4%)
Fehlend	6 (4,5%)
<b>Operationsschwere</b>	
niedriges Risiko	4 (3,1%)
mittleres Risiko	36 (27,5%)
hohes Risiko	91 (69,5%)
<b>ASA</b>	
Stadium 1	10 (7,6%)
Stadium 2	62 (47,3%)
Stadium 3	59 (45,0%)
<b>Charlson Komorbiditäts-Index Punktwert</b>	
Median (Interquartile Range)	6 (4)
Range (Min-Max)	8 (2-10)
<b>MMSE</b>	
Median (Interquartile Range)	29 (1)
Range (Min-Max)	6 (24-30)
<b>ADL Score</b>	
40	1 (0,8%)
55	1 (0,8%)
60	1 (0,8%)
75	1 (0,8%)
80	5 (3,8%)

85	3 (2,3%)
90	5 (3,8%)
95	12 (9,2%)
100	101 (77,7%)
Fehlend	1 (0,8%)
<b>Timed-up-and-go Test (TUG) Stadien</b>	
0	2 (1,6%)
1	2 (1,6%)
2	2 (1,6%)
3	37 (30,3%)
4	79 (64,8%)
Fehlend	9 (6,9%)
<b>Kombinierte Einschränkung</b>	
Nicht-und-einfach-Eingeschränkt	109 (89,3%)
Doppelte Einschränkung	13 (10,7%)
Fehlend	9 (6,9%)
<b>IATL Score</b>	
2	2 (1,5%)
3	1 (0,8%)
4	2 (1,5%)
5	3 (2,3%)
6	8 (6,1%)
7	8 (6,1%)
8	106 (80,9%)
Fehlend	1 (0,8%)
<b>Mangelernährung</b>	
Keine Mangelernährung	86 (66,7%)
Risiko/manifeste Mangelernährung	43 (33,3%)
fehlend	2 (1,5%)
<b>Depression</b>	
Keine Depression	112 (86,2%)
Risiko für Depression	18 (13,8%)
fehlend	1 (0,8%)



<b>Komplikationen</b>	
postoperat. Komplikation ja	86 (65,6%)
Keine Komplikation	45 (34,4%)
<b>Komplikationsgrad</b>	
Keine Komplikation	45 (34,4%)
Grad I	3 (2,3%)
Grad II	45 (34,4% <del>%</del> )
Grad IIIa	9 (6,9%)
Grad IIIb	14 (10,7%)
Grad IVa	11 (8,4%)
Grad IVb	3 (2,3%)
Grad V	1 (0,8%)
<b>Art der höchsten Komplikationen</b>	
Keine Komplikation	45 (34,4%)
Infektion	17 (13,0%)
Blutung/Hämatom	15 (11,5%)
Gastrointestinal/Renal	7 (5,3%)
Kardiopulmonal	16 (12,2%)
Leberinsuffizienz	1 (0,8%)
Neurologisch	2 (1,5%)
Schmerz	6 (4,6%)
Andere	22 (16,8%)
<b>Mortalität</b>	
Überlebende	94 (71,8%)
Verstorbene	37 (28,2%)
<b>Krankenhausverweildauer postoperativ (in Tagen)</b>	
Median(Interquartile Range)	13 (10)
Range (Min-Max)	142 (2-144)

**Legende:** **BMI:** Body-Mass Index. **Metastasen:** Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen. **Tumorstadium** nach FIGO bzw. UICC. **Operationsschwere** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists. **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **ADL:** Activities of Daily

Living Score. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests. **IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Score. **Mangelernährung:** nach Mini-Nutritional-Assessment. **Depression:** nach Geriatric Depression Scale **Komplikationen, Komplikationsgrad, Art der höchsten Komplikation:** nach Clavien. **Mortalität:** Überlebende/Verstorbene nach einem Jahr

### **3.3. Primärer Endpunkt: 1-Jahres-Mortalität**

#### **3.3.1. Patientencharakteristika Überlebende/Verstorbene (Tab. 2)**

Die Überlebenden genauso wie die innerhalb eines Jahres Verstorbenen waren im Median 71 Jahre alt ( $p=0,46$ ). Das Verhältnis von Männern zu Frauen unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,56$ ). Die Unterschiede des BMI waren ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,27$ ). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bei der Tumorlokalisation ( $p=0,15$ ). Während bei den Überlebenden das Verhältnis von metastasierten Tumoren zu nicht metastasierten Tumoren ausgeglichen war, hatten signifikant mehr der verstorbenen Patienten (75,7%) einen Tumor, der Lymphknoten- oder andere Organmetastasen gebildet hatte ( $p=0,01$ ). Im Tumorstadium nach FIGO- bzw. UICC unterschieden sich die Überlebenden von den Verstorbenen nicht signifikant ( $p=0,34$ ).

Es hatten 83,8% der Verstorbenen eine schwere Operation, bei den Überlebenden hatten mit 63,8% signifikant weniger Patienten eine schwere Operation ( $p=0,03$ ). Obwohl beide Gruppen im Median einen Punktwert von 6 beim Charlson Komorbiditäts-Index hatten, zeigte eine rangbasierte Testung mittels Mann-Whitney Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen ( $p=0,03$ ), in der Verteilung hin zu höheren Punktwerten bei den Verstorbenen (s. Abb. 10). Die Überlebenden hatten eine signifikant höhere MMSE als die Verstorbenen ( $p<0,05$ ).

Die Überlebenden unterschieden sich nicht signifikant im ADL und TUG von den Verstorbenen ( $p=0,24$  und  $p=0,15$ ). Signifikant war aber der Unterschied im Einschränkungsstatus, wenn die Patienten eine Einschränkung in beiden Tests zugleich aufwiesen: nur 5,7% der Überlebenden waren doppelt eingeschränkt, von den Verstorbenen aber 22,9% ( $p=0,01$ ).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab es beim ASA ( $p>0,99$ ), dem IATL ( $p=0,62$ ), dem Anteil der Mangelernährten ( $p=0,15$ ) und dem Anteil der Patienten mit Risiko für eine Depression ( $p=0,4$ ).

Tabelle 2. Merkmale Überlebende/Verstorbene			
	Überlebende N=94 (71,8%)	Verstorbene N=37 (28,2%)	p- Wert*
<b>Alter in Jahren</b>			
Median (Interquartile Range)	71 (7)	71 (8)	0,463
Range (Min-Max)	23 (65-88)	26 (65-91)	
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	54 (57,4%)	19 (51,4%)	0,562
männlich	40 (42,6%)	18 (48,6%)	
<b>BMI</b>			
Median (Interquartile Range)	26,2 (7)	25,2 (6)	0,27
Range (Min-Max)	22,1(17,9-40,1)	21,1(17,4-38,5)	
<b>Tumorlokalisation</b>			
Gynäkologisch/Urologischer Tumor	34 (36,2%)	11 (29,7%)	0,147
Tumor oberer Gastrointestinaltrakt	34 (36,2%)	20 (54,1%)	
Kolorektaler Tumor	26 (27,7%)	6 (16,2%)	
<b>Metastasen</b>			
Metastasen vorhanden	47 (50%)	28 (75,7%)	0,01
Keine Metastasen	47 (50%)	9 (24,3%)	
<b>Tumorstadium (N=125)</b>			
Stadium 1	19 (20,9%)	3 (8,8%)	0,341
Stadium 2	23 (25,3%)	8 (23,5%)	
Stadium 3	21 (23,1%)	8 (23,5%)	
Stadium 4	28 (30,8%)	15 (44,1%)	
<b>Operationsschwere</b>			
Niedriges Risiko/mittleres Risiko	34 (36,2%)	6 (16,2%)	0,034

hohes Risiko	60 (63,8%)	31 (83,8%)	
<b>ASA</b>			
1/2	52 (55,3%)	20 (54,1%)	>0,99
3	42 (44,7%)	17 (45,9%)	
<b>Charlson Komorbiditäts-Index</b>			
Median (Interquartile Range)	6 (4)	6 (2)	0,027
Range (Min-Max)	8 (2-10)	7 (2-9)	
<b>MMSE</b>			
Median (Interquartile Range)	29 (2)	28 (2)	0,046
Range (Min-Max)	4 (26-30)	6 (24-30)	
<b>ADL Score (N=130)</b>			
100	75 (80,6%)	26 (70,3%)	0,244
Unter 100	18 (19,4%)	11 (29,7%)	
<b>TUG (N=122)</b>			
4	60 (69,0%)	19 (54,3%)	0,145
Unter 4	27 (31,0%)	16 (45,7%)	
<b>Kombinierte Einschränkung (N=122)</b>			
Doppelte Einschränkung	5 (5,7%)	8 (22,9%)	0,01
Nicht-und-einfach-Eingeschränkt	82 (94,3%)	27 (77,1%)	
<b>IATL (N=130)</b>			
8	77 (82,8%)	29 (78,4%)	0,618
Unter 8	16 (17,2%)	8 (21,6%)	
<b>Mangelernährung (N=129)</b>			
Keine Mangelernährung	65 (70,7%)	21 (56,8%)	0,151
Risiko/manifeste Mangelernährung	27 (29,3%)	16 (43,2%)	
<b>Depression (N=130)</b>			
Keine Depression	82 (88,2%)	30 (81,1%)	0,398

Risiko für Depression	11 (11,8%)	7 (18,9%)	
-----------------------	------------	-----------	--

**Legende:** **BMI:** Body-Mass Index. **Metastasen:** Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen. **Tumorstadium** nach FIGO bzw. UICC. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists. **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **ADL:** Activities of Daily Living Score. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests. **IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Score. **Mangelernährung:** nach Mini-Nutritional-Assessment. **Depression:** nach Geriatric Depression Scale **Überlebende/Verstorbene** nach einem Jahr

\*p-Wert-Berechnung: Alter, BMI, Charlson, MMSE: Mann-Whitney U-Test. Geschlecht, Diagnose, Metastasen, Tumorstadium, Operationsschwere, ASA, ADL, TUG, IATL, Mangelernährung, Depression: Chi-Quadrat-Test. Kombinierte Einschränkung: Exakter Test nach Fisher

### 3.3.2 Univariate Analyse 1-Jahres-Mortalität (Tab. 3)

Zur Ermittlung prädiktiver Faktoren für die 1-Jahres-Mortalität wurden zunächst univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter ( $p=0,38$ ), Geschlecht ( $p=0,53$ ), BMI ( $p=0,25$ ), Tumorlokalisation ( $p=0,55$  und  $p=0,08$ ) sowie Tumorstadium ( $p=0,08$  und  $p=0,41$  und  $p=0,52$ ) und der Mortalität. Eine Einschränkung in ADL ( $p=0,20$ ) oder TUG ( $p=0,13$ ) alleine war ebenfalls nicht signifikant mit Mortalität assoziiert. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten die doppelt eingeschränkt waren, also in ADL und zusätzlich TUG, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten innerhalb eines Jahres zu versterben (OR 4,859; KI 1,465-16,117;  $p=0,01$ ). Ebenso waren vorhandene Lymphknoten- und/oder andere Metastasen (OR 3,111; KI 1,326-7,3;  $p<0,01$ ), hohe Operationsschwere (OR 2,928; KI 1,11-7,724;  $p=0,03$ ), ein höherer Punktwert im Charlson Komorbiditäts-Index (OR 1,267; KI 1,037-1,549;  $p=0,02$ ) und ein niedrigerer Punktwert bei der MMSE (OR 0,685; KI 0,517-0,908;  $p<0,01$ ) signifikant mit höherer 1-Jahres-Mortalität assoziiert. Andere Parameter des geriatrischen Assessments, IATL ( $p=0,56$ ), Mangelernährung ( $p=0,13$ ) und Depression ( $p=0,3$ ) zeigten keinen Zusammenhang mit der Mortalität.

Tabelle 3. <b>Univariate logistische Regression 1-Jahres-Mortalität</b> (Patienten, die innerhalb eines Jahres verstarben)		
<b>Variablen</b>	<b>Odds Ratio (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (pro Jahr)</b>	1,031 (0,963-1,102)	0,382
<b>Geschlecht</b> Männlich vs. Weiblich	1,279 (0,596-2,744)	0,528
<b>BMI (pro Punkt)</b>	0,952 (0,876-1,035)	0,247
<b>Tumorlokalisation</b> Gyn/Uro vs. Oberer GI und Kolorektal Tumor	1,402 (0,458-4,289)	0,554
Oberer GI vs. Gyn/Uro und Kolorektal Tumor	2,549 (0,896-7,251)	0,079
<b>Metastasen</b> Vorhandene Metastasen vs. Keine Metastasen	3,111 (1,326-7,3)	0,009
<b>Tumorstadium</b> Stadium 1 vs. Stadium 2-4	0,295 (0,075-1,159)	0,08
Stadium 2 vs. Stadium 1,3 und 4	0,649 (0,234-1,801)	0,407
Stadium 3 vs. Stadium 1,2 und 4	0,711 (0,254-1,988)	0,516
<b>Operationsschwere</b> Hohes Risiko vs. Niedriges/Mittleres Risiko	2,928 (1,110-7,724)	0,03
<b>ASA</b> 3 vs. 1/2	1,052 (0,49-2,259)	0,896

<b>Charlson Komorbiditäts-Index (pro Punkt)</b>	1,267 (1,037-1,549)	0,021
<b>MMSE (pro Punkt)</b>	0,685 (0,517-0,908)	0,009
<b>ADL Score</b> Unter 100 vs. 100	1,763 (0,737-4,219)	0,203
<b>TUG</b> Unter 4 vs. 4	1,871 (0,836-4,187)	0,127
<b>Kombinierte Einschränkung</b> Doppelte Einschränkung vs. Nicht-und-einfach- Eingeschränkt	4,859 (1,465-16,117)	0,01
<b>IATL</b> Unter 8 vs. 8	1,328 (0,513-3,433)	0,559
<b>Mangelernährung</b> Risiko/Manifeste Mangelernährung vs. Keine Mangelernährung	1,834 (0,832-4,042)	0,132
<b>Depression</b> Risiko für Depression vs. Keine Depression	1,739 (0,617-4,901)	0,295

**Legende:** **KI:** Konfidenzintervall. **BMI:** Body-Mass Index. **Metastasen:** Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen. **Tumorstadium** nach FIGO bzw. UICC. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists. **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **ADL:** Activities of Daily Living Score. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests. **IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Score. **Mangelernährung:** nach Mini-Nutritional-Assessment. **Depression:** nach Geriatric Depression Scale

### 3.3.3 Multivariate Analyse 1-Jahres-Mortalität (Tab. 4)

In die multivariate logistische Regressionsanalyse für den Endpunkt 1-Jahres-Mortalität wurden die allgemeinen Patientenmerkmale Alter, Geschlecht und Tumorlokalisierung mit einbezogen. Ebenso wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter Metastasen, Operationsschwere, Charlson Komorbiditäts-Index, MMSE und kombinierte Einschränkung mit aufgenommen.

Das Auftreten postoperativer 1-Jahres-Mortalität zeigte nach dieser Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit folgenden zwei Parametern: vorhandene Metastasen (OR 4,323; KI 1,584-11,797;  $p < 0,01$ ) und doppelte Einschränkung (OR 6,294; KI 1,643-24,118;  $p < 0,01$ ).

Tabelle 4. <b>Multivariate logistische Regression 1-Jahres-Mortalität</b> (Patienten verstarben innerhalb eines Jahres)		
<b>Variablen</b>	<b>Odds Ratio (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (pro Jahr)</b>	1,015 (0,933-1,105)	0,722
<b>Geschlecht</b> Männlich vs. Weiblich	1,834 (0,733-4,587)	0,195
<b>Tumorlokalisierung</b> Oberer GI vs. Gyn/Uro und Kolorektal Tumor	1,555 (0,561-4,313)	0,396
<b>Metastasen</b> Vorhandene Metastasen vs. Keine Metastasen	4,323 (1,584-11,797)	0,004
<b>Operationsschwere</b> Niedriges/Mittleres Risiko vs. Hohes Risiko	0,399 (0,124-1,282)	0,123
<b>Charlson Komorbiditäts-Index (pro Punkt)</b>	1,093 (0,764-1,563)	0,628



<b>MMSE (pro Punkt)</b>	0,736 (0,535-1,011)	0,058
<b>Kombinierte Einschränkung</b> Doppelte Einschränkung vs. Nicht-und-einfach- Eingeschränkt	6,294 (1,643-24,118)	0,007

**Legende:** **KI:** Konfidenzintervall. **Metastasen:** Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests.

### 3.4. Merkmale der Einschränkungsguppen

Die doppelt Eingeschränkten unterschieden sich nicht signifikant von den Nicht-und-einfach-Eingeschränkten, was das Vorhandensein von Metastasen betraf ( $p=0,39$ ).

Bei den doppelt Eingeschränkten lag das Stadium des Timed-up-and-go Tests bei 69,2% bei 3 Punkten oder mehr, d.h. eher im Bereich einer geringen Einschränkung (s. Abb. 11). Beim ADL hatte bei den doppelt Eingeschränkten kein Patient einen Punktwert unter 80. (s. Abb. 12).

### 3.5. Sekundärer Endpunkt: Komplikationen

#### **3.5.1. Patientencharakteristika der Patienten mit/ohne postoperative Komplikationen (Tab. 5)**

Die Patienten mit Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant in Alter ( $p=0,47$ ), Geschlecht ( $p=0,46$ ), BMI ( $p=0,89$ ), Tumorlokalisation ( $p=0,32$ ) und Tumorstadium ( $p=0,65$ ) von den Patienten ohne Komplikationen.

Signifikant mehr Patienten, die Komplikationen erlitten ( $p=0,04$ ), hatten ein metastasiertes Karzinom im Vergleich zu den Patienten ohne Komplikationen (64% vs. 44,4%). Patienten mit postoperativen Komplikationen hatten auch signifikant mehr Hochrisiko-Operationen (77,9% vs. 53,3%;  $p<0,01$ ), präoperativ mehr schwere Allgemeinerkrankungen nach ASA (52,3% vs. 31,1%;  $p=0,03$ ), und einen höheren Punktwert beim Charlson Komorbiditäts-Index (6 vs. 3;  $p=0,01$ ).

Während Defizite im ADL ( $p=0,27$ ) und auch die Häufigkeit einer doppelten Einschränkung ( $p=0,22$ ) sich bei den Gruppen nicht signifikant unterschieden, waren jedoch Defizite im TUG mit 43,8% bei Patienten mit Komplikationen vs. 19% bei Patienten ohne Komplikationen signifikant häufiger vertreten ( $p<0,01$ ).

Bei der MMSE ( $p=0,81$ ), IATL ( $p=0,64$ ), der Häufigkeit von Mangelernährung ( $p=0,69$ ) und dem Risiko für Depressionen ( $p=0,61$ ) zeigten sich keine signifikanten Ungleichverteilungen.

<b>Tabelle 5. Merkmale der Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen</b>			
	<b>keine Komplikationen N=45 (34,4%)</b>	<b>vorhandene Komplikationen N=86 (65,6%)</b>	<b>p- Wert*</b>
<b>Alter in Jahren</b>			
Median (Interquartile Range)	71 (7)	71 (9)	0,471
Range (Min-Max)	26 (65-91)	23 (65-88)	
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	23 (51,1%)	50 (58,1%)	0,464
männlich	22 (48,9%)	36 (41,9%)	
<b>BMI</b>			
Median (Interquartile Range)	25,9 (7)	26 (6)	0,89
Range (Min-Max)	20,7(19,4-40,1)	21,1(17,4-38,5)	
<b>Tumorlokalisation</b>			
Gynäkologisch/Urologischer Tumor	19 (42,2%)	26 (30,2%)	0,317
Tumor oberer Gastrointestinaltrakt	15 (33,3%)	39 (45,3%)	
Kolorektaler Tumor	11 (24,4%)	21 (24,4%)	
<b>Metastasen</b>			
Metastasen vorhanden	20 (44,4%)	55 (64,0%)	0,041
Keine Metastasen	25 (56,6%)	31 (36,0%)	
<b>Tumorstadium (N=125)</b>			
Stadium 1	8 (19,0%)	14 (16,9%)	0,653
Stadium 2	12 (28,6%)	19 (22,9%)	

Stadium 3	7 (16,7%)	22 (26,5%)	
Stadium 4	15 (35,7%)	28 (33,7%)	
<b>Operationsschwere</b>			
Niedriges Risiko/mittleres Risiko	21 (46,7%)	19 (22,1%)	0,005
hohes Risiko	24 (53,3%)	67 (77,9%)	
<b>ASA</b>			
1/2	31 (68,9%)	41 (47,7%)	0,026
3	14 (31,1%)	45 (52,3%)	
<b>Charlson Komorbiditäts-Index</b>			
Median (Interquartile Range)	3 (3)	6 (3)	0,01
Range (Min-Max)	8 (2-10)	7 (2-9)	
<b>MMSE</b>			
Median (Interquartile Range)	29 (3)	29 (1)	0,809
Range (Min-Max)	6 (24-30)	5 (25-30)	
<b>ADL Score (N=130)</b>			
100	37 (84,1%)	64 (74,4%)	0,268
Unter 100	7 (15,9%)	22 (25,6%)	
<b>TUG (N=122)</b>			
4	34 (81,0%)	45 (56,3%)	0,009
Unter 4	8 (19,0%)	35 (43,8%)	
<b>Kombinierte Einschränkung (N=122)</b>			
Doppelte Einschränkung	40 (95,2%)	69 (86,3%)	0,215
Nicht-und-einfach-Eingeschränkt	2 (4,8%)	11 (13,8%)	
<b>IATL (N=130)</b>			
8	37 (84,1%)	69 (80,2%)	0,642
Unter 8	7 (15,9%)	17 (19,8%)	
<b>Mangelernährung (N=129)</b>			0,694

Keine Mangelernährung	28 (63,6%)	58 (68,2%)	
Risiko/manifeste Mangelernährung	16 (36,4%)	27 (31,8%)	
<b>Depression (N=130)</b>			
Keine Depression	39 (88,6%)	73 (84,9%)	0,606
Risiko für Depression	5 (11,4%)	13 (15,1%)	

**Legende:** **BMI:** Body-Mass Index. **Metastasen:** Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen. **Tumorstadium** nach FIGO bzw. UICC. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists. **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **ADL:** Activities of Daily Living Score. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests. **IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Score. **Mangelernährung:** nach Mini-Nutritional-Assessment. **Depression:** nach Geriatric Depression Scale

\*p-Wert-Berechnung: Alter, BMI, Charlson, MMSE: Mann-Whitney U-Test. Geschlecht, Diagnose, Metastasen, Tumorstadium, Operationsschwere, ASA, ADL, TUG, IATL, Mangelernährung, Depression: Chi-Quadrat-Test. Kombinierte Einschränkung: Exakter Test nach Fisher

### 3.5.2. Univariate Analyse postoperative Komplikationen (Tab. 6)

Zur Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen wurden ebenfalls univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter ( $p=0,31$ ), Geschlecht ( $p=0,44$ ), BMI ( $p=0,49$ ), Tumorlokalisation ( $p=0,49$  und  $0,52$ ) und Tumorstadium ( $p=0,91$  und  $0,74$  und  $0,33$ ) und den Komplikationen. Eine Einschränkung in ADL ( $p=0,21$ ) und eine doppelte Einschränkung ( $p=0,14$ ) waren ebenfalls nicht signifikant mit Komplikationen assoziiert. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten, die im TUG eingeschränkt waren, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, postoperative Komplikationen zu erleiden (OR 3,306; KI 1,360-8,032;  $p<0,01$ ). Ebenso waren vorhandene Lymphknoten- und andere Metastasen (OR 2,218; KI 1,064-4,623;  $p=0,03$ ), hohe Operationsschwere (OR 3,086; KI 1,420-6,706;  $p<0,01$ ), ein höheres ASA Stadium (OR 2,430; KI 1,137-5,196;  $p=0,02$ ) und ein höherer Punktwert im Charlson Komorbiditäts-Index (OR 1,271;

KI 1,06-1,524;  $p=0,01$ ) signifikant mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert. Andere Parameter des geriatrischen Assessments, MMSE ( $p=0,375$ ), IATL ( $p=0,592$ ), Mangelernährung ( $p=0,6$ ) und Depression ( $p=0,559$ ) zeigten keinen Zusammenhang mit Komplikationen.

<b>Tabelle 6. Univariate logistische Regression Auftreten postoperativer Komplikationen</b>		
<b>Variablen</b>	<b>Odds ratio (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	1,036 (0,968-1,108)	0,314
<b>Geschlecht</b> Männlich vs. Weiblich	0,753 (0,365-1,554)	0,442
<b>BMI (pro Punkt)</b>	0,974 (0,904-1,050)	0,492
<b>Tumorlokalisation</b> Gyn/Uro vs. Oberer GI und Kolorektal Tumor	0,717 (0,280-1,833)	0,487
Oberer GI vs. Gyn/Uro und Kolorektal Tumor	1,362 (0,531-3,492)	0,52
<b>Metastasen</b> Vorhandene Metastasen vs. Keine Metastasen	2,218 (1,064-4,623)	0,034
<b>Tumorstadium</b> Stadium 1 vs. Stadium 2-4	0,937 (0,321-2,737)	0,906
Stadium 2 vs. Stadium 1,3 und 4	0,848 (0,326-2,208)	0,736

Stadium 3 vs. Stadium 1,2 und 4	1,684 (0,585-4,844)	0,334
<b>Operationsschwere</b> Hohes Risiko vs. Niedriges/Mittleres Risiko	3,086 (1,420-6,706)	0,004
<b>ASA</b> 3 vs. 1/2	2,430 (1,137-5,196)	0,022
<b>Charlson Komorbiditäts- Index (pro Punkt)</b>	1,271 (1,060-1,524)	0,01
<b>MMSE (pro Punkt)</b>	1,126 (0,866-1,463)	0,375
<b>ADL Score</b> Unter 100 vs. 100	1,817 (0,708-4,660)	0,214
<b>TUG</b> Unter 4 vs. 4	3,306 (1,360-8,032)	0,008
<b>Kombinierte Einschränkung</b> Doppelte Einschränkung vs. Nicht-und-einfach- Eingeschränkt	3,188 (0,673-15,115)	0,144
<b>IATL</b> Unter 8 vs. 8	1,302 (0,495-3,424)	0,592
<b>Mangelernährung</b> Risiko/manifeste Mangelernährung vs. Keine Mangelernährung	0,815 (0,379-1,751)	0,6
<b>Depression</b>		0,559

Risiko für Depression vs. Keine Depression	1,389 (0,461-4,182)	
---	---------------------	--

**Legende:** **KI:** Konfidenzintervall. **BMI:** Body-Mass Index. **Metastasen:** Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen. **Tumorstadium** nach FIGO bzw. UICC. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists . **MMSE:** Mini Mental State Examination Test. **ADL:** Activities of Daily Living Score. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests. **IATL:** instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens Score. **Mangelernährung:** nach Mini-Nutritional-Assessment. **Depression:** nach Geriatric Depression Scale

### 3.5.3 Multivariate Analyse postoperative Komplikationen (Tab. 7)

In die multivariate logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt Auftreten postoperativer Komplikationen wurden die allgemeinen Patientenmerkmale Alter, Geschlecht und Tumorlokalisation mit einbezogen. Ebenso wurden die in der univariablen Analyse signifikanten Parameter Metastasen, Operationsschwere, ASA, Charlson Komorbiditäts-Index und TUG mit aufgenommen.

Das Auftreten postoperativer Komplikationen zeigte nach dieser Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit folgenden zwei Parametern: hohe Operationsschwere (OR 3,106; KI 1,211-7,969; p=0,02) und Einschränkung im TUG (OR 4,460; KI 1,692-11,758; p<0,01).

Tabelle 7. Multivariate logistische Regression Auftreten postoperativer Komplikationen		
Variablen	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,007 (0,930-1,090)	0,869
Geschlecht Männlich vs. Weiblich	0,946 (0,404-2,216)	0,899

<b>Tumorlokalisation</b>		
Oberer GI vs. Gyn/Uro und Kolorektal Tumor	1,221 (0,389-3,830)	0,732
<b>Metastasen</b>		
Vorhandene Metastasen vs. Keine Metastasen	1,110 (0,248-4,971)	0,891
<b>Operationsschwere</b>		
Hohes Risiko vs. Niedriges/Mittleres Risiko	3,106 (1,211-7,969)	0,018
<b>Charlson Komorbiditäts-Index (pro Punkt)</b>	1,198 (0,966-1,485)	0,1
<b>ASA</b> 3 vs. 1/2	1,565 (0,650-3,768)	0,318
<b>TUG</b> Unter 4 vs. 4	4,460 (1,692-11,758)	0,003

**Legende:** **KI:** Konfidenzintervall. **Metastasen:** Fernmetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen. **Operationsschwere:** nach Portsmouth-Possum-Score. **ASA:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists . **TUG:** Timed-up-and-go Test.

Die im TUG eingeschränkten Patienten unterschieden sich nicht signifikant von den im TUG uneingeschränkten bei der Häufigkeit von Operationen mit hohem Risiko ( $p=0,78$ ).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass präoperative Einschränkungen in ADL und TUG zusammen prädiktiv für die postoperative 1-Jahres-Mortalität nach onkochirurgischen Eingriffen waren. Als weiterer signifikanter Einflussparameter für die



Mortalität zeigte sich das Vorhandensein von Metastasen. Waren die Patienten im TUG allein eingeschränkt, so war dies ein Prädiktor für eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen. Die Operationsschwere war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen.

#### **4.2. Einfluss von Einschränkungstatus auf 1-Jahres-Mortalität**

Es zeigte sich, dass eine kombinierte Einschränkung des funktionellen Status mit der 1-Jahres-Mortalität zusammenhing, jedoch nicht die isolierte Einschränkung im TUG oder ADL. Der Einfluss einer solchen Kombination ist nach bisherigem Wissensstand noch nicht gezielt in Studien untersucht worden. Insbesondere existieren nur wenige Studien, die die Langzeitmortalität an onkogeriatrischen Patienten untersuchen.

Nach aktuellem Wissensstand gibt es 2 Studien, welche sich mit dem Einfluss des TUG und des ADL auf postoperative Mortalität nach viszeralchirurgischen Operationen beschäftigen: Eine Studie von Ferrat (41) fand sowohl einen TUG ab Stadium 3, als auch Einschränkungen im ADL als Prädiktor für 1-Jahres-Mortalität älterer Krebspatienten nach jeglicher Art von Behandlung des Krebses. Eine chirurgische Therapie erhielten 32% der Patienten. Bei dieser Studie waren 45% eingeschränkt im TUG und 34% eingeschränkt im ADL, also mehr als bei unserer Studie (35,2% und 22,3%). Robinson (39) zeigte, dass ein TUG von über 15 Sekunden prädiktiv für die 1-Jahres-Mortalität bei über 65-Jährigen war. In dieser Studie wurden 174 Patienten am Herzen und 98 Patienten elektiv am Kolon operiert, im Unterschied zu unserer Studie waren 46% der Operationen am Kolon laparoskopisch und nur 66% der Patienten litten unter einem malignen Tumor. Die Patienten mit einem TUG über 15 Sekunden waren signifikant älter und zu einem größeren Prozentsatz eingeschränkt im ADL und ASA und Kognition und litten häufiger an chronischer Lungenerkrankung als die Patienten mit einem schnelleren TUG. Es ist anzunehmen, dass diese Studie somit das gleiche abbildet, wie unsere Studie, jedoch wurde der Einfluss des Alters, ASAs, Kognition und des ADL auf die Mortalität im Gegensatz zu unserer Studie nicht separat untersucht. Im Gegensatz zu unserer Studie fand in diesen beiden Studien auch keine gezielte Gruppierung des ADL und des TUG zur Erfassung des funktionellen Status statt. Warum die Kombination beider Tests jedoch sinnvoll ist, wird folgendermaßen begründet:

Lawrence untersuchte die Funktionsfähigkeit älterer Menschen über 60 Jahre nach großer Abdominalchirurgie (57). Es verschlechterten sich der mittlere ADL -Wert

signifikant innerhalb von 6 Wochen postoperativ und stieg während 3 Monaten wieder auf die mittleren Ausgangswerte an. Beim TUG dauerte dies nur durchschnittlich 6 Wochen. Ein guter physischer Status, gemessen unter anderem mit dem TUG, war ein starker unabhängiger Prädiktor für funktionelle Erholung im ADL. Hieraus leitet der Autor der Studie ab, beide Tests zu gebrauchen, um eine Einschränkung aufzudecken. So braucht es zum einen objektive physische Tests und zum anderen Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Einschränkungen. Der TUG ist ein objektiver physischer Leistungstest, der Einschränkung, besonders der Muskelkraft, Mobilität, Koordination und körperlichen Funktion, besser erhebt als ein Fragebogen (40). Der ADL wiederum ist angebracht, um Stadien der Einschränkung festzustellen, wo vielleicht nicht mehr die rein körperliche Einschränkung sondern nur noch die Abhängigkeit bei einzelnen Domänen des täglichen Lebens im Vordergrund steht, wenn sich die physische Leistungsfähigkeit schon wieder erholt hat, denn zur Aufrechterhaltung eines selbständigen Lebens werden komplexere Vorgänge benötigt als nur gute Beweglichkeit (58). Aus diesem Grund wurden in dieser Studie zur Erfassung der funktionellen Einschränkung beide Tests erhoben: der TUG für die Objektivierung körperlicher Defizite, der ADL zur Einschätzung von Selbstständigkeitsdefiziten, die über den reinen Verlust körperlicher Kraft hinausgehen.

Die Idee ist nicht neu, mehrere unterschiedliche Scores des geriatrischen Assessment zu benutzen, um Patienten als funktionell eingeschränkt zu klassifizieren. Bisher wurden sowohl einzelne Scores betrachtet, als auch mehrere Scores zusammengenommen, um die Patienten Einschränkungsgruppen zuzuordnen. Von Balducci vorgeschlagen wurden der ADL, IADL, das Alter, die CIRS-G-Skala mit GDS und das Vorhandensein von geriatrischen Syndromen, um ältere Krebspatienten vor chemotherapeutischer Behandlung in die Gruppierungen Fit (=funktionell uneingeschränkt), Funktionell abhängig und Gebrechlich einzuteilen (46). Bearz benutze 2007 ebenso ADL, Komorbiditäten, geriatrische Syndrome und Alter, um Patienten in „fit“, „nicht fit“ und „gebrechlich“ einzuteilen (66). Bei Clough-Gorr (32) wurde die Einteilung älterer Brustkrebspatientinnen nach Finanzstatus, Komorbiditäten, körperlicher Funktion und psychosozialem Befinden vorgenommen. Von Saliba (67) wurde der Vulnerable Elders Survey (VES-13) zur Einschätzung von Mortalität und Funktionsverfall älterer Menschen entwickelt. Dieser beinhaltet 13 Domänen zur Einteilung der Patienten, i.e. Alter, Gesundheit, körperliche Funktion und Abhängigkeiten in Aufgaben des täglichen Lebens. Puts benutzte eingeschränkte

Mobilität, Griffstärke, physische Inaktivität, Müdigkeit, kognitive Einschränkungen, Stimmungsstörung und Mangelernährung um ältere Krebspatienten vor Krebsbehandlung als gebrechlich zu klassifizieren (68).

Warum es aber sinnvoll ist, gerade den ADL und TUG anstatt anderer Scores zu benutzen, wurde bereits in folgenden Studien gezeigt: Retornaz (69) empfahl, zusätzlich zum ADL andere Scores zur Einschätzung der Vulnerabilität älterer Krebspatienten zu erheben, in seiner Studie untersuchte er ADL, Mobilität, Ernährung und Kognition für Stärke der Gebrechlichkeit und fand heraus, dass Gebrechlichkeit mit diesen zusätzlichen Parametern besser herausgefunden werden konnte als mit ADL allein. Bei Reuben (70) war in einer Allgemeinpopulation von älteren Menschen eine Kombination aus ADL und eingeschränkter Mobilität prädiktiv für die Mortalität über 4 Jahre. Im Gegensatz zu den weiter oben genannten Möglichkeiten zur Erfassung der Einschränkung (32, 46, 66, 67, 68) sind die großen Vorzüge sowohl des TUG als auch des ADL im geriatrischen Assessment die einfache und schnelle Messbarkeit und die Möglichkeit der einfachen Verlaufskontrolle (35). Sich auf wenige Parameter des geriatrischen Assessments zu fokussieren erscheint außerdem sinnvoll, da ein vollständiges geriatrisches Assessment gerade in der präoperativen Routine oft zu zeitaufwendig ist und bisher noch kein Konsens darüber besteht, welche Parameter die sensitivsten sind (3, 21). Außerdem hat sich gezeigt, dass klassische onkologische Scores alleine nicht ausreichend sind, um ältere Krebspatienten einzuschätzen, so war weder der WHO-Performance-Status noch der Karnofsky Index ausreichend für die Messung des funktionellen Status (18).

Beide Tests zusammen anstatt nur jeweils TUG oder ADL für die Prädiktion der Mortalität älterer Krebspatienten nach Onkochirurgie zu erheben wird einerseits durch die beiden o.g. Studien (39, 41) und andererseits durch die Ergebnisse des Einflusses der einzeln untersuchten Parameter in weiteren Studien zur Langzeitmortalität dieser Patientenpopulation unterstützt:

Bei Kristjansson (71) wurden 182 Patienten mit kolorektalem Karzinom elektiv operiert. In der Regressionsanalyse über das Gesamtüberleben von im Median 20 Monaten waren Einschränkungen im ADL kein signifikanter Mortalitätsprädiktor. Von dem Gesamtpatientengut waren 15% der Patienten eingeschränkt im ADL, also weniger als in unserer Studie. Bei Kim (72) wurden insgesamt 275 ältere Patienten elektiv operiert,

allerdings waren knapp 70% laparoskopische Operationen und nur 53,8% der Patienten waren krebskrank. Die Verstorbenen Patienten zeigten im Gegensatz zu den Überlebenden im univariaten Vergleich signifikant mehr Abhängigkeiten im ADL, 13% der Patienten waren eingeschränkt im ADL, somit weniger als in unserer Studie. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde dann aus ADL zusammen mit anderen geriatrischen Einflussvariablen eine Einteilung der Patienten in „fit“ und „gebrechlich“ vorgenommen, wobei die „gebrechlichen“ Patienten dann eine signifikant höhere Mortalität hatten.

In Studien mit einem kürzeren Follow-up Zeitraum über 30 Tage waren weder ADL (10, 73) noch TUG (40) prädiktiv für die Mortalität.

Zusammenfassend zeigt sich so, dass der ADL allein gerade bei einem hohen Anteil von uneingeschränkten Patienten nicht (71) oder nur mit anderen Parametern ausreichend zur Erfassung des Mortalitätsrisikos ist (72). Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, dass z.B. schon eine geringfügige Urininkontinenz bei den Domänen des täglichen Lebens ausreicht, um als eingeschränkt zu gelten, diese sich aber bei der alltäglichen Selbständigkeit unter Umständen gar nicht bemerkbar macht (45). Bei den wenigen Studien, bei denen der TUG ein signifikanter prognostischer Parameter für die Mortalität war, waren die Patienten entweder zusätzlich eingeschränkt (39) oder zu einem größeren Anteil eingeschränkt (41). Dies passt zu den Ergebnissen unserer Studie. Bei der Verteilung der Scores auf die einzelnen Gruppen kann man sehen, dass bei beiden Scores eher hohe Punktwerte bei den kombiniert Eingeschränkten erzielt wurden, das heißt, das offenbar schon eine lediglich geringe Einschränkung zu höherer Mortalität führen kann, wenn man beide Tests zusammen betrachtet. Dass die Patienten in unserer Studie nur gering eingeschränkt waren erklärt sich vermutlich durch die Entscheidung zur elektiven Operation mit Ausschluss von Notfallpatienten und vermutlich auch primär fehlender Zuweisung sehr gebrechlicher Patienten (8).

Hätten die Patienten präoperativ schlechtere Scorewerte erzielt, wären möglicherweise TUG und ADL einzeln betrachtet schon prädiktiv für die Mortalität gewesen, ähnlich den Ergebnissen der Studie von Ferrat (41). Diese Vermutung wird unterstützt durch 2 Studien von Matzen (74) und Stinemann (75) an Populationen von älteren Menschen, bei denen die 1-Jahres-Mortalität abhängig vom ADL und umso höher war, je schlechter

der ADL war. Die Gruppe der kombiniert Eingeschränkten im Vergleich zur Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant im Vorhandensein von Metastasen, was als weiterer Einflussparameter prädiktiv für die 1-Jahres-Mortalität war, entsprechend anderen Studienergebnissen (41).

Die postoperative 1-Jahre-Mortalität in dem Patientengut unserer Studie betrug 28,2%, 71,8% der Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt überlebt. Bei den verfügbaren Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten über die relativen 1-Jahres-Überlebensraten der jeweiligen Krebserkrankungen bei über 65-Jährigen Patienten (76) zeigen sich Werte von 21-63% 1-Jahres-Überleben für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes (inklusive Malignomen an Leber, Galle und Pankreas) , 73-86% 1-Jahres-Überleben für Malignome des Kolon und 51-92% 1-Jahresüberleben für gynäkologische Malignome (unter Ausschluss der Mammakarzinome). Somit sind die 1-Jahres-Überlebensraten in unserer Studienpopulation zumindest für die Malignome des oberen GI-Traktes überdurchschnittlich hoch, für kolorektale Malignome im oberen- und für gynäkologische Malignome im mittleren Bereich der durchschnittlichen Überlebensraten. In der Studie von Kristjansson (71) zeigte sich, verglichen mit unserer Studie, eine höhere Mortalität an kolorektalen Tumoren von 26%, bei dieser Studien war jedoch auch der Follow-up Zeitraum mit 20 Monaten länger. 1-Jahres-Mortalitätsraten anderer Studien an onkogeriatrischer Patienten nach chirurgischem Eingriff (39, 41, 72) sind aufgrund eines geringeren Anteils offen-chirurgischer Operationen oder geringerer Anzahl an Krebspatienten mit unseren Zahlen nur eingeschränkt vergleichbar. Somit zeigt sich in dieser Studie eine vergleichsweise niedrige 1-Jahres-Mortalitätsrate.

Der ASA-Score zeigte sich nicht als prädiktiver Parameter für die Mortalität, weder im Vergleich der Überlebenden/Verstorbenen, noch in der Regressionsanalyse. Bei Kristjansson (71) findet sich ebenfalls kein Einfluss des ASA auf die Mortalität. Auch in der Studie von Kim (72), war ein Score aus mehreren geriatrischen Einflussvariablen ebenfalls genauer als der ASA-Score, um Mortalität vorherzusagen. Unsere Daten bestätigen damit, dass der ASA, gerade bei einem höheren Anteil von Patienten mit niedrigem Score, bei geriatrisch-onkologischen Patienten eher ungeeignet zur Abschätzung der postoperativen Morbidität und Langzeit-Mortalität ist.

Dass das Alter an sich keinen Einfluss auf die postoperative 1-Jahres-Mortalität hat, zeigt sich auch in anderen Studien und war einer der Gründe für die Durchführung dieser Studie, um zu zeigen, dass auch ältere Patienten sicher und mit niedriger Mortalitätsrate behandelt werden können. Entsprechend WHO Definition (77) und der in Deutschland üblichen Definition geriatrischer Patienten (78) schlossen wir über 65-Jährige als „ältere“ Patienten in diese Studie ein. Einschränkend muss man sagen, dass das Durchschnittsalter unserer Studienpopulation mit im Median 71 Jahren relativ gering im Vergleich zu anderen Studien war. Doch auch in Studien, wo Patienten im Mittel älter waren, bei Kristjansson (71) 79,6 Jahre, Kim (72) 75,4 Jahre, hatte das Alter ebenfalls keinen Einfluss auf die postoperative Mortalität. Lediglich in der Studie von Ferrat (41) zeigte sich ein Alter über 80 Jahre als signifikanter Prädiktor für Mortalität. In unserer Studie waren nur 10% der Patienten über 80 Jahre alt, bei Ferrat 43%. So besteht in der Gruppe der „sehr alten“ Älteren sicher noch weiterer Forschungsbedarf, ob diese langfristig von Tumorbehandlung profitieren.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit dafür, TUG und ADL zusammen zur Einschätzung des funktionellen Status als Prädiktoren für die Langzeit-Mortalität älterer Krebspatienten nach großer Chirurgie zu verwenden, Alter und ASA waren ungeeignet, das Mortalitätsrisiko abzuschätzen. So zeigt sich, dass fitte Patienten selbst in höherem Alter von Tumorchirurgie langfristig profitieren können. In der Analyse der Lebensqualität über den Verlauf von 12 Monaten postoperativ bei unseren Patienten zeigte sich, dass diese mit dem präoperativen Ausgangswert vergleichbar ist, die Patienten also nicht nur ein verlängertes Überleben, sondern sogar eine gute postoperative Lebensqualität haben (79). Insbesondere bietet sich an, TUG und ADL zusammen zu benutzen, wenn es sich um eher wenig eingeschränkte Patienten handelt, da hier anscheinend erst die Kombination von objektivem physischem und subjektiv berichtetem Test Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko aufdeckt. Auf diese Weise bieten sich nicht nur die Möglichkeiten besserer präoperativer Patientenselektion, sondern auch gezielte Interventionsmöglichkeiten an, um die Mortalität zu verringern: Es könnten, bei nachgewiesener Einschränkung in den Scores, therapeutische Programme sowohl präoperativ als auch postoperativ vorgenommen werden, um die Scores zu verbessern und die Patienten dadurch fitter zu machen, zum Beispiel das RENEW-Programm, wie von Lastayo 2010 vorgenommen (38), bzw. die mobile geriatrische Rehabilitation (80) oder das „POPS“ Programm (81).

### **4.3. Einfluss von Einschränkungstatus auf postoperative Komplikationen**

Es zeigten sich folgende 2 Parameter als signifikant prädiktiv für das Auftreten von Komplikationen: die Operationsschwere und Einschränkungen im TUG. Im TUG beeinträchtigte Patienten und Patienten mit hoher Operationsschwere hatten hier ein signifikant höheres Risiko jegliche postoperative Komplikationen zu erleiden.

Es fanden sich mehrere Studien zum Vergleich, die den Einfluss des ADL und/oder des TUG auf postoperative Komplikationen älterer Krebspatienten untersuchten. Entsprechend den Ergebnissen unserer Studie zeigte sich der TUG auch in anderen Studien als signifikanter Prädiktor für postoperative Komplikationen (3, 39, 40) und es fand sich kein Einfluss des ADL (3, 10, 11, 19) auf dieses Outcome. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in anderen Studien höhere Cut-Off Werte des TUG ab 15 bzw. 20 Sekunden als Limitationen in der Mobilität gewertet. Auch bei Fuchs et al (82) und Soubeyran (83) wurde empfohlen, Patienten erst ab einer benötigten Zeit von über 20 Sekunden für die Gehstrecke als eingeschränkt zu bewerten. Wir haben dennoch 10 Sekunden als Cut-Off Wert gewählt, da es in der gefundenen Literatur keinen Konsensus über die Zeitgrenze pro Gehstrecke gibt, ab der ein Patient als eingeschränkt gilt (39), auch von Huisman et al. (40) wurde angemerkt, dass Cut-Off Werte des TUG eine große Streubreite in verschiedenen Studien aufweisen und so kein generalisierter Cut-Off Wert angegeben werden kann. Baitar (59) z.B. empfahl, zur Einschätzung der Gebrechlichkeit beim geriatrischen Assessment von Krebspatienten einen Wert von über 13,5 Sekunden zu benutzen, in mehreren Studien an älteren Menschen zeigten sich durchschnittliche TUG Werte von unter 10 nur bei völlig Gesunden (24, 84). Nach aktuellem Wissenstand ist unserer Studie die erste, bei der gezeigt werden konnte, dass schon geringste Mobilitätseinschränkungen ab einem TUG von unter oder gleich Stadium 3, was einer Zeit von über 10 Sekunden für die Gehstrecke entspricht, prädiktiv für postoperative Komplikationen waren. Auch in anderen Studien gab es Hinweise, dass schon eine leichte Verminderung des TUG sensitiv körperliche Defizite aufzeigt, die älteren Patienten in Selbstbeurteilungsskalen zur Alltagsfähigkeit, zum Beispiel dem ADL, vermutlich kaum auffallen und darum auch nicht berichtet werden (85, 86).

Die postoperative Komplikationsrate war in unserer Studie mit knapp 66% hoch. Ähnlich hohe Komplikationszahlen nach Onkochirurgie geriatrischer Patienten finden sich auch in der Studie von Kristjansson (11). Andere Studien an onkogeriatrischen Patienten

beschreiben niedrigere Komplikationsraten von 37-50%, hier hatten die Patienten jedoch weniger schwere Eingriffe (10, 19, 39, 40, 72) oder ein niedrigeres Tumorstadium (3, 10). Die hohe Komplikationsrate unterstreicht die Notwendigkeit, geeignete Instrumente für die Vorhersage postoperativer Ergebnisse zu benutzen und gegebenenfalls auch hier bei den Risikopatienten gezielt Interventionsprogramme vorzunehmen um Komplikationen zu verringern (81).

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit einer größeren und risikoreicheren Operation auch deutlich mehr Komplikationen als Patienten mit mittlerem und niedrigem Operationsrisiko. In unserer Studie hatten 82% der Patienten mit Komplikationen eine Hochrisikoperation. Bei Audisio (10), Suh (19) und Huisman (40), fanden sich ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen Operationsschwere und Komplikationen.

In unserer Studie hatte das Alter der Patienten keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen, was den Ergebnissen o.g. vergleichbarer Studien entspricht (3, 10, 11, 19, 40). Somit unterstützt dies die These, dass nicht das chronologische Alter, sondern andere Variablen zur Einschätzung operativer Ergebnisse onkochirurgischer Patienten benutzt werden sollten.

Wie auch schon bei der Untersuchung der Mortalität zeigte sich in unserer Studie, dass der ASA keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von jeglicher Art postoperativer Komplikationen hatte. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Kristjansson (11), Suh (19) und Audisio (10). Huisman (40) fand zwar einen signifikanten Einfluss des ASA auf das Auftreten von schweren („major“) Komplikationen ab Grad III nach Clavien, jedoch zeigte der TUG eine wesentlich bessere prognostische Fähigkeit. Auch in der Studie aus 2015 von Audisio und Huisman (3) korrelierte ein ASA-Score über/gleich 3 mit dem Auftreten von schweren postoperativen Komplikationen ab Grad III nach Clavien. Die Verteilung des ASA-Scores in den Studien entsprach in etwa der Verteilung in unserer Studie. Wir hielten es für sinnvoll, den Einfluss der Variablen nicht nur für „Major“, sondern für jegliche postoperative Komplikation zu untersuchen, da die Definition, ab welchem Komplikationsgrad es sich um „Major“ oder „Minor“ Komplikationen handelt, in der gefundenen Literatur uneinheitlich ist. Mehrheitlich werden „Major Complications“ definiert als Clavien über oder gleich Grad III Komplikationen. Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, dass der Stellenwert des ASA im präoperativen geriatrischen



Assessment bei onkologischen Patienten beim Abschätzen postoperativer Komplikationen bisher noch nicht eindeutig ist. Als Ursache dieser diskrepanten Ergebnisse wurde die hohe Interrater Variabilität des ASA vermutet, der sich sowohl aus dem klinischen Eindruck des erhebenden Arztes vom Patienten als auch aus der Menge der Komorbiditäten zusammensetzt, sodass die Einschätzung ASA 2 oder 3 von Untersucher zu Untersucher variieren kann (40).

#### **4.4. Methodenkritik**

##### **Limitationen**

Die Analysen innerhalb dieser Studie haben einige Limitationen, die es bei Betrachtung der Ergebnisse zu beachten gilt. Zunächst die Auswahl der Patienten: Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem MMSE unter 24, sodass die Studienpopulation nicht repräsentativ für die Gesamtheit an älteren onkologischen Patienten ist, da sie kognitiv Eingeschränkte nicht untersucht. Ferner war die Studienpopulation heterogen in Bezug auf die unterschiedlichen Krebserkrankungen, was andererseits jedoch den Vorteil bietet, dass, im Gegensatz zu früheren Studien nicht nur Patienten mit kolorektalem Karzinom (39, 71) sondern auch anderen Krebserkrankungen und großen abdominalen und gynäkologischen Eingriffen erfasst wurden. Das geriatrische Assessment begann einen Tag vor geplanter Chirurgie, sodass viele Patienten möglicherweise dem Studieneinschluss nicht zustimmten, da sie sich durch die Diagnose, den kommenden Eingriff und zusätzlich noch Beschäftigung mit Fragebögen und körperlicher Tests überfordert fühlten. Dies könnte zu einem Bias mit Einschluss physisch und psychisch fitterer Patienten geführt haben. Der Endpunkt „1-Jahres-Mortalität“ wurde nicht genauer nach den jeweiligen Todesursachen definiert, sodass das Versterben möglicherweise altersbezogen sein könnte. Allerdings fand sich zwischen den Überlebenden und verstorbenen kein signifikanter Altersunterschied.

#### **5. Zusammenfassung**

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss des präoperativen funktionellen Status, gemessen mit Timed-up-and-go Test und ADL, auf die postoperative Mortalität und Komplikationen bei geriatrisch-onkologischen Patienten nach Onkochirurgie zu untersuchen. Hintergrund war der häufige Ausschluss gerade älterer Patienten vor

Tumorchirurgie und der fehlende Konsens über passende geriatrische Instrumente zur Auswahl der für Chirurgie geeigneten Patienten.

Es zeigte sich, dass Patienten, die in beiden Tests eine Einschränkung aufwiesen, auch wenn diese nur geringfügig war, eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität hatten als Patienten die nicht, oder nur bei einem Test, eingeschränkt waren, bei insgesamt niedriger Mortalitätsrate.

Weiterhin zeigte sich, dass bei Patienten, die im TUG schon geringgradig eingeschränkt waren, signifikant mehr postoperative Komplikationen auftraten, als bei Patienten, die kein Defizit in diesem Test hatten.

Sowohl das Alter der Patienten, als auch der ASA-Score zeigten sich als nicht signifikant für die Vorhersage dieser Ergebnisse.

Einschränkend gilt, dass unsere Studie aufgrund des Ausschlusses von kognitiv eingeschränkten Patienten und der Auswahl insgesamt sehr fitter Patienten vermutlich nicht ausreichend repräsentativ für die gesamte geriatrisch-onkologische Population ist. Die Schlussfolgerung aus diesem Ergebnis ist, dass geeignete ältere Patienten sicher und mit niedriger Mortalität operiert werden können. Sowohl der TUG als objektiver physischer Leistungstest, als auch der ADL als Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der Selbständigkeit sollten unbedingt Teil eines präoperativen geriatrischen Assessments sein, um die Ergebnisse der Patienten besser abschätzen zu können und möglicherweise eine Vorselektion zu treffen, welche Patienten von einer Operation profitieren würden und welche nicht. Insbesondere da diese Tests verlässlich und einfach und schnell zu erheben sind. Dabei scheint es, dass beide Tests benötigt werden, um die postoperative 1-Jahres-Mortalität abzuschätzen, während der TUG als sensitiver Parameter für körperliche Funktionsfähigkeit ausreicht, um postoperative Komplikationen vorherzusagen. Hier bestünden perspektivisch Interventionsmöglichkeiten: Patienten die präoperative eine Einschränkung aufweisen, könnten mit gezielten Trainingsprogrammen „fitter“ für die Operation gemacht werden um auch hier befriedigende Ergebnisse zu erzielen.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Demografie Portal des Bundes und der Länder: Immer mehr Alte und Hochaltrige in Deutschland. 2015. Abrufbar im Internet. URL: <http://www.demografie->

portal.de/SharedDocs/Informieren/DE/ZahlenFakten/Bevoelkerung\_ueber65\_ueber80.html. Stand: 27.09.2015.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten: Verbreitung von Krebserkrankungen, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2015. Abrufbar im Internet. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile) Stand: 27.09.2015.
3. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, Vigano A, Spiliotis J, Stabilini C, de Liguori Carino N, Farinella E, Stanojevic G, Veering BT, Reed MW, Somasundar PS, de Bock GH, van Leeuwen BL. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: A multicenter prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:844-51.
4. van Leeuwen BL, Huisman MG, Audisio RA. Surgery in older cancer patients - recent results and new techniques: worth the investment?. *Interdiscip Top Gerontol.* 2013;38:124-31.
5. de Rijke JM, Schouten LJ, Schouten HC, Jager JJ, Koppejan AG, van den Brandt PA. Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, The Netherlands. *Ann Oncol.* 1996;7:677-85.
6. Tougeron D1, Hamidou H, Scotté M, Di Fiore F, Antonietti M, Paillot B, Michel P. Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes. *BMC Cancer.* 2010;10:510.
7. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30:2036-8.
8. Neuman HB, O'Connor ES, Weiss J, Loconte NK, Greenblatt DY, Greenberg CC, Smith MA. Surgical treatment of colon cancer in patients aged 80 years and older : analysis of 31,574 patients in the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2013;119:639-47.
9. Kristjansson SR, Farinella E, Gaskell S, Audisio RA. Surgical risk and post-operative complications in older unfit cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:499-502.
10. PACE participants, Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. Shall we operate? Preoperative

- assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:156-63.
11. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, Bakka A, Wyller TB. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 ;76:208-17.
  12. Ramesh HS, Boase T, Audisio RA. Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2006;1:221-7.
  13. Araujo SE, de Paris Caravatto PP, de Campos FG, da Silva e Sousa AH Jr, Nahas SC, Kiss DR, Cecconello I. Colorectal cancer among patients aged 75 years or over. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:427-30.
  14. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, Sarr MG, Nagorney D, Kendrick ML, Donohue JH, Que FG, Farnell MB. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1826-31.
  15. Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, Ernst MF, Dautzenberg PJ, Bosscha K. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol*. 2010;2010:865908.
  16. Naef M, Käsemödel GK, Mouton WG, Wagner HE. Outcome of colorectal cancer surgery in the early fast-track era with special regard to elderly patients. *Int Surg*. 2010;95:153-9.
  17. Amemiya T, Oda K, Ando M, Kawamura T, Kitagawa Y, Okawa Y, Yasui A, Ike H, Shimada H, Kuroiwa K, Nimura Y, Fukata S. Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers. *Ann Surg*. 2007;246:222-8.
  18. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002;20:494-502.
  19. Suh DH, Kim JW, Kim HS, Chung HH, Park NH, Song YS. Pre- and intra-operative variables associated with surgical complications in elderly patients with gynecologic cancer: the clinical value of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol*. 2014;5:315-22.

20. Badgwell B, Stanley J, Chang GJ, Katz MH, Lin HY, Ning J, Klimberg SV, Cormier JN. Comprehensive geriatric assessment of risk factors associated with adverse outcomes and resource utilization in cancer patients undergoing abdominal surgery. *J Surg Oncol*. 2013;108:182-6.
21. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1133-63.
22. Kristjansson SR, Spies C, Veering BTH, Silverstein JH, Vigano AAL, Mercadante S, Jack S, Zaniboni A, Schmidt M, Watt HL, Grocott MPW, West M, Audisio RA. Perioperative care of the elderly oncology patient: A report from the SIOG task force on the perioperative care of older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2012;3:147-62.
23. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF; American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012;215:453-66.
24. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:142-8.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
26. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
27. Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 1999;1:3-11
28. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17:37-49.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.

30. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:449-58.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-76.
32. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2010;28:380-6.
33. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, Hannoun L, Lefranc JP, Piette F, Menegaux F, Spano JP. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:302-7.
34. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HA, van der Geest LG, Kloosterman-Boele WM, Peters-Dijkshoorn MT, Blansjaar BA, van Schaick HW, Nortier JW. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:205-12.
35. Fels F, Kraft JW, Grabenbauer GG: Geriatrie und Radioonkologie; Teil 1: Identifikation des Risikopatienten und Grundsätzliches zur Behandlung. *Strahlenther Onkol.* 2010;186:411-22.
36. Audisio RA, Veronesi P, Ferrario L, Cipolla C, Andreoni B, Aapro M. Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly. *Ann Oncol.* 1997;8:317-26.
37. Mohile SG, Xian Y, Dale W, Fisher SG, Rodin M, Morrow GR, Neugut A, Hall W. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1206-15.
38. Lastayo PC, Larsen S, Smith S, Dibble L, Marcus R. The feasibility and efficacy of eccentric exercise with older cancer survivors: a preliminary study. *J Geriatr Phys Ther.* 2010;33:135-40.
39. Robinson TN, Wu DS, Sauaia A, Dunn CL, Stevens-Lapsley JE, Moss M, Stiegmann GV, Gajdos C, Cleveland JC Jr, Inouye SK. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and 1-year mortality across surgical specialties. *Ann Surg.* 2013;258:582-8.

40. Huisman MG, van Leeuwen BL, Ugolini G, Montroni I, Spiliotis J, Stabilini C, de'Liguori Carino N, Farinella E, de Bock GH, Audisio RA. "Timed Up & Go": a screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e86863.
41. Ferrat E, Paillaud E, Laurent M, Le Thuaut A, Caillet P, Tournigand C, Lagrange JL, Canouï-Poitrine F, Bastuji-Garin S; ELPACA Study Group. Predictors of 1-Year Mortality in a Prospective Cohort of Elderly Patients With Cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:1148-55.
42. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD; PERATECS Group. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged  $\geq 65$  Years - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10:e0137824.
43. Cabañero-Martínez MJ, Cabrero-García J, Richart-Martínez M, Muñoz-Mendoza CL. The Spanish versions of the Barthel index (BI) and the Katz index (KI) of activities of daily living (ADL): a structured review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:77-84.
44. Guralnik JM, Fried LP, Salive ME. Disability as a public health outcome in the aging population. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:25-46.
45. Lübke N, Meinck M, Von Renteln-Kruse W. [The Barthel Index in geriatrics. A context analysis for the Hamburg Classification Manual]. *Z Gerontol Geriatr*. 2004;37:316-26.
46. Balducci L, Beghe C. The Application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35:147-54.
47. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel Index for Stroke Trials: Development, Properties, and Application. *Stroke*. 2011;42:1146-51.
48. Sainsbury A, Seebass G, Bansal A, Young JB. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age Ageing*. 2005;34:228-32.
49. Lübke N, Grassl A, Kundy M, Meier-Baumgartner HP, Wilk J. Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index. *Geriatric Journal* 2001;1/2:41-46.
50. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986;67:387-9.

51. Sai AJ, Gallagher JC, Smith LM, Logsdon S. Fall predictors in the community dwelling elderly: a cross sectional and prospective cohort study. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2010;10:142-50.
52. Lin MR, Hwang HF, Hu MH, Wu HD, Wang YW, Huang FC. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1343-8.
53. Nordin E, Rosendahl E, Lundin-Olsson L. Timed "Up & Go" Test: Reliability in Older People Dependent in Activities of Daily Living—Focus on Cognitive State. *Phys Ther.* 2006;86:646-55.
54. Demers L, Desrosiers J, Nikolova R, Robichaud L, Bravo G. Responsiveness of mobility, daily living, and instrumental activities of daily living outcome measures for geriatric rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:233-40.
55. Robinson TN, Wallace JI, Wu DS, Wiktor A, Pointer LF, Pfister SM, Sharp TJ, Buckley MJ, Moss M. Accumulated frailty characteristics predict postoperative discharge institutionalization in the geriatric patient. *J Am Coll Surg.* 2011;213:37-42.
56. Hansen K, Mahoney J, Palta M. Risk factors for lack of recovery of ADL independence after hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:360-5.
57. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, Page CP. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2004;199:762-72.
58. Basso U, Monfardini S. Multidimensional geriatric evaluation in elderly cancer patients: a practical approach. *Eur J Cancer Care.* 2004;13:424-33.
59. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, Schrijvers D. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2013;4:32-8.
60. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70:209-62.
61. Wittekind Ch, Meyer HJ. TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, Weinheim, Deutschland: Wiley-VCH Verlag, 2010.



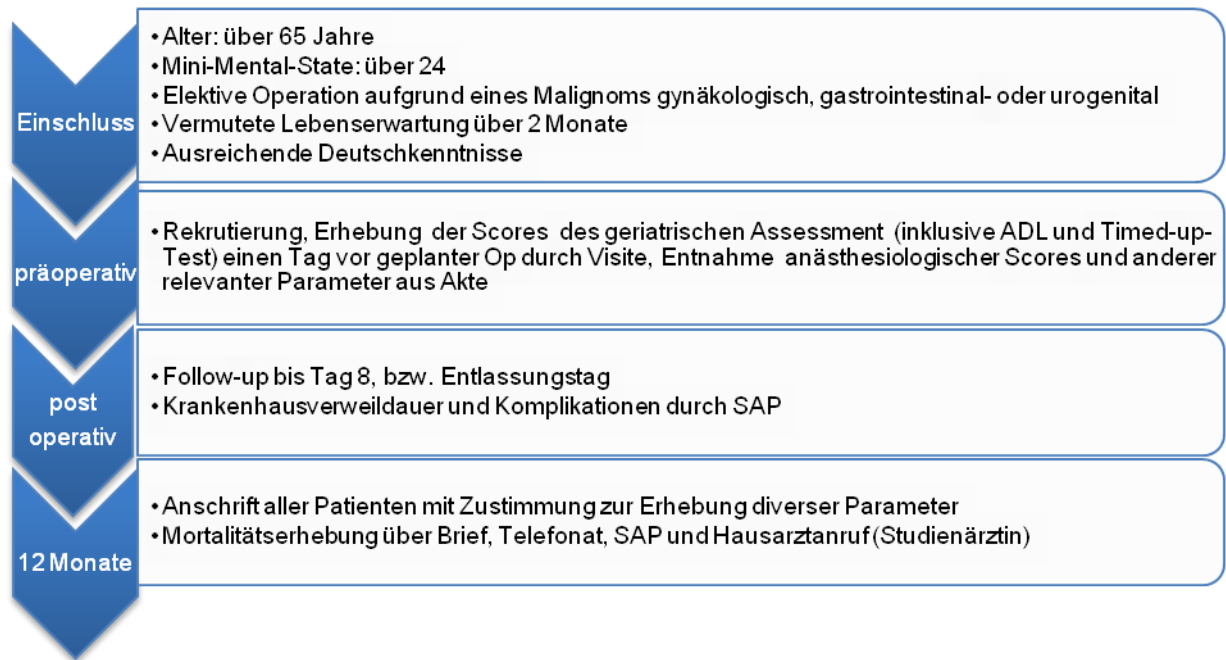
62. American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Status Classification System. Abrufbar im Internet. URL: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Stand: 01.01.2016
63. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg*. 1998;85:1217-20.
64. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86.
65. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
66. Bearz A, Fratino L, Spazzapan S, Berretta M, Giacalone A, Simonelli C, Tirelli U. Gefitinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2007;55:125-7.
67. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-9.
68. Puts MT, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, Panasci L, Basik M, Miller WH Jr, Batist G, Wolfson C, Bergman H. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:138-49.
69. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D, Caplan S, Wan-Chow-Wah D, Puts MT, Bergman H. Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:518-22.
70. Reuben DB, Seeman TE, Keeler E, Hayes RP, Bowman L, Sewall A, Hirsch SH, Wallace RB, Guralnik JM. Refining the categorization of physical functional status: the added value of combining self-reported and performance-based measures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1056-61.
71. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Johannessen HO, Bakka A, Wyller TB. Which elements of a comprehensive geriatric assessment (CGA)

- predict post-operative complications and early mortality after colorectal cancer surgery? *J Geriatr Oncol* 2010;1:57–69.
72. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, Hwang DW, Kang SB, Kim CH. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg.* 2014;149:633-40.
73. Bo M, Cacello E, Ghiggia F, Corsinovi L, Bosco F. Predictive factors of clinical outcome in older surgical patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:215-24.
74. Matzen LE, Jepsen DB, Ryg J, Masud T. Functional level at admission is a predictor of survival in older patients admitted to an acute geriatric unit. *BMC Geriatr.* 2012;12:32.
75. Stineman MG, Xie D, Pan Q, Kurichi JE, Zhang Z, Saliba D, Henry-Sánchez JT, Streim J. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:485-92.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage: Relative Rate für die Tabelle Überleben in Prozent. Gewählte Filter: Altersgruppen: 65 - 75+, Diagnose: Speiseröhre (C15), Magen (C16), Dünndarm (C17), Darm (C18-C21), Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), Bauchspeicheldrüse (C25), sonstg./n.n.bez. Verdauungsorgane (C26), Lunge (C33-C34), Vulva (C51), Gebärmutterhals (C53), Gebärmutterkörper (C54-C55), Eierstöcke (C56), Prostata (C61), Niere (C64), Harnblase (C67), Geschlecht: männlich, weiblich, Intervall-Länge in Jahren: 1, Jahre: 2009-2010. Abrufbar im Internet. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html). Stand: 15.04.2014.
77. World Health Organization: 10 facts on ageing and the life course. April 2012. Abrufbar im Internet. URL: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/> . Stand: 09.07.2013.
78. Bruder J, Lucke C, Schramm A, Tews HP, Werner H. Was ist Geriatrie? Expertenkommission der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie zur Definition des Faches Geriatrie. 3., überarbeiteter Nachdruck, Rügheim, Deutschland, 1994.
79. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies C. Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. *PLoS One.* 2014;9:e85456.

80. Schulz R, Knauf W, Püllen R. Mobile geriatric rehabilitation in functionally severely impaired patients. Investigations on effectiveness. *Z Gerontol Geriatr.* 2014;47:147-52.
81. Harari D, Hopper A, Dhesi J, Babic-Illman G, Lockwood L, Martin F. Proactive care of older people undergoing surgery ('POPS'): designing, embedding, evaluating and funding a comprehensive geriatric assessment service for older elective surgical patients. *Age Ageing.* 2007;36:190-6.
82. Fuchs J, Busch MA, Gößwald A, Hölling H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. Physical and cognitive capabilities among persons aged 65-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:723-32.
83. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, Imbert Y, Cany L, Vogt L, Dauba J, Andriamampionona F, Houédé N, Floquet A, Chomy F, Brouste V, Ravaud A, Bellera C, Rainfray M. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1829-34.
84. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther.* 2002;82:128-37.
85. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing.* 2015;44:148-52.
86. Hsu T, Chen R, Lin SC, Djalalov S, Horgan A, Le LW, Leighl N. Pilot of three objective markers of physical health and chemotherapy toxicity in older adults. *Curr Oncol.* 2015;22:385-91.

## 7. Appendix

**Abbildung 1: Flow Chart Datengewinnung**



**Abbildung 2: Activities of daily living Score**

ADL	
Barthel-Index (Hamburger Einstufungsmanual)	
1. Essen	Punktzahl
a) Unabhängig, Sie benutzen Geschirr und Besteck	10
b) Sie brauchen Hilfe, z.B. beim Schneiden	5
c) Sie sind völlig hilfsbedürftig	0
2. Bett-Stuhl-Transfer (Auf- und Umsetzen)	
a) Völlig unabhängig hin und zurück, Sie benötigen keinerlei Hilfe	15
b) Minimale Hilfe oder Hilfsbereitschaft	10
c) Aufsetzen im Bett möglich, für Transfer benötigen Sie Hilfe	5
d) Bettlägerig (Sie können sich nicht	0

alleine aufsetzen)	
<b>3. Waschen</b>	
a) Sie waschen sich das Gesicht, kämmen, rasieren oder schminken sich völlig selbständig	5
b) Sie brauchen Hilfe	0
<b>4. Toilettenbenutzung</b>	
a) Unabhängig	10
b) Sie brauchen Hilfe (z.B. bei Kleidung, Reinigung)	5
c) Sie können die Toilette/den Nachtstuhl nicht benutzen	0
<b>5. Baden</b>	
a) Sie baden oder Duschen ohne jede Hilfe	5
b) Sie brauchen Hilfe	0
<b>6. Gehen auf Ebene oder Rollstuhlfahren</b>	
a) 50m unabhängiges Gehen (eventuell mit Gehhilfe)	15
b) 50m Gehen mit Gehwagen	10
c) Für Rollstuhl-Fahrer: Sie bewegen sich in der Wohnung mit personeller oder Gehhilfe oder selbständig mit dem Rollstuhl	5
d) Sie können sich auch mit Hilfe nicht fortbewegen	0
<b>7. Treppensteigen</b>	
a) Unabhängig über 1 Etage	10
b) Sie brauchen Hilfe oder Supervision	5
c) Sie können auch mit Hilfe keine Treppen steigen	0
<b>8. Ankleiden</b>	

a) Unabhängig, inklusive Schuhe anziehen	10
b) Hilfebedürftig, Sie kleiden sich teilweise selbst	5
c) Völlig hilfebedürftig	0
<b>9. Stuhlinkontinenz</b>	
a) Kontinent	10
b) Teilweise inkontinent (1x/Woche)	5
c) Inkontinent (>1x/Woche)	0
<b>10. Urininkontinenz</b>	
a) Kontinent	10
b) Teilweise inkontinent (1x/24h)	5
c) Inkontinent (>1x/24h)	0

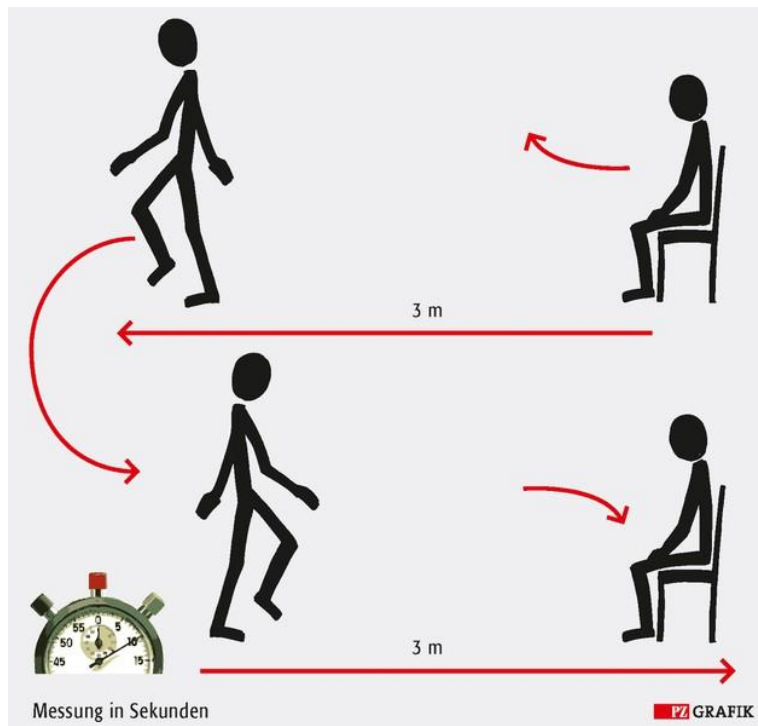
Lübke N, Grassl A, Kundy M, Meier-Baumgartner HP, Wilk J. Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index. Geriatrie Journal 2001;1/2:41-46.

### **Abbildung 3: Timed-up-and-go Test**

<b>Timed-up-and-go Test</b>	
<10 Sekunden	4
10-19 Sekunden	3
20-29 Sekunden	2
>=30 Sekunden	1
Geht gar nicht	0

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991;39:142-8.

#### Abbildung 4: Timed-up-and-go Test



Die Abbildung wird nach freundlicher Genehmigung durch die Pharmazeutische Zeitung verwendet. Copyright Grafik: Mathias Wosczyzna. Beitrag: Stürze bei Senioren: Gefahren erkennen und vermeiden. Pharmazeutische Zeitung 2012;9:22

#### Abbildung 5: ASA

<b>ASA Physical Status Classification System</b>	
<b>ASA Physical Status 1</b>	A normal healthy patient
<b>ASA Physical Status 2</b>	A patient with mild systemic disease
<b>ASA Physical Status 3</b>	A patient with severe systemic disease
<b>ASA Physical Status 4</b>	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
<b>ASA Physical Status 5</b>	A moribund patient who is not expected to survive

	without the operation
<b>ASA Physical Status 6</b>	A declared brain dead patient whose organs are being removed for donor purposes

American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Status Classification System. Abrufbar im Internet. URL: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Stand: 01.01.2016

**Abbildung 6: Operationsschwere nach Portsmouth-PossuM -Score**

<b>Niedriges Risiko</b>	Einfache Cholezystektomie ohne Choledochotomie, Appendektomie, Transurethrale Prostataresektion, Mastektomie
<b>Mittleres Risiko</b>	Laparotomie, Darmresektion, Kolonchirurgie ohne Leber/Pankreasresektion, Cholezystektomie mit Choledochotomie
<b>Hohes Risiko</b>	Abdominoperineale Rektumresektion, Kolonchirurgie mit Leber/Pankreasresektion, Primäre Leber/Pankreasresektion, Ösophago/Gastrektomie, Aorten Chirurgie

Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. Br J Surg. 1998;85:1217-20.

**Abbildung 7: Komplikationen nach Clavien**

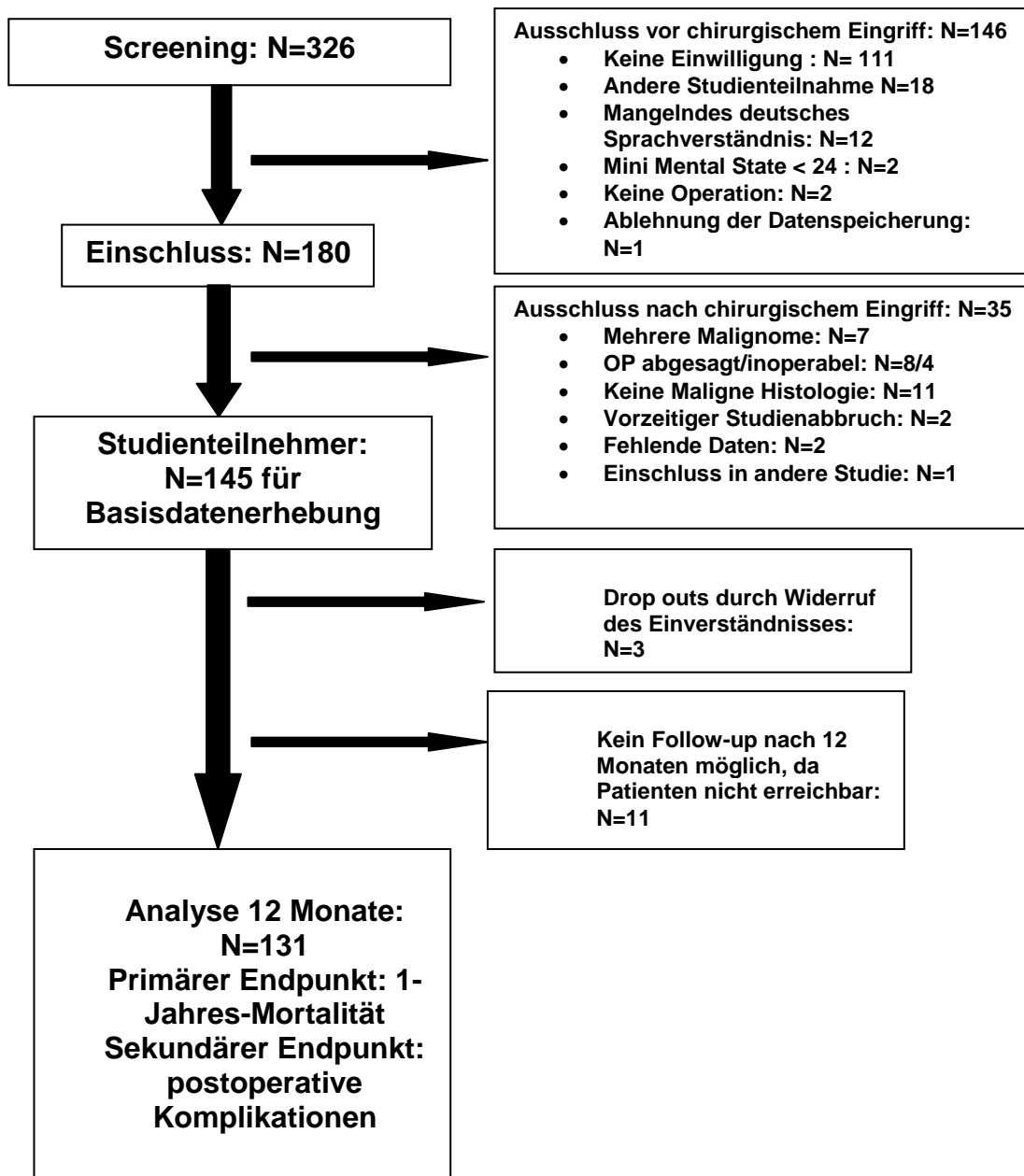
<b>Clavien-Komplikationsgrad</b>
----------------------------------



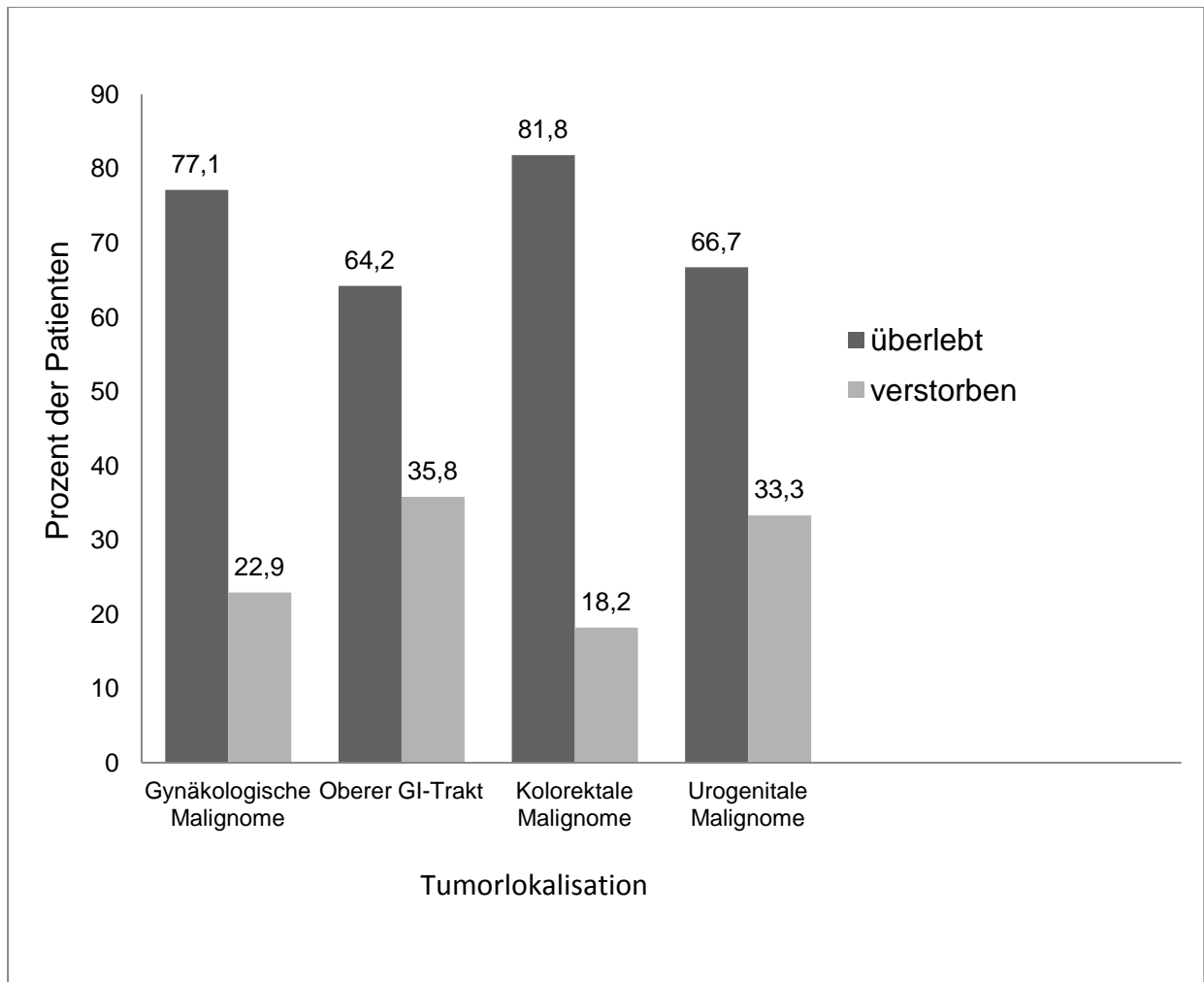
<p>Grad I:</p> <p>Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)</p>
<p>Grad II:</p> <p>Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen</p>
<p>Grad III:</p> <p>Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad IIIa wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose</li> <li>• Grad IIIb wie zuvor jedoch mit Vollnarkose</li> </ul>
<p>Grad IV:</p> <p>Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad IVa Versagen eines Organs</li> <li>• Grad IVb Versagen mehrerer Organe</li> </ul>
<p>Grad V</p> <p>Tod durch Komplikation hervorgerufen</p>

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-13.

**Abbildung 8: Patienteneinschluss**

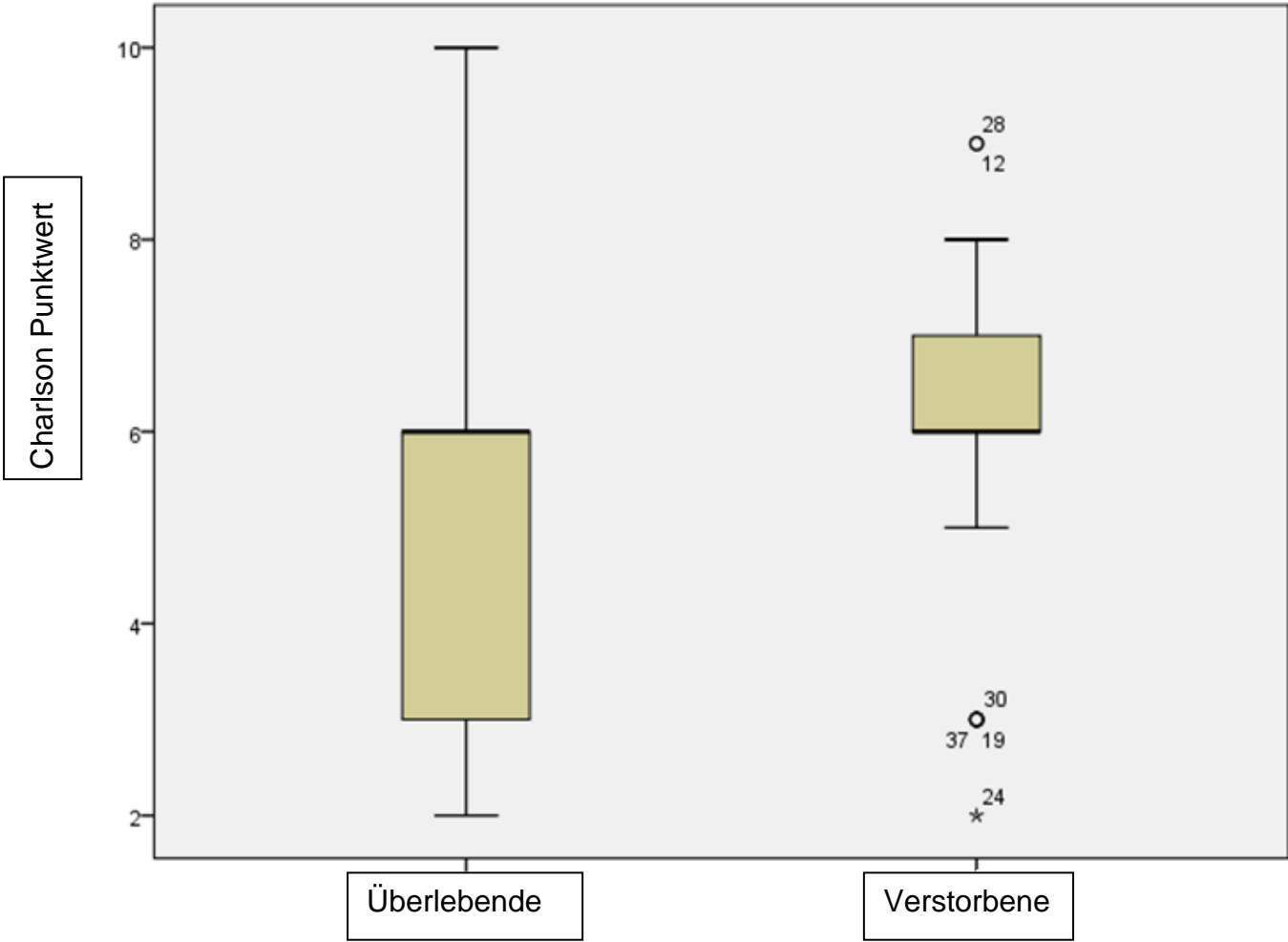


**Abbildung 9: Mortalität nach Tumordiagnosen**



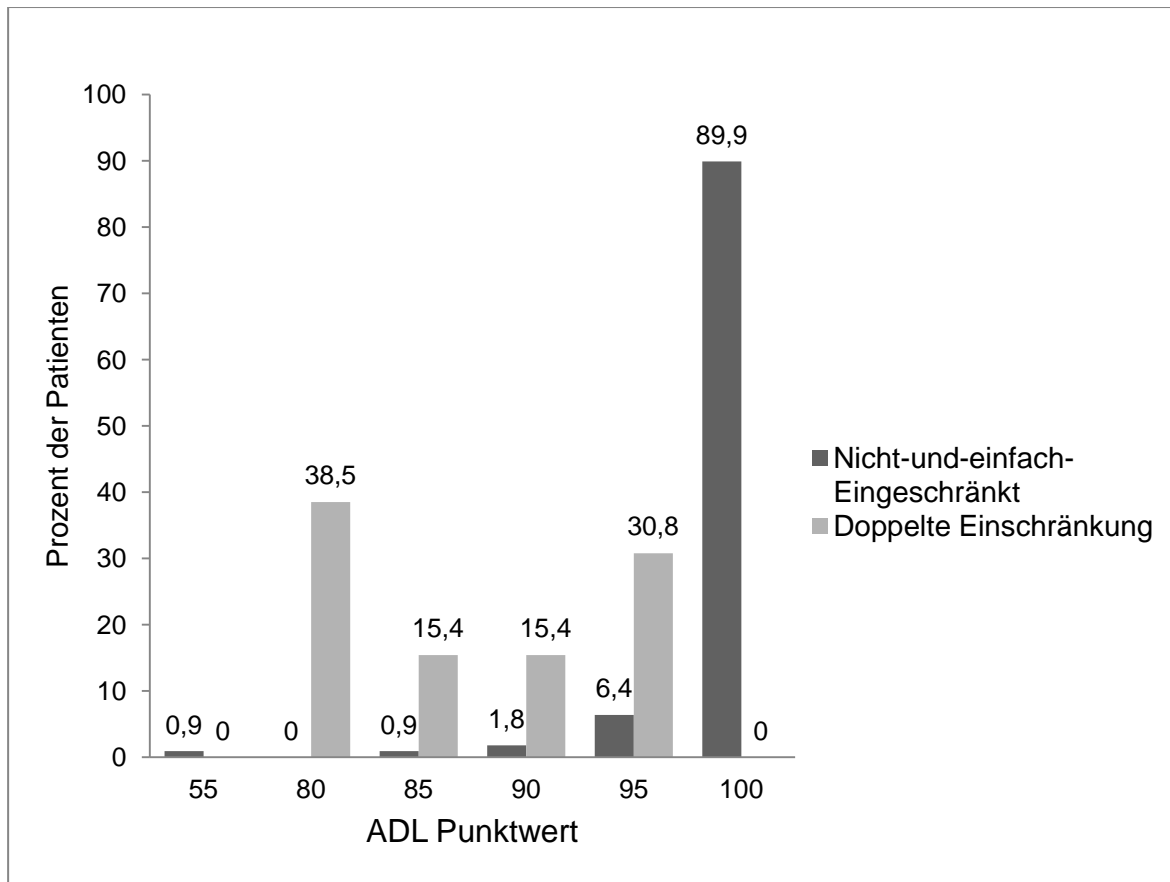
**Legende:** überlebt/verstorben: Prozentzahl der Patienten mit gynäkologischen Malignomen, Malignomen des oberen GI-Traktes, kolorektalen Malignomen oder urogenitalen Malignomen, die 1 Jahr postoperativ noch leben/gestorben sind,  $p=0,165$ .

**Abbildung 10: Boxplot Charlson Komorbiditäts-Index Überlebende/Verstorbene**



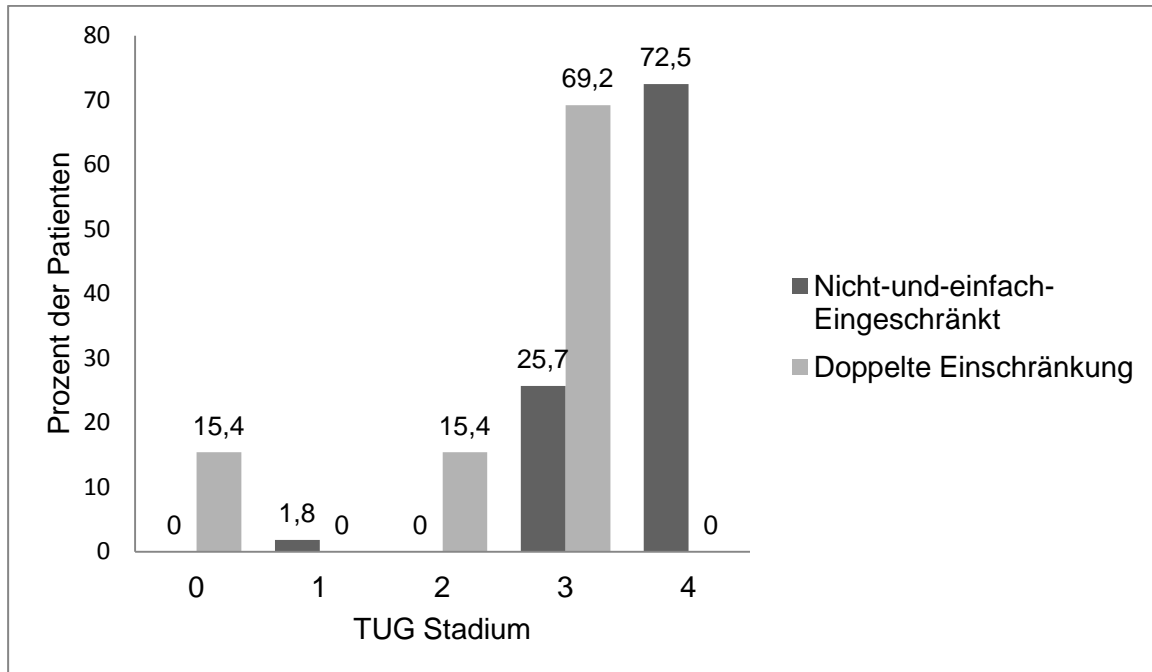
**Legende:** Verteilung der Punktwerte des Charlson Komorbiditäts-Index bei den innerhalb eines Jahres Überlebenden/Verstorbenen,  $p=0,027$ .

**Abbildung 11: Punktwert ADL Einschränkungsguppen**



**Legende:** prozentuale Verteilung der ADL Punktwerte innerhalb der Einschränkungsguppen. **ADL:** Activities of Daily Living Score. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests.

**Abbildung 12: Stadium TUG Einschränkungsgruppen**



**Legende:** prozentuale Verteilung der TUG Stadien innerhalb der Einschränkungsgruppen. **TUG:** Timed-up-and-go Test. **Kombinierte Einschränkung:** Doppelte Einschränkung: eingeschränkt in ADL und TUG zugleich, Nicht-und-einfach-Eingeschränkt: Einschränkung in TUG oder ADL oder keinem der Tests.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sarah Altmeyen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des präoperativen funktionellen Status, gemessen mit ADL und Timed-up-and-go Test, auf die 1-Jahres-Mortalität und die postoperativen Komplikationen bei älteren Krebspatienten nach Onkochirurgie.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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







## **10. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen**

Sarah Altmeyen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Maren Schmidt, Rahel Eckardt, Sarah Altmeyen, Jalid Sehouli, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia Spies: Functional Impairment Prior to Major Non-Cardiac Surgery is Associated with Mortality after One Year in elderly patients with gastrointestinal, gynaecological and genito-urinary cancer – a prospective observational cohort study. Journal of Geriatric Oncology – under review

Beitrag im Einzelnen: Frau Altmeyen war maßgeblich an der Datenerhebung und –auswertung beteiligt. Sie hat weiterhin in großem Umfang die notwendige Literaturrecherche für den Artikel durchgeführt.

Unterschrift der Doktorandin

## **11. Danksagung**

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. C. Spies herzlich danken für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Organisation und Betreuung der zugehörigen Studie, die Diskussionen mit wertvollen inhaltlichen Impulsen in den Doktorandenbesprechungen sowie für die finale Korrektur meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Prof Dr. rer. Nat. habil. K.-D. Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Charite) für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. M. Schmidt mit Ihrer unermüdlichen Initiative während der Studie und den Auswertungen, ihrer engen Betreuung, Geduld und stetigen Ermutigung. Ohne sie wäre diese Arbeit nie zum Abschluss gekommen.

Auch meinen Mit-Doktoranden, insbesondere Kathrin Scholtz, danke ich für die gemeinsame Zeit während der Studie.

Meinem Bruder Philipp danke ich von ganzem Herzen für seine Unterstützung und seinen Humor, die mir das Arbeiten um so Vieles leichter machten.

Schließlich danke ich meinen Eltern Ulrike und Heiner für ihre Liebe, Förderung und Rückendeckung.