

**Systematische Erfassung der Prävalenz und
Schweregradausprägung von Komorbiditäten bei
älteren Tumorpatienten mittels der Cumulative
Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)
und Vergleich mit jüngeren Tumorpatienten und
älteren Patienten ohne Malignom**

- Dissertation -

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Thomas Reinhard Schäffer

geb. am 10.05.1982 in Zwickau

Gutachter:

- 1. Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wedding, Jena*
- 2. apl. Prof. Dr. med. habil. Ulrich Alfons Müller MSc, Jena*
- 3. Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Thiem, Essen*

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.04.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Epidemiologie	3
2.1.1	Demographischer Wandel	3
2.1.2	Krebs und Alter	4
2.2	Situation des alten Menschen	5
2.3	Spezielle Situation des älteren Tumorpatienten	7
2.4	Geriatrisches Assessment (GA)	10
2.4.1	Definition	10
2.4.2	Nutzen eines Geriatrischen Assessments bei geriatrisch-onkologischen Patienten	11
2.4.3	Messinstrumente	11
2.4.4	Konsequenzen eines Geriatrischen Assessments für die Behandlungsplanung	12
2.5	Komorbidität als Teil des Geriatrischen Assessments	13
2.5.1	Definition	13
2.5.2	Bedeutung für ältere Tumorpatienten	14
2.6	Komorbidität als messbare Variable	14
2.7	Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten, Einfluss auf das Krebsrisiko	15
2.8	Einfluss von Komorbiditäten auf geriatrisch-onkologische Endpunkte	17
2.8.1	Überleben/Mortalität	17
2.8.2	Verträglichkeit einer Chemotherapie/Toxizität	18
2.8.3	Therapieentscheidung, -abweichung und -abbruch	19
2.8.4	Funktioneller Status und Lebensqualität	20
2.9	Offene Fragen in der geriatrischen Onkologie	20
3	Ziele der Arbeit und Fragestellung	21
4	Methodik	22
4.1	Die Studie „Geriatrische Onkologie“	22
4.1.1	Allgemeines	22
4.1.2	Patientengruppen	23
4.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	23
4.1.4	Zeitpunkt der Datenerhebung	23

4.2	Datenmanagement und statistische Analyse	24
4.3	Charakteristika der Studienpopulation	25
4.3.1	Patientengruppen und Alter	25
4.3.2	Geschlechterverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen	25
4.3.3	Altersgruppen	25
4.3.4	Diagnosen	27
4.3.5	Tumorart (hämatologisch vs. solide)	28
4.3.6	Behandlungsziel (kurativ vs. nicht-kurativ)	29
4.4	Untersuchungsaufbau	29
4.4.1	Die Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)	30
4.4.2	Besonderheiten	31
4.4.3	Zur Datenerfassung verwendete Unterlagen	32
4.4.4	Auswertung der Komorbiditätsdaten	32
5	Ergebnisse	34
5.1	Komorbiditätsparameter	34
5.1.1	Anzahl der Komorbiditäten pro Patient	34
5.1.2	Anzahl schwerer (Level 3) und schwerster (Level 4) Komorbiditäten	37
5.1.3	Summenscore (Summe aller Levels eines Patienten)	40
5.2	Korrelation mit dem Alter	43
5.3	Analyse der einzelnen Organsysteme	44
5.3.1	Organsystem 1: Herz	44
5.3.2	Organsystem 2: Blutsystem/Hämatopoese	45
5.3.3	Organsystem 3: Hals, Nase, Ohren, Augen	46
5.3.4	Organsystem 4: Unterer Gastrointestinaltrakt	47
5.3.5	Organsystem 5: Erkrankungen der Nieren	49
5.3.6	Organsystem 6: Bewegungsapparat und Haut	49
5.3.7	Organsystem 7: Endokrinologische und metabolische Erkrankungen; Mamma	51
5.3.8	Organsystem 8: Gefäßsystem	52
5.3.9	Organsystem 9: Atmung/respiratorisches System	53
5.3.10	Organsystem 10: Oberer Gastrointestinaltrakt	54
5.3.11	Organsystem 11: Leber/Galle/Pankreas	55
5.3.12	Organsystem 12: Urogenitale Erkrankungen	56
5.3.13	Organsystem 13: Neurologische Erkrankungen	58
5.3.14	Organsystem 14: Psychiatrische Erkrankungen	59
5.3.15	Zusammenfassung	60
6	Diskussion	63

6.1	Hintergrund	63
6.2	Vergleichbarkeit verschiedener Komorbiditätsskalen	64
6.3	Diskussion der Messmethode	64
6.4	Gemeinsame Untersuchung verschiedener Tumorentitäten	65
6.5	Prävalenz von „Komorbidität“ bei älteren Tumorpatienten	65
6.6	Ältere vs. jüngere Tumorpatienten, Assoziation mit dem Lebensalter	68
6.7	Geschlechtervergleich	71
6.8	Tumorpatienten vs. Nichttumorpatienten	71
6.9	Tumorart: hämatologisch vs. solide	72
6.10	Beurteilung der Hämatopoese bei Tumorpatienten	73
6.11	Behandlungsziel: kurativ vs. nicht-kurativ	74
6.12	Einzelne Organsysteme und Komorbiditätsdiagnosen	75
6.13	Mögliche Fehlerquellen und Limitationen	79
6.14	Verbesserungsvorschläge	80
7	Schlussfolgerungen und Ausblick	83
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	85
9	Anhang	94
9.1	Geriatrisches Assessment in der geriatrischen Onkologie	94
9.2	Komorbiditätsskalen	97
9.3	Die Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Manual)	98
9.4	Publikation	101
9.5	Tabellenverzeichnis	102
9.6	Abbildungsverzeichnis	104
	<i>Curriculum vitae</i>	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
	<i>Danksagung</i>	106
	<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	107

Abkürzungen und Variablen

Abb.	Abbildung
ACD	Anämie bei chronischer Erkrankung (engl. <i>anaemia of chronic disease</i>)
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27
ACS	American Cancer Society
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. <i>activities of daily living</i>)
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APGAR-Score	Punkteschema zur Beurteilung des Zustands von Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt (Apgar 1953)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CCI	Charlson Comorbidity Index (auch Charlson-Score oder Charlson-Index)
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDS	Chronic Disease Score
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (oder ... Geriatric Version)
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CPI	Comprehensive Prognostic Index
CT	Computertomographie
CUP	Krebs bei unbekanntem Primum (engl. <i>cancer of unknown primary</i>)
DCG	Diagnostic Cost Group
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
Erkr.	Erkrankung(en)
<i>et al.</i>	<i>et aliter</i> (lateinisch für „und andere“)
FSU	Friedrich-Schiller-Universität (Jena)
GA	Geriatrisches Assessment
GDS	Geriatric Depression Scale
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPt	Gigapartikel
Gr.	Gruppe
H2-Rezeptor	Histamin-Rezeptor Typ 2
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
IADL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. <i>instrumental activities of daily living</i>)
ICED	Index of Coexisting Disease
KFI	Kaplan-Feinstein-Index
KHK	Koronare Herzkrankheit

KIM II	Klinik für Innere Medizin II (des Universitätsklinikums Jena)
M.	Morbus
MACSS	Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MMSE	Mini Mental Status Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
MOB-T	Mobility Tiredness Test
MOS	Medical Outcomes Study
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
N	Stichprobenumfang, Zahl der Stichprobenelemente (in der Statistik)
n.	nach
n. a.	nicht angegeben
NAACCR	North American Association of Central Cancer Registries
NCI	National Cancer Institute
NIA	National Institute on Aging
NTP	Nichttumorpatient(en)
NYHA	New York Heart Association
OARS	Older Americans Resources and Services
OP	Operation
p	Signifikanzwert in statistischen Analysen
PS	funktionseller Status (engl. <i>performance status</i>)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
py	<i>pack years</i> (Maß für den Nikotinkonsum eines Patienten: Anzahl der täglich gerauchten Zigaretenschachteln x Dauer des Nikotinkonsums in Jahren)
r	Korrelationskoeffizient (nach Spearman)
R%	relative Häufigkeit innerhalb einer (Tabellen-)Reihe
RKI	Robert Koch-Institut
SAS	Statistiksoftware des Unternehmens „SAS Institute“ (ursprünglich „ <i>statistical analysis system</i> “)
SCI	Severe Comorbidity Index
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SIOG	Société Internationale d’Oncologie Gériatrique/International Society of Geriatric Oncology/Internationale Gesellschaft für geriatrische Onkologie
Sp%	relative Häufigkeit innerhalb einer (Tabellen-)Spalte
SPSS	Statistiksoftware des Unternehmens „SPSS Inc.“, seit 2009 „IBM“ (ursprünglich „ <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> “)
START	Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Person’s Prescriptions
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
TIBI	Total Illness Burden Index
TIBI-CaP	Total Illness Burden Index Prostate Cancer Modification
TMWFK	Thüringer Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur
TP	Tumorpatient(en)
WUHNCI	Washington University Head and Neck Comorbidity Index
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Maligne Neoplasien gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Da Inzidenz und Prävalenz der meisten Malignome mit zunehmendem Lebensalter steigen, treten Krebserkrankungen besonders häufig bei älteren Menschen auf. Dies betrifft vor allem Menschen ab dem 65. Lebensjahr. Aufgrund von Bevölkerungsvorausberechnungen lässt sich vorhersagen, dass die Anzahl der Menschen in dieser Altersgruppe in den nächsten Jahrzehnten zunehmen wird, während sich die übrigen Altersgruppen verringern werden. Somit ist zu prognostizieren, dass auch die Anzahl älterer Menschen mit Krebserkrankung in den nächsten Jahren steigen wird.

Ältere Patienten unterscheiden sich in verschiedenen Merkmalen von jüngeren. Sie weisen altersbedingte Unterschiede in bestimmten Organfunktionen auf, leiden vermehrt an begleitenden chronischen Erkrankungen (Komorbiditäten), nehmen dementsprechend mehrere Medikamente gleichzeitig ein, haben Einschränkungen im funktionellen Status oder kognitive Defizite. Diese Eigenschaften werden in der modernen Geriatrie und geriatrischen Onkologie systematisch mit einem sog. Geriatrischen Assessment erfasst. Sie können Einfluss auf verschiedene Parameter bei älteren Tumorpatienten haben. Z. B. können sie das Outcome (Heilungsraten, Überleben), aber auch die Tumorthherapie (Therapieverträglichkeit, Arzneimittelinteraktionen, Nebenwirkungsrate) beeinflussen, so dass Abweichungen vom üblichen Vorgehen (wie es bei jüngeren Tumorpatienten angewendet werden würde) notwendig werden können.

Die vorliegende Arbeit untersuchte Komorbiditäten älterer Tumorpatienten als Teil eines Geriatrischen Assessments. Die strukturierte und systematische Erfassung von Komorbiditäten sowie ihres Schweregrades ist im klinischen Alltag nicht etabliert. Es existieren allerdings validierte strukturierte Erfassungsinstrumente, sog. Komorbiditäts-Skalen, welche als Messinstrumente genutzt werden können. Zum Teil sind sie auch für den Einsatz bei älteren Tumorpatienten validiert. Art und Umfang der existierenden Skalen sind unterschiedlich. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) hat den Vorteil, dass praktisch jede Komorbidität mit ihr erfasst werden kann, zudem gilt sie als sehr sensitiv. Außerdem erfolgt gleichzeitig eine Schweregradbeurteilung. Hierzu werden die Komorbiditäten 14 Organsystemen zugeordnet, für welche jeweils ein Level je nach Schweregrad (von 0 bis 4) vergeben wird. Anhand dieser Levels wurden folgende Parameter berechnet: Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme, Summenscore (Summe aller Levels), Anzahl der Organsysteme mit schweren und schwersten Komorbiditäten (Levels 3 und 4).

Im Rahmen der Studie „Geriatrische Onkologie“ erfolgte vor Beginn einer spezifischen Therapie eine Erfassung der Komorbiditäten von insgesamt 536 Patienten (51,1 % männlich, 48,9 % weiblich), wovon 231 60-jährige und ältere Patienten mit einer malignen Grunderkrankung waren (ältere Tumorpatienten, ältere TP), 172 jüngere TP (unter 60 Jahre mit maligner Grunderkrankung) und 133 ältere Nichttumorpatienten (NTP, 60 Jahre und älter mit nichtmaligner Grunderkrankung). Häufigste maligne Grunderkrankungen waren maligne Lymphome und akute Leukämien, aber auch diverse solide Tumoren waren vertreten (hämatologisch: 56,3 %; solide 43,7 %). Häufigste nichtmaligne Grunderkrankungen (NTP) waren Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei knapp einem Viertel (24,7 %) der älteren TP war eine kurative Therapie geplant, bei den übrigen erfolgte die Therapie in nicht-kurativer (palliativer) Zielstellung.

Ältere TP hatten durchschnittlich 5,5 Komorbiditäten (Median 5,0) und lagen damit über den jüngeren TP (4,0), aber unter den NTP (6,9). Davon waren 1,3 schwere/schwerste Komorbiditäten (jüngere TP: 0,7; NTP: 1,4). Dementsprechend fand sich auch eine ähnliche Verteilung beim Summenscore (ältere TP: 10,3; jüngere TP: 6,8; NTP: 12,1). Die Korrelation der Parameter mit dem Lebensalter war gering bis mittelstark. Die häufigsten von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme bei älteren TP betrafen das Gefäßsystem (71,4 %), Erkrankungen des Blutes (66,2 %), das Herz (57,1 %), pulmonale Erkrankungen (50,6 %) und endokrin-metabolische Erkrankungen (gemeinsame Kategorie mit Mamma: 50,6 %). In den Vergleichsgruppen differierte diese Reihenfolge geringfügig. Häufigkeitsunterschiede zwischen den Gruppen waren sowohl bei den errechneten Parametern als auch in den einzelnen Organsystemen zumeist signifikant.

Die vorliegende Untersuchung stellt eine umfassende und systematische Analyse der Prävalenzen und Schweregrade von Komorbiditäten bei älteren Malignompatienten verschiedener Tumorentitäten dar. Damit liefert sie die Grundlage für weitere Untersuchungen in der geriatrischen Onkologie. Auch kann sie als Grundlage für die Konzeption klinischer Studien für alte Tumorpatienten mit Komorbiditäten dienen. Es wurden ähnlich hohe Prävalenzen wie in vergleichbaren Untersuchungen gefunden. Erwartungsgemäß ist eine Zunahme von Prävalenz und Schweregrad mit steigendem Lebensalter zu verzeichnen. Die höheren Zahlen bei den NTP im Vergleich zu den älteren TP können zum Teil auf Altersunterschiede der Untersuchungsgruppen, zum Teil auf den hohen Anteil an Diabetes als Grunderkrankung (mit entsprechenden Folgeerkrankungen) und evtl. auch auf einen „*referral bias*“ (Überweisungsfehler) zurückgeführt werden, in dem Sinne, dass weniger schwer von Komorbiditäten belastete Tumorpatienten überwiesen wurden, als dies für Nichttumorpatienten der Fall war. Besonderheiten in der Beurteilung der Hämatopoese bei Tumorpatienten werden diskutiert. Auf Limitationen und mögliche Optimierungen der Messmethode wird ebenfalls eingegangen.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

2.1.1 Demographischer Wandel

Die mittlere Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen (ca. 1 Jahr pro Jahrzehnt). Derzeit beträgt sie für neugeborene Jungen 78,3 Jahre und für neugeborene Mädchen 83,2 Jahre (Sterbetafel 2014/2016, Statistisches Bundesamt 2018). Die Geburtenziffer liegt hingegen trotz zuletzt leicht gestiegener Zahlen weiterhin niedrig, nach aktueller Schätzung beträgt sie 1,59 Kinder je Frau für das Jahr 2016 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2018). Niedrige Geburtenraten und steigende Lebenserwartung werden zu erheblichen Verschiebungen in der Bevölkerungsstruktur Deutschlands in den nächsten Jahrzehnten führen. Einerseits wird es zu einer Reduktion der Gesamtbevölkerungszahl kommen, andererseits aber vor allem zu einer deutlichen Zunahme des Anteils älterer Menschen. Hierzu existieren Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes. Beispielsweise wird sich der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung von derzeit 17,3 Millionen (21,1 %, 2015) auf etwa 23,7 Millionen (30,9 %) im Jahr 2060 erhöhen. Der Bevölkerungszuwachs betrifft v. a. auch die über 80-Jährigen (Statistisches Bundesamt 2017). Die übrigen Altersgruppen, darunter auch die erwerbstätige Bevölkerung, werden dementsprechend abnehmen. Mit Hilfe demographischer Annahmen, die als wahrscheinlich gelten, findet sich die nachfolgend dargestellte Entwicklung der Bevölkerungsstruktur für die BRD (Abb. 2.1).

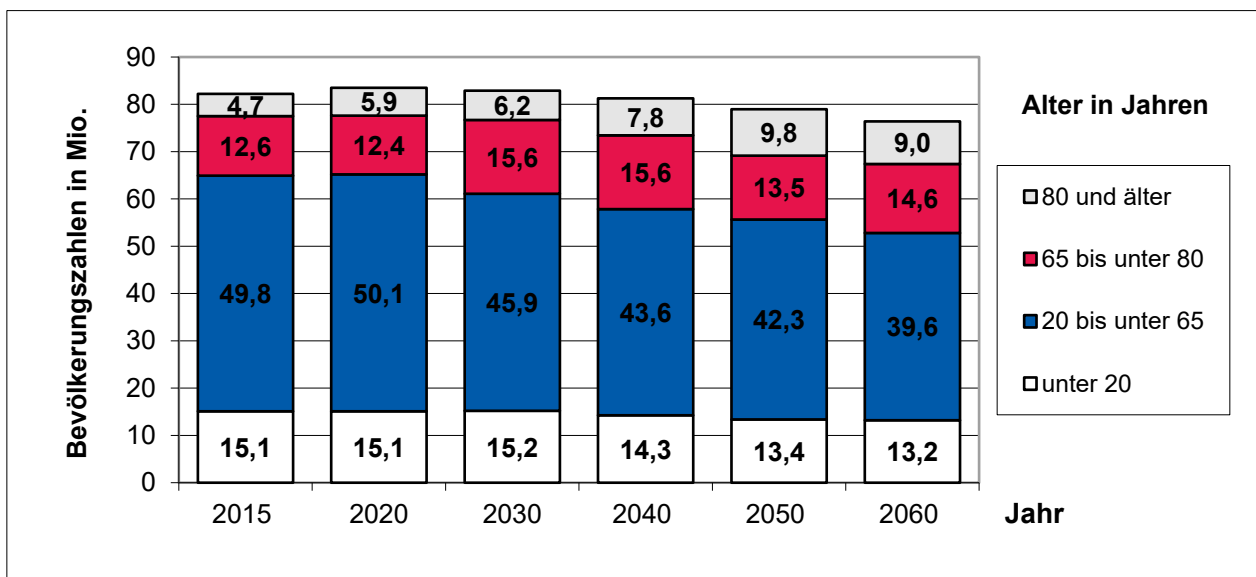


Abb. 2.1: Voraussichtliche Entwicklung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland; Annahmen (Variante 2-A): Geburtenhäufigkeit: 1,5 Kinder/Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060: Jungen 84,7 Jahre/Mädchen 88,6 Jahre, Außenwanderungssaldo sinkt von 750 000 auf 200 000 im Jahr 2021, danach konstant (Statistisches Bundesamt Deutschland 2018)

2.1.2 Krebs und Alter

Bösartige Neubildungen stehen mit rund 234 000 Verstorbenen im Jahr 2015 nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems an zweiter Stelle der Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2017). Dabei war die häufigste Tumorerkrankung bei Männern das Prostata- und bei Frauen das Mammakarzinom, gefolgt von Kolon- und Bronchialkarzinom bei beiden Geschlechtern (Abb. 2.2; Robert Koch-Institut [RKI] und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [GEKID] 2017).

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz der meisten Krebserkrankungen und damit auch von Krebs insgesamt an (s. Abb. 2.3). Dementsprechend erhöht sich mit zunehmendem Alter allgemein das Risiko, an Krebs neu zu erkranken.

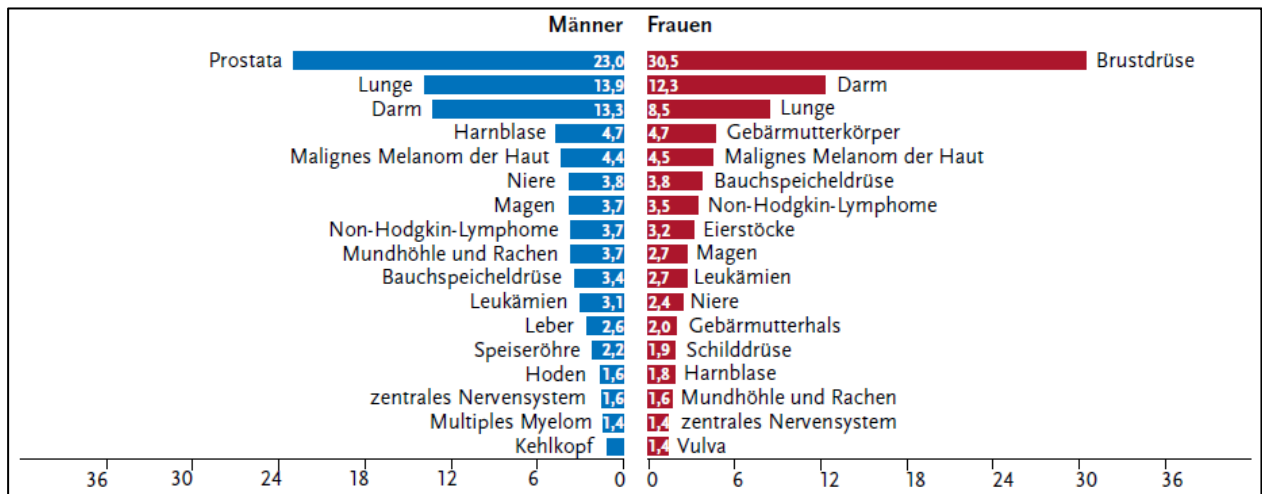


Abb. 2.2: Relative Häufigkeit der häufigsten Tumorentitäten bei Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (RKI und GEKID 2017)

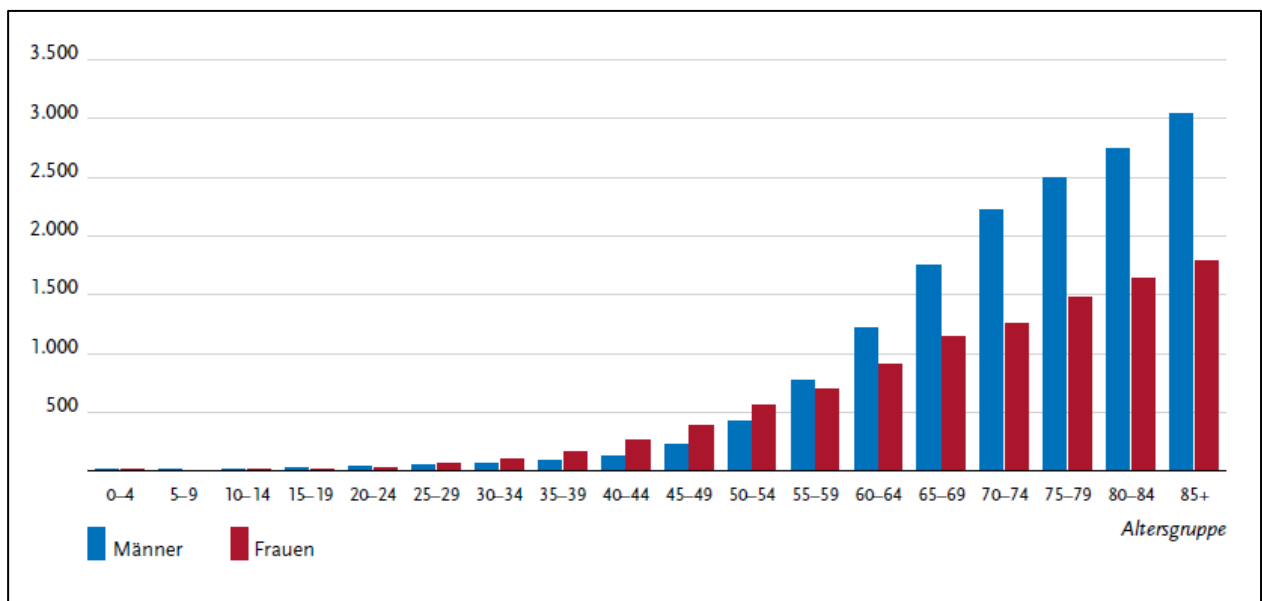


Abb. 2.3: Altersspezifische Krebsneuerkrankungsraten in Deutschland 2013-2014, aktuelle Schätzung, Angabe je 100.000 Personen (RKI und GEKID 2017)

Aufgrund der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung lässt sich ein weiterer Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen verschiedener Malignome und von Krebs insgesamt in naher Zukunft prognostizieren. Aktuelle Prognosen sagen im Vergleich zum Jahr 2013 einen Anstieg für Krebsneuerkrankungen um etwa 9 % bei Männern und 6 % bei Frauen bis zum Jahr 2020 voraus. Die demografischen Veränderungen sind dabei der entscheidende Faktor. Als weitere Faktoren werden Veränderungen im Lebensstil und die Anwendung von Früherkennungsmaßnahmen (vor allem bei langsam wachsenden Tumoren im höheren Lebensalter) angenommen (Robert Koch-Institut 2016). Die dargestellten Entwicklungen zeigen, dass künftig mit einer steigenden Anzahl von Krebspatienten zu rechnen ist, die vor allem durch ältere Menschen mit Krebs, also geriatrisch-onkologische Patienten, zustande kommt.

2.2 Situation des alten Menschen

Der Lebensabschnitt „Alter“ ist in der Epidemiologie nicht strikt definiert (Becker 2002). Häufig wird die Grenze bei einem Lebensalter von 65 Jahren festgelegt. Dies ist im Allgemeinen der definitive Rückzug aus dem Berufsleben mit vielerlei möglichen Änderungen im Alltag (u. a. der Exposition gegenüber Noxen, Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Belastung usw.). In der geriatrischen Medizin hat sich die Unterteilung in „junge Alte“ (65 bis 74 Jahre), „alte Alte“ (75 bis 84 Jahre) und „sehr alte Alte“ (85 Jahre und älter) durchgesetzt.

Neben den unterschiedlichen Risiken für maligne Erkrankungen unterscheiden sich ältere Menschen in einer Vielzahl weiterer Merkmale – teils physiologischer, teils pathologischer Art – vom jüngeren Menschen. Dies sind im Wesentlichen:

- alterstypische physiologische Veränderungen der Organfunktionen: In einem Organismus altern gleichzeitig Moleküle, Zellen, Gewebe und Organe. Die Alterungsmechanismen sind fortschreitend, können sich sogar gegenseitig beeinflussen. In der Summe führt dies zu einer fortschreitenden Abnahme der Leistungsfähigkeit einzelner Organe wie auch des gesamten Organismus. Allerdings altern die Organe beim gesunden Menschen nicht gleichmäßig schnell (Reitz 2002). Tab. 2.1 stellt typische Organveränderungen im Alter dar.
- reduzierte physiologische Reservekapazität: Dieser Begriff bezeichnet die Fähigkeit von Organen bzw. des gesamten Organismus, auf Störungen der Homöostase zu reagieren. Alterungsprozesse führen zu Einschränkungen dieser Anpassungsfähigkeit. Bei geriatrisch-onkologischen Patienten sind hierbei vor allem jene Organsysteme relevant, welche mit Wirkung und Stoffwechsel von Zytostatika interagieren (Herz-Kreislauf-System, Leber, Nieren, Knochenmark etc.).

- die Koexistenz mehrerer (nichtmaligner) Erkrankungen: Auch die Inzidenzen und Prävalenzen vieler nichtmaligner Erkrankungen nehmen mit dem Alter kontinuierlich zu. Zunehmend bestehen im Alter mehrere dieser Krankheiten gleichzeitig nebeneinander (Multimorbidität). Bei 70- bis 90-Jährigen geht man im Mittel von 5 bis 9 nebeneinander bestehenden Diagnosen aus, welche häufig chronisch verlaufen (Steinhagen-Thiessen und Borchelt 1996). Etwa 25 % der über 65-Jährigen hat mindestens 4 Komorbiditäten (Wolff *et al.* 2002).
- die Notwendigkeit zur Polypharmakotherapie: Die zunehmende Anzahl von Erkrankungen im Alter, z. B. des Bewegungsapparates, des kardiovaskulären Systems oder des ZNS, macht häufig die gleichzeitige Einnahme verschiedener Medikamente erforderlich. Beispielsweise zeigte eine deutsche Studie, dass etwa ein Viertel (23,6 %) der über 70-jährigen Hausarztpatienten mindestens fünf verschiedene Substanzen als Dauermedikation einnahm. Unter Berücksichtigung nicht verschreibungspflichtiger Präparate war es sogar mehr als die Hälfte (53,7 %; Junius-Walker *et al.* 2007).
- altersbedingt veränderte pharmakologische Parameter: Vor allem durch die erwähnten Altersveränderungen der Organe und ihrer Funktion bestehen im Alter häufig auch veränderte pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften. Von großer Bedeutung sind hierbei Veränderungen des Verteilungsvolumens, der renalen und der hepatischen Elimination (Frölich 1996). Beispielsweise nimmt das Gesamtkörperwasser im Alter ab, während der Körperfettanteil zunimmt. Die renale und hepatische Clearance und die Plasmaeiweißbindung vieler Pharmaka sind im Alter vermindert. Daraus können erhöhte Plasmaspiegel resultieren. Auch kann die Dichte der Arzneimittelrezeptoren erhöht oder vermindert sein (Werning *et al.* 1990).
- Einschränkungen im funktionellen Status: Dieser gibt den Grad der Beeinträchtigung eines Patienten in seiner Alltagsfunktion an (wie beispielsweise körperliche Leistungsfähigkeit, Notwendigkeit von Pflege, Selbständigkeit bei (instrumentellen) Aktivitäten des täglichen Lebens wie Waschen, Ankleiden, Toilettenbenutzung, Einkaufen, Haushalt etc.). Er kann mittels mehrerer verschiedener Skalen erfasst werden und ist in Onkologie und Geriatrie ein wesentlicher Prognosefaktor. Ältere Menschen weisen häufig Einschränkungen des funktionellen Status auf.
- reduzierte Restlebenszeiterwartung im Vergleich zu jüngeren Patienten
- kognitive und sensorische Defizite: Neben der möglichen Entwicklung degenerativer Erkrankungen wie dementieller Syndrome kommt es mit zunehmendem Alter auch zu einem physiologischen Verlust kognitiver Funktionen. Dieser betrifft vor allem Lern- und Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Arbeitsgedächtnis, geistige Flexibilität, Reaktionsgeschwindigkeit und Koordination (Harada *et al.* 2013). Ebenso nehmen Defizite in

der Sinneswahrnehmung mit steigendem Alter zu. Multimedikation kann ggf. die genannten Einschränkungen weiter verstärken.

Naturgemäß verlaufen diese Veränderungen fortschreitend. Sie zeigen eine hohe interindividuelle Heterogenität und variieren innerhalb weiter Grenzen (Cohen 1995). Sie können unter dem Begriff „biologisches Alter“ zusammengefasst werden. Möglicherweise sind diese Kriterien anstelle des „chronologischen Alters“ besser geeignet, um den Gesundheitszustand eines älteren Menschen zu beschreiben.

Tab. 2.1: Veränderung biologischer Funktionen im Alter (Auswahl; adaptiert nach Mayer et al. 2000)

Parameter	Veränderungen im Alter
Fettanteil	Fettgewebsanteil ↑
Gesamtkörperwasser	Gesamtkörperwasser ↓
Serumalbumin	Albuminkonzentration ↓
Renale Funktion	GFR und tubuläre Funktion ↓
Gastrointestinaltrakt	Intestinale Mukosaoberfläche ↓, Relative Achlorhydrie
Leber und metabolische Kapazität	Leberdurchblutung ↓, First-pass-Effekt ↓
Herzfunktion	Überleitungsgeschwindigkeit ↓, Myozytenzahl ↓
Urogenitalbereich	Prostatahyperplasie
Atmung	Vitalkapazität und Diffusionskapazität ↓
Hämatopoese	Hämatopoetische Reservekapazität ↓
Immunsystem	Zelluläre und humorale Immunantwort ↓

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ↑ ... Zunahme; ↓ ... Abnahme

2.3 Spezielle Situation des älteren Tumorpatienten

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff „Tumorpatient“ für Patienten verwendet, die an einer malignen Neoplasie (solide oder hämatologischer Entität) erkrankt sind.

Bei einem älteren onkologischen Patienten handelt es sich um einen alten Patienten, der zusätzlich zu den oben genannten alterstypischen Veränderungen und bereits bestehenden Erkrankungen an einem Malignom erkrankt ist. Das hinzugetretene Malignom kann mit den bestehenden Erkrankungen interagieren. Besonders bei alten Menschen ist es wichtig, zu ermitteln, welche Bedeutung die Tumorerkrankung innerhalb der Komorbiditäten hat („*effect of competing risks*“, s. unten), z. B. für die Prognose oder die Durchführbarkeit einer Therapie. Eine Definition von „Geriatrischer Onkologie“ beschreibt diese Situation als eine, in der „[...] der Gesundheitsstatus einer Patientenpopulation beginnt, sich mit Richtlinien zur onkologischen Entscheidungsfindung zu überlagern.“ (übersetzt aus Extermann 2000). Die im Rahmen einer internistisch-onkologischen Therapie eingesetzten Chemotherapeutika treffen auf alterstypische physiologische und pathologische Verän-

derungen, sowie auf eine schon bestehende Medikation des Patienten, so dass aufgrund des Nebenwirkungsspektrums oder möglicher Interaktionen Abweichungen vom ursprünglichen Therapieschema oder zumindest Dosisanpassungen notwendig werden können.

Auf der einen Seite stehen die Charakteristika der jeweiligen Tumorerkrankung, welche Prognose und Therapie bestimmen (wie die genaue histologische Diagnose, das Tumorstadium, der Differenzierungsgrad oder der Rezeptorstatus). Sie bilden die Parameter des „Tumorassessments“ (engl. *assessment* = Einschätzung). Auf der anderen Seite stehen die oben genannten patientenbezogenen Eigenschaften in ihrer individuellen Ausprägung, welche den Gesundheitszustand und seine Eignung zu einer onkologischen Therapie widerspiegeln. Sie bilden die Parameter des „Patientenassessments“ und gewinnen mit zunehmendem Alter immer mehr an Bedeutung. Beide Gruppen können miteinander interagieren, sich gegenseitig verstärken oder abschwächen.

Im klinischen Alltag besteht nun die Aufgabe, diese Faktoren im richtigen Maße aufeinander abzustimmen, um das bestmögliche Ergebnis für den Patienten zu erzielen. Dabei bestehen im Rahmen der onkologischen Therapie prinzipiell zwei Hauptgefahren (Wedding und Höffken 1999), welche nach Möglichkeit vermieden werden sollten:

- Überbehandlung, das heißt, dass eine Therapie zu hoch dosiert wird. Dies birgt die Gefahr, dass therapiebedingte Nebenwirkungen den Patienten zusätzlich belasten und ihm mehr schaden als nutzen.
- Unterbehandlung aufgrund falscher Einschätzung der therapeutischen Möglichkeiten. Dies birgt die Gefahr, dass Behandlungschancen vergeben werden und man dem Patienten eine adäquate Besserung seines Gesamtzustandes oder seiner Lebensqualität vorenthält.

Im Gegensatz hierzu steht jedoch oft noch die Situation im klinischen Alltag. Ältere Tumorpatienten werden seltener zu präventiven Maßnahmen angehalten als jüngere Patienten, bei ihnen wird seltener eine definitive histologische Diagnose gestellt und die Erkrankung häufiger in einem fortgeschritteneren Stadium erstdiagnostiziert, häufiger erfolgt keine definitive Stadieneinteilung (Turner *et al.* 1999). Auch werden über 65-jährige Patienten in einem wesentlich geringeren Maße einer adäquaten Tumorthherapie zugeführt, als es der Häufigkeit der malignen Tumorerkrankungen dieser Altersgruppe entspricht (Aulbert 2002). Eine internistisch-onkologische Behandlung wird bei älteren Patienten oft nicht für notwendig oder durchführbar angesehen (Goodwin *et al.* 1996). Möglicherweise wird auch die Indikation zur zytostatischen Chemotherapie bei Patienten im höheren Lebensalter nicht ausreichend geprüft (Aulbert 2002) und auf eine Vorstellung bei onkologisch spezialisierten Ärzten verzichtet.

Als mögliche Ursachen hierfür kommen neben der Zurückhaltung von Seiten des Patienten und inadäquaten Versorgungsstrukturen auch die folgenden infrage, welche auf Seiten des behandelnden Arztes und im Fehlen solider klinischer Daten zu suchen sind:

- Unterschätzung der Lebenserwartung (Wedding und Höffken 1998, Yancik und Ries 1994)
- unausgesprochene ökonomische Zwänge, die teilweise zur Unterlassung von aufwendigeren und teureren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen führen, während sie bei jüngeren Tumorpatienten sogar standardmäßig zum Einsatz kommen (Aulbert 2002)
- das weit verbreitete Vorurteil, dass ältere Menschen eine Chemo- oder Radiotherapie schlechter vertragen. Infolge dessen wird älteren Tumorpatienten häufig nur eine unterdosierte oder gar keine Chemotherapie angeboten (Aulbert 2002). Dies hat zur Folge, dass selbst therapiesensible Tumoren, welche sogar geheilt werden könnten, unzureichend behandelt werden (Fentiman *et al.* 1990).
- Im Zusammenhang mit der zurückhaltenden Behandlungsbereitschaft der Ärzte gegenüber älteren Tumorpatienten werden häufig bereits bei der Aufklärung über die Erkrankung und bestehender Behandlungsmöglichkeiten wesentliche Informationen zurückgehalten und ältere Patienten oft nicht in die Therapieentscheidung eingebunden (Fentiman *et al.* 1990, Slevin *et al.* 1988).
- Ebenfalls besteht das weit verbreitete Vorurteil, dass Krebserkrankungen im höheren Lebensalter einen langsameren, „benigneren“ Verlauf aufweisen und daher nicht oder nicht so aggressiv behandelt werden müssten. Tatsächlich ist jedoch das biologische Verhalten der häufigsten malignen Erkrankungen bei älteren Menschen nicht mehr und nicht weniger aggressiv als bei jüngeren (Lipschiz 1995). Eine unzureichende Behandlung vergibt somit reelle Behandlungschancen.

Hinzu kommt, dass ältere Krebspatienten seit Jahren zumeist in Therapiestudien unterrepräsentiert sind (Trimble *et al.* 1994, Monfardini *et al.* 1995, Hutchins *et al.* 1999, Scher und Hurria 2012). Alten Patienten wird die Teilnahme an einer Studie seltener angeboten als jüngeren Patienten (Lewis *et al.* 2003). Erfolgt das Angebot zur Teilnahme an einer klinischen Studie, so ist der Anteil der Patienten, die sich dazu entschließen, bei alten und jungen Patienten mit Krebserkrankungen nicht unterschiedlich (Townesley *et al.* 2005).

Trimble *et al.* geben als mögliche Gründe für die geringere Rekrutierung in Studien an (Trimble *et al.* 1994): Forschungsfokus auf aggressiven Therapien, das Vorliegen von Komorbiditäten, wenige Studien, die spezielle Belange älterer Patienten berücksichtigen, begrenzte Erwartungen eines längerfristigen Therapieeffektes sowie fehlende finanzielle, logistische oder soziale Unterstützung der Teilnahme.

Häufig gelten aber auch das Alter selbst oder mit dem Alter verbundene Erkrankungen als Ausschlusskriterien in Studien (Wedding und Höffken 2002). Die mangelhaften Erfahrungen bzw. fehlende gesicherte Daten von fortschrittlichen Tumortherapien bei älteren Patienten (Monfardini *et al.* 1993) verunsichern den behandelnden Arzt.

Zusammenfassend existieren folgende Gründe, die dafürsprechen, dass ältere Tumorpatienten stärker in den Fokus klinischer Forschung gelangen sollten:

1. Aufgrund der demographischen Entwicklungen wird die Zahl älterer Tumorpatienten in Zukunft zunehmen.
2. Bei älteren Tumorpatienten ist mit einer Vielzahl sehr heterogener Eigenschaften zu rechnen, welche diese Patientengruppe von jüngeren Tumorpatienten unterscheidet.
3. Ältere Tumorpatienten sind in klinischen Studien zur Krebstherapie oftmals unterrepräsentiert. Somit fehlt die wissenschaftlich fundierte Basis für adäquate Therapieentscheidungen in dieser Patientengruppe.

Hieraus lässt sich der Bedarf zur Erhebung wissenschaftlicher Daten und zur Entwicklung geeigneter Richtlinien speziell für geriatrisch-onkologische Patienten ableiten. Zwar wird seitens der geriatrischen Onkologie die strukturierte Erfassung der Parameter des Tumorassessments (s. oben) zur Therapieplanung und Prognoseeinschätzung angestrebt, jedoch stellt erst die Gegenüberstellung von Tumorassessment und Patientenassessment eine geeignete Basis für Therapieentscheidungen dar und erlaubt die umfassende Einschätzung der Prognose eines älteren Tumorpatienten (Wedding und Höffken 2002). Hierzu bedient man sich des so genannten Geriatrischen Assessments.

2.4 Geriatrisches Assessment (GA)

2.4.1 Definition

In der allgemeinen geriatrischen Medizin hat sich das sog. Geriatrische Assessment etabliert. Hierbei handelt es sich um die systematische Erfassung von im Alter gehäuften Erkrankungen, Funktionseinschränkungen und weiteren Merkmalen, welche für den Krankheitsverlauf und die Prognose eines Patienten von Bedeutung sein können, aber der üblichen Anamnese und klinischen Untersuchung häufig entgehen. Dazu wird der Patient bezüglich körperlicher, geistiger und psychosozialer Gesundheit eingeschätzt. Rubenstein *et al.* definieren das geriatrische Assessment, wie folgt: „[...] ein multidimensionaler und interdisziplinärer Prozess mit dem Ziel, die medizinischen, psychosozialen und funktionellen Probleme, aber auch Ressourcen, zu erfassen und einen umfassenden Behandlungs- und Betreuungsplan zu entwickeln.“ (übersetzt aus Rubenstein *et al.* 1987).

Die Einschätzung dieser Merkmale erfolgt mittels validierter Messmethoden in Form von Fragebögen und Tests. Das chronologische Alter hat hierbei eine untergeordnete Bedeutung.

2.4.2 Nutzen eines Geriatrischen Assessments bei geriatrisch-onkologischen Patienten

Die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) empfiehlt die Anwendung eines GA bei älteren Krebspatienten auf dieselbe Weise wie in der allgemeinen Geriatrie (Wildiers *et al.* 2014). Ein GA liefert demnach eine umfassende Gesundheitseinschätzung und zusätzliche Informationen im Bereich des Patientenassessments. Diese haben das Potential, die geplante Therapie und Prognose zu beeinflussen.

Es gibt Hinweise, dass die Durchführung eines GA therapiebedingte Komplikationen vorhersagen kann. Beispielsweise waren neben anderen Merkmalen häufig der funktionelle Status (Puts *et al.* 2012, Shin *et al.* 2012, Extermann *et al.* 2012) und Komorbiditäten (Puts *et al.* 2012) mit der Toxizität einer Chemotherapie assoziiert. Einige Parameter waren unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben (Puts *et al.* 2012, Hamaker *et al.* 2011, Gironés *et al.* 2011, Falandry *et al.* 2013, Kobayashi *et al.* 2011). Ebenso können Ergebnisse eines GA Therapieentscheidungen bei geriatrisch-onkologischen Patienten auf sehr unterschiedliche Weise beeinflussen (Kenis *et al.* 2013, Caillet *et al.* 2011, Horgan *et al.* 2012, Aparicio *et al.* 2013, Decoster *et al.* 2013). Weitere Aufgaben bestehen beispielsweise in der Qualitätskontrolle und Verbesserung der Behandlung, der Steigerung der Lebensqualität und der Verbesserung von funktionellen Fähigkeiten und Selbständigkeit (Nikolaus 2000).

2.4.3 Messinstrumente

Tab. 2.2 gibt die Parameter wieder, welche nach Empfehlung der SIOG durch ein GA erhoben werden sollten. Hierzu steht eine Vielzahl von möglichen Messinstrumenten zur Verfügung. Die meisten davon werden in der geriatrischen Onkologie angewendet, wurden aber ursprünglich für die allgemeine Geriatrie entwickelt. Die Überlegenheit eines Instruments gegenüber einem anderen konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Wildiers *et al.* 2014). Eine ausführlichere Auflistung möglicher Instrumente findet sich in Tab. 9.1 (siehe Anhang).

Auf nationaler Ebene existieren Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Geriatrische Onkologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), welche in Tab. 9.2 aufgeführt sind (s. Anhang). Während die internationale Empfehlung keine konkrete Aussage trifft, welche Messinstrumente angewendet werden sollen, schlägt die nationale Empfehlung spezifische Messinstrumente vor. Diese finden sich aber zum größten Teil auch in der internationalen Empfehlung wieder.

Tab. 2.2: empfohlene Parameter für ein Geriatrisches Assessment bei geriatrisch-onkologischen Patienten und mögliche Messinstrumente (adaptiert nach Wildiers et al. 2014)

Parameter	Messinstrumente	Autoren
Funktioneller Status	Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Karnofsky Index	Mahoney und Barthel 1965, Katz et al. 1963 Lawton 1975 Karnofsky et al. 1948
Komorbidität	Charlson-Index CIRS CIRS-G	Charlson et al. 1987 Linn et al. 1968 Miller und Towers 1991
Kognition	Mini Mental Status Examination (MMSE) Clock completion test (Uhr-Zeichen-Test)	Folstein et al. 1975 Watson et al. 1993
Psychische Gesundheit	Geriatric Depression Scale (GDS)	Yesavage et al. 1982
Ernährungssituation	Body-Mass-Index Mini Nutritional Assessment (MNA)	- www.mna-elderly.com
Sozialer Status und soziale Unterstützung	Fragen nach Lebenssituation, Partnerschaft, Bildungsgrad, psychosozialem Umfeld, finanziellen Ressourcen etc.	-
Fatigue	Mobility Tiredness Test (MOB-T)	Avlund et al. 1996
Polypharmakotherapie	Medikamentenlisten	-
Geriatrische Syndrome	Vorhandensein u. g. Symptome (s. Tab. 2.3)	-

Tab. 2.3: Geriatrische Syndrome (nach Balducci und Beghe 2000)

<ul style="list-style-type: none"> • Demenz • Delir (aufgrund akuter Zustände wie Infektionen oder anderer Akuterkrankungen) • Depression • Inkontinenz 	<ul style="list-style-type: none"> • wiederholte Stürze (mehr als 3x/Monat ohne erkennbaren Grund) • Spontane Frakturen bei schwerer Osteoporose • Vernachlässigung/Missbrauch • Gedeihstörung
---	--

Aufgrund des großen zeitlichen Aufwands eines GA im klinischen Alltag erscheint es sinnvoll, zunächst ein Screening durchzuführen, welches Patienten identifiziert, die einem umfassenden Geriatrischen Assessment zugeführt werden sollten. Auch hierzu existieren mehrere Instrumente (sog. „*screening tools*“), welche teilweise bereits an geriatrisch-onkologischen Patienten validiert wurden. Decoster et al. schätzen dabei das G8-Screening (Soubeyran et al. 2011, Bellera et al. 2012, s. Tab. 9.3 im Anhang) als am besten geeignet ein (Decoster et al. 2015). Es ist Aufgabe derzeitiger Forschung, die für den geriatrisch-onkologischen Patienten relevanten Merkmale herauszuarbeiten und die in Frage kommenden Mess- und Screening-Instrumente bezüglich der Zielparameter der geriatrischen Onkologie in prospektiven klinischen Studien zu überprüfen.

2.4.4 Konsequenzen eines Geriatrischen Assessments für die Behandlungsplanung

Mit Hilfe eines auf diese Weise validierten „Geriatrisch-onkologischen Assessments“ soll künftig die Zuordnung des Patienten zu einer der folgenden drei Gruppen gelingen mit den daraus folgenden Konsequenzen (Balducci und Extermann 2000):

- Ältere Tumorpatienten ohne (oder mit nur leichten) Komorbiditäten und ohne Einschränkungen im funktionellen Status oder anderen Assessmentparametern. Für sie ist eine Behandlung entsprechend den Therapieprotokollen für jüngere Patienten möglich.
- Ältere Tumorpatienten, die biologisch älter sind, mit Komorbiditäten und Einschränkungen im funktionellen Status, jedoch noch kompensierbar. Die Lebenserwartung wird vorwiegend von der Krebserkrankung bestimmt. Einschränkungen der Lebensqualität sind möglich. Aufgrund der eingeschränkten Reservekapazität und einer möglichen erhöhten Rate therapiebedingter Morbidität und Mortalität ist bei ihnen die Anwendung spezieller Therapieprotokolle nötig, welche von denen für jüngere Patienten abweichen.
- Die sog. *Frail*-Patienten (engl. für Gebrechliche): biologisch sehr alte Patienten mit ausgeprägten (irreversiblen) Komorbiditäten und starken Einschränkungen im funktionellen Status; ihre Reservekapazität ist nahezu erschöpft. Für diese Patienten steht eine vorwiegend symptomorientierte, nicht-kurative Therapie im Vordergrund, da die Belastungen durch eine tumorspezifische Therapie voraussichtlich zur Dekompensation der vitalen Funktionen führen würden.

Eine solche Einteilung könnte in Zukunft die Basis für die Entwicklung validierter Algorithmen liefern, die dem Arzt für Therapieentscheidungen zur Verfügung stehen sollen.

2.5 Komorbidität als Teil des Geriatrischen Assessments

Im Hinblick auf die prognostische Abschätzung der therapeutischen Belastbarkeit und der Auswirkung auf den Gesamtverlauf des Lebens des Patienten kommt den Komorbiditäten „[...] bei der *Betreuung alter Patienten mit Tumorerkrankungen eine herausragende Bedeutung zu.*“ (Wedding und Höffken 2000). Ihre Messung ist daher wesentlicher Bestandteil eines GA in der geriatrischen Onkologie.

2.5.1 Definition

In Anlehnung an Feinstein ist „Komorbidität“ definiert als die Anwesenheit von einer oder mehreren Erkrankungen, welche zusätzlich zu einer Indexerkrankung bei einem Patienten diagnostiziert wurden (Feinstein 1970). Diese Definition versteht den Begriff „Komorbidität“ als eine der Variablen des Patientenassessments. Er wird einerseits für die Gesamtheit von Begleiterkrankungen, andererseits auch für eine einzelne Begleiterkrankung bei einem Patienten verwendet.

In der geriatrischen Onkologie handelt es sich bei der Indexerkrankung um eine hämatologische oder solide maligne Neoplasie. Eine „echte Komorbidität“ ist nicht auf die Indexerkrankung zurückzuführen. Direkte Folgen des Tumors (Symptome und Erkrankungen, welche bspw. durch Metastasierung, Tumorkompression, Tumorblutung etc. verursacht werden) sind nicht als Komorbiditäten definiert und dürfen daher methodisch nicht als solche gewertet werden (Charlson *et al.*

1987, Zincke *et al.* 1994, Albertsen *et al.* 1995, Newshaffer *et al.* 1997 und 1998, Extermann *et al.* 1998).

2.5.2 Bedeutung für ältere Tumorpatienten

Es ist wichtig zu ermitteln, wie sich maligne und benigne Erkrankungen gegenseitig beeinflussen und auf geriatrisch-onkologische „Endpunkte“ wie Lebenserwartung, Lebensqualität, Therapieverträglichkeit und -durchführbarkeit auswirken. Die Festlegung, alle zusätzlich zu einem Tumor bestehenden Erkrankungen als Komorbiditäten anzusehen, lässt allerdings noch keinen Schluss darüber zu, welche Erkrankung den Patienten am stärksten beeinträchtigt oder die prognoseführende ist. Komorbiditäten können mit der Tumorerkrankung auf verschiedene Art und Weise interagieren (Wedding und Höffken 2002):

- Durch Komorbiditäten verursachte Symptome können mit denen der malignen Erkrankung übereinstimmen, so dass sich die Krankheitsbilder klinisch überlappen. Dies würde die frühzeitige Diagnostik des Tumors erschweren.
- Ebenso können sich Symptome seitens der Komorbiditäten mit Symptomen, welche durch unerwünschte Wirkungen der Tumorthherapie verursacht werden, überlappen. Dies könnte entsprechende Gegenmaßnahmen verzögern.
- Sie können die Durchführbarkeit einer Tumorthherapie sogar be- oder verhindern, beispielsweise durch eine massive Vorschädigung eines Organs.
- Schließlich können Komorbiditäten auch die durch die Tumorerkrankung verursachten Symptome verstärken. Auch können sie die Kompensationsfähigkeit des Organismus dem Tumor gegenüber beeinträchtigen und somit Einfluss auf die Prognose des Patienten haben, diese eventuell sogar bestimmen.

2.6 Komorbidität als messbare Variable

Unter empirischen Gesichtspunkten stellt sich die Frage, auf welche Weise die Variable „Komorbidität“ angemessen erfasst werden kann, so dass ihrer heterogenen Ausprägung ausreichend Rechnung getragen wird. Auch erscheint es schwierig, eine einzelne Komorbidität entsprechend ihres Schweregrades angemessen zu beurteilen.

Eine Herangehensweise ist die Erfassung von Komorbiditäten in simplen Diagnoselisten. Dieses Vorgehen bietet jedoch nur eine begrenzte Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der erhobenen Komorbiditätsdaten, z. B. innerhalb von Studien. Deshalb wurden in den letzten Jahrzehnten von mehreren Autoren standardisierte Messverfahren mit genau definierten Kriterien zur Datenerhebung entwickelt, sog. Komorbiditätsskalen. Diese sind z. T. an geriatrischen Patienten und z. T. in sehr unterschiedlichem Maße an onkologischen Patientenpopulationen validiert. Für einige Skalen

existieren Daten lediglich für einzelne Tumorentitäten, andere beziehen auch weitere Kriterien wie den funktionellen Status oder das Patientenalter in die Bewertung mit ein. Die meisten bekannten Skalen sind für den Endpunkt Mortalität validiert.

Aus einer für die geriatrische Onkologie optimalen Komorbiditätsskala würde sich eine Risikoabschätzung für die (komorbiditätsbedingte und/oder tumorbedingte) Mortalität sowie für die Verträglichkeit einer Tumorthapie und ggf. weitere Endpunkte (Lebensqualität, funktionelle Selbstständigkeit etc.) ableiten lassen. Es ist Gegenstand der Forschung, ob sich eine für diese Belange geeignete Komorbiditätsskala etablieren lässt (Extermann 2000). Derzeit existiert kein Konsens über die am besten geeignete Methode zur Messung von Komorbiditäten im Zusammenhang mit (älteren) Krebspatienten (Sarfati 2012). Von einigen Autoren wird allerdings eine Standardisierung der Komorbiditätsmessung in der geriatrischen Onkologie gefordert (Williams *et al.* 2016).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Skala ist die *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)*. Sie wird daher eingehend im Methodenteil beschrieben (s. Abschnitt 4.4.1). Der *Charlson-Index* (Charlson Comorbidity Index, CCI; Charlson *et al.* 1987) ist die in der Literatur am häufigsten verwendete Komorbiditätsskala und wurde bereits bei vielen onkologischen Populationen eingesetzt (Extermann 2000, Sarfati 2012). Außerdem existiert eine altersadaptierte Version (Charlson *et al.* 1994). Unter onkologischen Gesichtspunkten betrachtet, bestehen mögliche Grenzen des Charlson-Index, v. a. im Hinblick auf die Therapieverträglichkeit, da diesbezüglich relevante Komorbiditäten, wie beispielsweise Störungen der Hämatopoese, Polyneuropathien oder leichte Nierenfunktionsstörungen, nicht erfasst werden (Extermann 2000). Eine ausführliche Auflistung von Komorbiditätsskalen findet sich in Tab. 9.4 (Anhang).

2.7 Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten, Einfluss auf das Krebsrisiko

Zur Prävalenz multipler Erkrankungen bei älteren Menschen sind einige Daten bekannt, teils für unselektierte Populationen älterer Menschen, teils speziell für Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten. Die Daten der verschiedenen Studien sind nur bedingt vergleichbar. Die Spannweite der berichteten Prävalenzen ist groß und hängt stark von den Untersuchungsbedingungen ab, nicht zuletzt auch von der verwendeten Komorbiditätsskala, der Studienpopulation und der untersuchten Tumorart (Sarfati *et al.* 2016).

An 203 über 70-jährigen Krebspatienten fand man im Mittel drei verschiedene Komorbiditäten (Extermann *et al.* 1998). Eine weitere Studie an über 70-jährigen Krebspatienten fand mittels CIRS-G im Durchschnitt 5 von Komorbiditäten betroffene Organsysteme (Denewet *et al.* 2016).

Mehrere Autoren fanden eine zunehmende Anzahl von Komorbiditäten mit steigendem Alter (Yancik *et al.* 1996, Coebergh *et al.* 1999).

Auch wurden unterschiedliche Prävalenzen von Komorbidität bei verschiedenen Tumoren gefunden (Coebergh *et al.* 1999, Jørgensen *et al.* 2012, Søgaard *et al.* 2013, Edwards *et al.* 2014). Zudem scheinen für verschiedene Tumorentitäten auch verschiedene Komorbiditätsmuster zu existieren (Coebergh *et al.* 1999, Sarfati *et al.* 2013). Hierbei existieren Krebsarten, die stark mit Risikofaktoren assoziiert sind und daher von entsprechenden komorbiden Erkrankungen begleitet werden, und jene, die offenbar weniger stark oder sogar invers mit Risikofaktoren zusammenhängen (Sarfati *et al.* 2016). Mit dem *Rauchen* assoziierte Erkrankungen finden sich beispielsweise häufig bei Lungenkrebs (Janssen-Heijnen *et al.* 2007, Edwards *et al.* 2014) und weiteren Malignomen, für die Rauchen als Risikofaktor betrachtet wird (Sarfati *et al.* 2013, Coebergh *et al.* 1999). *Diabetes mellitus* war gehäuft bei Kolonkarzinom (Le Marchand *et al.* 1997, Hu *et al.* 1999, Brauer *et al.* 2002, Coughlin *et al.* 2004, Jørgensen *et al.* 2012, Edwards *et al.* 2014), Mammakarzinom (Chen *et al.* 2013, Jørgensen *et al.* 2012, Larsson *et al.* 2007), Leber- und Magenkarzinom (Sarfati *et al.* 2013), Endometriumkarzinom (Chen *et al.* 2013) und Pankreaskarzinom (Chari *et al.* 2005, Coughlin *et al.* 2004, Everhart und Wright 1995), scheint aber das Risiko anderer Tumoren, wie Lungenkrebs, Prostatakarzinom oder Morbus Hodgkin zu senken (Tabarés-Seisdedos *et al.* 2011). *Adipositas* scheint assoziiert zu sein mit einem erhöhten Risiko für Gallenblasen- und Gallengangskarzinom (Li *et al.* 2016), aggressives Prostatakarzinom (Cao und Giovanucci 2016), Pankreaskarzinom (Michaud 2016) und Endometriumkarzinom (Shaw *et al.* 2016). Es gibt Hinweise, dass eine *Hypothyreose* mit einer geringeren Inzidenz von Mammakarzinomen verbunden ist (Cristofanilli *et al.* 2005).

Pharmaka zur Therapie von Komorbiditäten können ebenfalls das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen beeinflussen. So scheinen Antidiabetika, v. a. Metformin und Glitazone, antineoplastische Aktivität zu besitzen und somit die Krebsinzidenz zu verringern bzw. die Tumorprogression zu verlangsamen (Renehan *et al.* 2010, Onitilo *et al.* 2012). Ebenso sind ASS und nichtsteroidale Antirheumatika assoziiert mit einem geringeren Risiko für Kolorektale Karzinome (Din *et al.* 2010, Flossmann *et al.* 2007).

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen: Komorbiditäten sind bei älteren Tumorpatienten häufig. Es finden sich zunehmende Komorbiditätsprävalenzen mit steigendem Alter der Patienten. Bei verschiedenen Tumorentitäten lassen sich unterschiedliche Komorbiditätsmuster erkennen. Dabei stellen einige Komorbiditäten Risikofaktoren für das spätere Auftreten von Krebs dar, teilweise scheinen sie aber auch als schützende Faktoren zu fungieren. Mit Komorbiditäten assoziierte Therapien können einen positiven Einfluss auf das Krebsrisiko haben.

2.8 Einfluss von Komorbiditäten auf geriatrisch-onkologische Endpunkte

Ziel der Erfassung von Komorbiditäten bei geriatrisch-onkologischen Patienten ist in erster Linie die Abschätzung der Prognose und der voraussichtlichen Verträglichkeit einer Tumorthherapie (Wedding und Höffken 2002). Dementsprechend befasst sich die Mehrzahl der durchgeführten Untersuchungen mit diesen beiden Themen. Weniger Untersuchungen existieren zu weiteren sog. „Endpunkten der geriatrischen Onkologie“ wie Lebensqualität, Einschränkungen im funktionellen Status, Durchführbarkeit einer chirurgischen Tumorthherapie, aber auch zur Diagnosestellung oder Parametern des Tumorassessments (siehe unten). Am besten untersucht sind die häufigsten Tumoren (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Kolonkarzinom und Bronchialkarzinom). Die vorhandenen Daten sind insgesamt sehr heterogen, sie werden nachfolgend zusammengefasst.

2.8.1 Überleben/Mortalität

Mehrere Untersuchungen fanden einen negativen Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben bei älteren Tumorpatienten. In diesem Zusammenhang ist die Unterscheidung zwischen *krebsbedingter* und *durch Komorbiditäten bedingter Mortalität* sinnvoll. Beide können sich additiv verhalten. Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine gegenseitig ungünstige Beeinflussung (Newshaffer *et al.* 1998).

Generell scheint der Einfluss von Komorbiditäten erwartungsgemäß geringer zu sein, je schlechter die allgemeine Prognose des Malignoms ist (Kendal 2008, Janssen-Heijnen *et al.* 2007, Piccirillo *et al.* 2004) bzw. größer, je geringer das Tumorstadium ist (Edwards *et al.* 2014). Beispielsweise fanden Sarfati *et al.*, dass der negative Einfluss von Komorbiditäten aufs Überleben bei Kolorektalem Karzinom größer und bei Magen- und Leberkrebs geringer war als bei den übrigen untersuchten Tumorarten (Sarfati *et al.* 2013). Edwards *et al.* fanden eine Zunahme der komorbiditätsbedingten Mortalität mit zunehmendem Alter, aber auch mit zunehmender Komorbiditätslast bei Mamma-, Prostata-, Kolon- und Bronchialkarzinom (Edwards *et al.* 2014). Weitere Studien zeigten eine Erhöhung der Gesamtmortalität (Giantin *et al.* 2013, Land *et al.* 2012, Bo *et al.* 2007) oder der krebsunabhängigen Mortalität durch Komorbidität (Cho *et al.* 2013, Feuer *et al.* 2012, Howlader *et al.* 2010, Cronin und Feuer 2000). Hierzu kongruente Daten existieren durch Untersuchungen zum Einfluss von Komorbiditäten allgemein (s. Tab. 2.4) bzw. spezifischer Komorbiditätsdiagnosen (s. Tab. 2.5) auf *einzelne Tumorentitäten*.

Auch scheinen Patienten ein besseres Outcome bzw. einen Überlebensvorteil zu haben, wenn deren Komorbiditäten therapiert werden (Sarfati *et al.* 2016).

Tab. 2.4: Beispiele für Untersuchungen zum negativen Einfluss von Komorbiditäten allgemein auf die Prognose bestimmter Tumorentitäten

Tumorart	Literatur
Mammakarzinom	Patniak <i>et al.</i> 2011, Bush <i>et al.</i> 2011, Schonberg <i>et al.</i> 2010, Cronin-Fenton <i>et al.</i> 2007, Nagel <i>et al.</i> 2004, Satariano und Ragland 1994, Honecker <i>et al.</i> 2017
Bronchialkarzinom	Irisa <i>et al.</i> 2012, Lüchtenborg <i>et al.</i> 2012, Grønberg <i>et al.</i> 2010, Asmis <i>et al.</i> 2008, Blanco <i>et al.</i> 2008
Kolorektales Karzinom	Roxburgh <i>et al.</i> 2011, Sarfati <i>et al.</i> 2009, Yancik <i>et al.</i> 1998, Payne und Meyer 1995
Prostatakarzinom	Albertson <i>et al.</i> 1996
Ösophaguskarzinom	Tougeron <i>et al.</i> 2008
Larynxkarzinom	Sabin <i>et al.</i> 1999
Akute myeloische Leukämie	Wass <i>et al.</i> 2016
Lymphome	Levis <i>et al.</i> 2004, van Spronsen <i>et al.</i> 1999

Tab. 2.5: Beispiele für Untersuchungen zum negativen Einfluss einzelner Komorbiditäten auf die Prognose bestimmter Tumorentitäten

Tumorart	Komorbidität/Symptom	Literatur
Kolonkarzinom	Diabetes mellitus	Meyerhardt <i>et al.</i> 2003, Yancik <i>et al.</i> 1998, Payne und Meyer 1995
Prostatakarzinom	Hyperinsulinämie	Hammarsten und Högstedt 2005
Mammakarzinom	Hyperinsulinämie	Goodwin <i>et al.</i> 2002
Kolonkarzinom (bei Frauen)	Adipositas	Meyerhardt <i>et al.</i> 2003
Mammakarzinom	Adipositas	Carmichael und Bates 2004, Enger <i>et al.</i> 2004
Lokalisiertes Prostatakarzinom	Koronare Herzkrankheit, Z. n. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz	Nanda <i>et al.</i> 2009
Myelodysplastisches Syndrom	chronische Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung	Wang <i>et al.</i> 2009

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen: Der negative Einfluss von Komorbiditäten auf die Prognose einer Tumorerkrankung ist gut belegt. Das Ausmaß dieses Einflusses scheint unter anderem von der allgemeinen (durchschnittlichen) Prognose des Tumors und vom Tumorstadium bei Diagnosestellung abzuhängen. Ebenso kann die Therapie von Komorbiditäten die Prognose der Tumorerkrankung verbessern.

2.8.2 Verträglichkeit einer Chemotherapie/Toxizität

Das Patientenalter ist ein Risikofaktor, der mit erhöhter Toxizität assoziiert ist (Wedding *et al.* 2007). Dies kann zum Teil mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen im Alter zusammenhängen. Die meisten Studien, die einen altersassoziierten Anstieg der Toxizität fanden, wurden jedoch nicht gegenüber alterstypischen Veränderungen wie Einschränkungen des funktionellen Status, einer verminderten Organfunktion oder Komorbidität kontrolliert (Wedding

et al. 2007), so dass auch ein Einfluss dieser Merkmale denkbar ist. Generell ist eine erhöhte Toxizität einer Chemotherapie bei Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten jedoch anzunehmen, vor allem wenn Überschneidungen der betroffenen Organsysteme mit dem Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Zytostatika bestehen.

Eine erhöhte Toxizität einer Chemotherapie bei Anwesenheit von Komorbiditäten wurde in mehreren Untersuchungen gefunden, zum Teil für verschiedene Tumoren gemeinsam (Grønberg *et al.* 2010, Marinello *et al.* 2009), zum Teil für einzelne Tumorentitäten wie Mammakarzinom (Zauderer *et al.* 2009) oder Bronchialkarzinom (Asmis *et al.* 2008), während andere keinen Zusammenhang fanden (z. B. Klepin *et al.* 2014 bei Mammakarzinompatientinnen). Zudem gibt es Hinweise dafür, dass Polypharmakotherapie mit erhöhter Toxizität von Chemotherapien assoziiert ist (Miranda *et al.* 2011, Sasaki *et al.* 2013, Hamaker *et al.* 2014).

Es scheinen vor allem Myelosuppression (Engert *et al.* 2005), Mukositis (Popescu *et al.* 1999), Herzerkrankungen (Doyle *et al.* 2005) und Schädigungen des zentralen Nervensystems (Barnett *et al.* 1985) bei älteren Tumorpatienten unter Chemotherapie häufiger aufzutreten als bei jüngeren. Schwere Niereninsuffizienz und Anämie waren assoziiert mit erhöhter Chemotoxizität bei älteren Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (Hurria *et al.* 2011). Patienten mit Lungenkrebs und schweren Komorbiditäten hatten häufiger Thrombozytopenien und schwere Neutropenien als Kontrollen (Grønberg *et al.* 2010).

2.8.3 Therapieentscheidung, -abweichung und -abbruch

In ihrer Übersichtsarbeit fassen Sarfati *et al.* zusammen, dass Tumorpatienten mit Komorbiditäten seltener eine kurative Therapie erhalten, was für mehrere Tumorarten gezeigt wurde (Sarfati *et al.* 2016). Als mögliche Gründe hierfür führen die Autoren an: ärztliche Bedenken, dass Komorbiditäten die Toxizität und Nebenwirkungen der Therapie erhöhen könnten, dass Therapien in Anwesenheit von Komorbiditäten weniger effektiv sein könnten, dass die Lebenserwartung mancher Patienten mit Komorbiditäten zu gering ist, um den Einsatz potentiell toxischer Substanzen zu rechtfertigen sowie eine höhere Rate an Therapieablehnungen seitens der Patienten.

Patienten mit Komorbiditäten scheinen auch seltener eine adjuvante Chemotherapie zu erhalten (Gray *et al.* 2012, van Leeuwen *et al.* 2011, van Steenbergen *et al.* 2010, Bradley *et al.* 2008, Pasetto *et al.* 2007, Dy *et al.* 2006). Auch scheinen sie häufiger eine reduzierte Dosis zu erhalten (O'Connor *et al.* 2012, Booth *et al.* 2012, Chaïbi *et al.* 2011, Grønberg *et al.* 2010, Asmis *et al.* 2008) und häufiger eine Therapie vorzeitig abubrechen (Booth *et al.* 2012, Gold *et al.* 2008).

Bei Kolonkarzinom (Hu *et al.* 2011), Mammakarzinom (O'Connor *et al.* 2012) und Bronchialkarzinom (Grønberg *et al.* 2010) war Komorbidität assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit

zur Komplettierung einer Chemotherapie. Allerdings hat keine dieser Studien untersucht, ob Nebenwirkungen oder die fehlende Einhaltung des Regimes hierfür ursächlich waren (Søgaard *et al.* 2013). Frasci *et al.* identifizierten Komorbidität als besten Prädiktor für das frühzeitige Beenden bei älteren Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (Frasci *et al.* 2000).

2.8.4 Funktioneller Status und Lebensqualität

In einer Studie an unselektierten älteren Krebspatienten konnte keine Korrelation zwischen Komorbiditäten und Einschränkungen im *funktionellen Status* nachgewiesen werden (Extermann *et al.* 1998). Bei älteren Brustkrebspatientinnen zeigten jedoch diejenigen, welche über mindestens zwei Komorbiditäten klagten, mehr Einschränkungen im funktionellen Status als jene mit einer oder keiner Komorbidität (Satariano *et al.* 1989). In einer Studie an über 65-jährigen Patienten mit Mamma-, Bronchial-, Kolon- und Prostatakarzinom fanden die Autoren einen unabhängigen Effekt von Komorbiditäten und weiteren Faktoren auf Einschränkungen des funktionellen Status (Given *et al.* 2001).

Eine Assoziation von Komorbiditäten mit geringerer *Lebensqualität* bei älteren Tumorpatienten wurde z. B. von der Arbeitsgruppe beschrieben, aus der auch die vorgelegte Arbeit hervorgegangen ist (Wedding *et al.* 2007).

2.9 Offene Fragen in der geriatrischen Onkologie

Einige Autoren formulierten ungeklärte Fragen in der geriatrischen Onkologie bzw. schlugen vor, in welche Richtung die zukünftige Forschung auf dem Gebiet gehen sollte. Bezüglich der Komorbiditäten werden von mehreren Autoren Studien gefordert, die die Evidenz verbessern, indem sie mehr ältere Tumorpatienten mit Komorbiditäten in Studien einschließen und diese hinsichtlich geriatrisch-onkologischer Endpunkte untersuchen, ggf. auch mit Patienten ohne Komorbiditäten vergleichen (Sarfati *et al.* 2016, Williams *et al.* 2016). Auch solle die Messung von Komorbiditäten allgemein verbessert werden bzw. solle eine Standardisierung der Komorbiditätsmessung die Evidenzbasis erhöhen und Studien besser vergleichbar und deren Ergebnisse in der Praxis besser anwendbar machen. Dies führe schließlich zu einem besseren Management älterer Tumorpatienten mit Komorbiditäten. Im Einzelnen seien dies vor allem die Fragen, ob lediglich einige bestimmte Komorbiditäten oder die Gesamtlast aller Komorbiditäten relevant sind, wie und wie stark sich Komorbiditäten im Hinblick auf geriatrisch-onkologische Endpunkte gegenseitig beeinflussen, oder ob Komorbiditäten, welche die Mortalität beeinflussen, mit jenen übereinstimmen, welche andere Endpunkte wie etwa die Toxizität einer Chemotherapie beeinflussen (Extermann 2000).

3 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine umfassende, detaillierte und systematische Erfassung und deskriptive Analyse von Art, Anzahl und Schwere von Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten (ältere TP). Zudem sollte ein Vergleich zu einer Gruppe jüngerer Tumorpatienten (jüngere TP) und einer Gruppe älterer Nichttumorpatienten (NTP) erfolgen. Hierbei lag der Fokus vor allem auf den Unterschieden der Vergleichsgruppen zur Hauptuntersuchungsgruppe der älteren TP, um die besondere Stellung als eigenständige Patientenpopulation bezüglich ihrer Komorbiditäten genauer zu ergründen und zu beschreiben. Unterschiede im Vergleich zwischen älteren und jüngeren TP könnten aufzeigen, in welchen Organsystemen eine besondere Gefährdung des älteren TP zu vermuten ist bzw. mit erhöhten therapiebedingten Nebenwirkungen zu rechnen sein könnte, während Gemeinsamkeiten eine gleichstarke Gefährdung vermuten lassen. Die Untersuchung sollte als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen, die sich dem Einfluss von Komorbidität auf geriatrisch-onkologische Endpunkte widmen und teilweise auch später von derselben Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

Speziell sollten die Fragen beantwortet werden, wie hoch die Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren TP ist, wie hoch die Komorbiditätslast in der Summe ist, wie das Komorbiditätsmuster älterer TP aussieht und wie sich diese Parameter zu den Vergleichsgruppen unterscheiden. Hierbei lag der Fokus auch auf dem Grad der Beeinträchtigung innerhalb einzelner Organsysteme (Schweregrad) und der Prävalenz einzelner Diagnosen. Da das chronologische Alter in der geriatrischen Onkologie zunehmend an Bedeutung verliert, sollte untersucht werden, wie stark die Komorbiditätsparameter mit diesem korrelieren. Geschlechtsunterschiede sollten ebenso betrachtet werden wie Unterschiede zwischen Patienten mit hämatologischen und soliden Tumoren bzw. solchen mit kurativem und nicht-kurativem Therapieansatz.

4 Methodik

4.1 Die Studie „Geriatrische Onkologie“

4.1.1 Allgemeines

Die Studie „*Geriatrische Onkologie/Der alte Tumorpatient – Entwicklung von Kriterien für Behandlungsentscheidungen*“ wurde auf Antrag der Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena von der Deutschen Krebshilfe und dem Thüringer Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur (TMWFK) gefördert (Projektnummer: Hö-702445). Es lag ein positives Votum des Ethikkomitees der FSU Jena vor (Bearbeitungsnummer: 0137-10/98). Im Mittelpunkt der Untersuchung standen ältere Patienten (60 Jahre und älter) mit einer malignen Erkrankung, welche hinsichtlich verschiedener für dieses Kollektiv interessanter Eigenschaften untersucht wurden. Die folgenden sechs Einrichtungen der Friedrich-Schiller-Universität Jena beteiligten sich an diesem Gesamtprojekt:

1. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Direktor: Prof. Dr. K. Höffken)
2. Lehrstuhl für Entwicklungspsychologie des Instituts für Psychologie (Leiter: Prof. Dr. R. K. Silbereisen)
3. Lehrstuhl für Klinische und Biologische Psychologie des Instituts für Psychologie (Leiter: Prof. Dr. W. Miltner)
4. Institut für Medizinische Psychologie (Direktor: Prof. Dr. B. Strauß)
5. Klinik für Psychiatrie (Direktor: Prof. Dr. H. Sauer)
6. Institut für Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. A. Hoffmann)

Dabei wurden sowohl gemeinsame als auch institutseigene Fragestellungen verfolgt. Die Klinik für Innere Medizin II (KIM II) untersuchte den funktionellen Status, die Lebensqualität, Komorbiditäten und Organfunktionen, spezielle über das übliche Maß hinausgehende Laborparameter sowie die Durchführbarkeit einer Chemotherapie, den Therapieerfolg und das Überleben bei älteren TP. Die vorliegende Arbeit beschränkte sich dabei auf die Untersuchungsergebnisse zu den Komorbiditäten.

Es handelte sich um eine prospektive Studie. Hierzu wurden im Zeitraum Dezember 1999 bis September 2005 insgesamt 642 Patienten rekrutiert, die in dieser Zeit stationär in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena aufgenommen worden waren.

4.1.2 Patientengruppen

Neben älteren Malignompatienten wurden für Vergleichsuntersuchungen zwei weitere Patientengruppen definiert. Für jeden rekrutierten Patienten ergab sich somit die Zuordnung zu einer der drei folgenden Patientengruppen:

- Gruppe 1 = Patienten, 60 Jahre und älter, mit Krebserkrankung
- Gruppe 2 = Patienten, jünger als 60 Jahre, mit Krebserkrankung
- Gruppe 3 = Patienten, 60 Jahre und älter, ohne Krebserkrankung, welche aufgrund einer anderen internistischen Diagnose stationär aufgenommen wurden

4.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Gruppen 1 und 2 wurden folgende Bedingungen als Einschlusskriterien festgelegt:

- Alter mindestens 18 Jahre
- Vorhandensein einer histologisch gesicherten malignen Erkrankung
- Notwendigkeit zur chemotherapeutischen Behandlung dieser Erkrankung
- erstmalige Chemotherapie im Rahmen dieser Indikationsstellung
- Einverständniserklärung

Für die Gruppe 3 existierten folgende Einschlusskriterien:

- Alter mindestens 60 Jahre
- keine diagnostizierte maligne Erkrankung zum Einschlusszeitpunkt in die Studie
- Notwendigkeit zur stationären Aufnahme und Therapie aufgrund einer internistischen Erkrankung

Ausschlusskriterien für alle Gruppen waren:

- schwere Demenz
- ausgeprägte Einschränkung des Allgemeinzustandes

4.1.4 Zeitpunkt der Datenerhebung

Die Erhebung sämtlicher relevanter Patientendaten erfolgte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Dies war ein Zeitpunkt während des stationären Aufenthaltes des Patienten in der Klinik für Innere Medizin II. Im Anschluss wurde für die Patienten der Gruppen 1 und 2 ein Behandlungsziel festgelegt (kurative oder nicht-kurative Therapie) sowie eine Chemotherapie geplant und eingeleitet.

4.2 Datenmanagement und statistische Analyse

Die Dokumentation, Auswertung und graphische Darstellung der Patientendaten der vorliegenden Arbeit erfolgte mittels geeigneter statistischer Programme, wie SPSS® (Version 12), SAS® (Release 8.02) und Microsoft® Excel (Versionen 2003, 2007 und 2013). Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden in einer zentralen SPSS-Basisdatei erfasst und den jeweiligen Patientengruppen zugeordnet. Des Weiteren wurden neben dem Einschlussdatum grundlegende Daten, wie das Alter bei Einschluss in die Studie, Geschlecht, Grunderkrankung (Einschlussdiagnose), soziodemographische Daten und bei onkologischen Patienten Tumorart (hämatologische oder solide maligne Neoplasie) und angestrebtes Behandlungsziel (kurative oder nicht-kurative Therapie) erfasst. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifikationsnummer, welche als Schlüsselvariable eine eindeutige und anonyme Zuordnung aller zu einem Patienten gehörenden Daten ermöglichte. Dies erfolgte in einer Gesamtdatei mittels SAS®. Die Vollständigkeit, Richtigkeit und Konsistenz der Patientendaten wurden mittels umfassender Plausibilitätstests überprüft.

Die Darstellung metrischer Daten umfasste die Angabe statistischer Maßzahlen wie Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum sowie oberes und unteres Quartil.

Unterschiede zwischen zuvor definierten Gruppen (Stichproben) aus dem Patientenkollektiv wurden mittels geeigneter Signifikanztests errechnet (Wilcoxon-Mann-Whitney- bzw. Chi-Quadrat-Test). Von einem statistisch signifikanten Ergebnis wurde bei einem Signifikanzwert (p -Wert) von $p \leq 0,05$ ausgegangen. Ein in den Stichproben ermittelter Unterschied konnte somit mit einer Wahrscheinlichkeit von maximal 5 % noch zufallsbedingt sein, so dass bei signifikantem Ergebnis ein tatsächlicher Unterschied in der Grundgesamtheit angenommen werden kann (sog. Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %).

Zusammenhänge zweier metrischer Größen innerhalb einer Stichprobe wurden anhand von Korrelationskoeffizienten r (nach Spearman) dargestellt. Dabei wurde von einem starken Zusammenhang bei $|r| > 0,7$ ausgegangen, von einem mittelstarken Zusammenhang bei $0,3 < |r| \leq 0,7$ und von einem schwachen Zusammenhang bei $|r| \leq 0,3$.

Zur graphischen Veranschaulichung des Datenmaterials werden Häufigkeitsdiagramme in Form von Balken-, Säulen- und Kreisdiagrammen bzw. einem Boxplot-Diagramm eingesetzt.

4.3 Charakteristika der Studienpopulation

4.3.1 Patientengruppen und Alter

Von Seiten der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena wurden insgesamt 562 Patienten in die Studie eingeschlossen. Aufgrund ungenügender Datennlage konnten 26 Patienten einer weiteren Analyse nicht zugeführt werden. Das durchschnittliche Alter der verbliebenen 536 Patienten (48,9 % Frauen; 51,1 % Männer) lag bei 62,6 Jahren (Median = 64,8 Jahre). Dabei waren die Frauen im

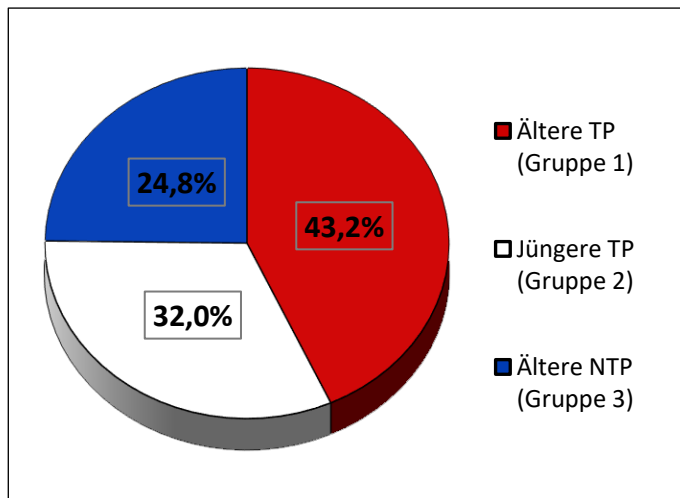


Abb. 4.1: Relative Häufigkeit der Gruppen im Gesamtkollektiv

Durchschnitt 65,0 Jahre (Median = 68,2 Jahre) und die Männer 60,4 Jahre alt (Median = 63,4 Jahre). Folgendermaßen verteilten sich die Patienten auf die einzelnen Untersuchungsgruppen (Tab. 4.1, Abb. 4.1):

Tab. 4.1: Charakteristika der Untersuchungsgruppen

Untersuchungsgruppe	N	Alter (arithmetisches Mittel) in Jahren	Medianes Alter (Standardabweichung) in Jahren	Spannweite des Alters in Jahren
Ältere TP (Gruppe 1)	231	69,9	69,1 (6,9)	60–88
Jüngere TP (Gruppe 2)	172	45,7	48,1 (11,2)	18–59
Ältere NTP (Gruppe 3)	133	71,9	70,8 (7,3)	60–91

4.3.2 Geschlechterverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen

Tab. 4.2: Untersuchungsgruppen und Geschlecht

Untersuchungsgruppe	männlich			weiblich			gesamt		
	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%
Ältere TP	133	57,8	48,6	98	42,4	37,4	231	100,0	43,1
Jüngere TP	99	57,8	36,1	73	42,4	27,9	172	100,0	32,1
NTP	42	31,6	15,3	91	68,4	34,7	133	100,0	24,8
Gesamt	274	51,1	100,0	262	48,9	100,0	536	100,0	100,0

Wie in Tab. 4.2 ersichtlich, lag sowohl bei älteren als auch bei jüngeren TP (Gruppen 1 und 2) der Anteil männlicher Patienten gering über dem der weiblichen. In Gruppe 3 (internistische Grunderkrankung) überwog hingegen der Frauenanteil und lag bei circa zwei Dritteln (68,4 %).

4.3.3 Altersgruppen

Zur besseren Beurteilbarkeit der Altersabhängigkeit bestimmter Patienteneigenschaften wurden die älteren Patienten (Gruppen 1 und 3) in Altersdekaden unterteilt. Um zu niedrige Fallzahlen zu

vermeiden, wurden alle 80-Jährigen und Älteren zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst. Somit ergibt sich die in Tab. 4.3 und Abb. 4.2 ersichtliche Häufigkeitsverteilung der Geschlechter auf die Altersgruppen. Es zeigt sich, dass das Verhältnis von Männern zu Frauen in der Gruppe 60-bis-69-Jähriger in etwa dem Verhältnis der unter 60-Jährigen entsprach (59,6 %/40,4 % bzw. 57,6 %/42,4 %), während mit zunehmendem Alter der Frauenanteil zunahm und in den beiden ältesten Gruppen über dem Männeranteil lag. Dies ist vor allem bedingt durch das Überwiegen der Frauen in Gruppe 3 und deren höheres Durchschnittsalter.

Tab. 4.3: Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs nach Altersgruppen

Alter	männlich			weiblich			gesamt		
	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%
<60	99	57,6	36,1	73	42,4	27,8	172	100,0	32,1
60-69	115	59,6	42,0	78	40,4	29,8	193	100,0	36,0
70-79	49	37,1	17,9	83	62,9	31,7	132	100,0	24,6
≥80	11	28,2	4,0	28	71,8	10,7	39	100,0	7,3
Gesamt	274	51,1	100,0	262	48,9	100,0	536	100,0	100,0

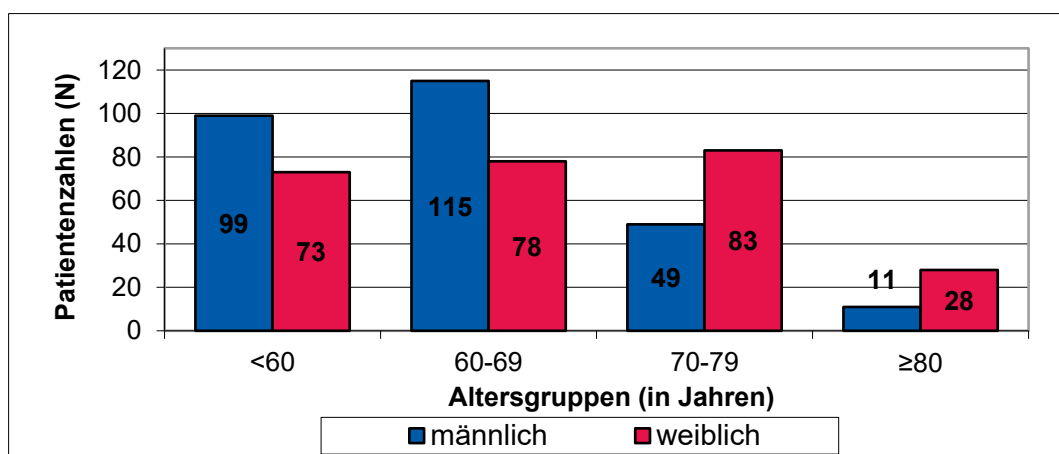


Abb. 4.2: Untersuchte Population nach Alters- und Geschlechtsgruppen

Tab. 4.4 stellt die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen innerhalb der Untersuchungsgruppen dar. In beiden älteren Patientengruppen waren die 60- bis 69-Jährigen am stärksten vertreten, gefolgt von den 70- bis 79-Jährigen und schließlich den über 80-Jährigen. Bei den NTP waren im Vergleich zu den älteren TP prozentual etwas mehr Patienten der ältesten Gruppe zuzuordnen und dementsprechend weniger der jüngsten, woraus sich das höhere Durchschnittsalter bei NTP ergibt.

Tab. 4.4: Alters- und Untersuchungsgruppen

Altersgruppe	Ältere TP			Jüngere TP			NTP			gesamtes Kollektiv		
	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%
<60	-	-	-	172	100,0	100,0	-	-	-	172	100,0	32,1
60-69	128	66,3	55,4	-	-	-	65	33,7	48,9	193	100,0	36,0
70-79	84	63,6	36,4	-	-	-	48	36,4	36,1	132	100,0	24,6
≥80	19	48,7	8,2	-	-	-	20	51,3	15,0	39	100,0	7,3
Gesamt	231	43,1	100,0	172	32,1	100,0	133	24,8	100,0	536	100,0	100,0

4.3.4 Diagnosen

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien machte eine Vielzahl verschiedener Einweisungsdiagnosen den Einschluss eines Patienten in die Untersuchung möglich. Die häufigsten Diagnosen der TP (Gruppen 1 und 2) waren malignes Lymphom und akute Leukämien (s. Abb. 4.3).

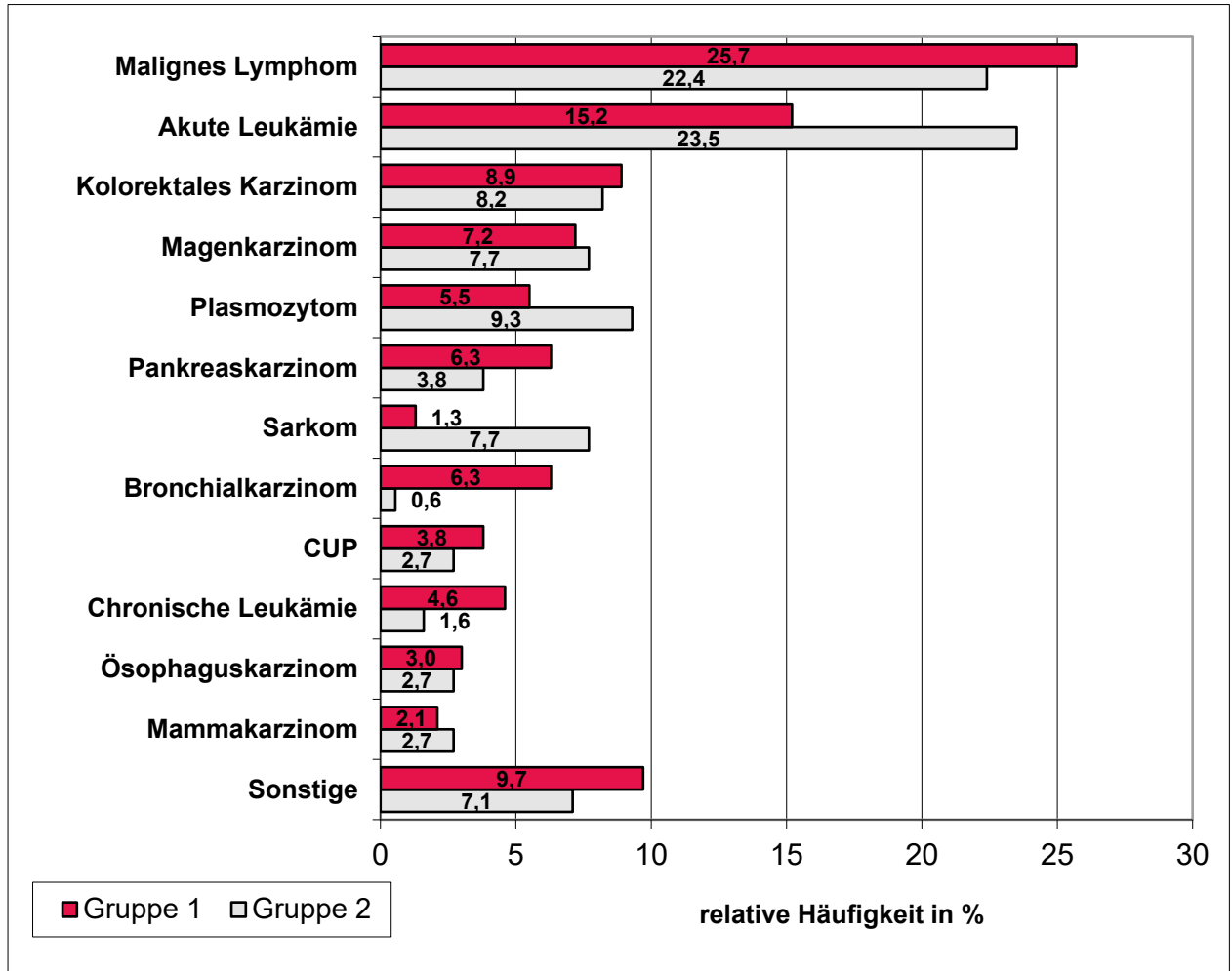


Abb. 4.3: Relative Häufigkeiten der onkologischen Diagnosen innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe (Gruppen 1 und 2); CUP = Krebs mit unbekanntem Primum

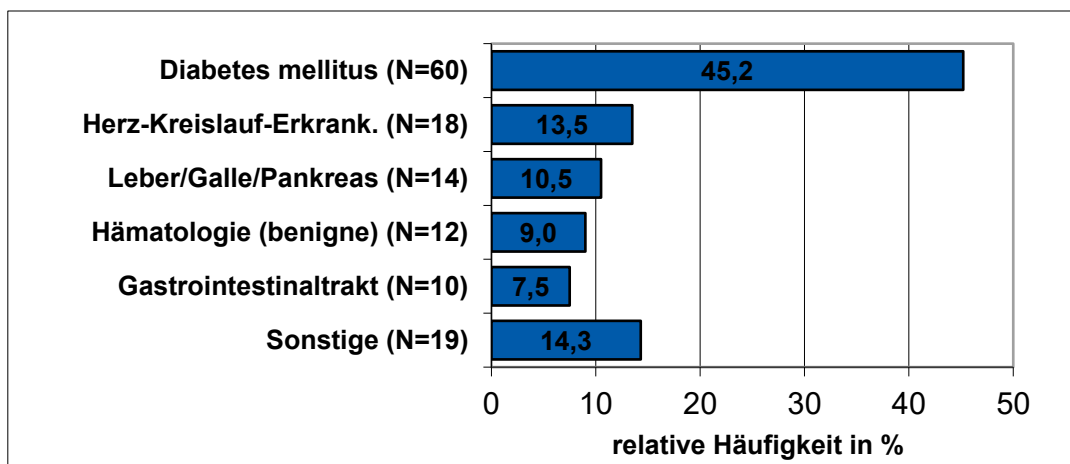


Abb. 4.4: Häufigste nichtmaligne Einschlussdiagnosen (Gruppe 3)

Dabei waren die meisten Diagnosen bei älteren und jüngeren TP annähernd gleichstark vertreten. Ausnahmen bildeten akute und chronische Leukämien, Plasmozytom, Sarkom und Bronchialkarzinom. In der Gruppe der NTP stellte Diabetes mellitus mit einer relativen Häufigkeit von 45,1 % die weitaus häufigste Grunderkrankung dar (s. Abb. 4.4).

4.3.5 Tumorart (hämatologisch vs. solide)

Zur Generierung geeigneter Fallzahlen für statistische Analysen wurden die Komorbiditäten nicht speziell für einzelne Tumorentitäten untersucht, sondern sämtliche onkologischen Diagnosen zusammengefasst. Die grobe Unterscheidung in hämatologische und solide maligne Neoplasien war jedoch für bestimmte Betrachtungen notwendig. Es fand sich die der Tab. 4.5 zu entnehmende Verteilung. Hämatologische Neoplasien waren in beiden Tumorpatientengruppen geringfügig häufiger als solide Tumoren, wobei dieser Trend bei den jüngeren Patienten etwas stärker ausgeprägt war. Unter Männern waren beide Tumorarten nahezu gleich häufig (hämatologisch 50,2 %; solide 49,8 %). Bei Frauen waren hämatologische Malignome mit 62,5 % deutlich häufiger.

Tab. 4.5: Absolute und relative Häufigkeit hämatologischer und solider Tumoren bei älteren und jüngeren Tumorpatienten

Tumorart	ältere TP			jüngere TP			gesamt		
	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%
hämatologisch	126	54,5	55,5	101	58,7	44,5	227	56,3	100,0
solide	105	45,5	59,7	71	41,3	40,3	176	43,7	100,0
Gesamt	231	100,0	57,3	172	100,0	42,7	403	100,0	100,0

Abb. 4.5 stellt die Tumorart innerhalb der Altersgruppen dar. Innerhalb der älteren TP nahm die relative Häufigkeit hämatologischer Neoplasien mit steigendem Alter zu und lag nur bei 60- bis 69-jährigen TP niedriger als die der soliden Tumoren. Zum großen Teil war dies bedingt durch den größeren Anteil weiblicher Patienten in den älteren Gruppen, welche häufiger hämatologische Neoplasien aufwiesen (s. oben).

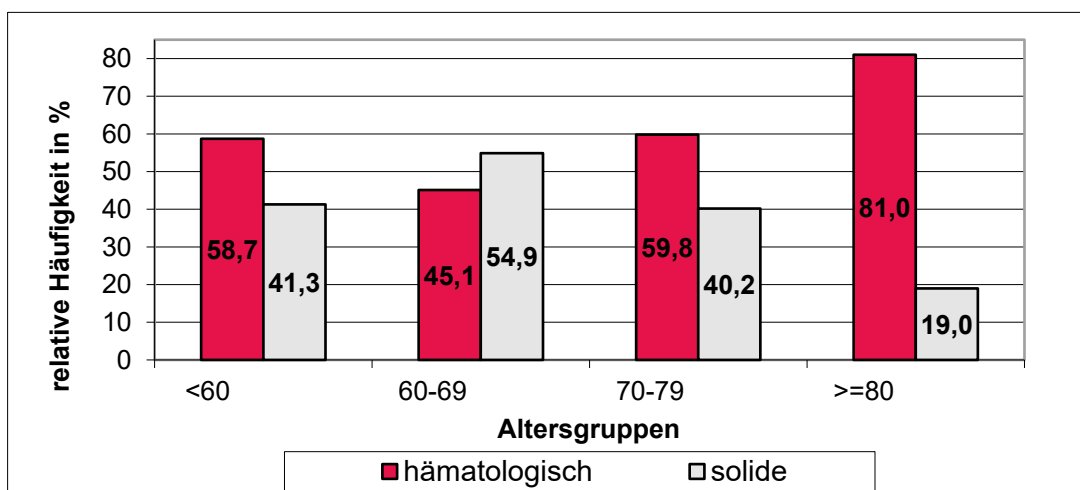


Abb. 4.5: Tumorart in Abhängigkeit von Altersgruppen

4.3.6 Behandlungsziel (kurativ vs. nicht-kurativ)

Nach Einschluss in die Studie wurde für jeden TP vor Therapiebeginn durch Experteneinschätzung festgelegt, ob ein kurativer oder nicht-kurativer Therapieansatz zu verfolgen ist. Tab. 4.6 zeigt die Häufigkeitsverteilung kurativ und nicht-kurativ behandelter Patienten in beiden Gruppen der TP. Von allen 403 onkologischen Patienten waren 35,5 % einem kurativen Behandlungsziel zugänglich. Bei den jüngeren TP war das Verhältnis beider Therapieziele identisch (je 50 %), bei den älteren hingegen wurde lediglich bei etwa einem Viertel der Patienten (24,7 %) ein kurativer Ansatz verfolgt. Betrachtet man die Verteilung innerhalb einzelner Altersgruppen, zeigt sich vor allem bei 80-jährigen und älteren TP ein deutliches Überwiegen des nicht-kurativen Ansatzes (Abb. 4.6).

Tab. 4.6: Häufigkeit von kurativem bzw. nicht-kurativem Behandlungsziel bei jüngeren und älteren Tumorpatienten

Behandlungsziel	ältere TP			jüngere TP			gesamt		
	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%	N	R%	Sp%
kurativ	57	24,7	39,9	86	50,0	60,1	143	35,5	100,0
nicht-kurativ	174	75,3	66,9	86	50,0	33,1	260	64,5	100,0
Gesamt	231	100,0	57,3	172	100,0	42,7	403	100,0	100,0

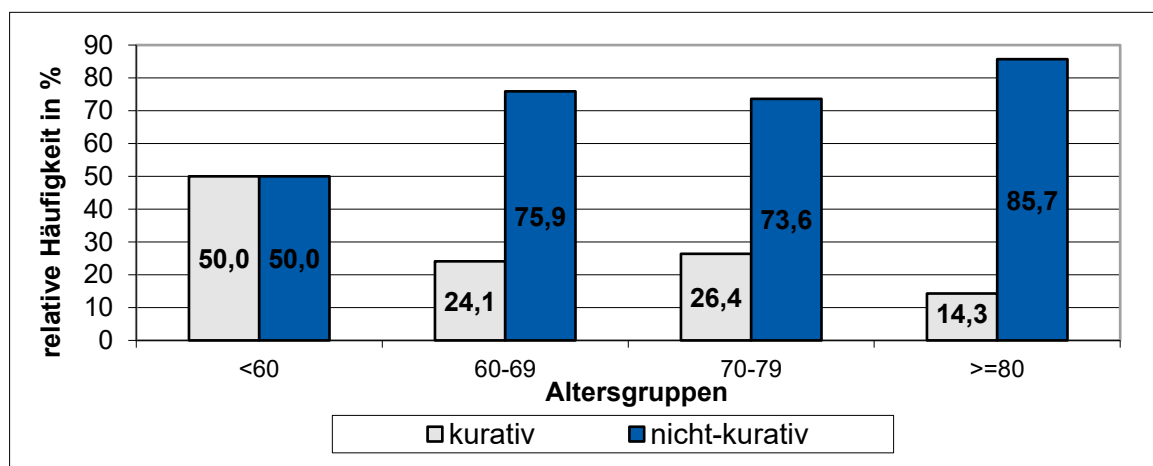


Abb. 4.6: Behandlungsziele innerhalb der Altersgruppen

4.4 Untersuchungsaufbau

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich im Rahmen der Studie „Geriatrische Onkologie“ mit der Untersuchung und Beschreibung der Komorbiditäten. In der vorliegenden Untersuchung stellte die Grunderkrankung bei einem TP eine maligne Neoplasie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses dar. In der Gruppe der NTP war dies eine nichtmaligne internistische Erkrankung, welche zur Einweisung in die Klinik für Innere Medizin II der FSU Jena führte. Zum Einschlusszeitpunkt wurde für jeden Patienten die geltende Grunderkrankung definiert. Alle zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Komorbiditäten wurden in einer SPSS-Datenbank dokumentiert und entsprechend ihrer Ausprägung mit einem Schweregrad bewertet (s. unten). Symptome, welche auf die Grundkrankheit

zurückzuführen waren, wurden entsprechend der Definition nicht in der Komorbiditäts-Datenbank registriert. Die Erfassung und Auswertung von Komorbiditätsdaten erfolgte mit der Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).

4.4.1 Die Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)

Die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) wurde 1968 von Linn *et al.* entwickelt und zum ersten Mal eingesetzt, um eine umfassende Dokumentation aller Komorbiditäten eines Patienten zu ermöglichen (Linn *et al.* 1968). Die Erstautoren definierten lediglich allgemeine Kriterien zur Schweregradeinteilung. In der später entwickelten geriatrischen Version wurde zur Verbesserung der Inter-Rater-Reliabilität (Grad der Übereinstimmung der Ergebnisse zweier verschiedener Untersucher) ein Bewertungsmanual erstellt, welches auf spezifische alterstypische Erkrankungen eingeht (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; Miller und Towers 1991). Diese Version wurde zunächst an einer Population gerontopsychiatrischer Patienten (Miller *et al.* 1992) und später an einem geriatrischen Patientenkollektiv (Parmelee *et al.* 1995) sowie an einer geriatrisch-onkologischen Population validiert (Extermann *et al.* 1998).

Die Skala untergliedert den Organismus in 14 Organsysteme, für die ein Schweregrad für die jeweiligen Komorbiditäten festgelegt wird (Level 0 bis 4). Hieraus lassen sich weitere Parameter berechnen. Folgende Organsysteme werden dabei unterschieden:

Tab. 4.7: Organsysteme bei CIRS-G (nach Miller und Towers 1991)

1. Herz	8. Gefäßerkrankungen
2. Hämatopoese/Blutsystem	9. Respirationstrakt
3. Hals, Nase, Ohren und Augen	10. Oberer Gastrointestinaltrakt
4. Unterer Gastrointestinaltrakt	11. Leber, Gallenblase, Pankreas
5. Nieren	12. Urogenitaltrakt
6. Muskuloskelettale Erkr./Bewegungsapparat	13. Neurologische Erkrankungen
7. Endokrine und metabolische Erkrankungen; Erkrankungen der Mamma	14. Psychiatrische Erkrankungen

Nach Zuordnung einer Komorbidität zu einem der Organsysteme erfolgt je nach Ausprägung der Krankheit die Bewertung mit einem Schweregrad („Level“) nach folgenden allgemeinen Kriterien (übersetzt nach Miller und Towers 1991):

Tab. 4.8: Allgemeine Kriterien zur Schweregradbewertung bei CIRS-G

Level	Kriterien
0	Keine Komorbidität im Organsystem vorhanden
1	Aktuelle milde oder bedeutende frühere Erkrankung
2	Moderate Beeinträchtigung/Erkrankung; Patient benötigt eine Basistherapie
3	Schwere oder bedeutende permanente Beeinträchtigung/Erkrankung; nicht beherrschbare chronische Erkrankung
4	Extrem schwere Erkrankung; dringende Behandlung erforderlich; Endstadium einer Krankheit; schwere Funktionsbeeinträchtigung

Sind innerhalb eines Organsystems mehrere Komorbiditäten vorhanden, so addieren sich die Levels nicht, stattdessen wird lediglich die schwerwiegendste Komorbidität, d. h. diejenige mit dem höchsten Level, gewertet. In jedem Organsystem wird somit nur einmal ein Level vergeben. Folgeerkrankungen, welche auf eine Komorbidität zurückzuführen sind, sind nicht als eigene Komorbiditäten zu bewerten. Allerdings führen in bestimmten Fällen Folgeerkrankungen einer Komorbidität zur Erhöhung des Levels im entsprechenden Organsystem, so z. B. bei Diabetes mellitus (s. Abschnitt 4.4.2).

Neben den allgemeinen Kriterien zur Schweregradeinteilung enthält das Manual von CIRS-G für die häufigsten Erkrankungen von geriatrischen Patienten spezifische Vorgaben zur Levelvergabe (s. Tab. 9.5 im Anhang). Darin nicht enthaltene Komorbiditäten wurden entsprechend aktueller Therapievorgaben anhand des obigen allgemeinen Schemas bewertet.

4.4.2 Besonderheiten

Für bestimmte Erkrankungen gibt CIRS-G besondere Vorgehensweisen vor (Miller und Towers 1991):

Erkrankungen der Mamma werden der Kategorie der endokrinologischen und metabolischen Erkrankungen zugeordnet.

Einige Erkrankungen könnten prinzipiell in mehreren Organsystemen gelistet werden. Die Bewertungsvorgaben schreiben jedoch vor, dass eine Erkrankung nur einmal gelistet und bewertet werden sollte. Aus diesem Grund wird versucht, Doppelbewertungen zu vermeiden, indem für solche Erkrankungen und Symptome die zugehörige Kategorie von vornherein festgelegt wird, z. B. Schwindel in „Hals, Nase, Ohren und Augen“, Demenzen in „Psychiatrische Erkrankungen“.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit Folgeerkrankungen, beispielsweise einer diabetischen Retino- oder Neuropathie, wird mit dem nächst höheren Level bewertet, so dass es nicht zu einer getrennten Bewertung aller Folgeerkrankungen kommt.

Für maligne Komorbiditäten (z. B. als Zweitkarzinom), ist Folgendes zu beachten:

- Ein kontralateral neu aufgetretener Herd eines bekannten Mammakarzinoms gilt als Rezidiv der Grundkrankheit und nicht als Zweitkarzinom.
- Carcinomata in situ können ein Level niedriger bewertet werden als der korrespondierende infiltrativ wachsende maligne Tumor.

Im Falle eines Zweitkarzinoms wird ein Level in demjenigen Organsystem vergeben, welches vom Tumor betroffen ist, und zwar folgendermaßen:

- Level 1: In der Vergangenheit diagnostiziertes Malignom ohne Anhalt für Rezidiv oder Folgeerscheinung innerhalb der letzten 10 Jahre; ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs und zervikales In-situ-Carcinom

- Level 2: Malignom ohne Rezidiv oder Folgeerscheinung innerhalb der letzten 5 Jahre
- Level 3: Notwendigkeit einer Therapie innerhalb der letzten 5 Jahre (Chemo-, Radiotherapie, hormonelle Therapie, Operation)
- Level 4: Rezidiv einer malignen Erkrankung (nicht Grundkrankheit) mit lebensbedrohlichem Potential; erfolglose Eindämmung eines malignen Tumors; nicht-kuratives Behandlungsstadium

4.4.3 Zur Datenerfassung verwendete Unterlagen

CIRS-G legt besonderen Wert auf chronische Erkrankungen und krankhafte Zustände in der Vergangenheit. Zur gründlichen Erfassung aller zu einem Zeitpunkt vorliegenden Erkrankungen ist eine genaue und vollständige Dokumentation der relevanten Befunde nötig.

Die Erhebung der Daten erfolgte vorwiegend anhand der Krankenakte. Bei allen für die Studie rekrutierten Patienten wurden bei Aufnahme auf die Krankenstation eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Alle relevanten Anamnesedaten und Untersuchungsbefunde wurden in der Krankenakte dokumentiert. Weitere verwendete Dokumente waren ältere (auch auswärtige) Epikrisen, Befunde von Organfunktionsuntersuchungen (z. B. EKG, Lungenfunktionstest etc.) und bildgebenden Verfahren (z. B. Abdomen-Sonographie, Echokardiographie, CT- und MRT-Untersuchungen etc.), vorhandene Laborwerte (beispielsweise Blutbild, Leberenzyme, Kreatinin, Schilddrüsenhormone etc.) sowie Medikamentenlisten bzw. die ins Kurvenblatt eingetragenen Medikamentenanordnungen.

4.4.4 Auswertung der Komorbiditätsdaten

Bezüglich der Auswertung der mithilfe von CIRS-G erhobenen Komorbiditätsdaten werden fünf Parameter vorgeschlagen, welche für jeden Patienten berechnet werden können (Miller und Towers 1991):

1. *Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme* (entspricht meist der Anzahl der Komorbiditäten): Dieser Parameter gibt zwar die Zahl der Organsysteme wider, in denen eine Komorbidität registriert wurde, jedoch sagt er nichts über den Schweregrad dieser Komorbiditäten aus. Somit ist eine genaue Beurteilung der Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Komorbiditäten mit ihm allein nicht möglich. Es handelt sich um ein diskretes Merkmal mit Werten einer Verhältnisskala. Die Spannweite möglicher Werte reicht von 0 bis 14.
2. *Summenscore* (Summe aller Levels): Dieser Parameter bildet die Summe aus allen für einen Patienten vergebenen Levels. Da die Levels selbst Werten einer Ordinalskala entsprechen, ist streng genommen auch deren Summe ein Wert einer Ordinalskala. Dennoch wird der Summenscore in der wissenschaftlichen Literatur wie ein metrisch skaliertes Merkmal betrachtet,

d. h. es werden statistische Größen wie Mittelwert, Standardabweichung etc. berechnet. Dieser Wert gibt einen orientierenden Überblick über die Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Komorbiditäten, sagt jedoch nichts darüber aus, welche Organsysteme oder in welcher Weise (Schweregrad) sie geschädigt sind. Die Spannweite möglicher Werte reicht von 0 bis 56 ($= 4 \cdot 14$).

3. *Quotient aus Summenscore und Anzahl der Komorbiditäten* (als mittlerer Schweregradindex pro Organsystem): Dieser Wert wird genau wie der Summenscore wie ein metrisches Merkmal behandelt. Er beschreibt quasi das arithmetische Mittel aller Schweregrade der Organsysteme eines Patienten und trifft somit eine grobe Aussage über die Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Komorbiditäten. Analog zum Summenscore sagt er nichts darüber aus, welches Organsystem zu welchem Grad geschädigt ist. Die Spannweite reicht von 0 bis 4 (bzw. $0/14$ bis $56/14$). Da dieser Parameter prinzipiell ein Abbild des Summenscores darstellt und es aufgrund gerundeter Zahlen (z. B. auf ganze Zehntel) zu Verfälschungen des Verteilungsbildes kommen kann, wurde er in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet.

4. *Anzahl der Organsysteme, welche mit Level 3 bewertet wurden*

5. *Anzahl der Organsysteme, welche mit Level 4 bewertet wurden*

Die letzten beiden Parameter treffen eine Aussage über den Schweregrad der Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Komorbiditäten, wenngleich sie die geringgradig ausgeprägten Komorbiditäten außer Acht lassen. Um zu geringe Fallzahlen bei der statistischen Auswertung zu vermeiden, wurden sie in dieser Arbeit für weitere Betrachtungen zu einem Parameter zusammengefasst (*Summe aller Organsysteme eines Patienten, welche mit einem Level 3 oder einem Level 4 bewertet wurden*). Dieser ist ein diskretes Merkmal einer Verhältnisskala mit einer Spannweite von 0 bis 14.

5 Ergebnisse

5.1 Komorbiditätsparameter

Es folgt eine vergleichende Darstellung der drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich der in Abschnitt 4.4.4 beschriebenen Komorbiditätsparameter.

5.1.1 Anzahl der Komorbiditäten pro Patient

Die Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme bei CIRS(-G) wird häufig in Publikationen mit der „Anzahl der Komorbiditäten“ gleichgesetzt, daher werden auch in dieser Arbeit beide Ausdrücke synonym verwendet. Sie lag für die gesamte untersuchte Studienpopulation durchschnittlich bei 5,4 Komorbiditäten pro Patient (Median=5,0; SD=2,4). Das Maximum lag bei 13 Komorbiditäten (bei einem Patienten). Insgesamt vier Patienten (0,8 %) hatten keinerlei Komorbiditäten, wobei alle dieser Patienten der Gruppe 2 angehörten. Jeder der älteren TP hatte mindestens eine Komorbidität, jeder der älteren NTP sogar mindestens drei (vgl. Abb. 5.1 und Tab. 5.1). Ältere TP hatten durchschnittlich 5,5 von Komorbiditäten betroffene Organsysteme. Erwartungsgemäß lagen jüngere TP mit durchschnittlich 4,0 darunter. Die älteren NTP lagen mit 6,9 jedoch erkennbar über dem Wert der Gruppe 1. Es fanden sich jeweils signifikante Unterschiede zwischen älteren TP und den beiden Vergleichsgruppen (s. Tab. 5.2). In der graphischen Darstellung (Abb. 5.1) zeigte sich in allen Untersuchungsgruppen eine annähernd glockenförmige Verteilung der Komorbiditätenanzahl.

Tab. 5.1: Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme innerhalb der Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv

Gruppe	N	Mittelwert	SD	Min.	Max.	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Interquartile
Ältere TP	231	5,5	2,1	1	13	5,0	4,0	7,0	3,0
Junge TP	172	4,0	2,2	0	12	4,0	3,0	5,0	2,0
Ältere NTP	133	6,9	2,0	3	12	7,0	6,0	8,0	2,0
Gesamtkollektiv	536	5,4	2,4	0	13	5,0	4,0	7,0	3,0

Ergebnisse

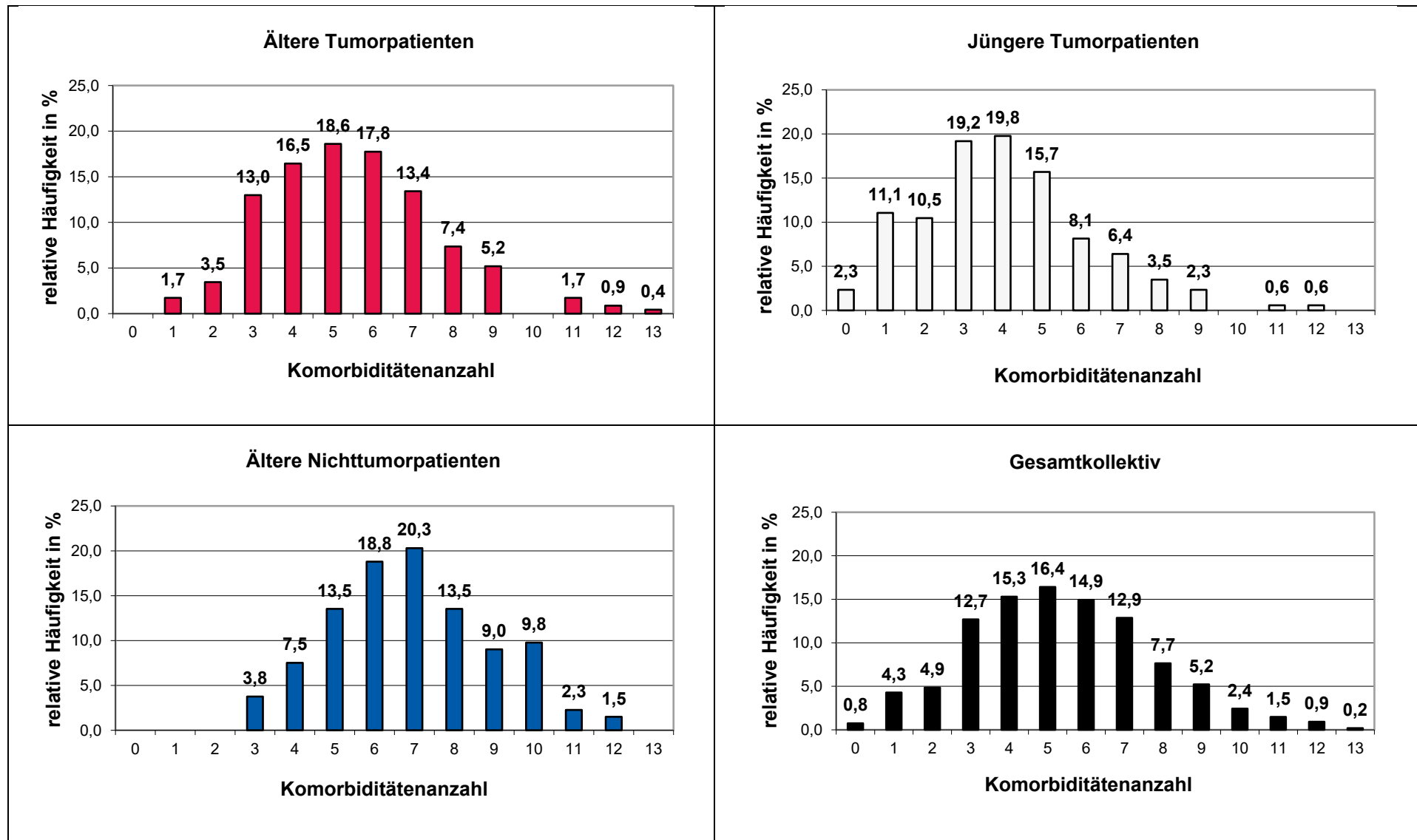


Abb. 5.1: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditätenanzahl (Anzahl betroffener Organsysteme) innerhalb der Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv

Ergebnisse

Die folgende Übersicht (Tab. 5.2) vergleicht die durchschnittliche Komorbiditätenanzahl innerhalb verschiedener Kohorten anhand der Patienteneigenschaften Geschlecht, Altersgruppe, Tumorart und Behandlungsziel:

Bei TP (sowohl älteren als auch jüngeren) war die durchschnittliche Zahl betroffener Organsysteme zwischen Männern und Frauen annähernd gleich. Bei älteren NTP zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren Komorbiditätenanzahl bei Frauen (nicht signifikant).

Bei 60-Jährigen und Älteren (Gruppen 1 und 3) fanden sich signifikante Unterschiede der Komorbiditätenanzahl zwischen den einzelnen Altersdekaden. In Gruppe 1 bestand mit zunehmendem Alter eine deutliche Tendenz zu steigenden Komorbiditätenzahlen, welche in Gruppe 3 nicht so deutlich ausfiel. Generell lag die durchschnittliche Komorbiditätenanzahl für alle Altersdekaden bei älteren NTP höher als bei älteren TP, was die Werte für die Gesamtheit der jeweiligen Gruppen widerspiegelt. Für die ersten beiden Altersdekaden war dieser Unterschied signifikant. Bei 80-Jährigen und Älteren ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen, allerdings lagen hier auch niedrige Patientenzahlen in den jeweiligen Kohorten vor (11 bzw. 28 Patienten).

Bei älteren TP hatten solche mit hämatologischer Grunderkrankung geringfügig mehr Komorbiditäten als jene mit soliden Tumoren, ein signifikanter Unterschied war hier jedoch nicht nachweisbar. Unter jüngeren TP bestand diesbezüglich kein Unterschied.

Tab. 5.2: Durchschnittliche Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Eigenschaft	Ältere TP (SD)	Jüngere TP (SD)	Ältere NTP (SD)	p-Werte Gr. 1 vs. Gr. 2 / Gr. 1 vs. Gr. 3
Gesamt	5,5 (2,1)	4,0 (2,2)	6,9 (2,0)	<0,001/<0,001
Geschlecht				
männlich	5,5 (2,0)	4,0 (2,2)	6,5 (2,1)	<0,001/0,007
weiblich	5,4 (2,4)	4,1 (2,3)	7,1 (2,0)	<0,001/<0,001
p-Wert	0,528	0,836	0,096	
Altersgruppe				
60-69 Jahre	5,1 (2,1)	-	6,5 (2,1)	-/<0,001
70-79 Jahre	5,9 (2,1)	-	7,4 (2,0)	-/<0,001
≥ 80 Jahre	6,1 (2,1)	-	7,2 (1,9)	-/0,107
p-Wert	0,010	-	0,034	
Tumorart				
hämatologisch	5,7 (2,2)	4,1 (2,3)	-	<0,001/-
solide	5,2 (2,0)	3,9 (2,1)	-	<0,001/-
p-Wert	0,052	0,552	-	
Behandlungsziel				
kurativ	5,7 (2,3)	3,7 (2,2)	-	<0,001/-
nicht-kurativ	5,4 (2,1)	4,4 (2,2)	-	<0,001/-
p-Wert	0,247	0,021	-	

Unter jüngeren TP hatten jene mit kurativem Therapieansatz etwas weniger Komorbiditäten als Patienten, die nicht-kurativ therapiert wurden, der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,021$). Unter älteren TP fand sich dieser Unterschied nicht.

Abgesehen von den ältesten Patienten (80-Jährige und Ältere), spiegeln sich die unterschiedlichen Werte zwischen den drei Untersuchungsgruppen (Gesamtwerte) auch innerhalb der genannten Kohorten als signifikante Unterschiede wider.

5.1.2 Anzahl schwerer (Level 3) und schwerster (Level 4) Komorbiditäten

Die Patienten des Gesamtkollektivs hatten bis zu 5 schwere oder schwerste Komorbiditäten (Tab. 5.3). Etwa ein Drittel (33,4 %) hatte keinerlei schwere/schwerste Komorbiditäten. Bei lediglich 7,5 % (40 Patienten) fanden sich Komorbiditäten, welche mit einem Level 4 zu bewerten waren (Tab. 5.4). Dabei wurden maximal zwei gleichzeitig bei einem Patienten bestehende schwerste Komorbiditäten registriert.

Tab. 5.3: Häufigkeitsverteilung schwerer Komorbiditäten (Level 3) im Gesamtkollektiv

Anzahl der Organsysteme mit Level 3	N	Relative Häufigkeit (in %)	Kumulative absolute Häufigkeit	Kumulative relative Häufigkeit (in %)
0	179	33,4	179	33,4
1	204	38,1	383	71,5
2	99	18,4	482	89,9
3	39	7,3	521	97,2
4	13	2,4	534	99,6
5	2	0,4	536	100,0

Tab. 5.4: Häufigkeitsverteilung schwerster Komorbiditäten (Level 4) im Gesamtkollektiv

Anzahl der Organsysteme mit Level 4	N	Relative Häufigkeit (in %)	Kumulative absolute Häufigkeit	Kumulative relative Häufigkeit (in %)
0	496	92,5	496	92,5
1	37	6,9	533	99,4
2	3	0,6	536	100,0

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bei Level-4-Komorbiditäten wurden für die weitere Betrachtung schwere und schwerste Komorbiditäten zu einem Parameter zusammengefasst („Anzahl schwerer oder schwerster Komorbiditäten“). Etwa zwei Drittel des Gesamtkollektivs (68,7 %, 368 Patienten) hatten mindestens eine schwere oder schwerste Komorbidität (Tab. 5.5). Dabei erreichte ein Patient (0,19 %) die maximale Anzahl von sechs. Mit einer Prävalenz von 79,0 % waren NTP am stärksten von schweren/schwersten Komorbiditäten betroffen und lagen somit nur geringfügig höher als ältere TP (75,8 %); jüngere TP waren zu 51,2 % und damit am geringsten von schweren/schwersten Komorbiditäten betroffen.

Ergebnisse

Tab. 5.5: Absolute (N) und relative Häufigkeit (%) schwerer und schwerster Komorbiditäten

Anzahl schwerer/ schwerster Komorbiditäten	Ältere TP		Junge TP		NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	56	24,2	84	48,8	28	21,1	168	31,3
1	90	39,0	61	35,5	49	36,8	200	37,3
2	49	21,2	21	12,2	34	25,5	104	19,4
3	26	11,3	4	2,3	16	12,0	46	8,6
4	7	3,0	2	1,2	4	3,0	13	2,4
5	3	1,3	0	0	1	0,8	4	0,8
6	0	0	0	0	1	0,8	1	0,2

Die Patienten der gesamten Studienpopulation hatten durchschnittlich 1,2 schwere oder schwerste Komorbiditäten (Median=1,0; SD=1,1; vgl. Tab. 5.6). Während jüngere TP im Mittel 0,7 schwere/schwerste Komorbiditäten aufwiesen, lagen die Mittelwerte für ältere TP und ältere NTP etwas höher und unterschieden sich kaum voneinander (1,3 bzw. 1,4; $p=0,357$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen der TP (Gruppen 1 und 2) war signifikant ($p<0,001$), s. Tab. 5.7.

Tab. 5.6: Schwere/schwerste Komorbiditäten (Level 3 und 4) in den Untersuchungsgruppen

Gruppe	N	Mittelwert	SD	Min.	Max.	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Interquartile
Ältere TP	231	1,3	1,1	0	5	1,0	1,0	2,0	1,0
Junge TP	172	0,7	0,9	0	4	1,0	0,0	1,0	1,0
Ältere NTP	133	1,4	1,2	0	6	1,0	1,0	2,0	1,0
Gesamt	536	1,2	1,1	0	6	1,0	0,0	2,0	2,0

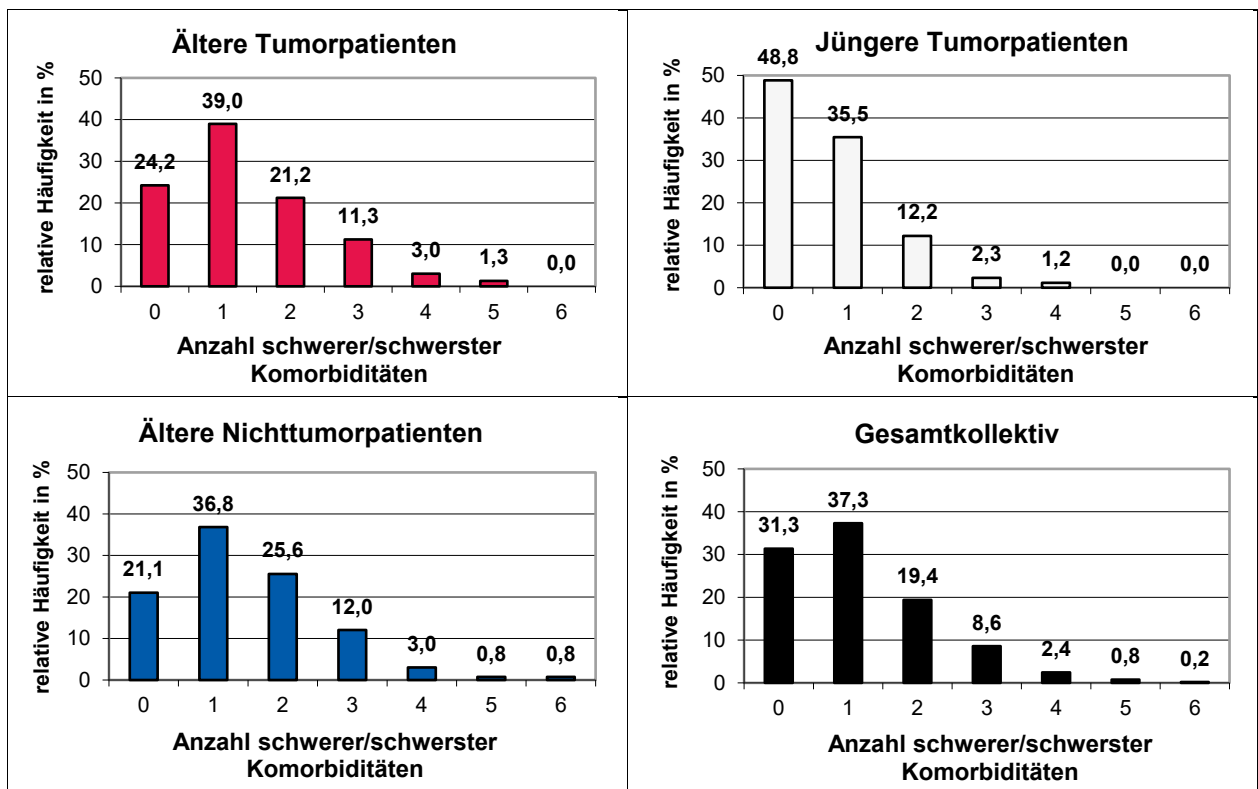


Abb. 5.2: Verteilung schwerer und schwerster Komorbiditäten innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv

Ergebnisse

Die graphische Darstellung zeigt in allen Gruppen eine schiefe Verteilung (Abb. 5.2), wobei sich das Bild der beiden älteren Patientenkollektive (Gruppen 1 und 3) stark ähnelt.

Die folgende Übersicht (Tab. 5.7) vergleicht die durchschnittliche Anzahl schwerer und schwerster Komorbiditäten (Level 3 und 4) innerhalb verschiedener Kohorten anhand der Patienteneigenschaften Geschlecht, Altersgruppe, Tumorart und Behandlungsziel.

Innerhalb aller Untersuchungsgruppen existierten nahezu keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der mittleren Anzahl schwerer/schwerster Komorbiditäten.

Zwischen den einzelnen Altersdekaden ließen sich weder bei älteren TP noch bei NTP signifikante Unterschiede der mittleren Anzahl schwerer/schwerster Komorbiditäten nachweisen. Die Ergebnisse lassen lediglich eine Tendenz zu geringfügig höheren Werten mit steigendem Alter erkennen.

Zwischen Patienten mit hämatologischer und solchen mit solider maligner Grunderkrankung wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

Jüngere TP, welche nicht-kurativ therapiert wurden, hatten im Mittel signifikant mehr schwere oder schwerste Komorbiditäten ($p=0,044$) als solche mit kurativem Therapieansatz, wenngleich der Unterschied gering ausfiel (0,9 vs. 0,6). Bei älteren TP fand sich dieser Unterschied nicht.

Die bereits erwähnten signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich finden sich auch innerhalb jeder der genannten Patienteneigenschaften wieder.

Tab. 5.7: Durchschnittliche Anzahl schwerer/schwerster Komorbiditäten (Level 3 und 4) in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Eigenschaft	Ältere TP (SD)	Jüngere TP (SD)	Ältere NTP (SD)	p-Werte Gr. 1 vs. Gr. 2 / Gr. 1 vs. Gr. 3
Gesamt	1,3 (1,1)	0,7 (0,9)	1,4 (1,2)	<0,001 /0,357
Geschlecht				
männlich	1,4 (1,2)	0,7 (0,8)	1,5 (1,2)	<0,001 /0,548
weiblich	1,3 (1,1)	0,7 (0,9)	1,4 (1,1)	<0,001 /0,468
p-Wert	0,874	0,537	0,892	
Altersgruppe				
60-69 Jahre	1,2 (1,1)	-	1,2 (1,0)	-/0,905
70-79 Jahre	1,4 (1,2)	-	1,7 (1,3)	-/0,230
≥ 80 Jahre	1,5 (1,1)	-	1,5 (1,1)	-/0,919
p-Wert	0,334	-	0,153	
Tumorart				
hämatologisch	1,5 (1,2)	0,7 (0,8)	-	<0,001 /-
solide	1,2 (1,0)	0,8 (0,9)	-	0,004 /-
p-Wert	0,130	0,483	-	
Behandlungsziel				
kurativ	1,4 (1,1)	0,6 (0,7)	-	<0,001 /-
nicht-kurativ	1,3 (1,1)	0,9 (0,9)	-	0,001 /-
p-Wert	0,696	0,044	-	

Ergebnisse

Etwas differente Ergebnisse zeigen sich nach Ausschluss des Organsystems „Blutssystem/Hämatopoese“ aus der Analyse (s. Tab. 5.8). Hier lässt sich bei jüngeren TP auch ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Tumorart nachweisen. Dies wird in Abschnitt 6.10 eingehend diskutiert.

Tab. 5.8: Schwere und schwerste Komorbiditäten unter Ausschluss der Komorbidität „Blutssystem und Hämatopoese“ (signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Eigenschaft	Ältere TP (SD)	Jüngere TP (SD)	Ältere NTP (SD)	p-Werte Gr. 1 vs. Gr. 2 / Gr. 1 vs. Gr. 3
Gesamt	1,1 (1,1)	0,5 (0,8)	1,4 (1,1)	<0,001/0,027
Geschlecht				
männlich	1,2 (1,1)	0,5 (0,7)	1,4 (1,2)	<0,001/0,195
weiblich	1,1 (1,1)	0,5 (0,8)	1,4 (1,1)	<0,001/0,088
p-Wert	0,974	0,944	0,952	
Altersgruppe				
60-69 Jahre	1,1 (1,1)	-	1,2 (1,0)	-/0,432
70-79 Jahre	1,2 (1,1)	-	1,7 (1,2)	-/0,020
≥ 80 Jahre	1,3 (0,9)	-	1,5 (1,1)	-/0,790
p-Wert	0,554	-	0,119	
Tumorart				
hämatologisch	1,2 (1,1)	0,4 (0,7)	-	<0,001/-
solide	1,1 (1,1)	0,7 (0,8)	-	0,002/-
p-Wert	0,964	0,009	-	
Behandlungsziel				
kurativ	1,0 (1,0)	0,3 (0,6)	-	<0,001/-
nicht-kurativ	1,2 (1,1)	0,7 (0,9)	-	<0,001/-
p-Wert	0,242	<0,001	-	

5.1.3 Summenscore (Summe aller Levels eines Patienten)

Die Patienten der gesamten Studienpopulation erreichten im Mittel einen Summenscore von 9,6 (Median=9,0; SD=4,6). Das Maximum lag bei 30 (ein Patient). Mit einem durchschnittlichen Summenscore von 6,8 lagen jüngere TP am niedrigsten, gefolgt von den älteren TP mit 10,3 und den älteren NTP mit 12,1 (Abb. 5.4, Abb. 5.3). Es fanden sich auch hier jeweils signifikante Unterschiede zwischen älteren TP und den beiden Vergleichsgruppen (Tab. 5.10).

Tab. 5.9: Summenscore in den Untersuchungsgruppen

Gruppe	N	Mittelwert	SD	Min.	Max.	Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Interquartile
Ältere TP	231	10,3	4,2	2	25	10,0	7,0	13,0	6,0
Junge TP	172	6,8	4,0	0	20	6,0	4,0	10,0	6,0
Ältere NTP	133	12,1	4,3	4	30	12,0	9,0	15,0	6,0
Gesamt	536	9,6	4,6	0	30	9,0	6,0	13,0	7,0

Ergebnisse

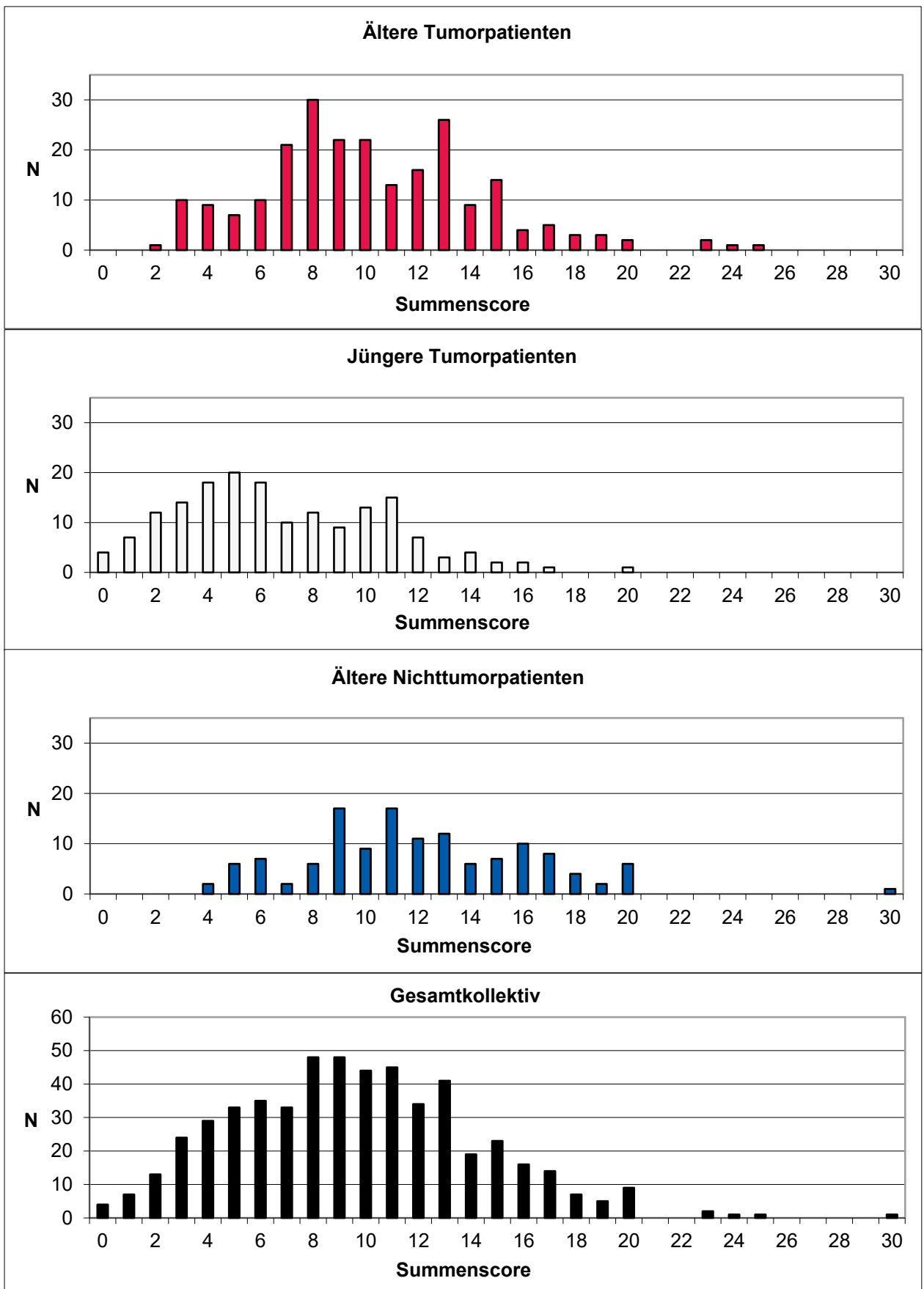


Abb. 5.3: Verteilung des Summenscores innerhalb der Untersuchungsgruppen sowie im Gesamtkollektiv, Darstellung als Säulendiagramm

In der Darstellung als Säulendiagramm (Abb. 5.3) zeigt sich eine etwas unregelmäßige, aber annähernd glockenförmige Verteilung dieses Parameters innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen, welche am besten in der Gesamtbeurteilung aller Patienten zur Darstellung kommt. Die Boxplot-Darstellung gibt einen Überblick über Median und Quartile (Abb. 5.4).

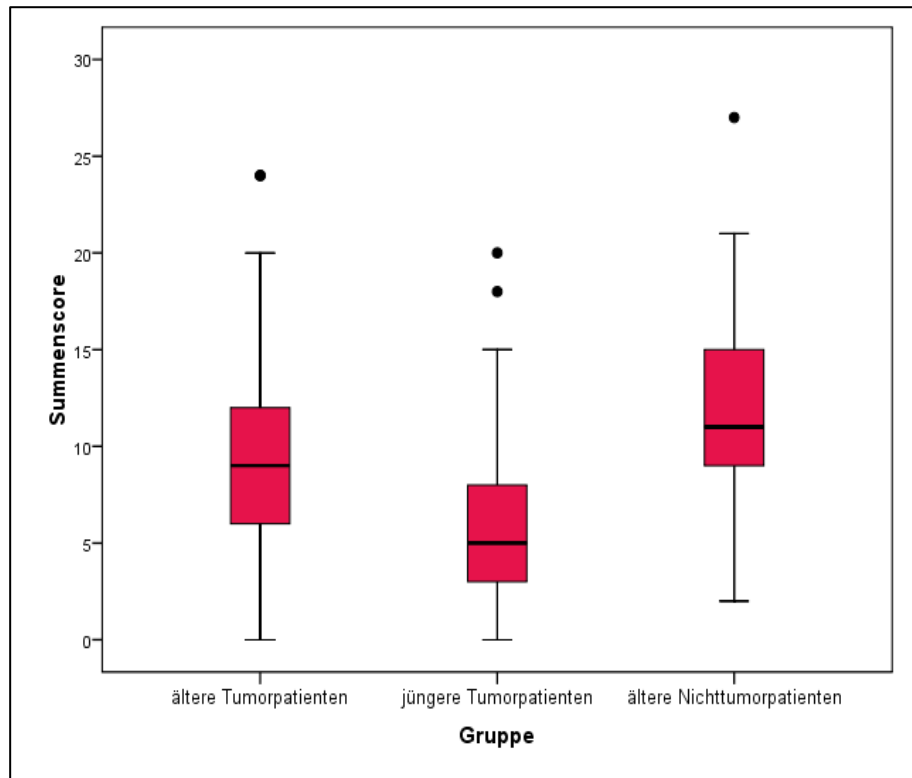


Abb. 5.4: Summenschore in den Untersuchungsgruppen, Boxplot-Darstellung (Punkte: statistische Ausreißer)

Die folgende Übersicht (Tab. 5.10) vergleicht den Summenschore innerhalb verschiedener Kohorten anhand der Patienteneigenschaften Geschlecht, Altersgruppe, Tumorart und Behandlungsziel. Innerhalb der Untersuchungsgruppen existierten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Summenscores. Der Gruppenvergleich erbrachte bei weiblichen Patienten die zu erwartenden signifikanten Unterschiede. Bei männlichen Patienten ließ sich ein signifikanter Unterschied lediglich zwischen älteren und jüngeren TP nachweisen ($p < 0,001$).

In beiden Gruppen von 60-Jährigen und Älteren (Gruppen 1 und 3) ließ sich anhand der Altersdekaden eine tendenzielle Zunahme des Summenscores mit steigendem Alter erkennen, die Unterschiede waren signifikant.

Bezüglich der Tumorart (hämatologische oder solide maligne Grunderkrankung) waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar; die durchschnittlichen Werte lagen innerhalb der jeweiligen Gruppe nah beieinander.

Jüngere TP, welche nicht-kurativ therapiert wurden, hatten im Mittel einen signifikant höheren Summenschore ($p = 0,005$) als solche mit kurativem Therapieansatz. Bei älteren TP fand sich dieser Unterschied nicht.

Ergebnisse

Tab. 5.10: Durchschnittlicher Summenscore in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Eigenschaft	Ältere TP (SD)	Jüngere TP (SD)	Ältere NTP (SD)	p-Werte Gr. 1 vs. Gr. 2 / Gr. 1 vs. Gr. 3
Gesamt	10,3 (4,2)	6,8 (3,9)	12,1 (4,3)	<0,001/<0,001
Geschlecht				
männlich	10,4 (4,0)	6,9 (4,0)	11,6 (4,7)	<0,001/0,155
weiblich	10,1 (4,5)	6,7 (3,9)	12,3 (4,1)	<0,001/<0,001
p-Wert	0,609	0,691	0,200	
Altersgruppe				
60-69 Jahre	9,5 (3,9)	-	10,9 (4,0)	-/0,025
70-79 Jahre	11,2 (4,4)	-	13,3 (4,7)	-/0,006
≥ 80 Jahre	11,6 (4,2)	-	13,0 (3,4)	-/0,351
p-Wert	0,013	-	0,009	
Tumorart				
hämatologisch	10,8 (4,4)	6,8 (3,9)	-	<0,001/-
solide	9,7 (3,9)	6,8 (4,0)	-	<0,001/-
p-Wert	0,075	0,951	-	
Behandlungsziel				
kurativ	10,5 (4,3)	6,0 (3,7)	-	<0,001/-
nicht-kurativ	10,2 (4,2)	7,6 (4,0)	-	<0,001/-
p-Wert	0,619	0,005	-	

Innerhalb jeder der Patienteneigenschaften lag der durchschnittliche Summenscore erwartungsgemäß bei jüngeren TP niedriger als bei älteren TP, gefolgt von älteren NTP, entsprechend der Werte der globalen Gruppenvergleiche. Die Unterschiede ließen sich zumeist auch innerhalb der Patienteneigenschaften auf dem Signifikanzniveau sichern. Eine Ausnahme bildeten männliche Patienten der Gruppen 1 und 3 sowie die Kohorte der 80-Jährigen und Älteren.

5.2 Korrelation mit dem Alter

Alle Komorbiditätsparameter wurden mit dem Lebensalter der TP (Gruppen 1 und 2) korreliert. Es zeigte sich eine mittelstarke Korrelation zwischen Alter und der Anzahl der Komorbiditäten ($r=0,461$) sowie zwischen Alter und dem Summenscore ($r=0,479$). Lediglich schwache Korrelationen fanden sich zwischen Alter und der Zahl schwerer/schwerster Komorbiditäten (s. Tab. 5.11). Für den Parameter der schwersten Komorbiditäten (Level 4) kann davon ausgegangen werden, dass keine Korrelation bestand ($r=0,081$).

Tab. 5.11: Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman, r) zwischen Alter und einzelnen Komorbiditätsparametern, mit p-Werten (geltend für das gemeinsame Kollektiv aus älteren und jüngeren Tumorpatienten; signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Anzahl Komorbiditäten	Zahl schwerer Komorbiditäten (Level 3)	Zahl schwerster Komorbiditäten (Level 4)	Zahl schwerer und schwerster Komorbiditäten (Level 3 und 4)	Summenscore
$r=0,461$ ($p<0,001$)	$r=0,300$ ($p<0,001$)	$r=0,081$ ($p=0,060$)	$r=0,304$ ($p<0,001$)	$r=0,479$ ($p<0,001$)

5.3 Analyse der einzelnen Organsysteme

Zunächst wird die Ausprägung und Verteilung der Komorbiditäten in den 14 Organsystemen im Gruppenvergleich dargestellt. Es folgt eine Zusammenfassung mit einem Vergleich der einzelnen Organsysteme. Die Reihenfolge der Organsysteme ist analog jener in CIRS-G gewählt. Zum besseren graphischen Vergleich der Hauptuntersuchungsgruppe (ältere TP) mit den beiden Vergleichsgruppen erfolgt die graphische Darstellung jeweils in der Reihenfolge: Gruppe 2/Gruppe 1/Gruppe 3 (s. unten).

5.3.1 Organsystem 1: Herz

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 300 Patienten (56 %) eine Komorbidität im Organsystem Herz registriert werden, bei 53 Patienten (9,9 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.12 und Abb. 5.5 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tab. 5.12: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Herz

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	99	42,9	36	15,6	74	32,0	22	9,5	0	0	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	112	65,1	35	20,4	21	12,2	4	2,3	0	0	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	25	18,8	24	18,0	57	42,9	26	19,5	1	0,8	133	100,0
Gesamt	236	44,0	95	17,7	152	28,4	52	9,7	1	0,2	536	100,0

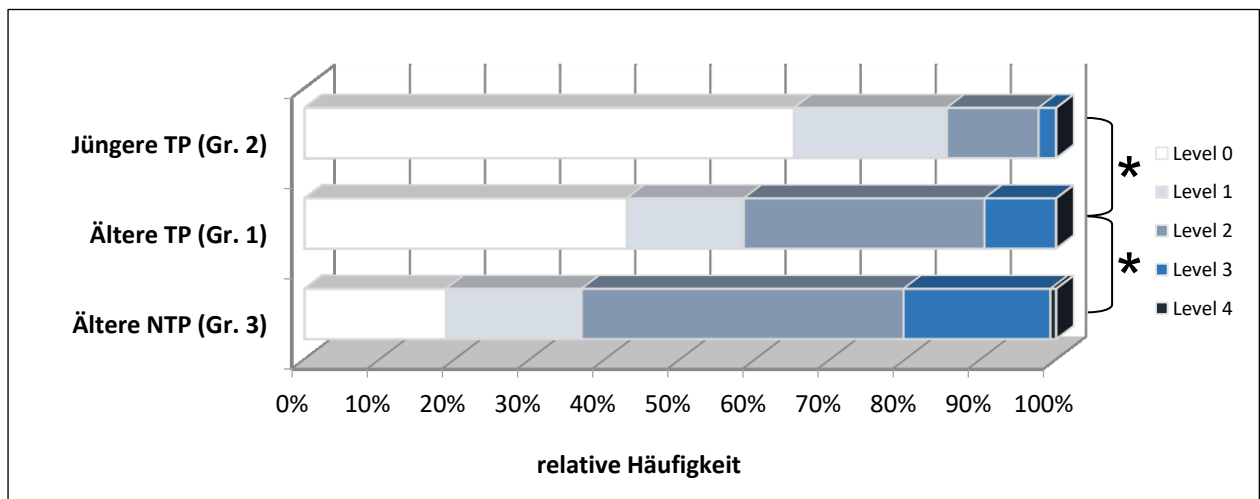


Abb. 5.5: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Herz (* = signifikanter Unterschied)

Während in Gruppe 2 lediglich 34,9 % der Patienten eine kardiale Komorbidität aufwiesen, waren es in Gruppe 1 57,1 % und in Gruppe 3 81,2 %. Schwere und schwerste kardiale Komorbiditäten waren in Gruppe 2 zu 2,3 %, in Gruppe 1 zu 9,5 % und in Gruppe 3 zu 20,3 % vorhanden. Ein Patient (aus Gruppe 3) hatte eine mit Level 4 bewertete kardiale Komorbidität. Somit waren die

Ergebnisse

älteren TP signifikant häufiger von kardialen Komorbiditäten betroffen als jüngere TP ($p < 0,001$), jedoch signifikant geringer als ältere NTP ($p < 0,001$).

Die häufigsten Diagnosen in dieser Kategorie waren die Linksventrikuläre Hypertrophie und Vorhofflimmern (s. Tab. 5.13). Unter „Andere“ sind subsummiert: Klappenvitien verschiedenen Grades, Erregungsleitungsstörungen, (benigne) Arrhythmien, Cor pulmonale, Z. n. Schrittmacher-Implantation, stabile Angina pectoris, Therapie mit Antiarrhythmika etc.

Tab. 5.13: Häufigste Diagnosen der Komorbidität Herz, geordnet nach älteren Tumorpatienten

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Linksventrikuläre Hypertrophie	22	16,7	11	18,2	22	20,4	55	18,3
Vorhofflimmern	18	13,6	1	1,7	12	11,1	31	10,3
Chronische Herzinsuffizienz	11	8,3	1	1,7	14	13,0	26	8,7
Koronare Herzkrankheit	10	7,6	0	0,0	12	11,1	22	7,3
Z. n. AMI (+ Z. n. PTCA)	7	5,3	1	1,7	0	0,0	8	2,7
Z. n. AMI (+ Z. n. koronarer Bypass-OP)	6	4,5	1	1,7	1	0,9	8	2,7
Z. n. AMI (ohne zusätzliche Angaben)	2	1,6	1	1,7	9	8,3	12	4,0
Andere	56	42,4	44	73,3	38	35,2	138	46,0
Gesamt	132	100,0	60	100,0	108	100,0	300	100,0

AMI = akuter Myokardinfarkt; PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie; % = relative Häufigkeit; Z. n. = Zustand nach

5.3.2 Organsystem 2: Blutssystem/Hämatopoese

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 308 Patienten (57,5 %) eine Komorbidität in der Kategorie Blutssystem/Hämatopoese registriert werden, bei 83 Patienten (15,5 %) war dies eine schwere Komorbidität (Level 3). Schwerste Komorbiditäten (Level 4) fanden sich nicht. Tab. 5.14 und Abb. 5.6 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tab. 5.14: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Blutssystem/Hämatopoese

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	78	33,8	57	24,7	53	22,9	43	18,6	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	58	33,7	36	20,9	43	25,0	35	20,4	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	92	69,2	24	18,0	12	9,0	5	3,8	133	100,0
Gesamt	228	42,6	117	21,8	108	20,1	83	15,5	536	100,0

Ergebnisse

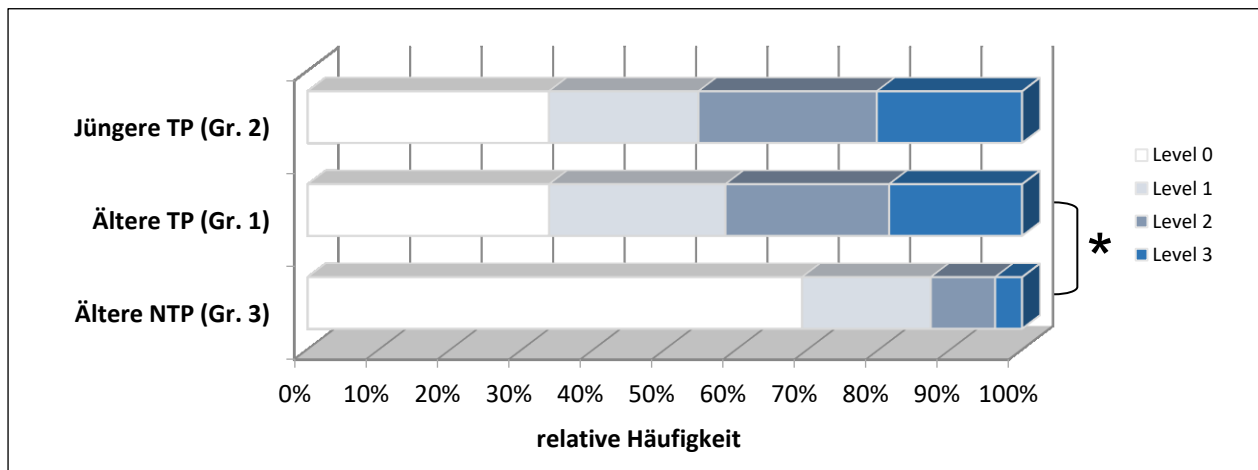


Abb. 5.6: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Blutsystem/Hämatopoese (* = signifikanter Unterschied)

Während in Gruppe 1 und 2 ein fast identischer Anteil der Patienten eine Komorbidität in dieser Kategorie aufwies (66,2 % bzw. 66,3 %), waren es in Gruppe 3 lediglich 30,8 %. Schwere Komorbiditäten waren in Gruppe 3 zu 3,8 %, in Gruppe 1 zu 18,6 % und in Gruppe 2 zu 20,4 % vorhanden. Somit waren TP (sowohl ältere als auch jüngere) in diesem Organsystem deutlich häufiger und schwerer von Komorbiditäten betroffen als NTP. Der Unterschied im Vergleich von älteren TP mit älteren NTP war signifikant ($p < 0,001$). Die häufigsten Diagnosen in allen Gruppen waren Anämien und Leukozytopenien. Sonstige Diagnosen traten lediglich vereinzelt auf.

5.3.3 Organsystem 3: Hals, Nase, Ohren, Augen

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 320 Patienten (40,3 %) eine Komorbidität dieser Kategorie registriert werden, bei 8 Patienten (1,5 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.15 und Abb. 5.7 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Während auch in diesem Organsystem ein fast identischer Anteil der Patienten in Gruppe 1 und 2 eine Komorbidität aufwiesen (29,9 % bzw. 30,2 %), waren es in Gruppe 3 deutlich mehr (71,5 %). Schwere und schwerste Komorbiditäten waren in Gruppe 2 bei einem Patienten (0,6 %), in Gruppe 1 zu 1,7 % und zu 2,3 % vorhanden. Jeweils ein Patient der älteren Patienten (Gruppen 1 und 3) hatte eine schwerstgradige Komorbidität (Level 4). Somit waren TP (sowohl ältere als auch jüngere) deutlich geringer von Komorbiditäten in diesem Organsystem betroffen als NTP. Der Unterschied im Vergleich von älteren TP mit älteren NTP war signifikant ($p < 0,001$).

Ergebnisse

Tab. 5.15: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Hals/Nase/Ohren/Augen

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	162	70,1	54	23,4	11	4,8	3	1,3	1	0,4	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	120	69,8	40	23,2	11	6,4	1	0,6	0	0,0	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	38	28,5	83	62,4	9	6,8	2	1,5	1	0,8	133	100,0
Gesamt	320	59,7	177	33,0	31	5,8	6	1,1	2	0,4	536	100,0

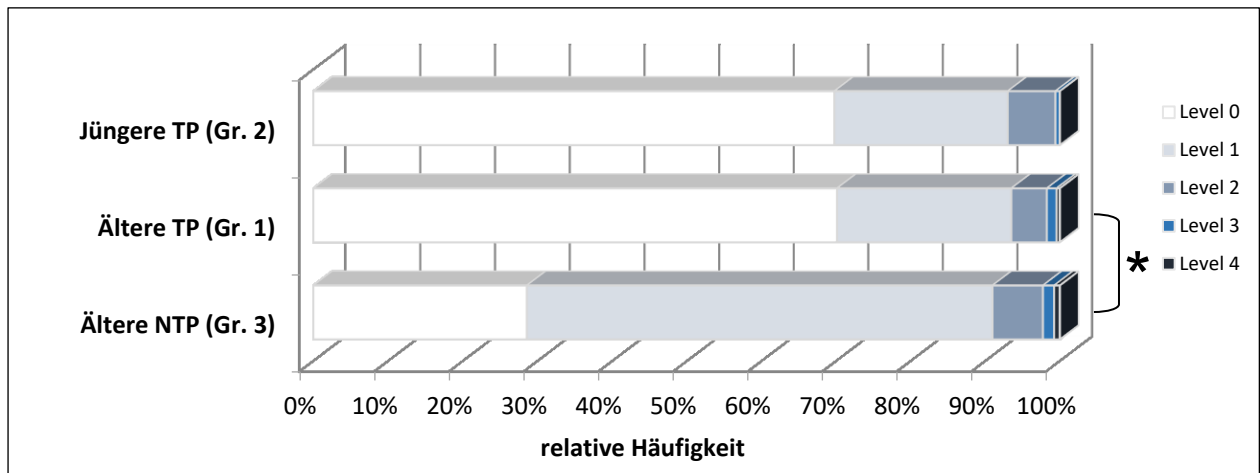


Abb. 5.7: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Hals/Nase/Ohren/Augen (* = signifikanter Unterschied)

Die weitaus häufigste Diagnose in dieser Kategorie war eine Visusminderung im Sinne der Notwendigkeit, eine Brille zu tragen (s. Tab. 5.16). Diese Komorbidität trägt besonders zur hohen Komorbiditätenbelastung bei älteren NTP bei (74,7 %). Unter „Andere“ sind subsummiert: Schwerhörigkeit, Entzündungen im HNO-Bereich, Operationen in der Anamnese, Schwindel etc.

Tab. 5.16: Häufigste Diagnosen im Organsystem Hals/Nase/Ohren/Augen, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Visusminderung (Brille)	30	43,5	21	40,4	71	74,7	122	56,5
Glaukom	7	10,1	3	5,8	8	8,4	18	8,3
Katarakt	4	5,8	6	11,5	5	5,3	15	6,9
Andere	28	40,6	22	42,3	11	11,6	61	28,3
Gesamt	69	100,0	52	100,0	95	100,0	216	100,0

5.3.4 Organsystem 4: Unterer Gastrointestinaltrakt

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 193 Patienten (36,0 %) eine Komorbidität des unteren Gastrointestinaltrakts registriert werden, bei 15 Patienten (2,8 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.17 und Abb. 5.8 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

In Gruppe 2 wiesen 26,7 % eine Komorbidität in dieser Kategorie auf, in Gruppe 1 waren es 34,2 % und 51,1 % in Gruppe 3. Schwere und schwerste Komorbiditäten waren in Gruppe 2 zu

Ergebnisse

1,7 %, in Gruppe 1 zu 2,6 % und in Gruppe 3 zu 4,5 % vorhanden. Zwei Patienten der Gruppe 1 und ein Patient der Gruppe 3 hatten eine schwerste Komorbidität (Level 4). Somit waren ältere TP zwar häufiger als jüngere von Komorbiditäten betroffen, jedoch ließ sich hierfür kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,127$). Allerdings waren ältere TP signifikant geringer von Komorbiditäten des unteren Gastrointestinaltrakts betroffen als ältere NTP ($p=0,002$).

Tab. 5.17: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den unteren Gastrointestinaltrakt

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	152	65,8	42	18,2	31	13,4	4	1,7	2	0,9	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	126	73,3	34	19,8	9	5,2	3	1,7	0	0,0	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	65	48,9	47	35,3	15	11,3	5	3,7	1	0,8	133	100,0
Gesamt	343	64,0	123	22,9	55	10,3	12	2,2	3	0,6	536	100,0

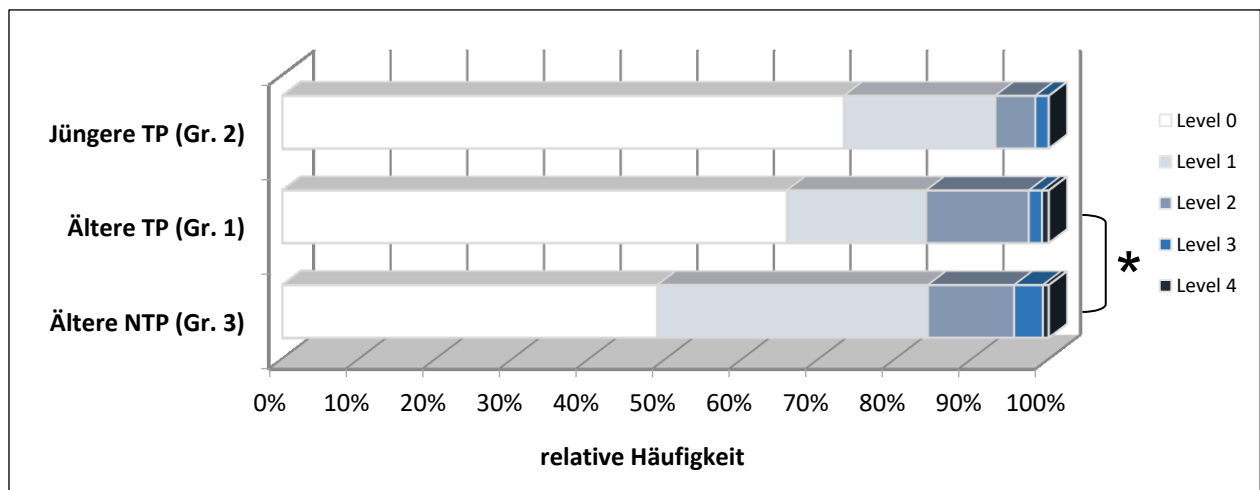


Abb. 5.8: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den unteren Gastrointestinaltrakt (* = signifikanter Unterschied)

Die häufigsten Diagnosen in dieser Kategorie waren Z. n. Herniotomie und Divertikulose (s. Tab. 5.18). Unter „Andere“ sind subsummiert: unbehandelte Hernien, Obstipation, Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), stattgehabte Operationen des unteren Gastrointestinaltrakts, dauerhafte Medikamenteneinnahme gegen bestimmte Erkrankungen.

Tab. 5.18: Häufigste Diagnosen von Komorbiditäten des unteren Gastrointestinaltrakts, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Z. n. Herniotomie	27	34,2	12	26,1	9	13,2	48	24,9
Divertikulose	17	21,5	1	2,2	6	8,8	24	12,4
Hämorrhoiden	10	12,7	6	13,0	14	20,6	30	15,6
Z. n. Appendektomie	5	6,3	14	30,4	27	39,7	46	23,8
Andere	20	25,3	13	28,3	12	17,7	45	23,3
Gesamt	79	100,0	46	100,0	68	100,0	193	100,0

Z. n. = Zustand nach

5.3.5 Organsystem 5: Erkrankungen der Nieren

In der gesamten Studienpopulation konnten bei 75 Patienten (14,0 %) Nierenerkrankungen als Komorbidität registriert werden, bei 33 Patienten (6,2 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.19 und Abb. 5.9 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

In Gruppe 2 wiesen 8,1 % eine renale Komorbidität auf, in Gruppe 1 waren es 14,7 % und 20,3 % in Gruppe 3. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich in Gruppe 2 zu 1,7 %, in Gruppe 1 zu 7,8 % und in Gruppe 3 zu 9,0 %. Eine schwerstgradige Komorbidität (Level 4) war bei zwei Patienten der Gruppe 3 zu finden. Somit waren ältere TP signifikant häufiger von renalen Komorbiditäten betroffen als jüngere ($p=0,045$). Auch waren sie geringer betroffen als ältere NTP, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,19$). Die häufigsten Diagnosen in dieser Kategorie waren Nephrolithiasis (N=10 in Gruppe 1) und chronische Niereninsuffizienz. Andere Erkrankungen traten lediglich vereinzelt auf.

Tab. 5.19: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für Erkrankungen der Nieren

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	197	85,3	11	4,8	5	2,1	18	7,8	0	0	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	158	91,9	9	5,2	2	1,2	3	1,7	0	0	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	106	79,7	13	9,8	2	1,5	10	7,5	2	1,5	133	100,0
Gesamt	461	86,0	33	6,2	9	1,7	31	5,8	2	0,4	536	100,0

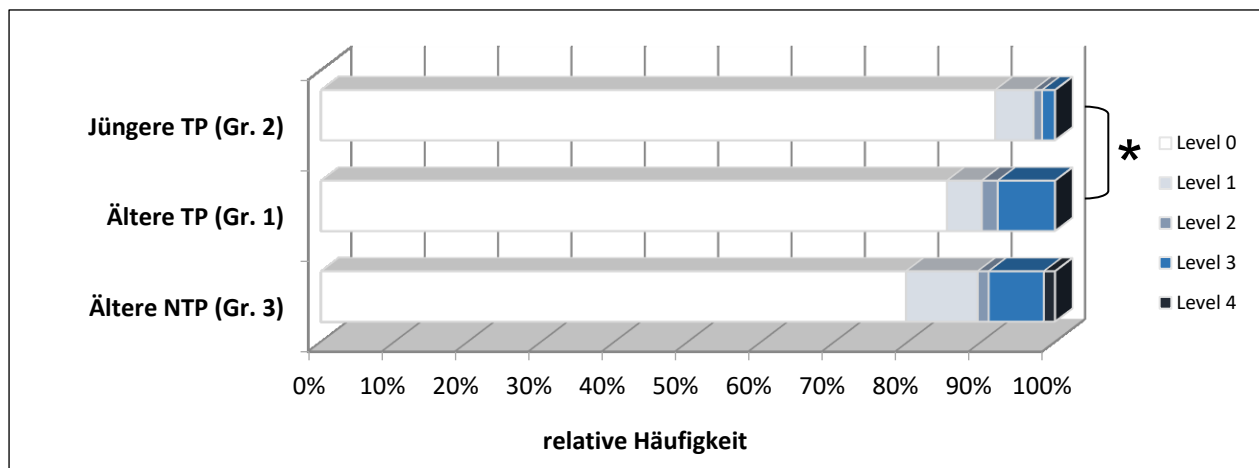


Abb. 5.9: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für Nierenerkrankungen (* = signifikanter Unterschied)

5.3.6 Organsystem 6: Bewegungsapparat und Haut

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 223 Patienten (41,6 %) eine Komorbidität im Bereich von Bewegungsapparat und Haut registriert werden, bei 40 Patienten (7,5 %) war dies eine schwere Komorbidität (Level 3). Schwerste Komorbiditäten (Level 4) fanden sich nicht. Tab. 5.20

Ergebnisse

und Abb. 5.10 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

In Gruppe 2 wiesen 26,7 % eine Komorbidität in dieser Kategorie auf, in Gruppe 1 waren es 36,8 % und 69,2 % in Gruppe 3. Schwere Komorbiditäten (Level 3) fanden sich in Gruppe 2 bei einem Patienten (0,6 %), in Gruppe 1 zu 10,4 % und in Gruppe 3 zu 11,3 %. Somit waren ältere TP signifikant häufiger von Komorbiditäten in dieser Kategorie betroffen als jüngere ($p=0,004$) und signifikant geringer als ältere NTP ($p<0,001$).

Tab. 5.20: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Bewegungsapparat und Haut

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	146	63,2	30	13,0	31	13,4	24	10,4	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	126	73,3	36	20,9	9	5,2	1	0,6	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	41	30,8	54	40,6	23	17,3	15	11,3	133	100,0
Gesamt	313	58,4	120	22,4	63	11,7	40	7,5	536	100,0

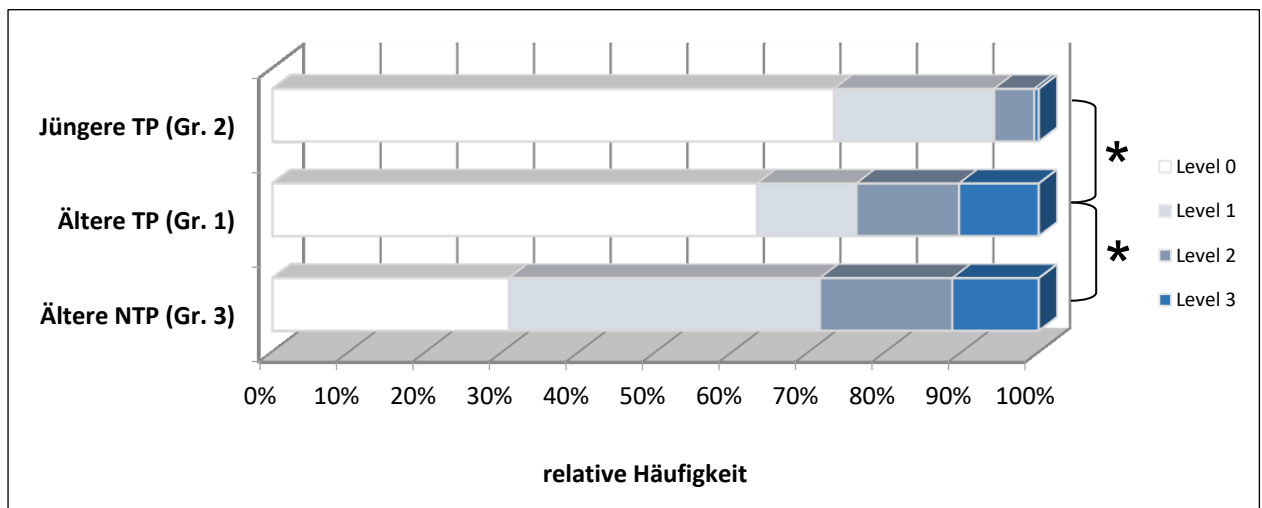


Abb. 5.10: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Bewegungsapparat und Haut (* = signifikanter Unterschied)

Tab. 5.21: Häufigste Diagnosen im Bereich Bewegungsapparat/Haut, geordnet n. Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Knie-/Hüft-TEP	22	25,9	0	0,0	10	10,9	32	14,3
Spondylosis deformans	12	14,1	3	6,5	12	13,0	27	12,1
(Gon-/Cox-/Om-)Arthrose	8	9,4	4	8,7	10	10,9	22	9,9
Osteoporose	5	5,9	2	4,4	12	13,0	19	8,5
Patient benötigt Gehhilfe	1	1,2	2	4,4	3	3,3	6	2,7
Andere	37	43,5	35	76,0	45	48,9	117	52,5
Gesamt	85	100,0	46	100,0	92	100,0	223	100,0

TEP = Totalendoprothese

Die häufigsten Diagnosen im Bereich Bewegungsapparat und Haut waren Z. n. Implantation einer Totalendoprothese (TEP) und Spondylosis deformans (s. Tab. 5.21). Unter „Andere“ sind subsummiert: Frakturen in der Anamnese, Bandscheibenprotrusion/-prolaps, Hautmykosen und andere Dermatosen etc.

5.3.7 Organsystem 7: Endokrinologische und metabolische Erkrankungen; Mamma

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 250 Patienten (46,6 %) eine Komorbidität in dieser Kategorie registriert werden, bei 33 Patienten (6,2 %) war dies eine schwere Komorbidität (Level 3). Schwerste Komorbiditäten (Level 4) fanden sich nicht. Tab. 5.22 und Abb. 5.11 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen. Während 30,8 % der Gruppe 2 eine Komorbidität aufwiesen, waren es 50,6 % in Gruppe 1 und 60,2 % in Gruppe 3. Schwere Komorbiditäten fanden sich in Gruppe 2 zu 2,9 %, in Gruppe 1 zu 6,9 % und in Gruppe 3 zu 9,0 %. Somit waren ältere TP signifikant häufiger von Komorbiditäten in dieser Kategorie betroffen als jüngere ($p < 0,001$). Auch waren sie geringer von Komorbiditäten betroffen als ältere NTP, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,082$).

Tab. 5.22: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	114	49,4	54	23,4	47	20,3	16	6,9	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	119	69,2	30	17,4	18	10,5	5	2,9	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	53	39,8	38	28,6	30	22,6	12	9,0	133	100,0
Gesamt	286	53,3	122	22,8	95	17,7	33	6,2	536	100,0

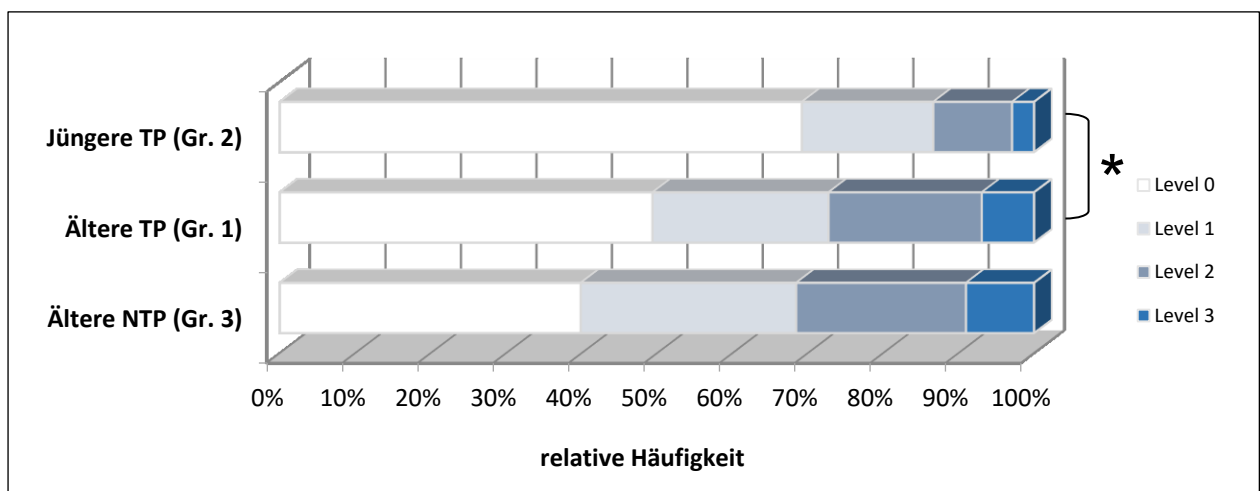


Abb. 5.11: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma (* = signifikanter Unterschied)

Die häufigsten Diagnosen in dieser Kategorie waren Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperthyreose (s. Tab. 5.23). Unter „Andere“ sind subsummiert: Adipositas in verschiedenen Graden, Z. n. Thyreoidektomie, benigne und maligne Mammatumoren/Mastopathien etc.

Ergebnisse

Tab. 5.23: Häufigste Diagnosen im Bereich endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Diabetes mellitus Typ 2	55	47,0	11	20,8	26	32,5	92	36,8
Hyperthyreose	17	14,5	5	9,4	10	12,5	32	12,8
Hypothyreose	10	8,6	9	17,0	12	15,0	31	12,4
Andere	35	29,9	28	52,8	32	40,0	95	38,0
Gesamt	117	100,0	53	100,0	80	100,0	250	100,0

5.3.8 Organsystem 8: Gefäßsystem

Dies war die Kategorie, in der in allen Untersuchungsgruppen am häufigsten Komorbiditäten vorhanden waren. In der gesamten Studienpopulation konnte bei 349 Patienten (65,1 %) eine Komorbidität registriert werden, bei 206 Patienten (38,4 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.24 und Abb. 5.12 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Während 41,9 % der Gruppe 2 eine vaskuläre Komorbidität aufwiesen, waren es 71,4 % in Gruppe 1 und 84,2 % in Gruppe 3. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich in Gruppe 2 zu 18,6 %, in Gruppe 1 zu 42,0 % und in Gruppe 3 zu 57,9 %. Die häufigsten schwerstgradigen Komorbiditäten fanden sich in Gruppe 1 (3,0 %). Somit waren insgesamt ältere TP signifikant häufiger von vaskulären Komorbiditäten betroffen als jüngere ($p < 0,001$), aber signifikant seltener als ältere NTP ($p = 0,007$).

Tab. 5.24: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für vaskuläre Komorbiditäten

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	66	28,6	13	5,6	55	23,8	90	39,0	7	3,0	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	100	58,1	13	7,6	27	15,7	30	17,4	2	1,2	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	21	15,8	14	10,5	21	15,8	74	55,6	3	2,3	133	100,0
Gesamt	187	34,9	40	7,5	103	19,2	194	36,2	12	2,2	536	100,0

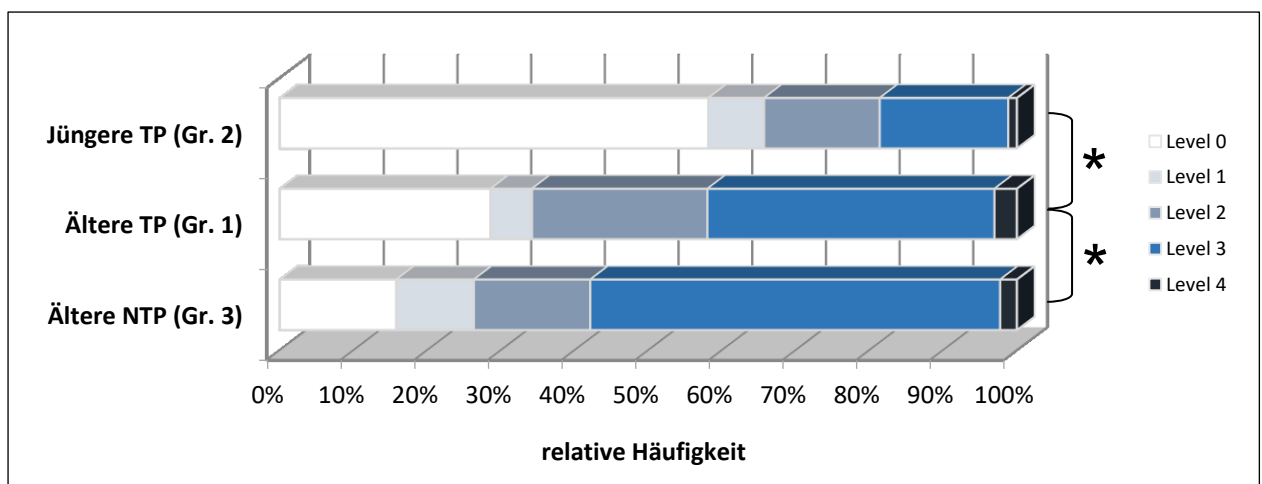


Abb. 5.12: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für vaskuläre Komorbiditäten (* = signifikanter Unterschied)

Ergebnisse

Die häufigste Diagnose des Gefäßsystems war die arterielle Hypertonie (s. Tab. 5.25), wobei erwähnenswert ist, dass CIRS-G hier nach der Anzahl der notwendigen Antihypertensiva differenziert. Unter „Andere“ sind subsummiert: periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thrombosen (aktuell und in der Vergangenheit) etc.

Tab. 5.25: Häufigste Diagnosen bei Erkrankungen des Gefäßsystems, geordnet n. Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Arterielle Hypertonie (≥ 2 Medikamente)	79	47,9	23	31,9	64	57,1	166	47,6
Arterielle Hypertonie (1 Medikament)	59	35,8	30	41,7	27	24,1	116	33,2
Unbehandelte arterielle Hypertonie	8	4,8	4	5,6	3	2,7	15	4,3
Varikosis	6	3,6	7	9,7	8	7,2	21	6,0
Andere	13	7,9	8	11,1	10	8,9	31	8,9
Gesamt	165	100,0	72	100,0	112	100,0	349	100,0

5.3.9 Organsystem 9: Atmung/respiratorisches System

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 259 Patienten (48,3 %) eine Komorbidität registriert werden, bei 32 Patienten (6,0 %) waren dies schwere oder schwerste Komorbiditäten (Level 3 oder 4). Tab. 5.26 und Abb. 5.13 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tab. 5.26: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Atmungssystem

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	114	49,4	62	26,8	34	14,7	16	6,9	5	2,2	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	92	53,5	45	26,2	30	17,4	4	2,3	1	0,6	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	71	53,4	36	27,1	20	15,0	4	3	2	1,5	133	100,0
Gesamt	277	51,7	143	26,7	84	15,7	24	4,5	8	1,5	536	100,0

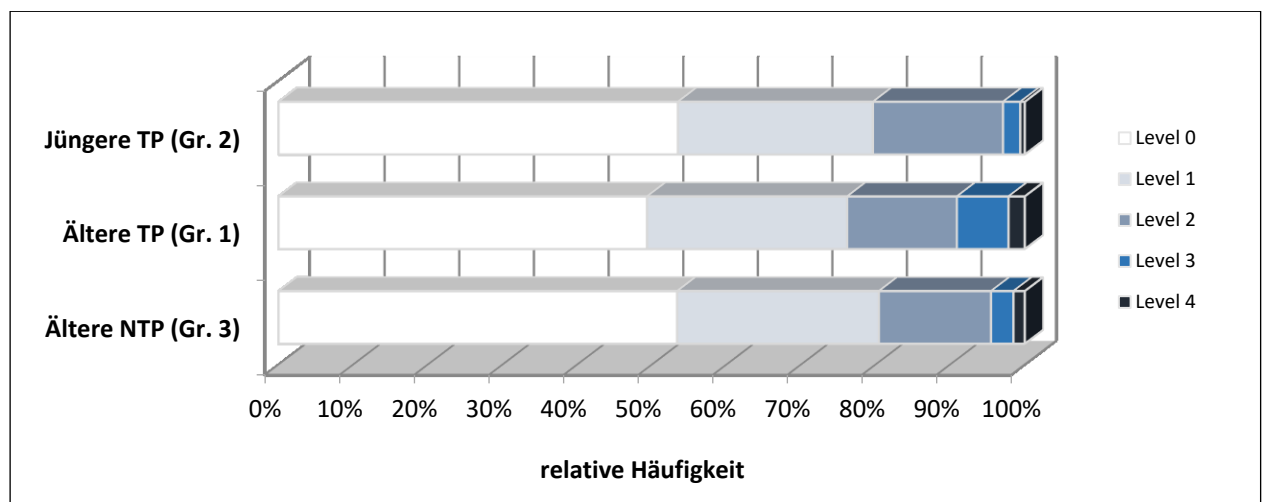


Abb. 5.13: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Atmungssystem

Ergebnisse

Während ein fast identischer Anteil an Patienten in Gruppe 2 und 3 eine Komorbidität in diesem Organsystem aufwies (46,5 % und 46,6 %), lag dieser Anteil in Gruppe 1 mit 50,6 % geringfügig höher. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich zu 2,9 % in Gruppe 2, in Gruppe 3 waren es 4,5 % und 9,1 % in Gruppe 1. Somit waren alle Untersuchungsgruppen in etwa gleich stark von Komorbiditäten des Atmungssystems betroffen. Dementsprechend waren generell keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0,422$; Gr. 1 vs. Gr. 3: $p=0,514$).

Die häufigste Diagnose in dieser Kategorie war eine positive Raucheranamnese (s. Tab. 5.27), hierbei differenziert CIRS-G nach der kumulativen Nikotindosis in pack years (py). Unter den jüngeren TP fanden sich mehr aktive Raucher, während ältere TP zwar ähnlich häufig eine Raucheranamnese aufwiesen, aber häufiger das Rauchen aufgegeben hatten. Unter „Andere“ sind subsummiert: Pneumonien, Lungenemphysem, stattgehabte Lungenembolie etc.

Tab. 5.27: Häufigste Diagnosen des respiratorischen Systems, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Z. n. chronischem Nikotinabusus	44	37,6	23	28,8	15	24,3	82	31,7
Chronischer Nikotinabusus (20–40 py)	32	27,4	32	40,0	10	16,1	74	28,6
Chronischer Nikotinabusus (<20 py)	13	11,1	16	20,0	3	4,8	32	12,3
COPD	8	6,8	0	0,0	3	4,8	11	4,2
Andere	20	17,1	9	11,2	31	50,0	60	23,2
Gesamt	117	100,0	80	100,0	62	100,0	259	100,0

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; py = pack years; Z. n. = Zustand nach

5.3.10 Organsystem 10: Oberer Gastrointestinaltrakt

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 135 Patienten (25,2 %) eine Komorbidität des oberen Gastrointestinaltrakts registriert werden, bei 18 Patienten (3,3 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.28 und Abb. 5.14 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tab. 5.28: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den oberen Gastrointestinaltrakt

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	168	72,7	11	4,8	43	18,6	7	3,0	2	0,9	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	131	76,2	8	4,6	27	15,7	5	2,9	1	0,6	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	102	76,7	7	5,2	21	15,8	2	1,5	1	0,8	133	100,0
Gesamt	401	74,8	26	4,9	91	17,0	14	2,6	4	0,7	536	100,0

Während ein fast identischer Anteil an Patienten in Gruppe 2 und 3 eine Komorbidität in diesem Organsystem aufwiesen (23,8 % und 23,3 %), lag dieser Anteil in Gruppe 1 mit 27,3 % geringfügig höher. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich zu 2,3 % in Gruppe 3, zu 3,5 % in Gruppe 2 und zu 3,9 % in Gruppe 1. Somit waren alle Untersuchungsgruppen in etwa gleich stark

Ergebnisse

von Komorbiditäten des oberen Gastrointestinaltrakts betroffen. Dementsprechend ließen sich auch keine signifikanten Unterschiede feststellen (Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0,490$; Gr. 1 vs. Gr. 3: $p=0,456$).

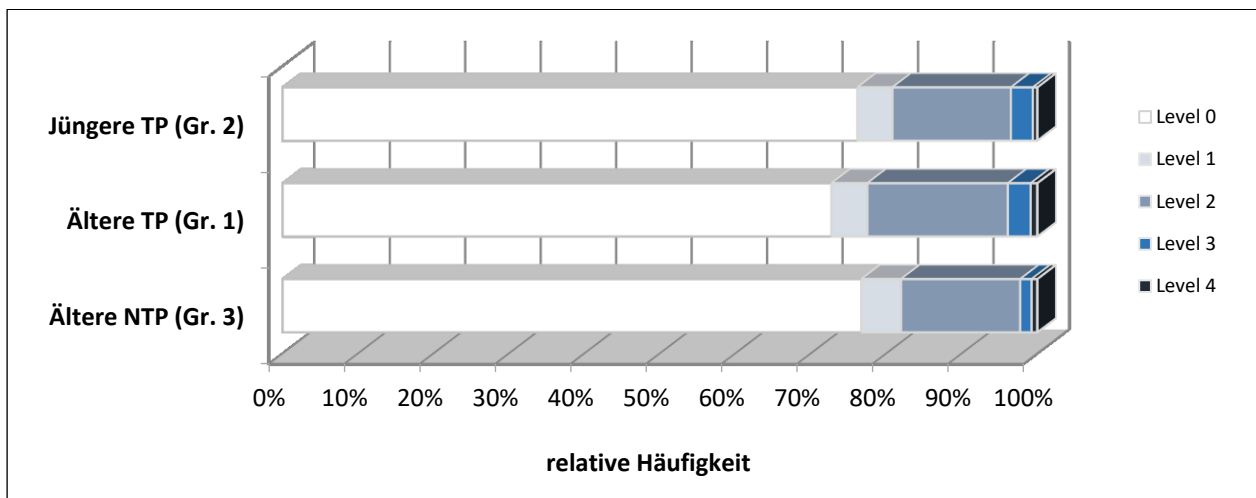


Abb. 5.14: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den oberen Gastrointestinaltrakt

Die häufigste Diagnose dieser Kategorie war die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antihistaminika (s. Tab. 5.29). Unter „Andere“ sind subsummiert: Refluxösophagitis, gastro-duodenale Ulcera, akute und chronische Gastritis etc.

Tab. 5.29: Häufigste Diagnosen des oberen Gastrointestinaltrakts, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Einnahme von Protonenpumpenhemmern	16	25,4	17	41,5	13	41,9	46	34,1
Einnahme von H ₂ -Rezeptor-Blockern	14	22,2	5	12,2	1	3,2	20	14,8
Hiatushernie	7	11,1	5	12,2	7	22,6	19	14,1
Andere	26	41,3	14	34,1	10	32,3	50	37,0
Gesamt	63	100,0	41	100,0	31	100,0	135	100,0

H₂-Rezeptor = Histamin-Rezeptor Typ 2

5.3.11 Organsystem 11: Leber/Galle/Pankreas

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 264 Patienten (49,3 %) eine Komorbidität in dieser Kategorie registriert werden, bei 52 Patienten (9,7 %) waren dies schwere oder schwerste Komorbiditäten. Tab. 5.30 und Abb. 5.15 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Während 36,6 % der Gruppe 2 eine Komorbidität in dieser Kategorie aufwiesen, waren es 48,1 % in Gruppe 1 und etwa zwei Drittel in Gruppe 3 (67,7 %). Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich zu 9,0 % in Gruppe 3, zu 9,5 % Gruppe 1 und zu 10,4 % Gruppe 2. Somit waren ältere TP signifikant häufiger von Komorbiditäten in dieser Kategorie betroffen als jüngere ($p=0,025$) und signifikant geringer als ältere NTP ($p<0,001$).

Ergebnisse

Tab. 5.30: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Leber/Galle/Pankreas

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	120	51,9	47	20,4	42	18,2	21	9,1	1	0,4	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	109	63,4	23	13,4	22	12,8	14	8,1	4	2,3	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	43	32,3	45	33,9	33	24,8	10	7,5	2	1,5	133	100,0
Gesamt	272	50,7	115	21,5	97	18,1	45	8,4	7	1,3	536	100,0

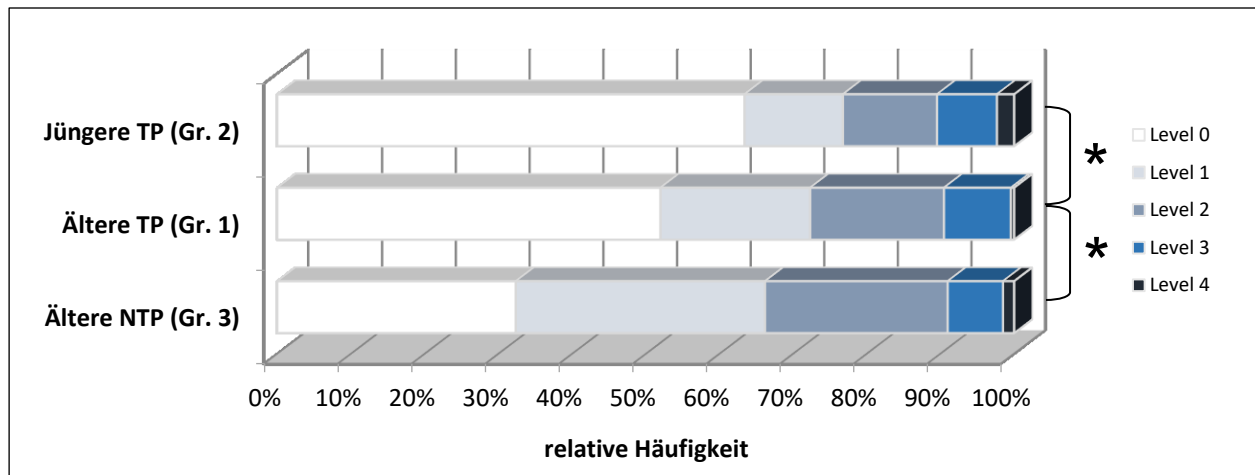


Abb. 5.15: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Leber/Galle/Pankreas (* = signifikanter Unterschied)

Die häufigsten Diagnosen im Bereich Leber/Galle/Pankreas waren Z. n. Cholezystektomie und Cholelithiasis (s. Tab. 5.31). Unter „Andere“ sind subsummiert: Erhöhung von Leberwerten verschiedener Ausprägung und akute/chronische Pankreatitis etc.

Tab. 5.31: Häufigste Diagnosen im Bereich Leber/Galle/Pankreas, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Z. n. Cholezystektomie	45	40,6	13	20,7	45	50,0	103	39,0
Cholelithiasis	35	31,5	6	9,5	14	15,5	55	20,8
Alkoholabusus	4	3,6	6	9,5	5	5,6	15	5,7
Andere	27	24,3	38	60,3	26	28,9	91	34,5
Gesamt	111	100,0	63	100,0	90	100,0	264	100,0

Z. n. = Zustand nach

5.3.12 Organsystem 12: Urogenitale Erkrankungen

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 186 Patienten (34,7 %) eine Komorbidität des Urogenitalsystems registriert werden, bei 20 Patienten (3,7 %) waren dies schwere Komorbiditäten (Level 3). Schwerste Komorbiditäten (Level 4) fanden sich nicht. Tab. 5.32 und Abb. 5.16 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen. Während 19,2 % der Patienten in Gruppe 2 eine Komorbidität aufwiesen, waren es 36,4 % in Gruppe 1 und 51,9 % in Gruppe 3. Der Anteil schwerer Komorbiditäten war in den Gruppen 1

Ergebnisse

und 3 fast identisch (4,3 % bzw. 4,5 %), während er mit 2,3 % in Gruppe 2 niedriger lag. Somit waren ältere TP insgesamt signifikant häufiger von Komorbiditäten des Urogenitalsystems betroffen als jüngere ($p < 0,001$) und signifikant geringer als ältere NTP ($p = 0,004$).

Tab. 5.32: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Urogenitalsystem

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	147	63,7	52	22,5	22	9,5	10	4,3	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	139	80,8	26	15,1	3	1,8	4	2,3	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	64	48,1	41	30,8	22	16,6	6	4,5	133	100,0
Gesamt	350	65,3	119	22,2	47	8,8	20	3,7	536	100,0

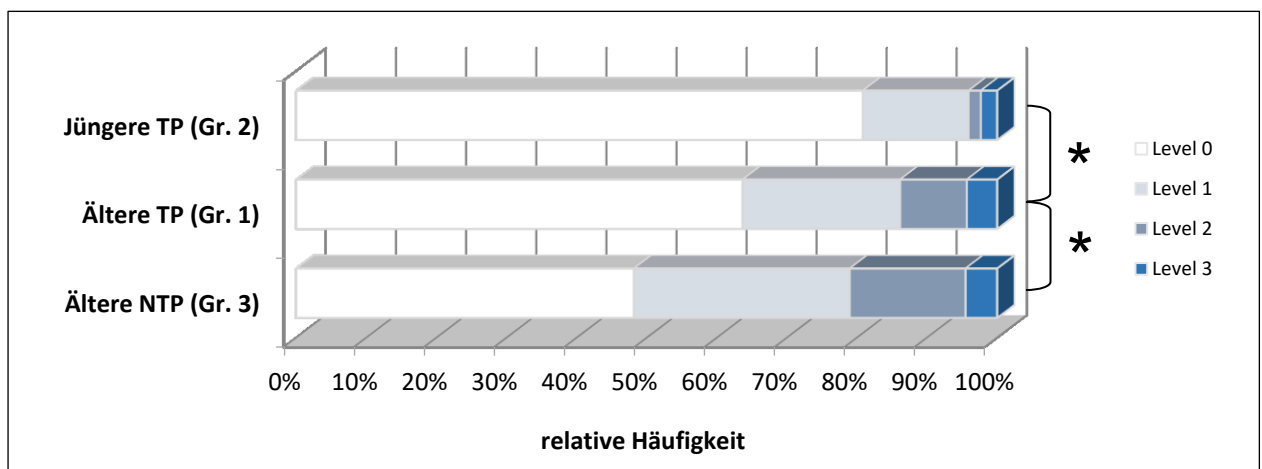


Abb. 5.16: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Urogenitalsystem (* = signifikanter Unterschied)

Die häufigsten Diagnosen in dieser Kategorie waren benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Z. n. Hysterektomie, Ovariectomie oder gynäkologischer Total-OP (s. Tab. 5.33). Unter „Andere“ sind subsummiert: akuter Harnwegsinfekt, Z. n. anderen Operationen im genannten Organsystem, urogenitale Malignome etc.

Tab. 5.33: Häufigste Diagnosen des Urogenitalsystems, geordnet nach Gruppe 1

Diagnose	Ältere TP		Jüngere TP		Ältere NTP		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
BPH	29	34,5	6	18,2	12	17,4	47	25,3
Z. n. Hysterektomie/ Ovariectomie/Total-OP	21	25,0	15	45,4	14	20,3	50	26,9
Harninkontinenz	4	4,8	0	0,0	4	5,8	8	4,3
Andere	30	35,7	12	36,4	39	56,5	81	43,5
Gesamt	84	100,0	33	100,0	69	100,0	186	100,0

BPH = benigne Prostatahyperplasie; Z. n. = Zustand nach; OP = Operation

5.3.13 Organsystem 13: Neurologische Erkrankungen

In der gesamten Studienpopulation konnte bei 87 Patienten (16,2 %) eine neurologische Komorbidität registriert werden, bei 17 Patienten (3,2 %) waren dies schwere oder schwerste Komorbiditäten (Level 3 oder 4). Tab. 5.34 und Abb. 5.17 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Während 8,1 % der Patienten in Gruppe 2 eine neurologische Komorbidität aufwiesen, waren es 18,2 % in Gruppe 1 und 23,3 % in Gruppe 3. Lediglich ein Patient der Gruppe 2 (0,2 %) wies eine schwerste neurologische Komorbidität (Level 4) auf. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich zu 2,3 % in Gruppe 2, zu 3,0 % in Gruppe 3 und zu 3,9 % in Gruppe 1. Somit waren ältere TP signifikant häufiger von neurologischen Komorbiditäten betroffen als jüngere ($p=0,005$). Auch waren sie geringer betroffen als ältere NTP, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,277$). Die häufigste neurologische Diagnose war Z. n. Schlaganfall, gefolgt von chronischen Schmerzsyndromen, Epilepsien und vereinzelt aufgetretenen weiteren Diagnosen.

Tab. 5.34: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für neurologische Erkrankungen

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	189	81,8	14	6,1	19	8,2	9	3,9	0	0,0	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	158	91,9	7	4,1	3	1,7	3	1,7	1	0,6	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	102	76,7	16	12,0	11	8,3	4	3,0	0	0,0	133	100,0
Gesamt	449	83,8	37	6,9	33	6,1	16	3,0	1	0,2	536	100,0

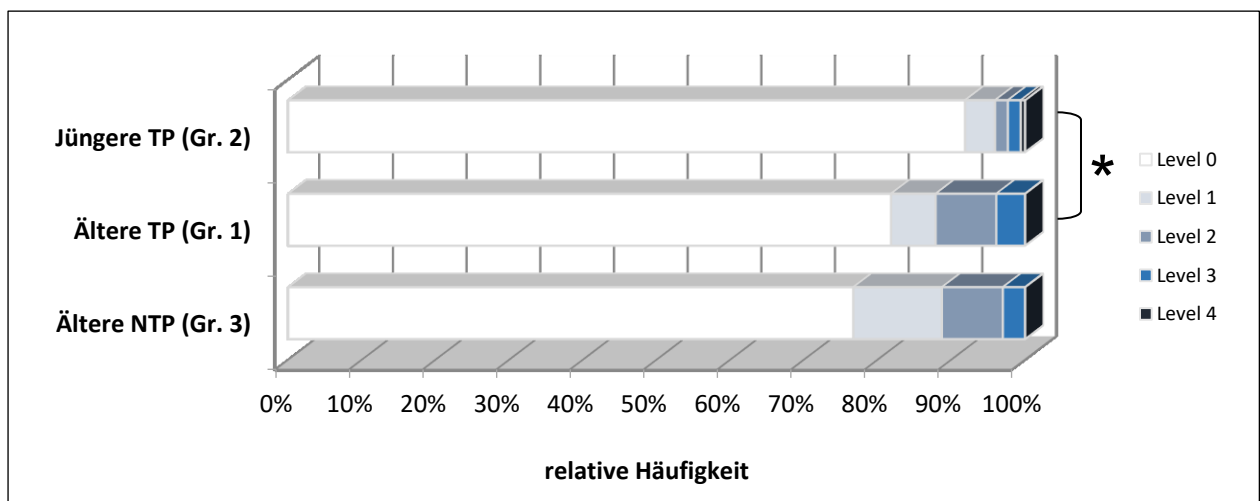


Abb. 5.17: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für neurologische Erkrankungen (* = signifikanter Unterschied)

5.3.14 Organsystem 14: Psychiatrische Erkrankungen

In dieser Kategorie waren die Patienten aller Untersuchungsgruppen am geringsten von Komorbiditäten betroffen. In der gesamten Studienpopulation konnte bei 36 Patienten (6,7 %) eine psychiatrische Komorbidität registriert werden, bei 14 Patienten (2,7 %) war dies eine schwere oder schwerste Komorbidität (Level 3 oder 4). Tab. 5.35 und Abb. 5.18 geben einen Überblick über die genaue Verteilung der Levels in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Während lediglich 2,9 % der Patienten in Gruppe 2 eine Komorbidität aufwiesen, waren es 6,1 % in Gruppe 1 und 12,8 % in Gruppe 3. Schwere und schwerste Komorbiditäten fanden sich zu 1,2 % in Gruppe 2, zu 3,0 % in Gruppe 3 und zu 3,4 % in Gruppe 1. Somit waren ältere TP signifikant geringer von psychiatrischen Komorbiditäten betroffen als ältere NTP ($p=0,032$). Auch waren sie häufiger betroffen als jüngere, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,160$). Erwähnenswert ist, dass schwere Demenzen zu den Ausschlusskriterien gehörten, so dass ein Selektionsbias in diesem Organsystem möglich ist. Die häufigste psychiatrische Diagnose war Depression. Andere Diagnosen traten lediglich vereinzelt auf.

Tab. 5.35: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für psychiatrische Erkrankungen

Gruppe	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ältere TP (Gr. 1)	217	93,9	3	1,3	3	1,3	7	3,0	1	0,4	231	100,0
Jüngere TP (Gr. 2)	167	97,1	3	1,7	0	0,0	2	1,2	0	0,0	172	100,0
Ältere NTP (Gr. 3)	116	87,2	6	4,5	7	5,3	2	1,5	2	1,5	133	100,0
Gesamt	500	93,3	12	2,2	10	1,9	11	2,1	3	0,6	536	100,0

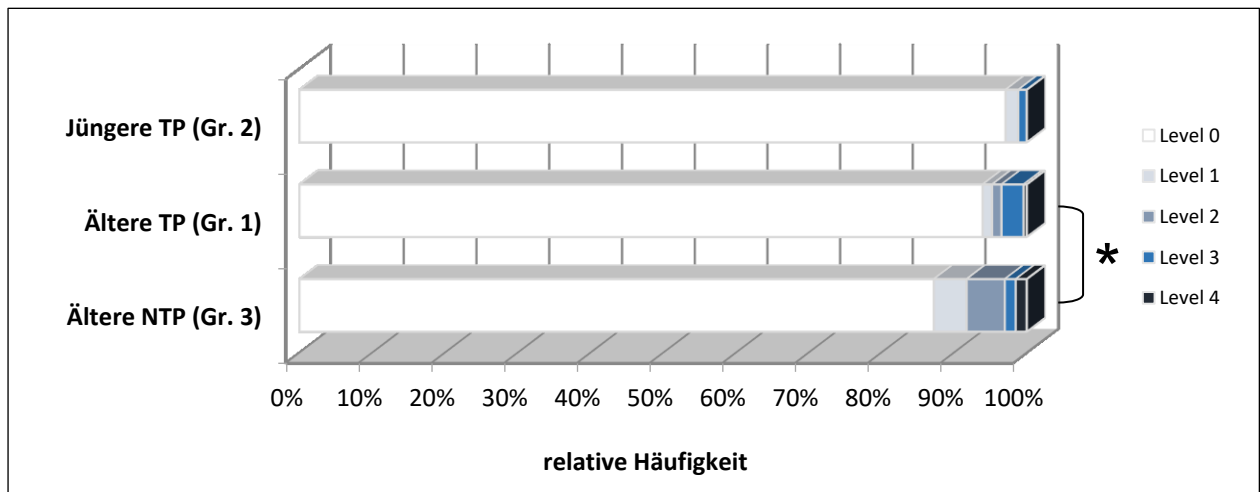


Abb. 5.18: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für psychiatrische Erkrankungen (* = signifikanter Unterschied)

5.3.15 Zusammenfassung

Die einzelnen Organsysteme waren unterschiedlich stark von Komorbiditäten betroffen. Dabei unterschied sich das Muster der Komorbiditätsbelastung zwischen den Untersuchungsgruppen. Die folgenden Abbildungen geben eine Übersicht hierüber, jeweils sortiert nach relativer Häufigkeit (Abb. 5.19, Abb. 5.20 und Abb. 5.21).

Bei älteren TP waren das kardiovaskuläre System und die Hämatopoese am stärksten von Komorbiditäten betroffen. Hämatopoese und Gefäßsystem waren auch bei jüngeren TP führend, während sich kardiale Erkrankungen im mittleren Bereich befanden. Auch bei den NTP befand sich das kardiovaskuläre System unter den drei häufigsten betroffenen Organsystemen, war hier sogar führend. Am wenigsten Komorbiditäten bestanden im Bereich neurologische, psychiatrische und renale Erkrankungen, und zwar bei allen Patientengruppen.

Es ist festzustellen, dass die Gruppe der älteren NTP in fast allen Organsystemen am häufigsten von Komorbiditäten betroffen war und meist auch mehr schwerere Komorbiditäten hatte, gefolgt von der Gruppe älterer TP. Die jüngeren TP hatten meist die geringste Komorbiditätslast. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Kategorien Blutsystem/Hämatopoese, Hals-/Nasen-/Ohren-/Augen-Erkrankungen, Atmungssystem und oberer Gastrointestinaltrakt.

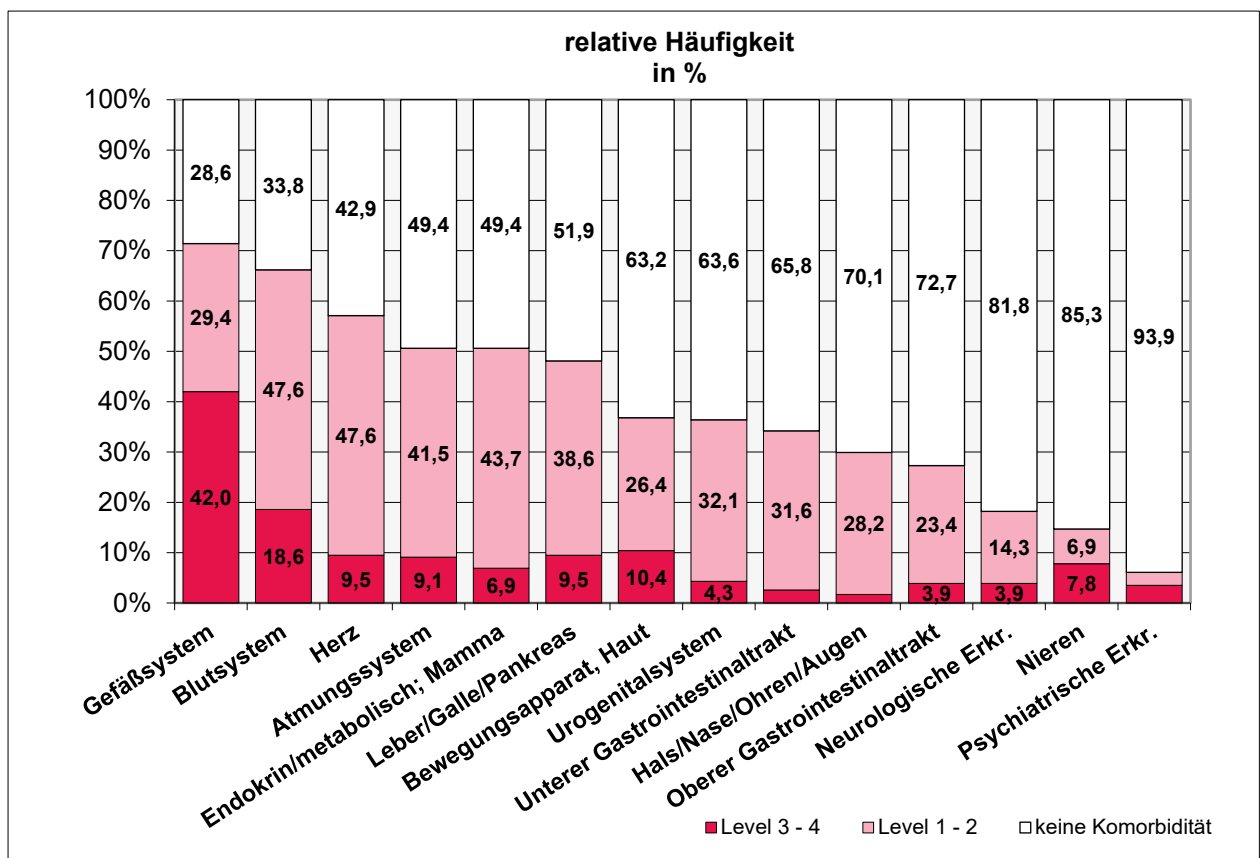


Abb. 5.19: Organsysteme der Gruppe 1 (ältere Tumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4)

Ergebnisse

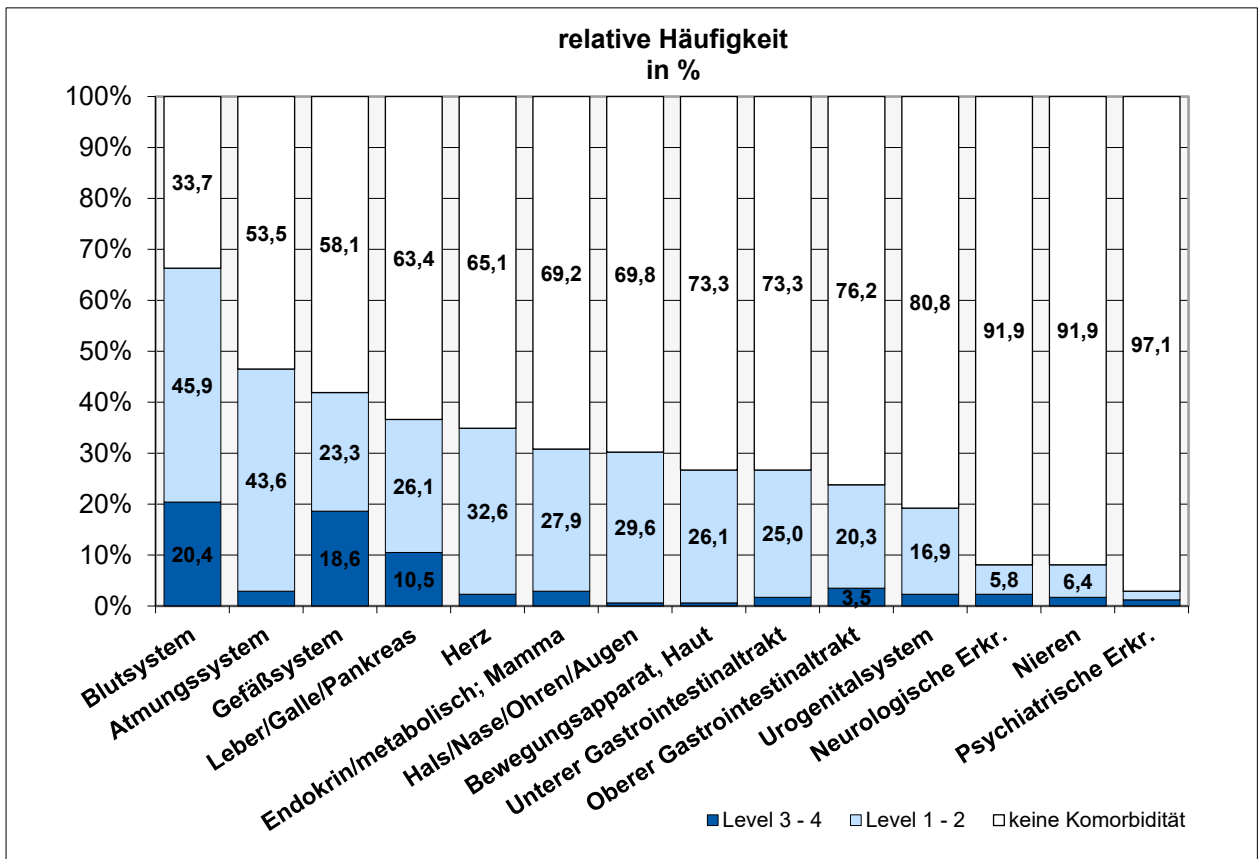


Abb. 5.20: Organsysteme der Gruppe 2 (jüngere Tumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4)

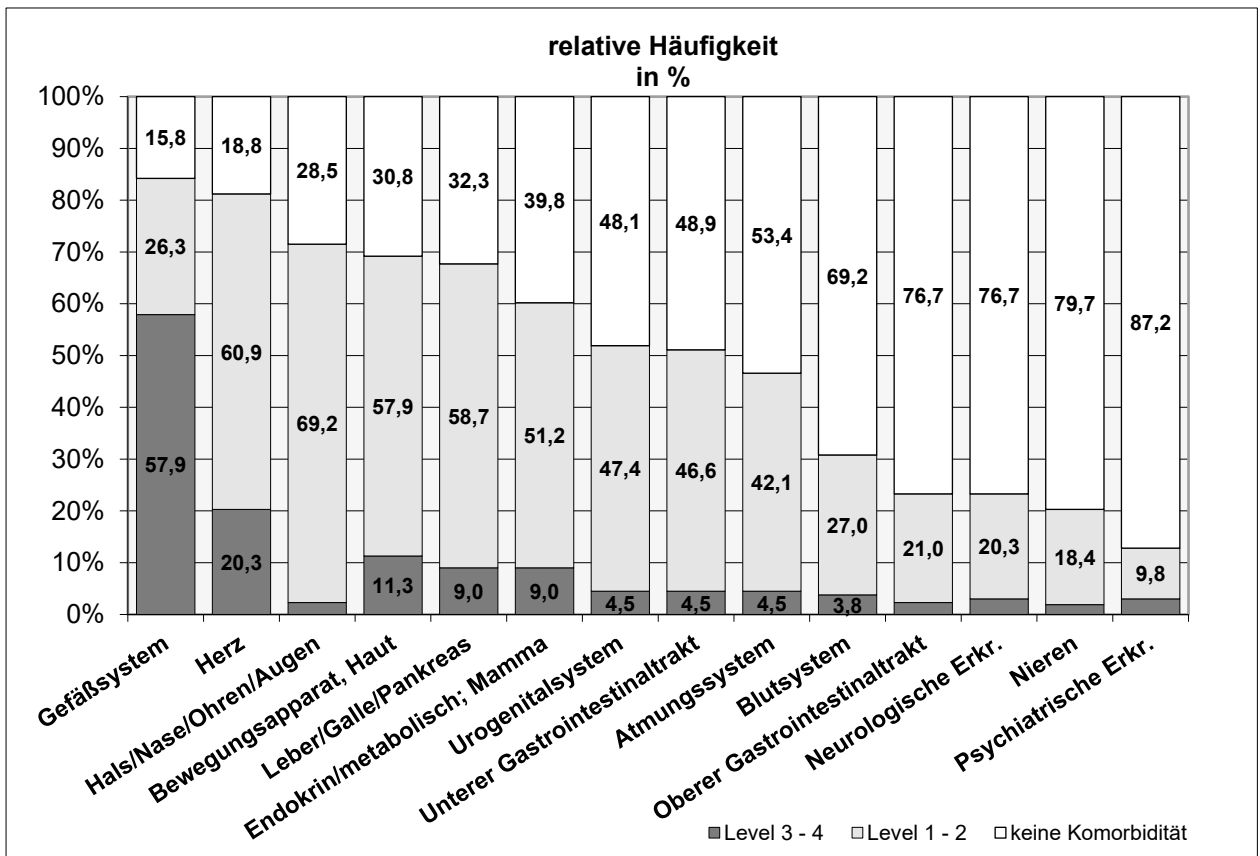


Abb. 5.21: Organsysteme der Gruppe 3 (Nichttumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4)

Ergebnisse

Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen innerhalb der einzelnen Organsysteme waren zu- meist signifikant. Die folgende Übersicht (Tab. 5.36) stellt die Signifikanzwerte (p -Werte) beim statistischen Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit vom Schweregrad dar. Bei Betrachtung aller Komorbiditäten eines Organsystems (Level 1–4) ließen sich vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen zum großen Teil auch als statistisch signifikant sichern. Bei Betrachtung nur der schweren und schwersten Komorbiditäten (Level 3–4) war dies seltener der Fall.

Tab. 5.36: Relative Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer (Level 1–4) bzw. mindestens einer schweren/schwersten Komorbidität (Level 3–4) in verschiedenen Organ- systemen (signifikante Ergebnisse hervorgehoben)

Organsystem	Komorbidität Level 1–4			p -Wert Gr. 1 vs. Gr. 2/ Gr. 1 vs. Gr. 3	Komorbidität Level 3–4			p -Wert Gr. 1 vs. Gr. 2/ Gr. 1 vs. Gr. 3
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3		Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	
Herz	57,1	34,9	81,2	<0,001/<0,001	9,5	2,3	20,3	0,003/0,006
Blutsystem	66,2	66,3	30,8	1,000/ <0,001	18,6	20,4	3,8	0,703/ <0,001
Hals/Nase/Ohren/Augen	29,9	30,2	71,5	1,000/ <0,001	1,7	0,6	2,3	0,399/0,709
Unterer Gastrointestinaltrakt	34,2	26,7	51,1	0,127/ 0,002	2,6	1,7	4,5	0,734/0,367
Niere	14,7	8,1	20,3	0,045/0,190	7,8	1,7	9,0	0,006/0,695
Bewegungsapparat & Haut	36,8	26,7	69,2	0,004/<0,001	10,4	0,6	11,3	<0,001/0,861
Endokrine und metaboli- sche Erkrankungen; Mamma	50,6	30,8	60,2	<0,001/0,082	6,9	2,9	9,0	0,111/0,541
Gefäßsystem	71,4	41,9	84,2	<0,001/0,007	42,0	18,6	57,9	<0,001/0,004
Atmung	50,6	46,5	46,6	0,422/0,514	9,1	2,9	4,5	0,013/0,145
Oberer Gastrointestinaltrakt	27,3	23,8	23,3	0,490/0,456	3,9	3,5	2,3	1,000/0,547
Leber/Galle/Pankreas	48,1	36,6	67,7	0,025/<0,001	9,5	10,4	9,0	0,866/1,000
Urogenitalsystem	36,4	19,2	51,9	<0,001/0,004	4,3	2,3	4,5	0,411/1,000
Neurologische Erkrankungen	18,2	8,1	23,3	0,005/0,277	3,9	2,3	3,0	0,570/0,775
Psychiatrische Erkrankungen	6,1	2,9	12,8	0,160/ 0,032	3,4	1,2	3,0	0,200/1,000
Alle Organsysteme	100	97,7	100	0,032/1,000	75,8	51,2	78,9	<0,001/0,520

6 Diskussion

6.1 Hintergrund

Aufgrund der oben dargestellten Eigenschaften stellt die Gruppe der älteren TP eine Patientenpopulation dar, die in der wissenschaftlichen Forschung und in der klinischen Praxis eine besondere Beachtung verdient. Dennoch ist diese Patientengruppe in Studien häufig nur unzureichend untersucht bzw. unterrepräsentiert. Vorhandene Kenntnisse über die verschiedenen Aspekte des Tumor-managements basieren überwiegend auf klinischen Studien mit jüngeren TP, so dass sich häufig auch Tumorthérapien aus diesen Daten ableiten. Dies stellt eine Selektion dar, welche den heutigen und künftigen Anforderungen und den Eigenschaften älterer TP nicht ausreichend gerecht wird. Die Berücksichtigung älterer TP in klinischen Studien ist notwendig, um eine Basis für die adäquate Therapie dieser Patientengruppe zu schaffen, welche all ihre therapeutischen Möglichkeiten und individuellen Eigenschaften berücksichtigt. Die Studie „Der alte Tumorpatient – Entwicklung von Behandlungsentscheidungen“ trug hierzu bei.

Die vorliegende Arbeit widmete sich dabei der Prävalenz von Komorbiditäten bei älteren im Vergleich zu jüngeren TP bzw. zu älteren Patienten ohne maligne Erkrankung. Derzeit existieren nur wenige Arbeiten, welche einen solchen Vergleich untersuchten. Es existiert lediglich eine gleichartig strukturierte Untersuchung, in welcher keine validierte Komorbiditätsskala zur Anwendung kam, sondern eine eigenständige Liste aus den vorhandenen Komorbiditätsdiagnosen erstellt wurde (Repetto *et al.* 1998). Ferner untersuchte eine niederländische Studie Komorbiditätsdaten von etwa 34.000 jüngeren und älteren Patienten mit verschiedenen malignen Tumoren anhand des Charlson-Index (Coebergh *et al.* 1999). Eine dänische Studie untersuchte ältere TP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Jørgensen *et al.* 2012). Einzelne weitere Studien beschränkten sich auf Populationen älterer Patienten mit nur einer Tumorentität.

Die vorliegende Arbeit erfasste Komorbiditätsdaten anhand der Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Dabei wurden spezifische Komorbiditätsparameter berechnet und innerhalb der einzelnen Patientengruppen verglichen. Es erfolgten Vergleiche nach Tumorart (hämatologische/solide) und nach Behandlungsziel (kurativ/nicht-kurativ) sowie ein Gruppenvergleich innerhalb einzelner Organsysteme. Zudem wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Alter der Patienten und den Komorbiditätsparametern durchgeführt.

6.2 Vergleichbarkeit verschiedener Komorbiditätsskalen

Möchte man einen Patienten hinsichtlich seines Gesundheitszustandes umfassend einschätzen, besteht die Herausforderung, sämtliche gesundheitlichen Einschränkungen komplett zu erfassen und entsprechend ihrer Relevanz angemessen zu bewerten. Die in der wissenschaftlichen Literatur verwendeten Methoden hierfür bestehen entweder aus einfachen Diagnoselisten oder definierten Komorbiditätsskalen. Umfang und Struktur der verschiedenen Skalen unterscheiden sich mitunter deutlich voneinander (vgl. auch Abschnitt 2.6).

Die Verschiedenheit der Komorbiditätsskalen erschwert die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen erheblich. Je nachdem, welche Komorbiditätsskala in einer Untersuchung angewendet wurde, können die ermittelten Daten erheblich differieren. Beispielsweise unterschied sich die Prävalenz von Komorbiditäten in derselben Patientenpopulation deutlich in Abhängigkeit davon, ob sie mit dem Charlson-Index oder mittels CIRS-G erhoben wurde (36 % vs. 94 %; Extermann *et al.* 1998). Die derzeit in der wissenschaftlichen Forschung am häufigsten verwendete Skala ist der Charlson-Index. Bisher existiert jedoch keine Skala, welche sich als „Goldstandard“ zur Erfassung von Komorbiditätsdaten etabliert hat, da es keinen Konsens darüber gibt, auf welche Weise Komorbidität gemessen werden sollte (Sarfati 2012).

6.3 Diskussion der Messmethode

CIRS/CIRS-G wird im Allgemeinen als ein sehr sensitives Messinstrument eingeschätzt, zudem zeichnet sich diese Komorbiditätsskala durch eine hohe Reliabilität aus (Extermann 2000). Ein wesentlicher Vorteil ist die Möglichkeit, sämtliche Erkrankungen eines Patienten registrieren zu können, ohne an eine Positivliste bestimmter Diagnosen gebunden zu sein, wie es bei anderen Komorbiditätsskalen zumeist der Fall ist. Anhand der allgemeinen Vorgaben lässt sich zudem jede Erkrankung mit einem Schweregrad bewerten. Zugleich existiert bei CIRS-G eine Art Leitfaden zum Umgang mit bei geriatrischen Patienten häufig vorkommenden Erkrankungen. Für einen Patienten kann somit ein vollständiges und individuelles Komorbiditätsmuster erstellt werden, das sowohl die Gesamtbelastung als auch die organsystemspezifische Belastung durch Komorbiditäten wiedergibt. Die Erstellung beispielsweise eines Charlson-Index aus CIRS-Daten ist möglich, vorausgesetzt, es wurden die Diagnosen notiert.

Ein Nachteil der Messmethode ist, dass sie eine intensivere Einarbeitung in die Instruktionen der Skala erfordert (Extermann 2000). Zudem liegt der zeitliche Aufwand zur Erfassung von Komorbiditäten mittels CIRS(-G) mitunter höher als bei anderen Skalen. Ferner ist anzunehmen, dass auch mutmaßlich unbedeutende Komorbiditäten, besonders wenn sie leichtgradig sind, in die Erfassung und damit in die Komorbiditätsparameter eingehen.

6.4 Gemeinsame Untersuchung verschiedener Tumorentitäten

In der vorliegenden Untersuchung wurden verschiedene Tumorentitäten gemeinsam untersucht; es wurde lediglich eine grobe Unterscheidung zwischen hämatologischen und soliden Malignomen unternommen. Ein solches unselektiertes Patientenkollektiv hat den Vorteil einer guten statistischen Aussagekraft aufgrund ausreichend hoher Fallzahlen. Die Untersuchung einzelner Tumorentitäten hinsichtlich ihrer Komorbiditäten würde deutlich höhere Patientenzahlen benötigen, um auf der Basis einer statistischen Analyse sinnvolle Aussagen treffen zu können, wie es beispielsweise in groß angelegten multizentrischen Studien oder Daten aus nationalen Krebsregistern möglich wäre. Zudem entspricht ein solches Vorgehen eher der klinischen Praxis, wo Komorbiditäten bei verschiedenen Tumoren möglichst routinemäßig auf dieselbe Art und Weise erfasst werden sollten, statt nur in bestimmten Fällen oder abhängig von der Tumorentität.

Trotz unterschiedlicher Prävalenzen bestimmter Komorbiditäten bei bestimmten Tumorerkrankungen (siehe oben), ist ein weiterer Aspekt, dass Komorbiditäten unabhängig von der zugrundeliegenden Tumorart Bedeutung für geriatrisch-onkologische Endpunkte haben können, wie dies beispielsweise für den Einfluss des funktionellen Status auf die Lebensqualität der Fall ist (Wedding *et al.* 2007). Bezüglich des Überlebens hängt der Einfluss von Komorbiditäten vor allem von der jeweiligen Prognose des Tumors (und damit von der Entität) und dem Tumorstadium ab, teilweise auch vom Patientenalter. Bezüglich anderer Endpunkte wie Therapieverträglichkeit, -abbruch oder funktionellem Status zeichnet sich eher ein unabhängiger Einfluss ab (siehe oben). Eine gemeinsame Untersuchung unselektierter älterer TP hinsichtlich der Komorbiditäten kann also je nach Fragestellung die Analyse innerhalb wissenschaftlicher Untersuchungen erleichtern.

6.5 Prävalenz von „Komorbidität“ bei älteren Tumorpatienten

In der vorliegenden Untersuchung lag die Prävalenz von „Komorbidität“ (mindestens eine Komorbidität vorhanden) bei älteren TP (N=231) bei 100 %. Vergleichbar hohe Zahlen fanden sich auch in anderen Untersuchungen, wenn die Komorbiditätsdaten mittels CIRS-G erhoben wurden (s. Tab. 6.1). In der Untersuchung von Extermann *et al.* an älteren TP lag die Prävalenz von Komorbidität bei 94 % mit CIRS-G (36 % mit dem Charlson-Score; Extermann *et al.* 1998). Bei älteren Mammakarzinompatientinnen (über 70 Jahre) fanden sich ebenfalls bei 100 % der Patienten Komorbiditäten mittels CIRS-G (Extermann *et al.* 2004). Auch hier lag der Charlson-Index im selben Patientenkollektiv mit 64 % sehr viel niedriger. In einer Studie an über 70-jährigen Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom hatten 94,1 % mindestens eine Komorbidität, gemessen mit CIRS-G (Pasetto *et al.* 2007). In einer französischen Studie an unselektierten älteren TP hatten

97,5 % der Patienten mindestens eine Komorbidität (Chaïbi *et al.* 2011). Bei älteren Patienten mit Kopf- und Halstumoren hatten 69,4 % mindestens eine Komorbidität (Pottel *et al.* 2014).

Tab. 6.1: Prävalenz von „Komorbidität“ (mindestens eine Komorbidität vorhanden) bei älteren Tumorpatienten (mittels CIRS-G) in der Literatur

Name und Jahr	Tumorentität	Komorbiditäts-skala	Anzahl der untersuchten Patienten (N)	Alter der Patienten (Jahre)	Komorbiditäts-prävalenz
Extermann <i>et al.</i> 1998	verschiedene	CIRS-G Charlson	203	63–91	94 % 36 %
Extermann <i>et al.</i> 2004	Mammakarzinom	CIRS-G Charlson	15	72–87	100 % 64 %
Pasetto <i>et al.</i> 2007	tiefsitzendes Rektum-Ca.	CIRS-G Charlson	51	70–94	94,1 % (davon 21,6 % mind. ein Level 3) 64,7 %
Chaïbi <i>et al.</i> 2011	verschiedene	CIRS-G	161	73–97	97,5 % (davon 46,5 % mind. ein Level 3 od. 4)
Pottel <i>et al.</i> 2014	Kopf- und Halstumoren	CIRS-G	100	65–86	69,4 %

Weitere Untersuchungen verwendeten andere Komorbiditätsskalen, zumeist den Charlson-Score. Auf bedeutende Untersuchungen der letzten Jahre wird nachfolgend eingegangen:

Søgaard *et al.* berichten in ihrer Übersichtsarbeit über Prävalenzen von 14,1–68 % bei Kolonkarzinom, 2,7–35 % bei Mammakarzinom und 26,4–81,2 % bei Bronchialkarzinom in der Literatur, abhängig von der untersuchten Population (überwiegend Charlson-Index; Søgaard *et al.* 2013). In einer dänischen Studie wurden 6325 über 70-jährige Patienten mit Mamma-, Bronchial-, Kolon-, Prostata- und Ovarialkarzinom untersucht; hierbei hatten 17,9 % mindestens eine Komorbidität (Charlson-Index; Jørgensen *et al.* 2012). Eine neuseeländische Studie fand bei 24,3 % der Patienten mit verschiedenen Tumoren mindestens eine Komorbidität (Charlson-Index), wobei hier nicht zwischen älteren und jüngeren Patienten unterschieden wurde (Sarfaty *et al.* 2013). Der „Annual Report to the Nation on the Status of Cancer“ der American Cancer Society (ACS), des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) berichtet über eine große Kohorte von älteren Patienten mit Mamma-, Kolorektalem, Bronchial- und Prostatakarzinom (N=1 056 534). Hier fand sich bei 40,2 % der Patienten mindestens eine Komorbidität (Edwards *et al.* 2014).

Neben der relativen Häufigkeit von Komorbidität wurden in der vorliegenden Arbeit und teilweise in der Literatur die von CIRS-G vorgegebenen Komorbiditätsparameter errechnet:

Die Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme, welche in der Literatur oftmals mit der Komorbiditätenanzahl gleichgesetzt wird, lag in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich bei 5,5 (SD 2,1; vgl. Tab. 5.2). In einer Studie an über 70-jährigen Krebspatienten fand man im Mittel drei verschiedene Komorbiditäten (Extermann *et al.* 1998). Eine weitere Untersuchung an

Patienten mit verschiedenen Tumoren (≥ 70 Jahre) fand eine mediane Anzahl von 2 (0–9) Komorbiditäten (Luciani *et al.* 2010). Bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom lag die mediane Komorbiditätenzahl ebenfalls bei 5 (3–9; Extermann *et al.* 2004). Bei Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom lag die mediane Komorbiditätenzahl bei 4 (1–9), allerdings erfolgte in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen jüngeren und älteren Patienten (Firat *et al.* 2002). Eine Untersuchung mit verschiedenen Tumorentitäten (≥ 70 Jahre) fand durchschnittlich 4,2 (SD 2,7) Komorbiditäten mittels CIRS-G (Caillet *et al.* 2011). Eine weitere Studie an über 70-jährigen Krebspatienten fand mittels CIRS-G im Durchschnitt 5 von Komorbiditäten betroffene Organsysteme (Denewet *et al.* 2016). In einer jüngeren Metaanalyse über vier prospektive Studien mit verschiedenen Tumorentitäten (≥ 65 Jahre) lag die mittlere Zahl von Komorbiditäten mittels CIRS-G bei 5,4 (SD 2,2; Lee *et al.* 2017) und somit nahezu identisch mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

Die Häufigkeit *schwerer und schwerster Komorbiditäten* wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Auch hier ist ein Vergleich verschiedener Studien schwierig, da schwere Komorbiditäten in den unterschiedlichen Komorbiditätsskalen verschieden oder gar nicht definiert sind. Selbst in Untersuchungen, in denen CIRS-G zur Anwendung kam, sind oftmals nicht alle Parameter der Skala erhoben worden und „schwere/schwerste Komorbidität“ häufig nicht angegeben. Bezüglich dieses Parameters wird oftmals die relative Häufigkeit (im Sinne einer Prävalenz schwerer/schwerster Komorbiditäten) angegeben. In der vorliegenden Arbeit lag dieser Wert unter älteren TP bei 75,8 %. Zum Vergleich finden sich nachfolgend die entsprechenden Daten aus der Literatur (s. Tab. 6.2). Sie liegen sämtlich niedriger.

Tab. 6.2: Prävalenz schwerer/schwerster Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten (mittels CIRS-G) in der Literatur

Name und Jahr	Tumorentität	Komorbiditätsskala	Patientenzahl (N)	Alter der Patienten (Jahre)	Prävalenz schwerer/schwerster Komorbiditäten
Kristjansson <i>et al.</i> 2010	Kolorektales Karzinom	CIRS-G	178	70–94	23,0 %
Chaïbi <i>et al.</i> 2011	verschiedene	CIRS-G	161	73–97	46,5 %
Bellera <i>et al.</i> 2012	verschiedene	CIRS-G	364	70–99	27,0 %
Soubeyran <i>et al.</i> 2012	verschiedene	CIRS-G	348	70–99	38,2 %
Hoppe <i>et al.</i> 2013	verschiedene	CIRS-G	299	70–93	39,1 %
Baitar <i>et al.</i> 2013	verschiedene	CIRS-G	170	66–97	35,0 %

In einer Untersuchung an über 70-jährigen Patienten mit Rektumkarzinom hatten 21,6 % der Patienten mindestens eine Komorbidität, die mit Level 3 bewertet wurde (Pasetto *et al.* 2007). In der vorliegenden Arbeit lag dieser Wert mit 74,5 % ebenfalls deutlich höher.

Die im Vergleich zur Literatur höhere Prävalenz lässt sich am wahrscheinlichsten dadurch erklären, dass in den meisten anderen Untersuchungen ausschließlich oder zumindest teilweise ambulant behandelte Patienten eingeschlossen wurden und stationär behandelte Patienten insgesamt „kränker“ sind als ambulant behandelbare.

Der *Summenscore* wird in der Literatur noch seltener angegeben. Er lag in der vorliegenden Arbeit bei älteren TP durchschnittlich bei 10,3 (SD 4,2; vgl. Tab. 5.9) und unterschied sich somit kaum von vorhandenen Untersuchungen. Bei Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom lag der mediane Summenscore von CIRS-G bei 9 (2–21; Firat *et al.* 2002). Bei über 70-jährigen Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten lag er durchschnittlich bei 11,8 (SD 5,3; Caillet *et al.* 2011), bei über 65-Jährigen mit verschiedenen Entitäten bei 9,0 (SD 4,2; Lee *et al.* 2017).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Angaben zur Prävalenz von Komorbidität bei älteren TP in der Literatur stark schwanken (abhängig vom eingesetzten Messinstrument und der Tumorentität). Mittels CIRS-G erhobene Daten zeigen oftmals hohe Prävalenzen. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Zahlen stimmen überwiegend mit denen aus der vorhandenen Literatur überein.

6.6 Ältere vs. jüngere Tumorpatienten, Assoziation mit dem Lebensalter

In der gesamten Studienpopulation hatten lediglich vier Patienten (0,8 %) keinerlei Komorbiditäten. Diese Patienten gehörten sämtlich der Gruppe der jüngeren TP an und entsprechen 2,3 % dieser Gruppe. Alle älteren TP hatten mindestens eine Komorbidität. Wie bereits oben gezeigt, ist Multimorbidität typisch für den älteren Patienten und somit auch für den älteren TP. Ein positiver Zusammenhang zwischen der Prävalenz multipler chronischer Erkrankungen und dem zunehmenden Lebensalter ist anzunehmen und für viele Erkrankungen allgemein bekannt. Dies ist für (ältere) TP daher ebenfalls anzunehmen und fand sich auch in der vorliegenden Arbeit – sowohl beim Vergleich der Komorbiditätsparameter zwischen den Gruppen der jüngeren und älteren TP als auch für zwei von drei Parametern beim Vergleich der Altersgruppen innerhalb der älteren TP (Anzahl betroffener Organsysteme, Summenscore).

Die meisten Untersuchungen in der Literatur zeigen ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen Lebensalter und Komorbiditäten, wie nachfolgend dargestellt:

In einigen Studien wird die *relative Häufigkeit* von Komorbidität in Abhängigkeit vom Patientenalter angegeben. Beispiele hierfür sind in Tab. 6.3 ersichtlich. Ursachen für unterschiedliche Werte sind sehr wahrscheinlich in den verschiedenen verwendeten Komorbiditätsskalen, unterschiedlichen Altersgrenzen und den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten zu suchen. In jüngeren Untersuchungen werden die Komorbiditäten oftmals gar nicht explizit hinsichtlich des Alters aufgeschlüsselt.

In einigen Studien wird die Häufigkeit von Komorbiditäten als *Komorbiditätenanzahl* angegeben. Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit ist insofern gegeben, dass die von CIRS-G vorgegebene Anzahl der betroffenen Organsysteme meistens mit der Zahl der Komorbiditäten gleichgesetzt und als solche in der Literatur verwendet wird. Unter allen TP der vorliegenden Arbeit fand sich eine stetige Zunahme der Komorbiditätenanzahl mit steigendem Lebensalter (vgl. Tab. 5.2). Während 18- bis 59-jährige TP durchschnittlich 4,0 Komorbiditäten aufwiesen, waren es 5,1 bei 60- bis 69-jährigen, 5,9 bei 70-bis 79-jährigen und 6,1 bei der ältesten Gruppe (über 80-jährige). Diese Unterschiede waren sowohl im Vergleich jüngerer und älterer TP als auch innerhalb der Gruppe älterer TP signifikant ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,010$). Eine solche Zunahme der mittleren Komorbiditätenanzahl mit steigendem Lebensalter wurde bereits von Yancik *et al.* gefunden (eigens entworfenes Protokoll als Messinstrument). Die durchschnittliche Komorbiditätenanzahl betrug bei 55- bis 65-Jährigen 2,9, bei 65- bis 74-Jährigen 3,6 und bei 75-Jährigen und Älteren 4,2. Als Ursache für die im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung niedrigeren Werte sind die unterschiedlichen Messmethoden anzunehmen (Yancik *et al.* 1996).

Tab. 6.3: Relative Häufigkeit von Komorbiditäten bei Tumorpatienten in Abhängigkeit vom Alter

Name und Jahr	Tumorentität	Komorbiditätsskala	Anzahl der untersuchten Patienten (N)	Komorbiditätsprävalenz
Repetto et al. 1998	Mamma-, Kolon-, Prostatakarzinom	nicht validierte Komorbiditätenliste	315	<70 Jahre: 85,3 % ≥70 Jahre: 87,7 %
Coebergh et al. 1999	20 häufigste Tumorarten	Charlson-Index	34.294	<45 Jahre: 12 % 45-59 Jahre: 28 % 60-74 Jahre: 53 % ≥75 Jahre: 63 %
van Spronsen et al. 1999	Hodgkin-Lymphom	Charlson-Index	194	<60 Jahre: 13 % ≥60 Jahre: 56 %
	Non-Hodgkin-Lymphom		904	<60 Jahre: 20 % 60-69 Jahre: 43 % ≥70 Jahre: 61 %
Repetto et al. 2002	verschiedene	Satariano-Ragland-Index	363	65-74 Jahre: 39,1 % 75-84 Jahre: 45,8 % ≥85 Jahre: 42,1 %
Blanco et al. 2008	fortgeschrittenes Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	Charlson-Index	294	≤70 Jahre: 50,9 % >70 Jahre: 78,4 %

Die Anzahl *schwerer und schwerster Komorbiditäten* unterschied sich nur geringfügig zwischen den Altersgruppen der TP, jedoch ist auch hier eine tendenzielle Zunahme mit steigendem Lebensalter erkennbar (vgl. Tab. 5.7). Während 18- bis 59-jährige TP durchschnittlich 0,7 schwere/schwerste Komorbiditäten aufwiesen, waren es 1,2 bei 60- bis 69-jährigen, 1,4 bei 70- bis 79-jährigen und 1,5 bei über 80-jährigen. Dieser Unterschied war im Vergleich der jüngeren (Gruppe 2) und älteren TP (Gruppe 1) signifikant ($p < 0,001$), innerhalb der Gruppe der älteren TP

konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,334$). Möglicherweise würden höhere Fallzahlen benötigt, um signifikante Unterschiede nachzuweisen (vgl. Tab. 5.5). In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Angaben zu diesem Parameter in Abhängigkeit vom Alter.

Da im *Summenscore* sowohl die Anzahl an Komorbiditäten als auch die Ausprägung ihres Schweregrades einfließt, ist es nicht verwunderlich, dass unter TP auch dieser Parameter mit steigendem Lebensalter zu nahm (vgl. Tab. 5.10). Während 18- bis 59-jährige TP einen durchschnittlichen Summenscore von 6,8 erreichten, waren es 9,5 bei 60- bis 69-Jährigen, 11,2 bei 70- bis 79-Jährigen und 11,6 bei über 80-Jährigen. Diese Unterschiede waren sowohl im Vergleich jüngerer (Gruppe 2) und älterer TP (Gruppe 1) als auch im Vergleich der Altersgruppen innerhalb der älteren TP signifikant ($p<0,001$ bzw. $p=0,013$). Vergleichbare Angaben in der Literatur finden sich nicht. Ein Vergleich mit Summenwerten anderer Komorbiditätsskalen ist nur eingeschränkt zulässig, da sich diese auf andere Art berechnen.

In der Korrelationsanalyse der vorliegenden Arbeit fand sich ein mittelstarker Zusammenhang für zwei Komorbiditätsparameter (Summenscore: $r=0,479$; Anzahl der betroffenen Organsysteme: $r=0,461$; vgl. Tab. 5.11) mit dem Alter. Für schwere oder schwerste Komorbiditäten fanden sich lediglich schwache Korrelationen. Für den Parameter der schwersten Komorbiditäten (Level 4) kann davon ausgegangen werden, dass keine Korrelation mit dem Lebensalter von TP bestand ($r=0,081$). Dabei muss betrachtet werden, dass insgesamt lediglich 40 Patienten (7,5 %), davon 27 TP (6,7 %) mindestens eine schwerste Komorbidität (Level 4) hatten und dabei maximal zwei schwerste Komorbiditäten bei einem Patienten vorlagen. Die Aussagekraft einer Korrelationsanalyse ist durch diese geringe Fallzahl und die geringe Zahl der Ausprägungen stark eingeschränkt. Die schwachen bis allenfalls mittelstarken Korrelationen lassen die Schlussfolgerung zu, dass das chronologische Alter eines TP ein weniger geeigneter Parameter ist, um auf die Ausprägung der individuellen Komorbiditätslast zu schließen. Vergleichbare Korrelationsanalysen sind nach Wissen des Autors in der Literatur nicht zu finden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Arbeit unter TP alle Komorbiditätsparameter mit steigendem Lebensalter zunahm, in den meisten Fällen war der Unterschied auch als signifikant nachweisbar. Daten aus weiteren Untersuchungen zu Komorbiditäten bei (älteren) TP fanden gleichartige Ergebnisse. Eine Assoziation zwischen der Prävalenz von Komorbiditäten und dem Lebensalter besteht somit durchaus. Die Korrelationsanalysen konnten jedoch einen maximal mäßiggradigen Zusammenhang von Alter und Komorbiditätsparametern nachweisen. Als ursächlich hierfür können individuelle Unterschiede in den Komorbiditätsmustern einzelner Patienten angenommen werden.

6.7 Geschlechtervergleich

In keiner der untersuchten Patientengruppe wurden wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen für die jeweiligen Komorbiditätsparameter gefunden, signifikante Unterschiede wurden nicht nachgewiesen. Lediglich bei älteren NTP (Gruppe 3) lässt sich eine Tendenz zu höheren Werten für Frauen bei „Summenscore“ und „Anzahl der betroffenen Organsysteme“ vermuten, die wahrscheinlich vorwiegend durch den größeren Frauenanteil in den höheren Altersgruppen und dem dadurch höheren Durchschnittsalter der untersuchten Frauen zustande kommt.

In der Literatur werden Komorbiditäten häufig nicht nach Geschlecht aufgeschlüsselt. Bei älteren TP scheinen generell kaum geschlechtsbedingte Unterschiede hinsichtlich der Komorbiditätsbelastung vorzuliegen. In den wenigen Untersuchungen, aus denen sich Angaben hierzu entnehmen lassen, scheint sich eine geringfügig stärkere Komorbiditätsbelastung unter Männern abzuzeichnen: In der Untersuchung des Eindhovener Krebsregisters lag die Prävalenz der Komorbiditäten von unter 70-jährigen Männern um 5 % und die der 70-jährigen und älteren Männer um 10 % höher als die der Frauen (Coebergh *et al.* 1999). Die Prävalenzen von über 60-jährigen Männern mit M. Hodgkin und mit Non-Hodgkin-Lymphom lagen 16 % bzw. 3 % höher als die der Frauen (van Spronsen *et al.* 1999). Unterschiede in weiteren Untersuchungen sind zumeist durch Altersunterschiede der Geschlechtergruppen zu erklären. Prinzipiell sind aber auch Unterschiede durch ein ungleiches Vorsorge- und Risikoverhalten sowie durch unterschiedliche Prävalenzen einzelner spezifischer Erkrankungen denkbar.

6.8 Tumorpatienten vs. Nichttumorpatienten

Ältere NTP waren insgesamt stärker von Komorbiditäten betroffen als ältere TP. Dies zeigt sich in der Zahl der betroffenen Organsysteme (6,9 vs. 5,5; vgl. Tab. 5.2) und im Summenscore (12,1 vs. 10,3; vgl. Tab. 5.10) und ließ sich jeweils auf dem Signifikanzniveau sichern. Der Parameter „Anzahl schwerer oder schwerster Komorbiditäten“ schien von dieser Tendenz abzuweichen. Nachdem jedoch die Komorbidität „Blutsystem/Hämatopoese“ von der Berechnung ausgeschlossen wurde, unterschieden sich die Werte auch hier stärker und statistisch signifikant (ältere TP: 1,1; ältere NTP: 1,4; $p=0,027$; s. Tab. 5.8).

Eine ausführliche Diskussion dieses Phänomens wird in Abschnitt 6.10 behandelt. Ähnlich wie bei den älteren TP fand sich auch bei NTP eine signifikante Zunahme von Komorbiditätsparametern mit steigendem Lebensalter (vgl. Tab. 5.2, Tab. 5.7), nicht jedoch für die Zahl schwerer und schwerster Komorbiditäten.

Die Ursache für die höhere Komorbiditätslast bei älteren NTP kann zum Teil darin liegen, dass diese Gruppe ein höheres Durchschnittsalter hatte als die älteren TP: 15 % der NTP (Gruppe 3)

hatten ein Alter von 80 Jahren und älter im Vergleich zu 9 % bei älteren TP (Gruppe 1). Zudem war die Grundkrankheit in Gruppe 3 zum größten Teil Diabetes mellitus, eine Erkrankung, die bekanntlich das Risiko für weitere, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich erhöht. Eine vergleichsweise höhere Komorbiditätenprävalenz in einer Kontrollgruppe älterer NTP gegenüber der etwa gleich alten Gruppe von TP wurde auch in einer weiteren Studie beobachtet (Repetto *et al.* 1998). Hier hatten 57,6 % der Patienten ohne Malignom mindestens fünf Komorbiditäten (eigene Komorbiditätsskala). Bei den TP waren es 18,1 %, die Mehrzahl war sogar nur von zwei oder weniger Komorbiditäten betroffen. Die Autoren vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung eines Malignoms bei solchen älteren Patienten höher ist, die einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand aufweisen, wie auch von Stanta *et al.* angenommen (Stanta *et al.* 1997). Als weitere Erklärung wird angenommen, dass ältere TP, welche einen schlechteren Allgemeinzustand aufweisen, seltener an Spezialzentren überwiesen werden, wie es auch andere Untersuchungen nahelegen (Luo *et al.* 2006, Winget *et al.* 2010). Eine andere Arbeitsgruppe zeigte, dass jüngere Patienten unabhängig von ihren Komorbiditäten an Tumorzentren überwiesen werden, während dies bei älteren Patienten vorwiegend der Fall ist, wenn sie sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Townsend *et al.* 2003). Ein solcher „Überweisungsfehler“ (referral bias) könnte auch in der vorliegenden Untersuchung eine Rolle spielen.

Eine weitere Erklärung wäre, dass der Zustand von älteren TP mit einer sehr hohen Komorbiditätslast eine Situation darstellt, in der der Patient mit höherer Wahrscheinlichkeit verstirbt, bevor es zu einer Überweisung an ein onkologisches Zentrum kommt. Auch denkbar ist, dass sich ein multimorbider Patient nach Diagnose eines Krebsleidens seltener zu einer Tumorthherapie entschließt oder ihm seitens der behandelnden Ärzte seltener zu einer Tumorthherapie geraten wird.

Im Vergleich zur gleichaltrigen *Allgemeinbevölkerung* sind ältere TP (abgesehen vom Tumor selbst) entweder gleich stark oder stärker mit gleichzeitig bestehenden Erkrankungen belastet, vor allem bei Kolon- und Bronchialkarzinompatienten (Jørgensen *et al.* 2012, Edwards *et al.* 2014). Die jeweiligen Autoren erklären dies zum Teil mit gleichen Risikofaktoren für das Malignom und weitere Erkrankungen. Hierbei scheinen Diabetes mellitus und chronischer Nikotinabusus eine bedeutende Rolle zu spielen.

6.9 Tumorart: hämatologisch vs. solide

In der Studienpopulation wurde für keinen der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hämatologischen Neoplasien und solchen mit soliden malignen Tumoren nachgewiesen. Die Parameter beider Gruppen lagen dicht beieinander (vgl. die Tab. 5.2, Tab. 5.7 und Tab. 5.10). Es fand lediglich eine Tendenz zu etwas höheren Werten bei hämatologischen Neoplasien. Nach Ausschluss der Komorbidität „Blutsystem/Hämatopoese“ fand sich bei jüngeren TP ein

signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorart für den Parameter „Anzahl schwerer/schwerster Komorbiditäten“ (0,4 vs. 0,7; $p=0,009$; vgl. Tab. 5.8), wobei die klinische Relevanz dieser geringen Differenz unklar ist.

Ältere TP mit soliden Tumoren scheinen sich jedoch in ihrer Komorbiditätslast nicht wesentlich von jenen mit hämatologischen Neoplasien zu unterscheiden. Für Komorbiditätsstudien an einer unselektierten Population älterer Malignompatienten ist daher die Unterscheidung hinsichtlich hämatologischer und solider Neoplasien – gerade im Hinblick auf oftmals aus statistischen Gründen benötigte höhere Fallzahlen – offenbar nicht zwingend erforderlich (vorbehaltlich des jeweiligen Studiendesigns und der untersuchten Endpunkte). Es sei auch angemerkt, dass sich die Komorbiditätslast bei einzelnen Tumorentitäten durchaus unterscheiden kann, wie es für bestimmte solide Tumoren bereits nachgewiesen wurde (s. oben).

Weitere Untersuchungen mit gleicher Fragestellung (hämatologisch vs. solide) existieren derzeit nicht in der Literatur. Zur Besonderheit der Beurteilung hämatologischer Komorbiditäten wird nachfolgend eingegangen.

6.10 Beurteilung der Hämatopoese bei Tumorpatienten

Wie aus Tab. 5.14 und Abb. 5.6 ersichtlich, waren (jüngere und ältere) TP stärker von hämatologischen Komorbiditäten belastet als NTP. Ältere TP hatten im Organsystem „Blutsystem/Hämatopoese“ zu 66,2 % eine Komorbidität, zu 18,6 % waren dies schwere/schwerste Komorbiditäten. Damit lag diese Kategorie nach Erkrankungen des Gefäßsystems an zweiter Stelle (vgl. Abb. 5.19) in dieser Gruppe.

Anämien bei Krebspatienten – sowohl bei soliden Malignomen als auch bei hämatologischen Neoplasien – können unterschiedliche Ursachen haben:

1. Direkte Beteiligung des Knochenmarks, wie es typisch für Leukämien ist und häufig im fortgeschrittenen Stadium maligner Lymphome auftritt.
2. „Anämie bei chronischer Erkrankung“ (anaemia of chronic disease, ACD), welche nicht durch direkte Beteiligung des Knochenmarks verursacht wird, sondern durch Zytokinkaskaden (Weiss und Goodnough 2005).
3. Nebenwirkungen der Behandlung wie etwa Knochenmarkstoxizität, verursacht durch Chemo- oder Strahlentherapie oder durch okkulte gastrointestinale Blutungen (bspw. infolge des Gebrauchs nichtsteroidaler Antirheumatika).
4. Nicht durch krebsbedingte Ursachen ausgelöste Anämien. In diesen Fällen sollte die Anämie als „echte Komorbidität“ eingeordnet werden.

In den ersten beiden Situationen steht die Anämie in Beziehung zur Grunderkrankung und ist somit nicht als Komorbidität zu werten. In Situation 3 ist sie der Toxizität und nicht der Komorbidität

zuzurechnen. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Datenerhebung jedoch *vor* Therapiebeginn, so dass diese Situation nicht als Ursache in Betracht kommt. Oftmals ist es jedoch trotz sorgfältiger Datenerfassung nicht möglich, im Einzelfall korrekt zu entscheiden, ob eine Anämie krebsbedingt ist oder nicht. Häufig wurde der Ursache, vor allem für milde Anämien, nicht auf den Grund gegangen, da die Patienten aus anderen Gründen in die Klinik eingewiesen wurden (Sicherung einer malignen Diagnose, Staging, Einleitung einer tumorspezifischen Therapie) oder die Anämie während des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes nicht im Vordergrund stand. Eine genauere Analyse der Daten zeigt, dass ältere Tumorpatienten mit soliden Tumoren zu 56,2 % (N=59) von einer Komorbidität in diesem Organsystem betroffen waren, die mit hämatologischer Neoplasie zu 74,6 % (N=94). Eine Komorbidität in diesem Organsystem trat also häufiger bei hämatologischer Grunderkrankung auf. Möglicherweise wurden die Komorbiditäten hier nicht korrekt erfasst, weil Anämien und Leukopenien eventuell als Komorbiditäten gezählt wurden, obwohl man sie bei hämatologischer Grunderkrankung nicht hätte werten dürfen.

Nach Ausschluss des hämatopoetischen Systems zur Berechnung der Anzahl schwerer und schwerster Komorbiditäten (s. Tab. 5.8) wirkten sich die Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten jedoch nicht besonders stark aus. Künftige Untersuchungen werden sich dieser Problematik widmen und die Frage beantworten müssen, ob eine eindeutige Diagnose einer Knochenmarksbeteiligung und eine klare Abgrenzung zur echten hämatologischen Komorbidität möglich und notwendig sind.

6.11 Behandlungsziel: kurativ vs. nicht-kurativ

Nach Einschluss der TP in die Studie wurde aufgrund einer Experteneinschätzung in Abhängigkeit von Tumorart, Stadium der Tumorerkrankung und Begleiterkrankungen festgelegt, ob ein kurativer oder nicht-kurativer Therapieansatz zu verfolgen ist. Anschließend wurde eine entsprechende Chemotherapie festgelegt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen kurativem und nicht-kurativem Behandlungsansatz fand sich nur bei jüngeren TP, und zwar für alle Parameter. Unter diesen Patienten waren solche mit kurativem Behandlungsansatz geringer von Komorbiditäten betroffen als jene mit nicht-kurativem (vgl. die Tab. 5.2, Tab. 5.7 und Tab. 5.10). Dies ist möglicherweise durch einen Alterseffekt verursacht: Jüngere TP mit kurativem Therapieansatz hatten ein medianes Alter von 41,5 Jahren, jene mit nicht-kurativem Ansatz lagen bei 52,5 Jahren und hatten damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Komorbiditäten. Zudem haben jüngere Patienten häufig andere Krebserkrankungen (wie M. Hodgkin oder Keimzelltumoren), welche sich häufiger kurativ therapieren lassen. Bei älteren TP ließ sich ein solcher Unterschied statistisch nicht sichern. Vergleichbare Analysen vor Beginn einer Tumortherapie existieren nicht in der Literatur.

6.12 Einzelne Organsysteme und Komorbiditätsdiagnosen

Wie bereits erwähnt, waren ältere NTP insgesamt stärker von Komorbiditäten betroffen als ältere TP und diese wiederum stärker als jüngere TP. Innerhalb der meisten Organsysteme findet sich die gleiche Reihenfolge wie im globalen Vergleich der Untersuchungsgruppen. In vielen Fällen wurden signifikante Unterschiede nachgewiesen (vgl. Tab. 5.36).

Ausnahmen von der genannten Verteilung bildeten die Organsysteme „Blutsystem/Hämatopoese“, „Hals/Nase/Ohren/Augen“, „Atmungssystem“ und „oberer Gastrointestinaltrakt“:

Zur der Bewertung *hämatologischer Komorbiditäten* wurde bereits in Abschnitt 6.10 eingegangen. Die Komorbiditäten im Organsystem *HNO-Erkrankungen und Augen* waren wesentlich geprägt durch die Komorbidität Visusminderung, was bereits beim Tragen einer Sehhilfe zutrifft. Diese wird nach dem Manual mit Level 1 oder 2 bewertet. Diesbezüglich bestanden nur geringe Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten, was die vom allgemeinen Trend abweichende Häufigkeitsverteilung zum großen Teil erklärt. Dennoch waren ältere NTP hier stärker von Komorbiditäten betroffen, insbesondere von leichtgradigen (Level 1).

Beim Betrachten des „*Atmungssystems*“ fällt auf, dass hier in allen drei Gruppen etwa gleich viele Patienten eine Komorbidität aufwiesen (vgl. Tab. 5.26 und Abb. 5.13). Der Großteil der TP war zum Zeitpunkt der Datenerhebung entweder ein ehemaliger oder aktiver Raucher oder wies eine COPD als Komorbidität auf, eine häufige Folge des chronischen Nikotinabusus (vgl. Tab. 5.27). Ein wesentlicher Grund für den relativ hohen Anteil von Patienten mit chronischem Nikotinabusus in der Anamnese unter den TP ist sicherlich die Tatsache, dass chronischer Nikotinabusus einen Risikofaktor für viele Malignome, nicht nur für das Bronchialkarzinom, darstellt. Unter den älteren NTP waren weniger Raucher, dafür waren andere Erkrankungen des Atmungssystems in dieser Gruppe wie akute Pneumonien oder deren Residualzustände, Pleuraergüsse oder Lungenemphysem, häufiger. Die Rekrutierung der NTP fand auf einer internistischen Station mit Schwerpunkt Diabetologie statt, wo sich seltener Patienten mit Folgeerkrankungen des Rauchens finden, als auf anderen internistischen Stationen, wie bspw. in einer kardiologischen, angiologischen oder pulmonologischen Abteilung.

Bei genauerer Betrachtung des Organsystems „*oberer Gastrointestinaltrakt*“ (vgl. Tab. 5.29) fällt auf, dass in jeder Untersuchungsgruppe der größte Teil der „Komorbiditäten“ die Einnahme von Medikamenten zur Hemmung der Magensäureproduktion darstellt (Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorantagonisten). Prozentual ist diese „Komorbidität“ in jeder Gruppe etwa gleich häufig, bei älteren TP lediglich geringfügig häufiger. Die Ursache für die häufige Verordnung dieser Medikamente ist unklar. Die klinische Praxis zeigt jedoch, dass sie häufig auch zur prophylaktischen „Magenprotektion“ verordnet werden. Insofern ist fraglich, ob es sich hierbei immer um echte

Komorbiditäten handelt. Hinzu kommt, dass Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts, welche nach CIRS-G mit Level 3 oder 4 bewertet werden (wie ein aktives oder perforiertes Ulcus, Nachweis von Blut im Stuhl oder Teerstuhl), vor Beginn einer Chemotherapie einer Sanierung oder diagnostischen Abklärung bedürfen und daher im Studienkollektiv praktisch nicht vorhanden waren.

In der vergleichenden Betrachtung *aller Organsysteme* litten die älteren TP am häufigsten an komorbiden Erkrankungen des Gefäßsystems (71,4 %), des Blutsystems (66,2 %), des Herzens (57,1 %), des Atmungssystems (50,6 %), an endokrinologischen Erkrankungen (50,6 %) und Erkrankungen von Leber, Gallensystem und Pankreas (48,1 %), vgl. Abb. 5.19. In diesen Organsystemen waren die häufigsten Diagnosen arterielle Hypertonie (in unterschiedlichen Therapiestufen, s. Tab. 5.25), Anämien, Linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofflimmern (s. Tab. 5.13), chronischer Nikotinabusus (s. Tab. 5.27) und Diabetes mellitus Typ 2 (s. Tab. 5.23). Am seltensten traten psychiatrische Erkrankungen (6,1 %), Nierenerkrankungen (14,7 %) und neurologische Erkrankungen auf (18,2 %). Bei psychiatrischen Erkrankungen kann dies unter anderem dadurch bedingt sein, dass schwere Demenzen von der Untersuchung ausgeschlossen waren.

Ein Vergleich der untersuchten Daten mit der aktuellen Literatur ist schwierig, da einerseits die Vergleichbarkeit mit Studien, welche nicht CIRS-G als Komorbiditätsskala einsetzten, eingeschränkt ist und andererseits die mittels CIRS-G durchgeführten Untersuchungen die Diagnosen innerhalb der Organsysteme zumeist nicht extra aufführen. Andere Komorbiditätsskalen enthalten vordefinierte Listen von Komorbiditäten, so dass möglicherweise nicht alle bei einem Patienten vorhandenen Komorbiditäten erfasst wurden. Die meisten vorhandenen Daten wurden mit dem Charlson-Index erhoben. Eine Übersicht der entsprechenden Literatur im Vergleich zur vorliegenden Arbeit findet sich in Tab. 6.4:

Yancik *et al.* fanden bei über 65-jährigen TP (eigens für die Studie entworfenes Komorbiditäten-Protokoll) am häufigsten die Diagnosen Hypertension (42,9 %), Herzerkrankungen (39,1 %) und Anämie (22,6 %; Yancik *et al.* 1996), genau wie in der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren waren Arthritis (34,9 %) und gastrointestinale Probleme (31,0 %) unter den häufigsten fünf Diagnosen, während Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Gastrointestinaltraktes in der vorliegenden Arbeit einen geringeren Stellenwert im Vergleich zu anderen Organsystemen aufwiesen. Mit 36,8 % Komorbiditäten im Organsystem Bewegungsapparat/Haut liegt der Wert in der vorliegenden Arbeit allerdings ähnlich hoch.

Eine Untersuchung der Komorbiditäten in einem der vorliegenden Arbeit ähnlichen Design (gleiche Patientengruppen, Altersgrenze zwischen älteren und jüngeren Patienten bei 70 Jahren) mittels einer eigenen Komorbiditätenliste (Repetto *et al.* 1998) fand beim Vergleich älterer und jüngerer

TP bei ersteren eine höhere Prävalenz von psychiatrischen Störungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfällen, anderen ZNS-Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates und der Katarakt. Bis auf die Katarakt kann dies auch für die entsprechenden Organsysteme in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (vgl. Tab. 6.4). Während in der Untersuchung von Repetto *et al.* ältere TP häufiger von Erkrankungen des Bewegungsapparates betroffen waren als ältere NTP, fand sich in der vorliegenden Arbeit eine umgekehrte Konstellation.

In einer weiteren Untersuchung von Repetto *et al.* an über 65-jährigen TP (Satiriano-and-Ragland-Index) lagen ebenfalls Hypertonie (28,9 %) und Herzerkrankungen (20,9 %) unter den fünf häufigsten Erkrankungen (Repetto *et al.* 2002). An erster Stelle standen jedoch Erkrankungen des Bewegungsapparates wie Arthritis und Arthrose (30,9 %). Ebenso fanden sich gastrointestinale Störungen („digestive diseases“; 23,1 %) unter den fünf häufigsten Erkrankungen.

Bei der Untersuchung von Caillet *et al.* an über 70-jährigen TP, deren Komorbiditäten mit CIRS-G erhoben wurden, fanden sich am häufigsten Nierenerkrankungen (GFR ≤ 50 ml/min; 62,2 %), Hypertonie (61,9 %), Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit und Arrhythmien gemeinsam: 52,9 %), gefolgt von Diabetes mellitus (23,3 %; Caillet *et al.* 2011).

In einer dänischen Studie an über 70-jährigen Patienten mit Mamma-, Bronchial-, Kolorektalem, Prostata- und Ovariakarzinom (Charlson-Index) waren chronische Lungenerkrankungen (12,3 %) und Diabetes mellitus (8,96 %; inklusive Diabetes mellitus mit Endorganschäden) führend, gefolgt von Herz- und Gefäßerkrankungen (Jørgensen *et al.* 2012). Die Prävalenzen lagen deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit, was zum Teil auf die unterschiedlichen Messmethoden zurückgeführt werden kann.

In einer jüngeren Untersuchung mittels CIRS-G an über 65-jährigen Patienten mit verschiedenen Tumoren waren überwiegend das vaskuläre System, der Bewegungsapparat und das Atmungssystem von Komorbiditäten betroffen (Lee *et al.* 2017).

Eine sehr umfassende Studie untersuchte über 14.000 Patienten des neuseeländischen Krebsregisters (New Zealand Cancer Registry) mittels einer Liste von 50 Komorbiditäten und errechneten hieraus einen Charlson-Index (Sarfati *et al.* 2013). Die Patienten waren mindestens 25 Jahre alt. Bezüglich der Prävalenz von Komorbiditäten wurde nicht zwischen jüngeren und älteren TP unterschieden. Führend waren Hypertonie (8,0–20,9 %), Herzerkrankungen (1,1–13,5 %) und Diabetes mellitus mit (2,3–13,3 %) und ohne Komplikationen (2,9–12,9 %).

Diskussion

Tab. 6.4: häufigste Diagnosen bei älteren Tumorpatienten im Vergleich zu weiteren Untersuchungen an ähnlichen Kohorten (relative Häufigkeit)

Studie	vorliegende Untersuchung (ältere TP; N=231)		Yancik et al. 1996 (N=7631)	Repetto et al. 1998 (N=138)	Repetto et al. 2002 (N=363)	Coebergh et al. 1999		Caillet et al. 2011 (N=375)	Jørgensen et al. 2012 (N=6325)	Edwards et al. 2014 (N=1.056.534)
	N	%	%	%	%	60 – 74 J. (N=14572; %)	≥ 75 J. (N=8157; %)	%	%	%
Komorbiditätsskala	CIRS-G		eigene	eigene	Satariano-Ragland	Charlson (adaptiert)		CIRS-G	Charlson	Charlson (adaptiert)
Hypertonie	146	63,2	42,9	32,6	28,9	16,0	16,0	61,9	n. a.	n. a.
gastrointestinale Erkrankungen	142	61,5	31,0	9,4	23,1	2,4	3,3	-	2,17***	1,8***
Herzerkrankungen	132	57,1	39,1	34,8	20,9	14,0	20,0	52,9	5,16****	13,0****
Nikotinabusus (aktuell oder anamnestisch)	89	38,5	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Bewegungsapparat/ Haut	85	36,8	34,9	40,6*	30,9	n. a.	n. a.	n. a.	0,73*	n. a.
Urogenitaltrakt	84	36,4	18,0	10,9	24,3	0,4	0,5	n. a.	n. a.	n. a.
Gallenblasenerkrankungen	80	34,6	14,9	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Diabetes mellitus (Typ 2 oder n. a.)	55	23,8	12,8	13,0	11,0	8,3	12,0	23,3	8,96	16,0
Augenerkrankungen	41	17,7	19,0	18,2	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hyperthyreose	17	7,4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Z. n. Schlaganfall	13	5,6	n. a.	n. a.	1,9	n. a.	n. a.	2,9	2,72	6,0
Hypothyreose	10	4,3	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
COPD/chronische Lungenerkrankungen	8	3,5	14,5	12,3**	12,4	12,0**	14,0**	5,4	12,3**	15,5

* Arthrose, Arthritis, Knochenerkrankungen; ** Erkrankungen der Atemwege; *** Ulkuskrankheit; **** gemeinsame Komorbidität aller aufgeführten Herzerkrankungen; % relative Häufigkeit, n. a. nicht angegeben

Im „Annual Report to the Nation on the Status of Cancer“ von 2014 wird speziell auf Komorbiditäten bei über 65-jährigen US-amerikanischen Patienten mit Mamma-, Kolorektalem, Bronchial- und Prostatakarzinom eingegangen (Edwards *et al.* 2014, adaptierter Charlson-Index). Führend in der gemeinsamen Analyse aller Entitäten waren Diabetes mellitus (16,0 %), COPD (15,5 %), Herzinsuffizienz (9,7 %) und cerebrale Durchblutungsstörungen (6,0 %). Allerdings waren einzelne Komorbiditäten bei bestimmten Tumoren teilweise häufiger (z. B. COPD bei Bronchialkarzinom: 33,6 %, Diabetes mellitus bei Kolorektalem Karzinom: 17,2 %, Herzinsuffizienz bei Bronchialkarzinom: 12,4 %). Patienten ohne Krebserkrankung lagen zumeist unter diesen Werten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Werte für Prävalenzen in verschiedenen Untersuchungen stark variieren. Dies ist neben den unterschiedlichen Untersuchungspopulationen und der damit verbundenen unterschiedlichen Häufigkeiten einzelner Tumorentitäten vor allem der Auswahl der Messinstrumente geschuldet. Ähnliche Werte finden sich bei Untersuchungen, die ebenfalls CIRS-G verwendeten. Bei den meisten Untersuchungen waren kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigsten Komorbiditäten. Auch Diabetes mellitus war stark vertreten. Beides trifft auch für die vorliegende Untersuchung zu.

6.13 Mögliche Fehlerquellen und Limitationen

Fehlerquellen sind sowohl in der Erhebung der Daten als auch in deren Auswertung denkbar. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung könnten beispielsweise Fehler bei der Dokumentation von Daten aus der Patientenakte und allen zugehörigen Befunden, Diagnoselisten, Blutwertedaten und Medikamentenlisten etc. aufgetreten sein. Dies könnte dazu geführt haben, dass einzelne Informationen übersehen wurden. Um die Wahrscheinlichkeit für diesen Fehler zu minimieren, wurde auf die Korrektheit während der Datenerfassung sehr großer Wert gelegt. Dennoch ist trotz ausführlicher Anamnese und gründlicher Datenerhebung aus medizinischen Dokumenten nicht in allen Fällen zu garantieren, dass wirklich sämtliche Komorbiditäten Eingang in die Datenerhebung finden. Oftmals können Patienten während der Anamnese nur wenige Angaben über vorhandene Diagnosen machen. Auch stellen sich Befunde während der körperlichen Untersuchung nicht immer einheitlich dar. Ebenso ist es möglich, dass in Arztbriefen nicht alle beim Patienten vorhandenen Diagnosen aufgeführt sind. Doch gerade auf chronische Erkrankungen, welche schon seit längerer Zeit bestehen, wird bei CIRS-G Wert gelegt. Auch Befunde einer Organfunktionsuntersuchung können von der Erfahrung des Untersuchers oder von während der Untersuchung herrschenden Besonderheiten abhängig sein, wie beispielsweise von Luftüberlagerungen während einer Abdomen-Sonographie. Um Fehler während der Dateneingabe in die SPSS-Datenbank zu vermeiden, wurde die Datenbank wiederholt einer Plausibilitätsprüfung unterzogen.

Auch ist zu bedenken, dass es sich bei der untersuchten Studienpopulation um Patienten einer Universitätsklinik handelte. Eine mögliche Selektion der Patienten durch das Zuweisungsverhalten aus dem ambulanten Sektor oder anderen Kliniken oder durch besondere Therapieangebote sind nicht völlig auszuschließen (sog. „Überweisungsfehler“ oder „*referral bias*“).

In der vorliegenden Arbeit wurde, wie in den meisten medizinischen Studien, das Signifikanz-Niveau auf 5 % ($p=0,05$) festgelegt. Ein nicht nachgewiesener, aber in der Realität dennoch existierender Unterschied hätte sich also auf dem Fünf-Prozent-Niveau nicht sichern lassen. Dies wäre beispielsweise denkbar beim Vergleich älterer TP und älterer NTP innerhalb der Altersdekaden hinsichtlich des Parameters der Komorbiditäten-Anzahl oder des Summenscores (vgl. Tab. 5.2 und Tab. 5.10). Bei 60- bis 69-Jährigen und bei 70- bis 79-Jährigen wurden jeweils signifikante Unterschiede zwischen TP und NTP nachgewiesen, nicht jedoch unter Hochbetagten (über 80-Jährige). Da sich jedoch insgesamt nur 39 Patienten in dieser Altersgruppe befanden, hätte sich ein Unterschied möglicherweise unter Verwendung höherer Fallzahlen sichern lassen.

CIRS-G gibt keine genaueren Hinweise, wie mit Systemerkrankungen, also Krankheiten, die mehrere Organsysteme befallen (z. B. aus dem rheumatologischen Formkreis), umgegangen werden soll. In solchen Fällen erscheint es sinnvoll, die von der Erkrankung betroffenen Organsysteme je nach Beeinträchtigung einzeln zu erfassen. Dies geschah in den seltenen Fällen, in denen eine solche Erkrankung auftrat.

6.14 Verbesserungsvorschläge

Einige methodische Fehler lassen sich nicht vollständig verhindern, andere können durch ein standardisiertes Vorgehen bei der Datenerhebung, körperlichen Untersuchung und Befunderhebung weitestgehend verhindert werden. Hinsichtlich erhobener Blutwerte wäre es optimal, wenn alle von CIRS-G geforderten Werte zeitnah vor Beginn des ersten Chemotherapie-Zyklus gemessen werden würden, um zwischenzeitliche Veränderungen oder Verfälschungen bis zum Beginn der Chemotherapie zu vermeiden.

Hinsichtlich der Auswertung der mittels CIRS-G erhobenen Daten sind mehrere Sachverhalte erwähnenswert. Die Schweregradeinteilung der Komorbiditäten innerhalb der Organsysteme stellt z. B. eine gewisse Problematik dar: Eine schwerstgradige Komorbidität geht immer mit dem Faktor 4 in die Berechnung ein, unabhängig davon, welches Organsystem von dieser Komorbidität betroffen ist. Im konkreten Fall bedeutet dies beispielsweise, dass eine Gehörlosigkeit (Level 4 im Organsystem „Hals/Nase/Ohren/Augen“) mit einer schwer therapierbaren oder hochgradigen Herzinsuffizienz praktisch gleichgesetzt wird (Level 4 im Organsystem „Herz“). Gleiche Levels

in verschiedenen Organsystemen gehen daher nicht immer mit einer gleich starken Beeinträchtigung des Patienten oder gleicher Prognose einher und sind somit nur bedingt „gleichwertig“. Es wäre zu erwägen, in bestimmten Organsystemen nicht mehr als ein Level 3 zuzulassen oder die Vergabe eines Levels am Grad der Beeinträchtigung des Patienten oder der prognostischen Bedeutung (bspw. für das Überleben) zu orientieren.

Die Transformation des ordinal skalierten Merkmals „Schweregrad“ in einen Zahlenwert führt auch dazu, dass gleiche Abstände der einzelnen Levels suggeriert werden. Daraus ergeben sich ungerechtfertigte Vergleichsannahmen. Eine Level-4-Komorbidität suggeriert z. B. die Aussage, sie sei „doppelt so schwerwiegend“ wie eine Level-2-Komorbidität – eine unzulässige Aussage.

Auch die Berechnung von Scores aus den vergebenen Levels ist in gewisser Weise problematisch. Zum einen werden mathematische Operationen (wie Summation, Multiplikation etc.) mit ordinal skalierten Merkmalen als nicht sinnvoll erachtet und sind streng genommen nicht zulässig. Aus praktischen Gründen bzw. zur orientierenden Beurteilung werden sie in der Medizin dennoch häufig eingesetzt (z. B. APGAR-Score, Glasgow-Coma-Scale etc.). Zum anderen wirft die Errechnung des Summenscores bei CIRS-G die Frage auf, welche Aussage über den Gesundheitszustand eines Patienten hierdurch getroffen werden kann. Hierbei kommt nicht zum Ausdruck, welche Schweregrade in einem Organismus häufig vorkommen. Nehme man beispielsweise zwei hypothetische Patienten. So könnte Patient A in 12 von 14 Organsystem eine mit Level 1 bewertete Komorbidität haben, während Patient B in drei Organsystemen eine Level-4-Komorbidität besitzen könnte. In beiden Fällen ergibt sich ein Summenscore von 12. Während Patient A möglicherweise sogar ohne Medikation auskommt, herrschen bei Patient B drei potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen nebeneinander vor. Das fiktive Beispiel verdeutlicht die eingeschränkte Vergleichbarkeit gleicher Werte im Summenscore. Zu dessen Errechnung ist die Addition der Levels notwendig. Hierdurch wird er wie ein metrisch skaliertes Merkmal betrachtet und weitere mathematische Operationen (z. B. die Errechnung des Mittelwerts, der Standardabweichung etc.) werden im Rahmen klinischer Untersuchungen vorgenommen.

Insgesamt stellt sich die Frage, wie der Gesundheitszustand eines Patienten mit Hilfe eines Zahlenwertes annähernd treffend wiedergegeben werden kann. Der Parameter der Komorbiditätenanzahl sagt nichts über den Schweregrad aus. Der Parameter der schweren und schwersten Komorbiditäten vernachlässigt die leichteren und macht keine Unterschiede hinsichtlich des betroffenen Organsystems. Beim Summenscore stellt sich die beschriebene Problematik dar. Dennoch kann der Summenscore als rein fiktiver Zahlenwert zumindest eine grundlegende Aussage über das Ausmaß der Komorbiditätsbelastung eines Patienten liefern.

Je nach Fragestellung kann auch die Beschränkung auf schwere und schwerste Komorbiditäten (nur Levels 3 und 4) in der Erfassung sinnvoll sein. Dies könnte eine schnellere Erfassung ohne wesentlichen Verlust der Aussagekraft bedeuten, müsste aber anhand weiterer Studien untersucht werden.

Denkbar wäre auch die Errechnung weiterer fiktiver Werte, welche die Schweregrade anders wichten, z. B. mit stärkerer Betonung schwerer und schwerster Levels durch zusätzliche Multiplikationsfaktoren oder Quadrierung der Schweregrade. Je nach untersuchtem geriatrisch-onkologischen Endpunkt, könnte auch eine Wichtung der Levels mit einem Faktor vorgenommen werden, welcher aus dem relativen Risiko für den Endpunkt ermittelt wird, in dem er in einer repräsentativen Population validiert wird. Ein Summenscore solcher gewichteter Schweregrade liefert möglicherweise eine genauere Einschätzung über den Gesundheitszustand eines Patienten. Eventuell könnten auch Computerprogramme dabei helfen, aus CIRS-G-Daten bestimmte Parameter mit prognostischer Bedeutung zu ermitteln.

Auch ist zu überlegen, inwiefern einzelne Organsysteme einen stärkeren Einfluss auf einen bestimmten Endpunkt (wie bspw. das Überleben) haben als andere. So wurde in einer jüngeren Untersuchung postuliert, dass Komorbiditäten, die das Überleben am stärksten beeinflussen, sich von jenen unterscheiden könnten, welche zum Beispiel den funktionellen Status oder die Verträglichkeit einer Chemotherapie beeinflussen (Lee *et al.* 2017). Hierbei wurden die Organsysteme Herz, Hämatopoese, Atmungssystem, Bewegungsapparat, oberer Gastrointestinaltrakt und Leber als jene mit dem stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben identifiziert.

Auch die Überarbeitung des CIRS-G-Bewertungsmanuals mit entsprechend geringerer Betonung leichter chronischer Zustände (bspw. Einnahme von Protonenpumpenhemmern, Tragen einer Brille etc.) ist denkbar, so dass für geriatrisch-onkologische Patienten bedeutsamere Gesundheitseinschränkungen auch in der Levelvergabe an Bedeutung gewinnen.

Inwieweit eine Adaptation von CIRS-G oder dessen Auswertung sinnvoll und von prognostischer bzw. therapeutischer Bedeutung sein kann, sollte Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass Komorbiditäten im Kollektiv älterer TP häufig sind und daher Beachtung sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag verdienen. Die Prävalenz der meisten Komorbiditäten bei TP nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Während bei jüngeren TP nur selten mit einer hohen Anzahl und insgesamt mit weniger schweren Komorbiditäten zu rechnen ist, ist bei einem älteren Patienten mit neu diagnostizierter Krebserkrankung das Vorliegen weiterer Erkrankungen praktisch zu erwarten. Dennoch ist das individuelle Komorbiditätsmuster von älteren TP sehr heterogen. Dementsprechend korreliert das biologische Alter des Untersuchungskollektivs nur gering bis mäßig stark mit den Komorbiditätsparametern.

Vor Einleitung einer Chemotherapie ist es bei einem älteren TP zu empfehlen, die vorliegenden Komorbiditäten im Rahmen eines Geriatrischen Assessments systematisch zu analysieren und möglichst eine Einschätzung ihres Schweregrades vorzunehmen, da schon das Vorliegen weniger Komorbiditäten die Anpassung einer Chemotherapie notwendig machen kann. Sofern möglich, sollte die Auswahl der Chemotherapeutika bei älteren Patienten – abhängig vom Nebenwirkungsprofil – die individuell vorliegenden Komorbiditäten eines älteren TP berücksichtigen. Welches Messinstrument hierfür das am besten geeignete ist, sollte Gegenstand weiterer Forschungen sein. Insbesondere wären Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Verwendung einer geeigneten Messmethode wünschenswert. Dabei kann es durchaus eine Rolle spielen, in welchem Rahmen die Untersuchung von Komorbiditäten erfolgt (wissenschaftliche Untersuchung, klinischer Alltag etc.).

CIRS-G scheint für Komorbiditätsmessungen bei älteren TP prinzipiell ein geeignetes Instrument zu sein. Sowohl die universelle Erfassung praktisch jeder möglichen Erkrankung als auch die Einteilung in verschiedene Schweregrade ist dabei vorteilhaft. Eine Überarbeitung im Hinblick auf die Bedeutung einzelner Komorbiditäten oder Organsysteme für geriatrisch-onkologische Endpunkte sollte geprüft und eventuelle neue Versionen an repräsentativen Patientenkollektiven validiert werden.

Eine gemeinsame Untersuchung von Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten ist möglich und abhängig von der Fragestellung sinnvoll. Interessiert die deskriptive Analyse der Prävalenzen von Komorbiditäten, ist eine Unterscheidung nach Tumorentität empfehlenswert, da verschiedene Entitäten mit verschiedenen Risikofaktoren und somit potentiell verschiedenen Komorbiditäten vergesellschaftet sind. Dies erfordert jedoch groß angelegte (multizentrische) Studien. Für den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben kann dies sinnvoll sein, da dieser abhängig von der Prognose der Tumorentität an sich und dem Tumorstadium ist. Bezüglich weiterer geriatrisch-onkologischer Endpunkte (z. B. Lebensqualität, Therapieerträglichkeit, Risiko therapiebedingter

Nebenwirkungen etc.) ist ein von der Entität unabhängiger Einfluss von Komorbiditäten durchaus denkbar. Sollte sich dies in weiteren Untersuchungen bestätigen, würde es die Situation in wissenschaftlichen Untersuchungen und im klinischen Alltag möglicherweise vereinfachen.

Eine generelle Differenzierung von Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Geschlechts ist nicht zwingend erforderlich, kann aber bei bestimmten Fragestellungen sinnvoll sein, speziell wenn unterschiedliche Risikofaktoren (z. B. aufgrund eines unterschiedlichen Gesundheitsverhaltens) zwischen Männern und Frauen zu erwarten sind.

Nicht jedes Organsystem ist gleich stark von Komorbiditäten betroffen. Bei älteren TP traten am häufigsten Komorbiditäten bei Gefäßerkrankungen (besonders Hypertonus), Blutsystem, Herz, Atmungssystem und endokrinologische/metabolische Erkrankungen, hier vor allem Diabetes mellitus, auf. Bei Komorbiditäten des blutbildenden Systems sollte in künftigen Untersuchungen besonders darauf geachtet werden, dass diese nicht auf das zugrundeliegende Malignom zurückzuführen sind.

Die Patientengruppe der älteren NTP lag in allen Komorbiditätsparametern höher als die der älteren TP. Dieses Phänomen verdient weitere Untersuchungen. Die Ursachen hierfür müssen zum Teil spekuliert werden. Denkbar sind vor allem Selektions- und Überweisungsfehler, aber auch ein früheres Versterben multimorbider älterer TP oder unterschiedliche Therapiewünsche der Patienten.

Die vorliegende Untersuchung liefert eine umfassende Analyse der Prävalenzen und Schweregrade von Komorbiditäten bei älteren TP und damit die Grundlage für weitere Untersuchungen. In diesem Zusammenhang kann erwähnt werden, dass die Arbeitsgruppe der Studie den Einfluss sowohl des funktionellen Status als auch der Komorbiditäten auf das Überleben untersuchte (Wedding *et al.* 2007). Hier zeigte sich in einer multivariaten Analyse, dass schwergradige Komorbiditäten (Level 3 und 4) unabhängig von der Tumorart prognostische Bedeutung haben.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. 1995. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*, 274 (8):626-631.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. 1996. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol*, 156 (1):127-132.
- American Society of Anesthesiologists (ASA). 1963. New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24:111.
- Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, Cretin J, Locher C, Bouche O, Breysacher G, Charneau J, Seitz JF, Gasmi M, Stefani L, Ramdani M, Lecomte T, Mitry E. 2013. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFC0 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol*, 31 (11):1464-1470.
- Apgar V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anaesth Analg*, 32:261-267.
- Asmis RT, Ding K, Seymour L, Shepherd AF, Leighl BN, Winton LT, Whitehead M, Spaans NJ, Graham CB, Goss DG, Group NCIoCCT. 2008. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26:54-59.
- Aulbert E. 2002. Diagnostische Besonderheiten. In: Höffken K, Kolb G, Wedding U, Hrsg. *Geriatrische Onkologie*. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 195-207.
- Avlund K, Kreiner S, Schultz-Larsen K. 1996. Functional ability scales for the elderly. *Eur J Public Health*, 6.
- Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, Schrijvers D. 2013. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*, 4 (1):32-38.
- Balducci L, Beghe C. 2000. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 35:147-154.
- Balducci L, Extermann M. 2000. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The oncologist*, 5:224-237.
- Barnett MJ, Ganesan TS, Waxman JH, Richards MA, Smith BF, Rohatiner AZ, Dhaliwal HS, Slevin ML, Lister TA. 1985. Neurotoxicity of high-dose cytosine arabinoside. *Prog Exp Tumor Res*, 29:177-188.
- Becker N. 2002. Epidemiologie. In: Höffken K, Kolb G, Wedding U, Hrsg. *Geriatrische Onkologie*. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 3-28.
- Bellera AC, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran LP. 2012. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of oncology*, 23:2166-2172.
- Bennett LC, Greenfield S, Aronow H, Ganz P, Vogelzang JN, Elashoff MR. 1991. Patterns of care related to age of men with prostate cancer. *Cancer*, 67:2633-2641.
- Blanco GJA, Toste SI, Alvarez FR, Cuadrado RG, Gonzalez MA, Martín GIJ. 2008. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age and ageing*, 37:715-718.
- Bo M, Cacello E, Ghiggia F, Corsinovi L, Bosco F. 2007. Predictive factors of clinical outcome in older surgical patients. *Archives of gerontology and geriatrics*, 44:215-224.
- Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, Darling G, Li G, Kong W, Mackillop WJ. 2012. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: practice patterns and outcomes in the general population of Ontario, Canada. *J Thorac Oncol*, 7 (3):559-566.
- Bradley CJ, Given CW, Dahman B, Fitzgerald TL. 2008. Adjuvant chemotherapy after resection in elderly Medicare and Medicaid patients with colon cancer. *Arch Intern Med*, 168 (5):521-529.
- Brauer MP, McKeown-Eyssen EG, Jazmaji V, Logan GA, Andrews FD, Jenkins D, Marcon N, Saibil F, Cohen L, Stern H, Baron D, Greenberg G, Diamandis E, Kakis G, Singer W, Steiner G. 2002. Familial aggregation of diabetes and hypertension in a case-control study of colorectal neoplasia. *American journal of epidemiology*, 156:702-713.
- Bush D, Smith B, Younger J, Michaelson JS. 2011. The non-breast-cancer death rate among breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 127 (1):243-249.
- Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, Bastuji-Garin S, Culine S, Paillaud E. 2011. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *Journal of clinical oncology*, 29:3636-3642.
- Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange J-L, Canoui-Poitaine F, Paillaud E. 2014. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clinical interventions in aging*, 9:1645-1660.
- Cao Y, Giovannucci E. 2016. Obesity and Prostate Cancer. *Recent results in cancer research*, 208:137-153.

- Carmichael RA, Bates T. 2004. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*, 13:85-92.
- Castro FMA, Dedivitis AR, Ribeiro BKC. 2007. Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL*, 69:146-152.
- Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron J-J, Hannoun L, Lefranc J-P, Piette F, Menegaux F, Spano J-P. 2011. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 79:302-307.
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. 2005. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*, 129 (2):504-511.
- Charlson EM, Pompei P, Ales LK, MacKenzie RC. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40:373-383.
- Charlson M, Szatrowski PT, Peterson J, Gold J. 1994. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*, 47:1245-1251.
- Chen HF, Liu MD, Chen P, Chen LH, Chang YH, Wen PC, Li CY. 2013. Risks of Breast and Endometrial Cancer in Women with Diabetes. *PloS One*, 8(6):e67420.
- Cho H, Mariotto BA, Mann SB, Klabunde NC, Feuer JE. 2013. Assessing non-cancer-related health status of US cancer patients: other-cause survival and comorbidity prevalence. *American journal of epidemiology*, 178:339-349.
- Coebergh WJ, Janssen-Heijnen LM, Post NP, Razenberg PP. 1999. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *Journal of clinical epidemiology*, 52:1131-1136.
- Cohen JH. 1995. Geriatric principles of treatment applied to medical oncology: an overview. *Seminars in oncology*, 22:1-2.
- Coughlin SS, Calle EE, Teras RL, Petrelli J, Thun JM. 2004. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *American journal of epidemiology*, 159:1160-1167.
- Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau S-W, Bevers T, Strom S, Patangan M, Hsu L, Krishnamurthy S, Theriault LR, Hortobagyi NG. 2005. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*, 103:1122-1128.
- Cronin AK, Feuer JE. 2000. Cumulative cause-specific mortality for cancer patients in the presence of other causes: a crude analogue of relative survival. *Statistics in medicine*, 19:1729-1740.
- Cronin-Fenton PD, Nørgaard M, Jacobsen J, Garne PJ, Ewertz M, Lash LT, Sørensen TH. 2007. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. *British journal of cancer*, 96:1462-1468.
- Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Grève J, Mets T, Milisen K, Lobelle PJ, Wildiers H. 2013. The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer. *Journal of geriatric oncology*, 4:235-241.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. 2015. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations? *Annals of oncology*, 26:288-300.
- Denewet N, Breucker S de, Luce S, Kennes B, Higuët S, Pepersack T. 2016. Comprehensive geriatric assessment and comorbidities predict survival in geriatric oncology. *Acta clinica Belgica*, 71(4):206-213.
- Din FVN, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, Cetnarskyj R, Stark L, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. 2010. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut*, 59(12):1670-1679.
- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. 2005. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*, 23 (34):8597-8605.
- Dy SM, Sharkey P, Herbert R, Haddad K, Wu AW. 2006. Comorbid illnesses and health care utilization among Medicare beneficiaries with lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 59 (3):218-225.
- Edwards KB, Noone A-M, Mariotto BA, Simard PE, Boscoe PF, Henley JS, Jemal A, Cho H, Anderson NR, Kohler AB, Ehemann RC, Ward ME. 2014. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*, 120:1290-1314.
- Enger MS, Greif MJ, Polikoff J, Press M. 2004. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. *Archives of surgery*, 139:954-958; discussion 958.
- Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, Muller-Hermelink K, Diehl V, German Hodgkin's Study G. 2005. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*, 23 (22):5052-5060.
- Everhart J, Wright D. 1995. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*, 273 (20):1605-1609.

- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen JH, Droz J-P, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E, Oncology TfoCotlSoG. 2005. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology*, 55:241-252.
- Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman HG, Brown HR, DeFelice J, Levine MR, Lubiner TE, Reyes P, Schreiber JF, Balducci L. 2012. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*, 118:3377-3386.
- Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran BM, Yoder J, Haley EW, Chen H, Boulware D, Balducci L. 2004. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 49:69-75.
- Extermann M, Overcash J, Lyman HG, Parr J, Balducci L. 1998. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 16:1582-1587.
- Extermann M. 2000. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 35:181-200.
- Extermann M. 2000. Measuring comorbidity in older cancer patients. *European journal of cancer*, 36:453-471.
- Extermann M. 2007. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer control*, 14:13-22.
- Falandry C, Weber B, Savoye A-M, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, Stefani L, Savinelli F, Atlassi M, Salvat J, Pujade-Lauraine E, Freyer G. 2013. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Annals of oncology*, 24:2808-2813.
- Feinstein RA. 1970. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of chronic diseases*, 23:455-468.
- Fentiman SI, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, Aapro SM. 1990. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet*, 335:1020-1022.
- Feuer JE, Lee M, Mariotto BA, Cronin AK, Scoppa S, Penson FD, Hachey M, Cynkin L, Carter AG, Campbell D, Percy-Laury A, Zou Z, Schrag D, Hankey FB. 2012. The Cancer Survival Query System: making survival estimates from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program more timely and relevant for recently diagnosed patients. *Cancer*, 118:5652-5662.
- Firat S, Byhardt WR, Gore E. 2002. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54:357-364.
- Fleming TS, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson DK. 1999. A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities: a focus on breast cancer. *Medical care*, 37:601-614.
- Flossmann E, Rothwell MP. 2007. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet*, 369:1603-1613.
- Folstein FM, Folstein ES, McHugh RP. 1975. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12:189-198.
- Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, De Cataldis G, Iannelli A, Bilancia D, Belli M, Massidda B, Piantedosi F, Comella G, De Lena M. 2000. Gemcitabine Plus Vinorelbine Versus Vinorelbine Alone in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 18(13):2529-36.
- Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L. 2003. Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. *Onkologie*, 26:355-360.
- Frölich JC. 1996. Besonderheiten der Pharmakotherapie in der Geriatrie. In: Frölich JC, Kirch W, Hrsg. *Praktische Arzneitherapie*. Stuttgart: Fischer-Verlag, 78-87.
- Giantin V, Valentini E, Iasevoli M, Falci C, Siviero P, De Luca E, Maggi S, Martella B, Orrù G, Crepaldi G, Monfardini S, Terranova O, Manzato E. 2013. Does the Multidimensional Prognostic Index (MPI), based on a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), predict mortality in cancer patients? Results of a prospective observational trial. *Journal of geriatric oncology*, 4:208-217.
- Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias MJ, Rosell R. 2011. Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: use and comparison of two scores. *Lung cancer*, 72:108-113.
- Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M. 2001. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nursing research*, 50:222-232.
- Gold HT, Do HT, Dick AW. 2008. Correlates and effect of suboptimal radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ or early invasive breast cancer. *Cancer*, 113 (11):3108-3115.
- Goodwin JP, Ennis M, Pritchard IK, Trudeau EM, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. 2002. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology*, 20:42-51.
- Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV. 2004. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc*, 52 (1):106-111.

- Goodwin SJ, Samet MJ, Hunt CW. 1996. Determinants of survival in older cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 88:1031-1038.
- Gray SW, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Jaklitsch MT, Keating NL. 2012. Improved outcomes associated with higher surgery rates for older patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 118 (5):1404-1411.
- Greenfield S, Blanco MD, Elashoff MR, Ganz AP. 1987. Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA*, 257:2766-2770.
- Greenfield S, Sullivan L, Dukes AK, Silliman R, D'Agostino R, Kaplan HS. 1995. Development and testing of a new measure of case mix for use in office practice. *Medical care*, 33:AS47-AS55.
- Grønberg HB, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes MR, Fløtten O, Amundsen T, Hjelde HH, Plessen vC, Jordhøy M. 2010. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *European journal of cancer*, 46:2225-2234.
- Hall FS, Rochon AP, Streiner LD, Paszat FL, Groome AP, Rohland LS. 2002. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 112:1988-1996.
- Hamaker EM, Buurman MB, van Munster CB, Kuper AIMJ, Smorenburg HC, de Rooij ES. 2011. The value of a comprehensive geriatric assessment for patient care in acutely hospitalized older patients with cancer. *The oncologist*, 16:1403-1412.
- Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga ANM, van Tinteren H, Nortier JWR, Maartense E, Graaf H de, Jongh FE de, Braun JJ, Los M, Schrama JG, van Leeuwen-Stok AE, Groot SM de, Smorenburg CH. 2014. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 23(1):81-87.
- Hammarsten J, Högstvedt B. 2005. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *European journal of cancer*, 41:2887-2895.
- Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. 2013. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4): 737-752.
- Honecker F, Harbeck N, Schnabel C, Wedding U, Waldenmaier D, Saupe S, Jäger E, Schmidt M, Kreienberg R, Müller L, Otremba B, Dorn J, Warm M, Al-Batran S-E, de Wit M. 2017. Geriatric assessment and biomarkers in patients with metastatic breast cancer receiving first-line mono-chemotherapy. *Journal of geriatric oncology*.
- Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, Blanc-Bisson C, Imbert Y, Cany L, Vogt L, Dauba J, Houede N, Bellera CA, Floquet A, Fabry MN, Ravaud A, Chakiba C, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran P. 2013. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 31 (31):3877-3882.
- Horgan MA, Leighl BN, Coate L, Liu G, Palepu P, Knox JJ, Perera N, Emami M, Alibhai HSM. 2012. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *American journal of clinical oncology*, 35:322-328.
- Howlader N, Ries GLA, Mariotto BA, Reichman EM, Ruhl J, Cronin AK. 2010. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *Journal of the National Cancer Institute*, 102:1584-1598.
- Hu BF, Manson EJ, Liu S, Hunter D, Colditz AG, Michels BK, Speizer EF, Giovannucci E. 1999. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 91:542-547.
- Hu CY, Delclos GL, Chan W, Du XL. 2011. Assessing the initiation and completion of adjuvant chemotherapy in a large nationwide and population-based cohort of elderly patients with stage-III colon cancer. *Med Oncol*, 28 (4):1062-1074.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. 2011. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 29 (25):3457-3465.
- Hutchins FL, Unger MJ, Crowley JJ, Coltman Jr AC, Albain SK. 1999. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *New England Journal of Medicine*, 341:2061-2067.
- Irisa K, Masago K, Togashi Y, Fujita S, Hatachi Y, Fukuhara A, Sakamori Y, Kim HY, Mio T, Mishima M. 2012. Significance of pretreatment comorbidities in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Medical oncology*, 29:185-192.
- Janssen-Heijnen GML, Lemmens PVEP, van den Borne MBEE, Biesma B, Oei BS, Coebergh WJW. 2007. Negligible influence of comorbidity on prognosis of patients with small cell lung cancer: a population-based study in the Netherlands. *Critical reviews in oncology/hematology*, 62:172-178.
- Jørgensen LT, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. 2012. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *British journal of cancer*, 106:1353-1360.
- Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. 2007. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Family practice*, 24:14-19.
- Kaplan HM, Feinstein RA. 1974. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal of chronic diseases*, 27:387-404.
- Karnofsky AD, Abelmann HW, Craver FL, Burchenal HJ. 1948. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1:634-656.

- Katz S, Ford BA, Moskowitz WR, Jackson AB, Jaffe WM. 1963. Studies of illnesses in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185:914-919.
- Kendal SW. 2008. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer*, 112:1354-1362.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle J-P, Wildiers H. 2013. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of oncology*, 24:1306-1312.
- Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, Hudis C, Cohen HJ, Muss HB, Kimmick GG. 2014. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial. *Journal of oncology practice*, 10(5):e285-92.
- Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, Hatta Y, Tanaka T, Kurita D, Iriyama N, Kobayashi S, Takeuchi J. 2011. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137:1079-1084.
- Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, Bakka A, Wyller TB. 2010. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 76 (3):208-217.
- Krousel-Wood AM, Abdoh A, Re R. 1996. Comparing comorbid-illness indices assessing outcome variation: the case of prostatectomy. *Journal of general internal medicine*, 11:32-38.
- Land HL, Dalton OS, Jensen M-B, Ewertz M. 2012. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008. *Breast cancer research and treatment*, 131:1013-1020.
- Larsson CS, Mantzoros SC, Wolk A. 2007. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer*, 121:856-862.
- Lawton PM. 1975. The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: a revision. *Journal of gerontology*, 30:85-89.
- Le Marchand L, Wilkens RL, Kolonel NL, Hankin HJ, Lyu CL. 1997. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer research*, 57:4787-4794.
- Lee JJ, Kim J, Sehovic M, Chen L, Extermann M. 2017. Using heat maps to assess the multidimensional association of comorbidities with survival in older cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of geriatric oncology*, 8(5):336-342.
- Levis A, Anselmo PA, Ambrosetti A, Adamo F, Bertini M, Cavalieri E, Gavarotti P, Genua A, Liberati M, Pavone V, Pietrasanta D, Ricetti MM, Scalabrini RD, Salvi F, Vitolo U, Angelucci E, Boccadoro M, Gallo E, Mandelli F, IIL. 2004. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Annals of oncology*, 15:123-128.
- Lewis HJ, Kilgore LM, Goldman PD, Trimble LE, Kaplan R, Montello JM, Housman GM, Escarce JJ. 2003. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 21:1383-1389.
- Li L, Gan Y, Li W, Wu C, Lu Z. 2016. Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 24(8):1786-1802.
- Linn SB, Linn WM, Gurel L. 1968. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16:622-626.
- Lipschitz DA. 1995. Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol*, 22:3-5.
- Lüchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater MK, Møllegaard A, Møller H. 2012. The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *European journal of cancer*, 48:3386-3395.
- Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codeca C, Di Maria G, Caldiera SE, Floriani I, Zonato S, Ferrari D, Foa P. 2010. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol*, 28 (12):2046-2050.
- Luo R, Giordano SH, Freeman JL, Zhang D, Goodwin JS. 2006. Referral to medical oncology: a crucial step in the treatment of older patients with stage III colon cancer. *Oncologist*, 11 (9):1025-1033.
- Mahoney IF, Barthel WD. 1965. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland state medical journal*, 14:61-65.
- Mandelblatt SJ, Bierman SA, Gold K, Zhang Y, Ng HJ, Maserejian N, Maserejian N, Hwang TY, Meropol JN, Hadley J, Silliman AR. 2001. Constructs of burden of illness in older patients with breast cancer: a comparison of measurement methods. *Health services research*, 36:1085-1107.
- Marinello R, Marengo D, Roglia D, Stasi MF, Ferrando A, Ceccarelli M, Bertetto O, Molaschi M, Ciccone G. 2009. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr*, 48 (2):222-226.
- Mayer F, Lipp PH, Kanz L, Bokemeyer C. 2000. Supportive Therapie und der Einsatz zytostatischer Substanzen bei geriatrisch-onkologischen Patienten. *Euro J Ger*, 2:188-197.
- Meyerhardt AJ, Catalano JP, Haller GD, Mayer JR, Benson BA, Macdonald SJ, Fuchs SC. 2003. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer*, 98:484-495.

- Meyerhardt AJ, Catalano JP, Haller GD, Mayer JR, Macdonald SJ, Benson BA, Fuchs SC. 2003. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *Journal of clinical oncology*, 21:433-440.
- Michaud DS. 2016. Obesity and Pancreatic Cancer. *Recent results in cancer research*, 208:95–105.
- Miller DM, Paradis FC, Houck RP, Mazumdar S, Stack AJ, Rifai HA, Mulsant B, Reynolds FC. 1992. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*, 41:237-248.
- Miller DM, Towers A. 1991. A manual of guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh.
- Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, Riechelmann RP. 2011. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *Journal of pain and symptom management*, 42(3):342–353.
- Monfardini S, Aapro M, Ferrucci L, Zagonel V, Scalliet P, Fentiman I. 1993. Commission of the European Communities “Europe Against Cancer” Programme. European school of oncology advisory report. Cancer treatment in the elderly. *European journal of cancer*, 29A:2325-2330.
- Monfardini S, Sorio R, Boes HG, Kaye S, Serraino D. 1995. Entry and evaluation of elderly patients in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) new-drug-development studies. *Cancer*, 76:333-338.
- Nagel G, Wedding U, Röhrig B, Katenkamp D. 2004. The impact of comorbidity on the survival of postmenopausal women with breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 130:664-670.
- Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D’Amico AV. 2009. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA*, 302 (8):866-873.
- Nestlé Nutrition Institute. Mini Nutritional Assessment. 1994. [http://www.mna-elderly.com/forms/mini/mna_mini_german.pdf].
- Newschaffer JC, Bush LT, Penberthy EL, Bellantoni M, Helzlsouer K, Diener-West M. 1998. Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*, 53:M372-M378.
- Newschaffer JC, Bush LT, Penberthy TL. 1997. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *Journal of clinical epidemiology*, 50:725-733.
- Nikolaus T. 2000. Grundlagen. In: Nikolaus T, Hrsg. *Klinische Geriatrie*. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag.
- O’Connor LT, Edge BS, Kossoff BE, Groman A, Wilding EG, Ademuyiwa OF, Levine GE, Watroba N, Ngamphaiboon N. 2012. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 3:320-328.
- Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. 2012. Diabetes and cancer II. *Cancer causes & control*, 23(7):991–1008.
- Parmelee AP, Thuras DP, Katz RI, Lawton PM. 1995. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43:130-137.
- Pasetto LM, Falci C, Basso U, Gasparini G, D’Andrea M, Bonginelli P, Bajetta E, Platania M, Alabiso O, Miraglia S, Bertona E, Oniga F, Biason R, Chetri MC, Fedele P, Massara G, Romaniello I, Negru ME, Luchena G, Giordano M, Buzzi F, Ricottao R, Sienao S, Monfardini S. 2008. Adjuvant treatment for elderly patients with colon cancer. An observational study. *Anticancer Res*, 28 (4C):2513-2518.
- Pasetto ML, Basso U, Friso LM, Pucciarelli S, Agostini M, Rugge M, Sinigaglia G, Lise M, Sotti G, Monfardini S. 2007. Determining therapeutic approaches in the elderly with rectal cancer. *Drugs & aging*, 24:781-790.
- Patnaik LJ, Byers T, Diguseppi C, Denberg DT, Dabelea D. 2011. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 103:1101-1111.
- Payne EJ, Meyer JH. 1995. The influence of other diseases upon the outcome of colorectal cancer patients. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 65:398-402.
- Piccirillo FJ, Tierney MR, Costas I, Grove L, Spitznagel LE. 2004. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*, 291:2441-2447.
- Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, Borah A, Gorove L, Jeffe D. 2003. The measurement of comorbidity by cancer registries. *J Reg Mgmt*, 30(1):8-14.
- Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. 2002. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(10):1172-9.
- Podsiadlo D, Richardson S. 1991. The timed Up & Go: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, 39:142-148.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. 1999. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*, 17 (8):2412-2418.

- Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, Van Den Noortgate N, De Neve W, Rottey S, Geldhof K, Buyse V, Kargar-Samani K, Ghekiere V, Debruyne PR. 2014. Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 23(3):401-12.
- Puts EMT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai HSM. 2012. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104:1133-1163.
- Reid CB, Alberg JA, Klassen CA, Samet MJ, Rozier GR, Garcia I, Winn MD. 2001. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer*, 92:2109-2116.
- Reitz M. 2002. Biologie des Alterns und Krebs. In: Höffken K, Kolb G, Wedding, U, Hrsg. *Geriatrische Onkologie*. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 29-59.
- Renehan A, Smith U, Kirkman MS. 2010. Linking diabetes and cancer. *Lancet*, 375(9733):2201–2202.
- Repetto L, Comandini D, Mammoliti S. 2001. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 37:147-152.
- Repetto L, Fratino L, Audisio AR, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S. 2002. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of clinical oncology*, 20:494-502.
- Repetto L, Venturino A, Vercelli M, Gianni W, Biancardi V, Casella C, Granetto C, Parodi S, Rosso R, Marigliano V. 1998. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer*, 82:760-765.
- Robert Koch-Institut [RKI] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [GEKID], Hrsg. 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Elfte Aufl. Berlin.
- Robert Koch-Institut. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin.
- Rochon AP, Katz NJ, Morrow AL, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist MM, Sarkarati M, Minaker LK. 1996. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability: a prospective comparison of three comorbidity indices. *Medical care*, 34:1093-1101.
- Roxburgh C, McDonald A, Salmond J, Oien K, Anderson J, McKee R, Horgan P, McMillan D. 2011. Adjuvant chemotherapy for resected colon cancer: comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors. *International journal of colorectal disease*, 26:483-492.
- Rubenstein ZL, Josephson K, Wieland DG, Pietruszka F, Tretton C, Strome S, Cole DK, Campbell JL. 1987. Geriatric assessment on a subacute hospital ward. *Clinics in geriatric medicine*, 3:131-143.
- Sabin LS, Rosenfeld MR, Sundaram K, Har-el G, Lucente EF. 1999. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. *Ear, nose, & throat journal*, 78:578, 581-578, 584.
- Sarfati D, Gurney J, Lim TB, Bagheri N, Simpson A, Koea J, Dennett E. 2013. Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: Prevalence and impact on survival. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 12: e47–e56.
- Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, Cormack D, Dew K. 2009. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC cancer*, 9.
- Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. 2016. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. *CA Cancer J Clin*, 66:337-350.
- Sarfati D. 2012. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *Journal of clinical epidemiology*, 65:924-933.
- Sasaki T, Fujita K-I, Sunakawa Y, Ishida H, Yamashita K, Miwa K, Saji S, Kato Y, Sasaki Y. 2013. Concomitant polypharmacy is associated with irinotecan-related adverse drug reactions in patients with cancer. *International journal of clinical oncology*, 18(4):735–742.
- Satariano AW, Ragheb EN, Dupuis HM. 1989. Comorbidity in older women with breast cancer: an epidemiologic approach. *Cancer in the elderly: Approaches to early detection and treatment*. New York: Springer, 71-107.
- Satariano AW, Ragland RD. 1994. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Annals of internal medicine*, 120:104-110.
- Scher SK, Hurria A. 2012. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *Journal of clinical oncology*, 30:2036-2038.
- Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. 2010. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol*, 28 (12):2038-2045.
- Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. 2016. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent results in cancer research*, 208:107-136.

- Shin D-Y, Lee J-O, Kim JY, Park M-S, Lee K-W, Kim K-I, Bang S-M, Lee SJ, Kim C-H, Kim HJ. 2012. Toxicities and functional consequences of systemic chemotherapy in elderly Korean patients with cancer: a prospective cohort study using Comprehensive Geriatric Assessment. *Journal of Geriatric Oncology*, 3:359-367.
- Slevin LM, Plant H, Lynch AD, Drinkwater J, Gregory MW. 1988. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *British journal of cancer*, 57.
- Søgaard M, Thomsen WR, Bossen SK, Sørensen TH, Nørgaard M. 2013. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical epidemiology*, 5:3-29.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, Albrand G, Servent V, Saint Jean O, Roy C, Mathoulin-Pelissier S, Rainfray M. 2011. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project *J Clin Oncol*, 29(15).
- Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, Imbert Y, Cany L, Vogt L, Dauba J, Andriamampionona F, Houede N, Floquet A, Chomy F, Brouste V, Ravaud A, Bellera C, Rainfray M. 2012. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*, 30 (15):1829-1834.
- Stanta G, Campagner L, Cavallieri F, Giarelli L. 1997. Cancer of the oldest old. What we have learned from autopsy studies. *Clinics in geriatric medicine*, 13:55-68.
- Statistisches Bundesamt. 2017. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 – Ergebnisse der 13. Bevölkerungsvorausberechnung – Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt. 2017. Todesursachen in Deutschland 2015, Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt. 2018. Sterbetafeln – Ergebnisse aus der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer 2014/2016. Wiesbaden.
- Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. Bevölkerungsvorausberechnung. Stand: 03. Juni 2018. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/2015_2A_AltersgruppenBis2060_.html]
- Statistisches Bundesamt. Zusammengefasste Geburtenziffern nach Kalenderjahren. Stand: 02. Juni 2018. [<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenZiffer.html>]
- Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. 1996. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer KB, Baltes PB, Hrsg. *Die Berliner Alterstudie*. Berlin: Akademie Verlag, 151-183.
- Stier MD, Greenfield S, Lubeck PD, Dukes AK, Flanders CS, Henning MJ, Weir J, Kaplan HS. 1999. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer. *Urology*, 54:424-429.
- Tabarés-Seisdedos R, Dumont N, Baudot As, Valderas MJ, Climent J, Valencia A, Crespo-Facorro B, Vieta E, Gómez-Beneyto M, Martínez S, Rubenstein LJ. 2011. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *The Lancet Oncology*, 12:604-608.
- Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, Paillet B, Michel P. 2008. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *British journal of cancer*, 99:1586-1592.
- Townsley AC, Naidoo K, Pond RG, Melnick W, Straus ES, Siu LL. 2003. Are older cancer patients being referred to oncologists? A mail questionnaire of Ontario primary care practitioners to evaluate their referral patterns. *Journal of clinical oncology*, 21:4627-4635.
- Townsley AC, Selby R, Siu LL. 2005. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *Journal of clinical oncology*, 23:3112-3124.
- Tran TT, Medline A, Bruce WR. 1996. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (12):1013-1015.
- Trimble LE, Carter LC, Cain D, Freidlin B, Ungerleider SR, Friedman AM. 1994. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer*, 74:2208-2214.
- Turner JN, Haward AR, Mulley PG, Selby JP. 1999. Cancer in old age – is it inadequately investigated and treated? *BMJ (Clinical research ed)*, 319:309-312.
- Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, Kuerer HM, Ross M, Singletary SE, Babiera GV, Department of Surgical Oncology MDACC. 2011. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol*, 79 (3):315-320.
- Van Spronsen JD, Janssen-Heijnen LM, Breed PW, Coebergh WJ. 1999. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Annals of hematology*, 78:315-319.
- Van Steenberghe LN, Rutten HJ, Creemers GJ, Pruijt JF, Coebergh JW, Lemmens VE. 2010. Large age and hospital-dependent variation in administration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer in southern Netherlands. *Ann Oncol*, 21 (6):1273-1278.
- Waldman E, Potter FJ. 1992. A prospective evaluation of the cumulative illness rating scale. *Aging*, 4:171-178.

- Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. 2009. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 33 (12):1594-1598.
- Wass M, Hitz F, Schaffrath J, Müller-Tidow C, Müller LP. 2016. Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS one*, 11(10):e0164587.
- Watson IY, Arfken LC, Birge JS. 1993. Clock completion: an objective screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41:1235-1240.
- Wedding U, Höffken K. 1998. Grundlagen internistisch-onkologischer Therapie bei alten Patienten mit Tumorerkrankungen. *Der Onkologe*, 4:19-29.
- Wedding U, Höffken K. 1999. Prinzipien der geriatrischen Onkologie. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger, K, Hrsg. *Kompodium der Internistischen Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1315-1342.
- Wedding U, Höffken K. 2002. Entscheidungsprozesse bei alten Patienten mit Tumorerkrankungen. In: Höffken K, Kolb G, Wedding, U, Hrsg. *Geriatrische Onkologie*. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 367-385.
- Wedding U, Höffken K. 2002. Komorbiditäten. In: Höffken K, Kolb G, Wedding, U, Hrsg. *Geriatrische Onkologie*. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, 97-110.
- Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, Pientka L, Höffken K. 2007. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control*, 14 (1):44-56.
- Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, Höffken K. 2007. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Critical reviews in oncology/hematology*, 61:269-276.
- Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Brix C, Pientka L, Höffken K. 2007. Co-morbidity and functional deficits independently contribute to quality of life before chemotherapy in elderly cancer patients. *Support Care Cancer*, 15 (9):1097-1104.
- Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Pientka L, Hoffken K. 2007. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 133 (12):945-950.
- Weiss G, Goodnough TL. 2005. Anemia of chronic disease. *The New England journal of medicine*, 352:1011-1023.
- Werning P, Böhler H, Just HO. 1990. Altersphysiologische Aspekte und ihre Relevanz für die Anästhesie. *Anästhesiologie Intensivmedizin*, 31.
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen GML, Extermann M, Falandry C, Artz A, Brain E, Colloca G, Flamaing J, Kamakias T, Kenis C, Audisio AR, Mohile S, Repetto L, Van Leeuwen B, Milisen K, Hurria A. 2014. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, 32:2595-2603.
- Williams GR, Mackenzie A, Manguson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, Allore H, Somerfield MR, Targia V, Extermann M, Cohen HJ, Hurria A, Holmes H. 2016. Comorbidity in Older Adults with Cancer. *J Geriatr Oncol*, 7(4):249-257.
- Winget M, Hossain S, Yasui Y, Scarfe A. 2010. Characteristics of patients with stage III colon adenocarcinoma who fail to receive guideline-recommended treatment. *Cancer*, 116 (20):4849-4856.
- Wolff JL, Starfield B, Anderson G. 2002. The prevalence, health care expenditures, and hospitalization experiences are important considerations among elderly populations with multiple chronic conditions. *Archives of internal medicine*, 162:2269-2276.
- Yancik R, Havlik JR, Wesley NM, Ries L, Long S, Rossi KW, Edwards KB. 1996. Cancer and comorbidity in older patients: a descriptive profile. *Annals of epidemiology*, 6:399-412.
- Yancik R, Ries AL. 1994. Cancer in older persons. Magnitude of the problem – how do we apply what we know? *Cancer*, 74:1995-2003.
- Yancik R, Wesley NM, Ries AL, Havlik JR, Long S, Edwards KB, Yates WJ. 1998. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*, 82:2123-2134.
- Yesavage AJ, Brink LT, Rose LT, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer OV. 1982-1983. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1):37-49.
- Zauderer M, Patil S, Hurria A. 2009. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 117 (1):205-210.
- Zincke H, Bergstralh JE, Blute LM, Myers PR, Barrett MD, Lieber MM, Martin KS, Oesterling EJ. 1994. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *Journal of clinical oncology*, 12:2254-2263.

9 Anhang

9.1 Geriatrisches Assessment in der geriatrischen Onkologie

Tab. 9.1: Parameter und Messinstrumente eines Geriatrischen Assessments in der geriatrischen Onkologie (aus Wildiers et al. 2014)

Demographic data and social status	<p>Questions on living situation, marital status, educational level, safety of environment, financial resources</p> <p>MOS Social Activity Survey</p> <p>Caregiver burden</p> <p>MOS Social Support Survey (Emotional/Information and Tangible Subscales)</p> <p>Summary of some criteria (eg, availability of family support, appropriateness of social environment)</p>
Comorbidity	<p>Charlson comorbidity index</p> <p>CIRS</p> <p>CIRS-G</p> <p>NYHA</p> <p>No. of comorbid conditions</p> <p>Simplified comorbidity score</p> <p>Summary of comorbidities</p> <p>Hematopoietic cell transplantation comorbidity index</p> <p>Physical Health Section (subscale of OARS)</p>
Functional status	<p>ADLs (Katz index)</p> <p>IADLs (Lawton scale)</p> <p>PS index</p> <p>Barthel index (any version)</p> <p>Lawton-Brody IADL Scale</p> <p>Nottingham Extended ADL Scale</p> <p>ADLs (subscale of MOS Physical Health)</p> <p>IADLs (subscale of OARS)</p> <p>Pepper assessment tool for disability</p> <p>Visual and/or hearing impairment, regardless of use of glasses or hearing aids</p> <p>MOS Physical Health (any version)</p> <p>Mobility problem (requiring help or use of walking aid)</p> <p>Timed Get Up and Go</p> <p>Hand grip strength</p> <p>Short Physical Performance Battery</p> <p>One-leg standing balance test</p> <p>Walking problems, gait assessment, and gait speed</p> <p>ECOG PS</p> <p>Karnofsky self-reported performance rating scale</p> <p>Karnofsky health care professional-rated performance rating scale</p>
Cognition	<p>Mini Mental State Examination (any version)</p> <p>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (any version)</p> <p>Modified Mini Mental State Examination</p> <p>Clock-drawing test</p> <p>Blessed Orientation-Memory-Concentration Test</p>

Tabelle 9.1 (Fortsetzung)

Depression	Geriatric Depression Scale (any version) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Hospital Anxiety and Depression Scale Mental health index Presence of depression (as geriatric syndrome) Distress thermometer
Nutrition	Body-mass index (weight and height) Weight loss (unintentional loss in 3 or 6 months) Mini Nutritional Assessment (any version) Short Nutritional Assessment Questionnaire DETERMINE Nutritional Index
Fatigue	MOB-T
Polypharmacy	Beers criteria STOPP and START criteria
Geriatric syndromes‡	Dementia Delirium Incontinence (fecal and/or urinary) Osteoporosis or spontaneous fractures Neglect or abuse Failure to thrive Self-reported No. of falls (within different time frames) Constipation Polypharmacy Pressure ulcer Sarcopenia
Abbreviations: ADL, activity of daily living; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics; DETERMINE, Disease, Eating poorly, Tooth loss/mouth pain, Economic hardship, Reduced social contact, Multiple medicines, Involuntary weight loss/gain, Needs assistance in self-care, Elder years > 80; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GA, geriatric assessment; IADL, instrumental activity of daily living; MOB-T, Mobility Tiredness Test; MOS, Medical Outcomes Study; NYHA, New York Heart Association; OARS, Older Americans Resources and Services; PS, performance status; START, Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment; STOPP, Screening Tool of Older Person's Prescriptions. Some studies reported geriatric syndromes that overlap with other domains.	

Tab. 9.2: Vorschlag für ein Geriatrisches Assessment bei älteren Tumorpatienten durch deutsche Fachgesellschaften (nach Friedrich et al. 2003)

Parameter	Messinstrumente	Autoren
Selbstversorgung	Activities of Daily Living (ADL)	Mahoney und Barthel 1965, Katz et al. 1963
Unabhängigkeit der Lebensführung	Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	Lawton 1975
Mobilität, Gangsicherheit	Timed up and go test	Podsiadlo und Richardson 1991
Kognition	Clock completion test (Uhr-Zeichen-Test) Mini Mental Status Examination (MMSE)	Watson et al. 1993 Folstein et al. 1975
Depression	Geriatric Depression Scale (GDS)	Yesavage et al. 1982
Komorbidität	Charlson-Index	Charlson et al. 1987
Ernährung	Mini Nutritional Assessment (MNA)	www.mna-elderly.com
Hör- und Sehminderung	Fachärztliches Konsil, Audiometrie, Sehtest	-
Soziales Umfeld	Sozialanamnese	-

Anhang

Tab. 9.3: G8-Screening (übersetzt und adaptiert nach Bellera et al. 2012)

Zuordnung zum MNA	Aspekt	Punktwerte der möglichen Antworten
A	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten infolge Appetitverlusts, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken abgenommen?	0 = Nahrungsaufnahme stark reduziert 1 = Nahrungsaufnahme moderat reduziert 2 = Nahrungsaufnahme normal
B	Gewichtsabnahme in den letzten 3 Monaten?	0 = Gewichtsabnahme ≥ 3 kg 1 = weiß nicht 2 = Gewichtsabnahme 1–3 kg 3 = keine Gewichtsabnahme
C	Mobilität	0 = kann nur sitzen oder liegen 1 = steht auf, geht aber nicht nach draußen 2 = geht nach draußen
E	Neuropsychologische Probleme	0 = schwere Demenz oder Depression 1 = leichte Demenz oder Depression 2 = keine psychologischen Probleme
F	Body-Mass-Index (BMI)	0 = BMI < 19 1 = $19 \leq \text{BMI} < 21$ 2 = $21 \leq \text{BMI} < 23$ 3 = BMI ≥ 23
H	Medikamenteneinnahme ≥ 3 Präparate?	0 = ja 1 = nein
P	Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands im Vergleich zu Gleichaltrigen	0,0 = weniger gut 0,5 = weiß nicht 1,0 = gleich gut 2,0 = besser
-	Alter	0 = > 85 1 = 80–85 2 = < 80
	Gesamt-Score	0–17
Das G8-Screening besteht aus 7 ausgewählten Fragen des Mini Nutritional Assessment (MNA) sowie dem Alter als 8. Punkt. Der Cut-off-Wert für „Gebrechlichkeit“ (engl. <i>Frailty</i>) liegt bei ≤ 14 Punkten.		

9.2 Komorbiditätsskalen

Tab. 9.4: Komorbiditätsskalen mit Eigenschaften (übersetzt und adaptiert nach Sarfati 2012)

Bezeichnung	Autoren/ Erscheinungsjahr	Anzahl der gemessenen Elemente	Beurteilung des Schwere- grads möglich?
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	Linn <i>et al.</i> 1968	13 oder 14 Organ- systeme	ja
Kaplan-Feinstein-Index (KFI)	Kaplan und Feinstein 1974	12 Kategorien	ja
Charlson Comorbidity Index (CCI)	Charlson <i>et al.</i> 1987	30 Erkrankungen (in 10 Organsystemen)	nein
Diagnostic Cost Group (DCG)	Ash <i>et al.</i> 1989	118 Erkrankungs- kategorien	nein
Adjusted Clinical Group (ACG)	Weiner <i>et al.</i> 1991	93	nein
Chronic Disease Score (CDS)/Rx-Risk	Von Korff <i>et al.</i> 1992; Clark <i>et al.</i> 1995	variabel	nein
Index of Coexisting Diseases (ICED)	Greenfield <i>et al.</i> 1993	14 Erkrankungs- kategorien, funktio- nelle Zustände	ja
Satariano and Ragland Index	Satariano und Ragland 1994	7 Erkrankungen	nein
Total Illness Burden Index (TIBI)/Adaptation für Prostata-Ca. (TIBI-CaP)	Greenfield <i>et al.</i> 1995; Stier <i>et al.</i> 1999	16/11 Erkrankungs- gruppen	ja
National Institute on Aging/National Cancer Institute Collaborative Study (NIA/NCI SEER Study)	Yancik <i>et al.</i> 1996	24 Hauptkategorien	nein
Elixhauser	Elixhauser <i>et al.</i> 1998	30 Erkrankungen	nein
Comprehensive Prognostic Index (CPI)	Fleming <i>et al.</i> 1999	34 Komorbiditäten, 12 davon als rele- vant selektiert	nein
NCI comorbidity Index	Klabunde <i>et al.</i> 2000 und 2007	14 Kategorien	nein
American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Classification	American Society of Anes- thesiologists (ASA) 1963, Reid <i>et al.</i> 2001	keine	ja (5 Kategorien)
Alcohol-Tobacco Related Comorbidity Index	Reid <i>et al.</i> 2002	11 Erkrankungen	nein
Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI)	Piccirillo <i>et al.</i> 2002	7 Erkrankungen	nein
Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27)	Piccirillo <i>et al.</i> 2003	27 Erkrankungen	ja
Tammemagi	Tammemagi <i>et al.</i> 2003 und 2005	19 für Lungenkrebs, 77 für Brustkrebs	nein
Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System (MACSS)	Holman <i>et al.</i> 2005	102 Erkrankungen	nein
Severe Comorbidity Index (SCI)	Colinet <i>et al.</i> 2005	7 Kategorien	nein
Elixhauser (abgeleiteter Index)	van Walraven <i>et al.</i> 2009	21 Erkrankungen	nein

9.3 Die Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (Manual)

Tab. 9.5: Kategorien und Schweregrade (Levels) häufiger Komorbiditäten, die von CIRS-G vorgegeben werden (Übersetzung, entsprechend dem Manual von Miller und Towers 1991); [Die in den Ergänzungen genannten Festlegungen wurden getroffen in den Fällen, in denen CIRS-G keine genauen Vorgaben machte.]

Level	Häufige Komorbiditäten in CIRS-G
1. Herz	
1	früherer Myokardinfarkt (vor mehr als 5 Jahren); gelegentliche Angina pectoris (mit Bedarfsmedikamenten behandelt); Herzgeräusche ohne Aktivitätseinschränkung
2	medikamentös behandelte kompensierte chronische Herzinsuffizienz; tägliche Einnahme antiplateletischer oder antiarrhythmischer Medikation; linksventrikuläre Hypertrophie; Vorhofflimmern; monofasikulärer Schenkelblock; Schrittmacher bei rezidivierenden Bradykardien
3	Myokardinfarkt innerhalb der letzten 5 Jahre; pathologisches Belastungs-EKG; Z. n. PTCA oder Bypass-OP; chronische Herzinsuffizienz [NYHA III]; bifaszikulärer Schenkelblock; Schrittmacher zur Vermeidung kardiogener Synkopen; Perikarderguss; Perikarditis
4	ausgeprägte Aktivitätseinschränkung aufgrund einer Herzerkrankung (z. B. instabile Angina pectoris oder therapierefraktäre Herzinsuffizienz)
<i>Ergänzung: KHK/Herzinsuffizienz wurde nach NYHA-Stadium eingeordnet (NYHA I – Level 1 bis NYHA IV – Level 4); Klappenerkrankungen je nach Aktivitätseinschränkung.</i>	
2. Blutsystem/Hämatopoese	
1	Hämoglobin: Frauen $\geq 6 < 7,2$ $\mu\text{mol/l}$; Männer $\geq 7,2 < 8,4$ $\mu\text{mol/l}$; Entzündungs- oder Tumoranämie
2	Hämoglobin: Frauen $\geq 4,8 < 6$ $\mu\text{mol/l}$; Männer $\geq 6 < 7,2$ $\mu\text{mol/l}$; Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin-B12- oder Folatmangel oder renale Anämie; Gesamt-Leukozytenzahl ≥ 2 GPt/l bis 4 GPt/l
3	Hämoglobin: Frauen $< 4,8$ und Männer < 6 ; Gesamt-Leukozytenzahl < 2 GPt/l
4	Leukämie, Lymphom
3. Hals, Nase, Ohren und Augen	
1	leichte bis moderate Visuskorrektur (keine Aktivitätseinschränkung, Zeitunglesen möglich); chronische Sinusitis; milder Hörverlust
2	moderate bis starke Visuskorrektur oder Probleme beim Zeitunglesen/Autofahren; benötigt Hörgerät; chronische sinonasale Beschwerden mit Notwendigkeit zu medikamentöser Therapie; benötigt Medikamente gegen Schwindel
3	partiell blind (benötigt sehende Begleitperson, um außer Haus zu gehen); unfähig, Zeitung zu lesen; Gespräche verstehen ist trotz Hörgerät beeinträchtigt
4	funktionelle Blindheit (kein Erkennen von Gesichtern/neuer Umgebung); funktionelle Gehörlosigkeit; Z. n. Laryngektomie; chirurgische Intervention gegen Schwindel
4. Unterer Gastrointestinaltrakt	
1	mit Bedarfsmedikation behandelbare Obstipation; aktive Hämorrhoiden; Z. n. Hernien-OP
2	täglich Ballaststofflaxantien oder stuhlerweichende Mittel; Divertikulose; Divertikulitis in der Vergangenheit; unbehandelte Hernie
3	Darmkrankheit im letzten Jahr; täglicher Gebrauch von Laxantien/Einläufen; moderat verlaufende Divertikulitis
4	jede aktive Blutung (Quelle im unteren Gastrointestinaltrakt), schwere Divertikulitis; Z. n. Ileus
<i>Ergänzung: Obstipation wurde nach je nach Häufigkeit des Laxantiengebrauchs oder Ausprägung der Beeinträchtigung eingeordnet.</i>	

Tab. 9.5 (Fortsetzung)

5. Niere	
1	Z. n. Nierenstein innerhalb der letzten 10 Jahre oder asymptomatischer Nierenstein; akute Pyelonephritis innerhalb der letzten 5 Jahre
2	Serum-Kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, aber $< 265 \mu\text{mol/l}$ ohne diuretische/antihypertensive Medikation
3	Serum-Kreatinin $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ oder Serum-Kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ in Verbindung mit diuretischer, antihypertensiver oder Bicarbonat-Therapie; akute Pyelonephritis
4	benötigt Peritoneal- oder Hämodialyse; Terminale Niereninsuffizienz
<i>Ergänzung: Spezifische glomeruläre oder nephrotische Syndrome wurden mit 2 oder 3 bewertet, je nach notwendiger Behandlung.</i>	
6. Bewegungsapparat und Haut	
1	Gebrauch von Bedarfsmedikamenten gegen Arthritis; leicht eingeschränkte tägliche Lebensaktivität durch Gelenkerkrankung; resezierter „Nicht-Melanom-Hautkrebs“; antibiotikabedürftige Hautinfektion innerhalb des letzten Jahres
2	täglicher Gebrauch einer Anti-Arthritis-Medikation oder von Hilfsmitteln; moderat eingeschränkte tägliche Lebensaktivität; tägliche Medikation gegen eine chronische Hauterkrankung
3	stark eingeschränkte tägliche Lebensaktivität aufgrund von Arthritis; benötigt Steroide gegen Arthritis; vertebrale Kompressionsfrakturen durch Osteoporose
4	rollstuhlgebunden; schwere Gelenksdeformität oder stark eingeschränkte Gelenksfunktion; Osteomyelitis
Maligne Melanome werden entsprechend der Vorgehensweise bei malignen Erkrankungen gewertet (s. oben).	
7. Endokrine und metabolische Erkrankungen; Mamma	
1	diätetisch therapierter Diabetes mellitus; Adipositas: BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; benötigt Schilddrüsenhormonsubstitution; Hyperurikämie
2	insulinpflichtiger oder mit oralen Antidiabetika therapierter Diabetes mellitus; fibrinös-zystische Mastopathie
3	Elektrolytstörungen, die eine stationäre Behandlung erfordern; Adipositas: BMI $\geq 45 \text{ kg/m}^2$; Diabetes mellitus (Zwischenzustand zwischen Level 2 und 4, z. B. schlecht kontrollierte Blutzucker-Werte bei ca. 16 mmol/l mit Retino- oder Neuropathie)
4	schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder diabetisches Koma/diabetische Ketoazidose innerhalb des letzten Jahres; benötigt Substitution von Nebennierenhormonen
Diabetes mit Folgeerkrankungen (Retinopathie, Neuropathie etc.) werden mit Level 3 bewertet.	
8. Gefäßsystem	
1	Hypertonie, kompensiert durch Salzrestriktion und Gewichtsreduktion; Serum-Cholesterin $\geq 200 \text{ mg/dl}$
2	tägliche antihypertensive Medikation (ein Medikament); ein Symptom einer arteriosklerotischen Erkrankung; Aortenaneurysma $< 4 \text{ cm}$
3	zwei oder mehr antihypertensive Medikamente oder Hypertonie in Verbindung mit linksventrikulärer Hypertrophie; zwei oder mehr Symptome von Atherosklerose
4	frühere oder aktuell indizierte Bypass-OP aufgrund eines vaskulären Problems; Aortenaneurysma $\geq 4 \text{ cm}$
Symptome der Arteriosklerose: Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Strömungsgeräusche, Amaurosis fugax, fehlende Fußpulse, Nachweis durch Bildgebung (z. B. Angiogramm). Zerebrovaskuläre Ereignisse werden unter „Neurologische Erkrankungen“ gelistet.	

Tab. 9.5 (Fortsetzung)

9. Atmungssystem	
1	wiederholte Episoden einer akuten Bronchitis; derzeit mit Bedarfs-Inhalativa behandeltes Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis; Raucher (10 bis <20 pack years)
2	Nachweis einer COPD; benötigt täglich Theophyllin oder Inhalativa; Pneumonien, zweimal oder mehrmals innerhalb der letzten 5 Jahre; Raucher (20 bis <40 pack years)
3	eingeschränkte Gehfähigkeit aufgrund verminderter respiratorischer Kapazität; benötigt orale Steroide gegen eine Lungenerkrankung; Raucher (≥40 pack years); ambulant behandelte Pneumonie
4	benötigt Sauerstoff-Langzeittherapie; mindestens eine Episode einer respiratorischen Erkrankung, die assistierte Beatmung erforderte; Lungenkrebs; Pneumonie mit Notwendigkeit zur stationären Behandlung
<i>Ergänzung: Nikotinabstinenz von mindestens 20 Jahren wurde 1 Level niedriger bewertet als ein nicht-abstinenter Raucher mit gleicher Anzahl an pack years.</i>	
10. Oberer Gastrointestinaltrakt	
1	Hiatushernie; Sodbrennen (medikamentös therapiert)
2	benötigt täglich H2-blocker, Protonenpumpenhemmer oder Antacida; dokumentiertes gastrales oder duodenales Ulkus innerhalb der letzten 5 Jahre
3	aktives Ulkus; positiver Hämokulttest; Schluckstörung/Dysphagie
4	früheres perforiertes Ulkus; Teerstuhl oder Blut im Stuhl (Quelle im oberen Gastrointestinaltrakt)
11. Leber	
1	Z. n. [viraler] Hepatitis vor mehr als 5 Jahren; Z. n. Cholezystektomie
2	mild erhöhte Leberenzyme (bis zu 150 % des Normalwerts); [virale] Hepatitis innerhalb der letzten 5 Jahre (derzeit inaktiv); Cholelithiasis; täglicher oder schwerer Alkoholkonsum innerhalb der letzten 5 Jahre
3	erhöhtes Bilirubin (Gesamt-Bilirubin ≥ 2 mg/dl); Erhöhung der Leberenzyme (> 150 % des Normalwerts); benötigt Pankreasenzym-Substitution; chronische Pankreatitis
4	Gallengangverschluss; akute Cholezystitis; akute Pankreatitis; aktive Hepatitis
12. Urogenitalsystem	
1	Stressinkontinenz bei Frauen; Z. n. Hysterektomie (nichtmaligne Ursache); BPH ohne Miktionsbeschwerden; häufige Harnwegsinfektionen innerhalb des letzten Jahres bei Frauen (drei oder mehr)
2	Urininkontinenz (nicht stressinduziert) bei Frauen; nachgewiesener abnormaler Vaginalabstrich; BPH mit schwacher/häufiger Miktion oder Z. n. transurethraler Prostatektomie; derzeitiger Harnwegsinfekt; Notwendigkeit einer Harnableitung (Katheter)
3	häufige Harnwegsinfekte im letzten Jahr bei Männern (drei oder mehr); Vaginalblutung; Hämaturie; Z. n. Urosepsis im letzten Jahr; Notwendigkeit einer Windelhose oder regelmäßige nächtliche Urininkontinenz; zervikales Carcinoma in situ
4	akuter Harnverhalt; akute Urosepsis; Prostata-Karzinom
13. Neurologische Erkrankungen	
1	Häufige mit Bedarfsmedikamenten behandelte Kopfschmerzen ohne Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten; mindestens eine TIA in der Vergangenheit
2	benötigt tägliche medikamentöse Kopfschmerzprophylaxe oder Kopfschmerzen, die die täglichen Aktivitäten regelmäßig stören (z. B. Bettruhe erfordernde Migräne); Z. n. Schlaganfall ohne signifikantes Residuum; neurodegenerative Erkrankung (M. Parkinson, MS, ALS etc.) – milde Schwere
3	Z. n. Schlaganfall mit milder residualer Dysfunktion; fortschreitender Prozess im zentralen Nervensystem; neurodegenerative Erkrankung – moderate Schwere
4	Z. n. Schlaganfall mit schwerer residualer Symptomatik (z. B. Hemiparese oder Aphasie); schwere neurodegenerative Erkrankung
Demenzen werden in der nächsten Kategorie gelistet. Schwindelsymptome werden in der Kategorie „Hals, Nase, Ohren und Augen“ gelistet.	

Tab. 9.5 (Fortsetzung)

14. Psychiatrische Erkrankungen	
1	gering ausgeprägte psychiatrische Erkrankung (aktuell oder in der Vergangenheit); frühere ambulante Behandlung einer psychischen Krise; ambulante Behandlung einer Depression vor mehr als 10 Jahren; derzeitig gelegentlicher Gebrauch schwacher Tranquilizer gegen episodische Angstzustände; milde frühe Demenz (MMSE: 26 bis 28)
2	Major Depression in der Vergangenheit innerhalb der letzten 10 Jahre (behandelt oder unbehandelt); milde Demenz (MMSE: 20 bis 25); früherer Krankenhaus-Aufenthalt in psychiatrischer Abteilung; psychotische Episode; Substanzabusus vor mehr als 10 Jahren
3	derzeitige Major Depression oder zwei oder mehr Episoden einer Major Depression in den letzten 10 Jahren; moderate Demenz (MMSE: 15 bis 20); derzeitig täglicher Gebrauch von angstlösenden Medikamenten; derzeitiger Substanzabusus oder -abhängigkeit; benötigt tägliche antipsychotische Medikation
4	derzeitige Erkrankung, die eine psychiatrische Hospitalisation oder intensive ambulante Betreuung erfordert; schwere Depression mit Suizidalität; akute Psychose oder psychotische Dekompensation; schwere Agitation bei Demenz; schwerer Substanzabusus; schwere Demenz (MMSE: < 15)

Ein Delir wird zusätzlich in der Kategorie der zugrundeliegenden Ursache gelistet, wenn diese bekannt ist. Persönlichkeitsstörungen werden entsprechend der Einschränkung des Patienten und eventueller suizidaler Absichten in der Vergangenheit und Gegenwart eingeschätzt.

9.4 Publikation

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale

(Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, Höffken K)

Abstract:

Comorbidity is defined as the presence of one or more diseases in addition to an index disease. In elderly people, the number and severity of comorbidity increase with age. We report the comorbidity data of 536 patients treated as in-patients: 231 elderly cancer patients (ECP), 172 younger cancer patients (YCP) and 133 elderly patients admitted for non-cancer reasons (EMP). Comorbidity was assessed with the cumulative illness rating scale geriatric version (CIRS-G). Data on number of affected organ systems (levels 1-4), number of affected organ systems with severe disease (levels 3-4), and sum score of levels per patient are reported. The number of comorbidities increases with age. A 76% of ECP, 51% of YCP, and 79% of EMP have severe comorbidity. Palliative treatment approach is not associated with higher levels of comorbidity in ECP. Vascular disorders were the most common comorbidity. The difficulty to rate haematological comorbidity in cancer patients is reflected. This is the first report on detailed results of assessment of comorbidity measured by CIRS-G in cancer patients. In addition, we provide a comparison to an elderly group of patients admitted for non-cancer reasons.

Veröffentlicht in: *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2007, 61:269–276.

9.5 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1: Veränderung biologischer Funktionen im Alter (Auswahl; adaptiert nach Mayer et al. 2000).....	7
Tab. 2.2: empfohlene Parameter für ein Geriatrisches Assessment bei geriatrisch-onkologischen Patienten und mögliche Messinstrumente (adaptiert nach Wildiers et al. 2014)	12
Tab. 2.3: Geriatrische Syndrome (nach Balducci und Beghe 2000).....	12
Tab. 2.4: Beispiele für Untersuchungen zum negativen Einfluss von Komorbiditäten allgemein auf die Prognose bestimmter Tumorentitäten.....	18
Tab. 2.5: Beispiele für Untersuchungen zum negativen Einfluss einzelner Komorbiditäten auf die Prognose bestimmter Tumorentitäten.....	18
Tab. 4.1: Charakteristika der Untersuchungsgruppen	25
Tab. 4.2: Untersuchungsgruppen und Geschlecht.....	25
Tab. 4.3: Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs nach Altersgruppen.....	26
Tab. 4.4: Alters- und Untersuchungsgruppen	26
Tab. 4.5: Absolute und relative Häufigkeit hämatologischer und solider Tumoren bei älteren und jüngeren Tumorpatienten	28
Tab. 4.6: Häufigkeit von kurativem bzw. nicht-kurativem Behandlungsziel bei jüngeren und älteren Tumorpatienten	29
Tab. 4.7: Organsysteme bei CIRS-G (nach Miller und Towers 1991)	30
Tab. 4.8: Allgemeine Kriterien zur Schweregradbewertung bei CIRS-G	30
Tab. 5.1: Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme innerhalb der Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv.....	34
Tab. 5.2: Durchschnittliche Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	36
Tab. 5.3: Häufigkeitsverteilung schwerer Komorbiditäten (Level 3) im Gesamtkollektiv.....	37
Tab. 5.4: Häufigkeitsverteilung schwerster Komorbiditäten (Level 4) im Gesamtkollektiv.....	37
Tab. 5.5: Absolute (N) und relative Häufigkeit (%) schwerer und schwerster Komorbiditäten.....	38
Tab. 5.6: Schwere/schwerste Komorbiditäten (Level 3 und 4) in den Untersuchungsgruppen.....	38
Tab. 5.7: Durchschnittliche Anzahl schwerer/schwerster Komorbiditäten (Level 3 und 4) in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	39
Tab. 5.8: Schwere und schwerste Komorbiditäten unter Ausschluss der Komorbidität „Blutsystem und Hämatopoese“ (signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	40
Tab. 5.9: Summenscore in den Untersuchungsgruppen.....	40
Tab. 5.10: Durchschnittlicher Summenscore in Abhängigkeit verschiedener Patienteneigenschaften (signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	43
Tab. 5.11: Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman, r) zwischen Alter und einzelnen Komorbiditätsparametern, mit p-Werten (geltend für das gemeinsame Kollektiv aus älteren und jüngeren Tumorpatienten; signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	43
Tab. 5.12: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Herz.....	44
Tab. 5.13: Häufigste Diagnosen der Komorbidität Herz, geordnet nach älteren Tumorpatienten	45
Tab. 5.14: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Blutsystem/Hämatopoese.....	45
Tab. 5.15: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Hals/Nase/Ohren/Augen.....	47
Tab. 5.16: Häufigste Diagnosen im Organsystem Hals/Nase/Ohren/Augen, geordnet nach Gruppe 1	47
Tab. 5.17: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den unteren Gastrointestinaltrakt	48
Tab. 5.18: Häufigste Diagnosen von Komorbiditäten des unteren Gastrointestinaltrakts, geordnet nach Gruppe 1	48

Tab. 5.19: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für Erkrankungen der Nieren	49
Tab. 5.20: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Bewegungsapparat und Haut	50
Tab. 5.21: Häufigste Diagnosen im Bereich Bewegungsapparat/Haut, geordnet n. Gruppe 1.....	50
Tab. 5.22: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma	51
Tab. 5.23: Häufigste Diagnosen im Bereich endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma, geordnet nach Gruppe 1.....	52
Tab. 5.24: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für vaskuläre Komorbiditäten.....	52
Tab. 5.25: Häufigste Diagnosen bei Erkrankungen des Gefäßsystems, geordnet n. Gruppe 1	53
Tab. 5.26: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Atmungssystem	53
Tab. 5.27: Häufigste Diagnosen des respiratorischen Systems, geordnet nach Gruppe 1	54
Tab. 5.28: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den oberen Gastrointestinaltrakt	54
Tab. 5.29: Häufigste Diagnosen des oberen Gastrointestinaltrakts, geordnet nach Gruppe 1.....	55
Tab. 5.30: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Leber/Galle/Pankreas	56
Tab. 5.31: Häufigste Diagnosen im Bereich Leber/Galle/Pankreas, geordnet nach Gruppe 1.....	56
Tab. 5.32: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Urogenitalsystem	57
Tab. 5.33: Häufigste Diagnosen des Urogenitalsystems, geordnet nach Gruppe 1	57
Tab. 5.34: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für neurologische Erkrankungen.....	58
Tab. 5.35: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für psychiatrische Erkrankungen ...	59
Tab. 5.36: Relative Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer (Level 1–4) bzw. mindestens einer schweren/schwersten Komorbidität (Level 3–4) in verschiedenen Organ- systemen (signifikante Ergebnisse hervorgehoben).....	62
Tab. 6.1: Prävalenz von „Komorbidität“ (mindestens eine Komorbidität vorhanden) bei älteren Tumorpatienten (mittels CIRS-G) in der Literatur	66
Tab. 6.2: Prävalenz schwerer/schwerster Komorbiditäten bei älteren Tumorpatienten (mittels CIRS-G) in der Literatur	67
Tab. 6.3: Relative Häufigkeit von Komorbiditäten bei Tumorpatienten in Abhängigkeit vom Alter.....	69
Tab. 6.4: häufigste Diagnosen bei älteren Tumorpatienten im Vergleich zu weiteren Untersuchungen an ähnlichen Kohorten (relative Häufigkeit).....	78
Tab. 9.1: Parameter und Messinstrumente eines Geriatrischen Assessments in der geriatrischen Onkologie (aus Wildiers et al. 2014)	94
Tab. 9.2: Vorschlag für ein Geriatrisches Assessment bei älteren Tumorpatienten durch deutsche Fachgesellschaften (nach Friedrich et al. 2003)	95
Tab. 9.3: G8-Screening (übersetzt und adaptiert nach Bellera et al. 2012)	96
Tab. 9.4: Komorbiditätsskalen mit Eigenschaften (übersetzt und adaptiert nach Sarfati 2012)	97
Tab. 9.5: Kategorien und Schweregrade (Levels) häufiger Komorbiditäten, die von CIRS-G vorgegeben werden (Übersetzung, entsprechend dem Manual von Miller und Towers 1991); [Die in den Ergänzungen genannten Festlegungen wurden getroffen in den Fällen, in denen CIRS-G keine genauen Vorgaben machte.]	98

9.6 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 2.1: Voraussichtliche Entwicklung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland; Annahmen: Geburtenhäufigkeit: 1,5 Kinder/Frau, Lebenserwartung bei Geburt: Jungen 84,7 und Mädchen 88,6 Jahre, Wanderungssaldo sinkt von 750 000 auf 200 000 im Jahr 2021, danach konstant (Statistisches Bundesamt Deutschland 2017)</i>	3
<i>Abb. 2.2: Relative Häufigkeit der häufigsten Tumorentitäten bei Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (RKI und GEKID 2017)</i>	4
<i>Abb. 2.3: Altersspezifische Krebsneuerkrankungsraten in Deutschland 2013-2014, aktuelle Schätzung, Angabe je 100.000 Personen (RKI und GEKID 2017)</i>	4
<i>Abb. 4.1: Relative Häufigkeit der Gruppen im Gesamtkollektiv</i>	25
<i>Abb. 4.2: Untersuchte Population nach Alters- und Geschlechtsgruppen</i>	26
<i>Abb. 4.3: Relative Häufigkeiten der onkologischen Diagnosen innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe (Gruppen 1 und 2)</i>	27
<i>Abb. 4.4: Häufigste nichtmaligne Einschlussdiagnosen (Gruppe 3)</i>	27
<i>Abb. 4.5: Tumorart in Abhängigkeit von Altersgruppen</i>	28
<i>Abb. 4.6: Behandlungsziele innerhalb der Altersgruppen</i>	29
<i>Abb. 5.1: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditätenanzahl (Anzahl betroffener Organsysteme) innerhalb der Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv</i>	35
<i>Abb. 5.2: Verteilung schwerer und schwerster Komorbiditäten innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen und im Gesamtkollektiv</i>	38
<i>Abb. 5.3: Verteilung des Summenscores innerhalb der Untersuchungsgruppen sowie im Gesamtkollektiv, Darstellung als Säulendiagramm</i>	41
<i>Abb. 5.4: Summenscore in den Untersuchungsgruppen, Boxplot- Darstellung (Punkte: statistische Ausreißer)</i>	42
<i>Abb. 5.5: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Herz (* = signifikanter Unterschied)</i>	44
<i>Abb. 5.6: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Blutsystem/Hämatopoese (* = signifikanter Unterschied)</i>	46
<i>Abb. 5.7: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Hals/Nase/Ohren/Augen (* = signifikanter Unterschied)</i>	47
<i>Abb. 5.8: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den unteren Gastrointestinaltrakt (* = signifikanter Unterschied)</i>	48
<i>Abb. 5.9: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für Nierenerkrankungen (* = signifikanter Unterschied)</i>	49
<i>Abb. 5.10: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Bewegungsapparat und Haut (* = signifikanter Unterschied)</i>	50
<i>Abb. 5.11: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie endokrine/metabolische Erkrankungen und Mamma (* = signifikanter Unterschied)</i>	51
<i>Abb. 5.12: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für vaskuläre Komorbiditäten (* = signifikanter Unterschied)</i>	52
<i>Abb. 5.13: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Atmungssystem</i>	53
<i>Abb. 5.14: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für den oberen Gastrointestinaltrakt</i>	55
<i>Abb. 5.15: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für die Kategorie Leber/Galle/Pankreas (* = signifikanter Unterschied)</i>	56
<i>Abb. 5.16: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für das Urogenitalsystem (* = signifikanter Unterschied)</i>	57
<i>Abb. 5.17: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für neurologische Erkrankungen (* = signifikanter Unterschied)</i>	58

Anhang

<i>Abb. 5.18: Verteilung der Schweregrade (Levels) in den Untersuchungsgruppen für psychiatrische Erkrankungen (* = signifikanter Unterschied).....</i>	<i>59</i>
<i>Abb. 5.19: Organsysteme der Gruppe 1 (ältere Tumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4).....</i>	<i>60</i>
<i>Abb. 5.20: Organsysteme der Gruppe 2 (jüngere Tumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4).....</i>	<i>61</i>
<i>Abb. 5.21: Organsysteme der Gruppe 3 (Nichttumorpatienten), sortiert nach relativer Häufigkeit von Komorbiditäten (Level 1–4).....</i>	<i>61</i>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe die Dissertationsschrift nie zustande gekommen wäre:

Ich danke zunächst Prof. Dr. med. Klaus Höffken und PD Dr. med. Ulrich Wedding (Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena) für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe und die Stellung des Promotionsthemas.

PD Dr. med. Wedding danke ich in besonderem Maße für die offene und wertschätzende Betreuung, äußerst wertvolle Anregungen und Diskussionen, die wiederholte kritische Lektüre der Arbeit und die hilfreiche Unterstützung über die gesamte Zeit meiner Promotion, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Herrn Dr. rer. nat. Bernd Röhrig danke ich für die Unterstützung und zahlreiche Anregungen bei der statistischen Auswertung, sowie für weitere äußerst hilfreiche und wertvolle Tipps bei der digitalen Textverarbeitung.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Almuth Klippstein und Frau Dr. med. Peggy Steiner sowie der übrigen Arbeitsgruppe für differenzierte Anmerkungen, anregende Diskussionen und die überaus konstruktive Zusammenarbeit innerhalb der Gruppe.

Frau Diana Kathe danke ich für die großartige Mithilfe und Organisation bei der Besorgung der unentbehrlichen Patientendaten und Dokumente.

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich sehr herzlich bedanken für die uneingeschränkte Unterstützung und ihr Verständnis während der Zeit meiner Arbeit an der Dissertation.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Ulrich Wedding, Dr. rer. nat. Bernd Röhrig,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Leipzig, den 03.06.2018

_____ (*Thomas R. Schäffer*)