

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss von präoperativen Screening-Maßnahmen unter Verwendung des ISAR-Scores auf das postoperative Ergebnis thoraxchirurgischer Operationen bei geriatrischen Patienten mit Pleuratumoren

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lennart Hecker

2025

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1.Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann
2.Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Schulz
Tag der mündlichen Prüfung:	24.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 3 -
1.1	Tumoren der Pleura	- 3 -
1.1.1	Malignes Pleuramesotheliom	- 3 -
1.1.2	Sekundäre Pleurakarzinose	- 8 -
1.1.3	Thymom (Masaoka-Koga-Stadium IVa)	- 13 -
1.2	Der "Identification of Seniors at Risk" (ISAR) – Score	- 16 -
1.3	Das Pleuratumorregister der DGT	- 19 -
1.4	Ziele und Fragestellung	- 21 -
2	Material und Methoden	- 22 -
2.1	Studiendesign	- 22 -
2.2	Datenerhebung	- 24 -
2.3	Statistische Analyse	- 26 -
3	Ergebnisse	- 27 -
3.1	Patientenkollektiv	- 27 -
3.2	Operative und postoperative Daten	- 29 -
3.3	ISAR – Screening und Einfluss auf den postoperativen Verlauf	- 31 -
3.4	Auswertung des ISAR-Screening bei einem Cut-off ≥ 3 Punkte	- 34 -
3.5	Auswertung des ISAR-Screening bei einem Cut-off ≥ 2 Punkte	- 35 -
4	Diskussion	- 37 -
5	Zusammenfassung	- 42 -
6	Limitation der Studie	- 43 -
7	Anhang	- 44 -
7.1	Tabellenverzeichnis	- 44 -

7.2	Abbildungsverzeichnis	- 44 -
8	Literaturverzeichnis	- 45 -
9	Danksagung	- 57 -
10	Lebenslauf	- 58 -
11	Selbstständigkeitserklärung	- 59 -

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DGT	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eP/D	erweiterte Pleurektomie/Dekortikation
EPP	extrapleurale Pneumonektomie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybrisierung
HITOC	hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion
ISAR	Identification of Seniors at Risk
MPE	maligner Pleuraerguss
MPM	maligne Pleuramesotheliom
MRT	Magnetresonanztomographie
P/D	Pleurektomie/ Dekortikation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
TNM	Tumor-Node-Metastasis
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Tumoren der Pleura

Pleuratumore werden in primäre und sekundäre Tumore eingeteilt. Bei den primären Pleuratumoren differenziert man zum einen zwischen gut- und bösartigen Tumoren des Weiteren, anhand des ursprünglichen Gewebes, zwischen mesothelialen und mesenchymalen, sowie lymphoproliferative Erkrankungen (1). In der vorliegenden Arbeit sind insbesondere die malignen Pleuramesotheliome von Bedeutung. Die bösartigen sekundären Pleuratumore werden im Wesentlichen von den Pleurakarzinosen gebildet (1).

Die komplette chirurgische Entfernung ist das primäre Ziel bei gutartigen Pleuratumoren, um neben der Symptombehandlung (vor allem Dyspnoe) auch eine Entartung zu verhindern bzw. eine histologische Sicherung zu ermöglichen (2). Bei den weitaus häufigeren, malignen Pleuratumoren ist Letzteres entscheidend, um die Therapie individuell für den Patienten zu planen. Die zentralen Säulen der Therapie bestehen aus der chirurgischen Entfernung, Bestrahlung und Systemtherapien, welche um lokale Ansätze, wie die hypertherme intrathorakale Chemotherapie, ergänzt werden können (3, 4).

1.1.1 Malignes Pleuramesotheliom

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein seltener, bösartiger Tumor des Rippen- und Lungenfells. Das MPM entsteht aus den Mesothelzellen der serösen Gewebeschicht der Pleura (5). Bereits in den 1960er Jahren konnte eine Assoziation zwischen dem Vorkommen des MPM und der, meist beruflich bedingten, Exposition von Asbest festgestellt werden (6, 7). Bis zu 90% der Mesotheliomerkrankungen sind auf eine Asbestexposition zurückzuführen (5, 8). Weitere Studien haben gezeigt, dass eine Korrelation der Inzidenz zum regionalem Asbestverbrauch besteht, so ist die Inzidenz des MPM an ehemaligen Standorten der Asbestverarbeitung, wie beispielsweise des Schiffbaus und der Stahlindustrie erhöht (9). Im Jahr 1993 trat aufgrund der genannten Erkenntnisse in Deutschland ein Verbot für die Herstellung und Verarbeitung von Asbest in Kraft.

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland noch 1480 Neuerkrankungen erfasst. Davon waren - am ehesten durch die berufliche Exposition - 1190 Männer und 290 Frauen betroffen (10). Aufgrund der langen mittleren Latenzzeit zwischen Kontakt und Auftreten der Erkrankung von 20 bis 40 Jahren, wird mit einem Rückgang der Erkrankungszahlen erst zum Ende dieses Jahrzehnts gerechnet (5, 11).

Patienten, die an einem MPM erkrankt sind, präsentieren häufig uncharakteristische Symptome. In etwa 90% der Fälle tritt bei den Patienten zuerst Dyspnoe und Husten auf. Über thorakale Schmerzen klagen ebenfalls viele Patienten (5, 12). Initial eignet sich neben der Sonographie auch der Röntgen-Thorax, um einen Erguss oder eine Verdickung der Pleura, als Auslöser der klinischen Beschwerden der Patienten, zu erkennen (13). Eine Computertomographie (CT) des Thorax mit Kontrastmittel gilt als Standardverfahren für das primäre Staging und erlaubt (meist erst nach Ablassen des Pleuraergusses) die initiale Beurteilung der Tumorausdehnung (14).

Eine suffiziente histologische Diagnose kann durch eine Pleurabiopsie mittels Video-assistierter-Thorakoskopie (VATS) gesichert werden (Sensitivität 95–98 %; Spezifität 100 %) (15). Gleichzeitig bietet dieses Verfahren den Vorteil, bereits chirurgische Interventionen durchzuführen, um beispielsweise den Pleuraerguss komplett zu evakuieren. Ferner erlaubt die VATS eine visuelle Beurteilung der Ausdehnung des Tumors im Thorax, was für das Staging relevant ist (16).

Ergänzend eignet sich eine Magnetresonanztomographie (MRT), um eine Infiltration der Thoraxwand, insbesondere der Rippen und Wirbelkörper und des Zwerchfells zu erkennen. Die Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit einer Computertomographie (PET-CT) liefert Informationen zu Fernmetastasen und ist den beiden vorgenannten Verfahren im Staging überlegen (17). Eine ausführliche berufliche Anamnese, um eine mögliche Asbestexposition zu ermitteln, erhärtet den Verdacht eines MPM. Zur Festlegung der idealen Therapiestrategie sollte die Anbindung an ein Lungenkrebszentrum mit spezialisierter Mesotheliomeinheit (Empfehlung DKG) erfolgen (13, 18).

Histologisch wird das MPM in einen epitheloiden, biphasischen und sarkomatoiden Subtypen entsprechend ihrer Zellarchitektur, Zell- und Gewebeeigenschaften unterschieden (1).

Für das epitheloide MPM, welches circa 60% aller MPM ausmacht, sollen zwei immunhistochemische Marker für ein Pleuramesotheliom und zwei Marker für ein Karzinom getestet werden. Typisch positiv-spezifische Marker für das epitheloide MPM sind Calretinin, WT-1, D2-40 (Podoplanin), und Zytokeratine 5/6. MOC31 und BerEP4 stellen negative Marker dar und deuten somit eher auf Karzinome anderen Ursprungs hin. Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann ein Verlust oder eine Deletion des Tumorsuppressorgens BAP1 in 45-100% der epitheloiden MPM nachgewiesen werden (16, 19).

Das aggressive, sarkomatoide MPM macht 20-30% der MPM-Subtypen aus und kommt am zweithäufigsten vor (20). Mikroskopisch sind Spindelzellen typisch, die in Faszikeln liegen oder ein unregelmäßiges Muster aufweisen (21). Jedoch erfordert ihre Diagnose umfangreichere immunhistochemische und molekulare Untersuchungen, weil die mikroskopische Untersuchung in der Regel nicht ausreichend ist und viele der oben genannten Tumormarker in diesem Fall eine geringere Spezifität und Sensitivität aufweisen (14). In der Immunhistochemie sind insbesondere GATA3 und Zytokeratin spezifisch für sarkomatoide Mesotheliome, während bei fast 100% der molekularen Testung auf den sarkomatoiden Typ eine Deletion des Tumorsuppressorgens CDKN2A charakteristisch zu sein scheint (19, 22). Biphasische Mesotheliome bestehen aus einem epitheloiden und einem sarkomatoiden Anteil von jeweils mindestens 10%. Insbesondere der sarkomatoide Anteil ist für die Therapie und damit die Prognose der Patienten relevant. Liegt der sarkomatoide Anteil bei über 50%, ist von einer generell schlechteren Prognose auszugehen (19).

Die Prognose für Patienten mit einem MPM ist generell schlecht. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 2020 laut RKI nur 14% für Frauen und 8% für Männer, die mittlere Überlebenszeit betrug sogar lediglich 1 – 1,5 Jahre (10, 23).

Zu den Prognosefaktoren gehören das Tumorstadium, der Allgemeinzustand der Patienten, deren Geschlecht und das Alter sowie insbesondere der histologische Subtyp.

Das weibliche Geschlecht sowie ein jüngeres Erkrankungsalter (≤ 75 Jahre) sind mit einer besseren Prognose assoziiert. Das epitheloide Mesotheliom ist dem sarkomatoiden Subtypen hinsichtlich der Prognose quod ad vitam überlegen (16, 19). Das mediane Überleben beträgt für Patienten mit einem epitheloiden MPM 14 Monate, mit einem biphasischen Typen 10 Monate und für Patienten mit einem sarkomatoiden MPM acht Monate (24).

In einer Studie haben Brims et al. (2016) Patienten anhand verschiedener Charakteristika, wie Laborparameter und klinischer Daten, in acht Risikogruppen eingeteilt und hinsichtlich des Überlebens nach 18 Monaten untersucht. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose an Gewichtsverlust litten, einen niedrigen ECOG Performance Status hatten und an einem sarkomatoiden MPM erkrankt waren, hatten die schlechteste Überlebensrate (0% Überleben nach 18 Monaten, mittlere Überlebenszeit 7,5 Monate) (25).

Das Staging des MPM erfolgt basierend auf der Tumorausbreitung und Invasivität anhand der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC). Diese wiederum wird durch die bildgebenden, intraoperativen und pathologischen Befunde bestimmt (26-28).

Der Therapieansatz des MPM wird in Abhängigkeit vom Staging, dem histologischen Befund, dem Allgemeinzustand (Alter, Vorerkrankungen, etc.) sowie den Wünschen des Patienten gewählt. Dementsprechend gibt es kein Standardverfahren und die Therapie reicht von lediglich unterstützenden Maßnahmen („best supportive care“) bis zu aggressiven, multimodalen Konzepten bestehend aus einer Systemtherapie, Strahlentherapie bzw. Chirurgie. Aus diesem Grund ist die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zu empfehlen, um diese interdisziplinäre Therapieplanung zu ermöglichen.

Als chirurgische Verfahren zur Tumorresektion kommen sowohl die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (eP/D) als auch die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) in Frage. Bei den operativen Verfahren ist wesentlich, dass eine komplette mikroskopische Tumorresektion im Sinne einer R0-Resektion aufgrund der diffusen Ausbreitung des MPM nicht möglich ist, da immer residuale Tumorzellen in der Pleurahöhle verbleiben (29). Während im Rahmen der eP/D unter Erhalt des Lungenparenchyms

sowohl die viszerale als auch parietale Pleura entfernt werden, wird bei einer EPP zusätzlich der Lungenflügel, das Perikard und das Zwerchfell reseziert.

Aufgrund des deutlich besseren postoperativen Outcomes (geringere Mortalität, bessere Lebensqualität) sollte die eP/D bevorzugt durchgeführt werden. Beide operativen Verfahren sollten nur in spezialisierten Zentren und im Rahmen von Studien durchgeführt werden (30, 31). Um die oben erwähnten, mikroskopisch verbleibenden Residualtumorzellen ebenfalls zu therapieren und damit das Risiko für Lokalrezidive zu verringern, kann seit einigen Jahren ergänzend eine hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion (HITOC) eingesetzt (32) – dies auch nur in Zentren.

Die HITOC ist ein Verfahren, bei dem nach einer makroskopisch vollständigen Tumorsektion die Thoraxhöhle mit einem Chemotherapeutikum intraoperativ gespült wird. Hierbei zirkuliert das Chemotherapeutikum, in der Regel Cisplatin, mit einer Temperatur von 42°C in der Regel für 60 Minuten durch ein Perfusionssystem (z.B. Herz-Lungen-Maschine) im Pleuraraum (33). Durch die Hyperthermie sowie die hohe lokale Konzentration des Chemotherapeutikums sollen Residualzellen zusätzlich abgetötet werden (32). Dadurch soll eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, mit dem Ziel eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden (33).

Der systemischen Therapie bei der Behandlung des MPM kommt im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzepts eine besondere Bedeutung zu. Die neo- oder adjuvante Applikation von Cisplatin und Pemetrexed zeigte bisher die besten Ansprechraten, die längsten progressionsfreien Intervalle und das beste Überleben (34). Bei der Entscheidung zwischen neoadjuvant und adjuvant gilt es zu beachten, dass die Applikation vor der operativen Resektion zu einer längeren Erholungszeit führt, während eine adjuvante Chemotherapie häufig eine Dosisreduzierung aufgrund von postoperativen Einschränkungen nach sich zieht (35).

Insgesamt sind multimodale Therapiekonzepte, bestehend aus neoadjuvanter Chemotherapie, radikaler zytoreduktiver Resektion und adjuvanter Radiotherapie, jeder Form eines monotherapeutischen Ansatzes überlegen und mit einem Überlebensvorteil vergesellschaftet (36, 37).

Für Patienten mit einem inoperablen, nichtepithelioiden MPM ist die Kombinationstherapie aus den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab plus Ipilimumab, sofern keine Kontraindikation bestehen, als Erstlinientherapie anzusehen (14).

Die duale Immun-Checkpoint-Inhibition ist die einzig zugelassene Immuntherapie bei Pleuramesotheliomen. In der randomisierten Phase III-Studie CheckMate743 konnte ein Vorteil im medianen Gesamtüberleben im Vergleich zur Standardchemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed; 18,1 vs. 14,1 Monate, HR=0,74 (95%-KI: 0,60-0,91)) v. a. für Patienten mit MPM mit einer nichtepithelioiden Histologie und PD-L1 Expression gezeigt werden (38). Die NICITA-Studie, eine randomisierte Phase II- Studie, untersucht den Einsatz von Nivolumab additiv zur adjuvanten Chemotherapie nach zytoreduktiver Chirurgie bei Patienten mit MPM mit epitheloider Histologie in Stadium I–III. Die Ergebnisse wurden bisher noch nicht publiziert (39).

1.1.2 Sekundäre Pleurakarzinose

Die sekundäre Pleurakarzinose ist definiert durch die Metastasierung von thorakalen oder extrathorakalen Tumorentitäten in die Pleura und ist ein Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorwachstums (oder einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung).

In circa 40% der Fälle wird ein Lungenkarzinom als verursachender Primarius diagnostiziert. Gefolgt wird dies vom Mammakarzinom in ca. 25% der Fälle und dem Lymphom in 10%. Ovarialkarzinome sowie Malignome des Gastrointestinaltraktes sind in ca. 5% der Fälle Ursprung von Pleurametastasen. Bei 5-10% der Fälle kann kein Primarius identifiziert werden und man spricht von einem Cancer of Unknown Primary (CUP)-Syndrom (40).

Das häufigste klinische Erstsymptom der Pleurakarzinose ist ein assoziierter Pleuraerguss. In Deutschland ist statistisch mit 40.000–60.000 neu auftretenden, malignen Pleuraergüssen (MPE) pro Jahr zu rechnen (41). Ein Pleuraerguss entsteht, wenn die Produktion die Absorption übersteigt. Die Ursachen für eine solche Verschiebung des Gleichgewichts sind vielseitig. Einerseits kommt es zu einer erhöhten Flüssigkeitsansammlung, wenn der Abfluss über das Lymphsystem zwischen Pleura parietalis und hilären sowie mediastinalen Lymphknoten blockiert ist (42). Andererseits kommt es durch die Pleurakarzinose zu einer Entzündungsreaktion, die wiederum mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität einhergeht.

Verschiedene Studien haben die Rolle vasoaktiver Mediatoren aufgezeigt. Zum Beispiel wird die Rolle des Zusammenspiels der permeabilitätssteigernden Faktoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Tumor Necrosis Factor (TNF) mit dem permeabilitätshemmendem Endostatin in verschiedenen Studien gezeigt (43-45).

Klinisch präsentieren sich Patienten mit sekundärer Pleurakarzinose inhomogen je nach zugrunde liegender Tumorentität. Zum einen zeigen sich häufig Symptome, die auf die maligne Grunderkrankung zurückzuführen sind, wie Gewichtsverlust und ein reduzierter Allgemeinzustand. Als Leitsymptome gelten jedoch für viele Patienten die Atemnot und anhaltender, thorakaler Schmerz (46). Der Erguss kann zu einer Kompression des Lungenparenchyms führen bis hin zur Mediastinalverschiebung und Zwerchfelldepression, welche das Gefühl von Dyspnoe verursacht. Trotzdem präsentieren sich 10-15% der Patienten auch asymptomatisch (47).

Verschiedene bildgebende Verfahren können genutzt werden, um einen Pleuraerguss nachzuweisen. Eine Röntgenaufnahme des Thorax ist häufig das erste Verfahren, bei dem der Verdacht auf einen Pleuraerguss entsteht. Ein Röntgen des Thorax ist insbesondere bei Flüssigkeitsansammlungen $\geq 200\text{ml}$ hinweisend (47).

Die Pleurasonographie wird immer häufiger angewandt, da sie im Vergleich zum Röntgen sowohl ohne Strahlenbelastung einhergeht als auch eine höhere Sensitivität als das Röntgen aufweist (48). Weitere Merkmale, die auf ein malignes Geschehen hindeuten, können durch die Sonographie identifiziert werden. Dazu zählen eine Verdickung der Pleura von $\geq 1\text{cm}$, eine Verdickung des Zwerchfells $\geq 7\text{mm}$ und die Bildung von so genannten Pleuraknoten (49). Ebenso kann die Sonographie vor diagnostischer Pleurapunktion genutzt werden, um geeignete Punktionsstellen zu identifizieren. Nach entlastender Pleuraergusspunktion kann anschließend so auch schnell und effektiv die Ausdehnung der Lunge beurteilt und ein Pneumothorax ausgeschlossen werden (50).

Die CT stellt den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik von Pleuratumoren dar und kann viele zusätzliche Informationen liefern, welche charakteristisch für ein MPE sind (51). Porcel et al. haben auf Basis von CT-Befunden einen Score entwickelt, durch den ein MPE mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 94% prognostiziert werden kann (Tabelle 1). Bei ≥ 7 Punkten gilt ein MPE als sehr wahrscheinlich (52).

Tabelle 1: CT- basiertes Scoringsystem zur Erkennung maligner Pleuraergüsse

Parameter	Punkte
Pleurale Läsionen $\geq 1\text{cm}$	5
Lebermetastasen	3
Abdominale Raumforderung	3
Pulmonaler Rundherd $\geq 1\text{cm}$	3
Fehlen von Perikardergüssen	2
Nicht vergrößerte Herzsilhouette	2

Zur definitiven Diagnose eines MPE ist der zytologische oder histologische Nachweis von Tumorzellen erforderlich. In der Regel sind MPEs Exsudate, aber in bis zu 10% der Fälle kann auch ein transudativer Erguss nachgewiesen werden (53).

Die diagnostische Genauigkeit des MPE durch zytologische Untersuchung liegt bei ca. 60% und ist somit nicht ausreichend verlässlich. In einer aktuellen Studie von Arnold et al. (2018) mit ≥ 900 Patienten, konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Sensitivität der Punktatzytologie stark vom Primarius abhängt. Die Sensitivität reicht von 70-95% bei einem Adenokarzinom bis zu 0-6% beim Mesotheliom (54, 55). Daher wird empfohlen mittels Gewebeprobe einen histologischen Nachweis zu sichern.

Diese kann entweder Sonographie-gestützt, CT- gesteuert oder thorakoskopisch gewonnen werden. Die Sonographie-gestützte histologische Sicherung hat gegenüber der CT-gestützten den Vorteil, die Atemverschieblichkeit des Lungengewebes zu berücksichtigen und die Patienten weniger Strahlenbelastung auszusetzen (Sensitivität $\geq 90\%$ vs. 85-90%) (56, 57). Sichert man die Gewebeprobe thorakoskopisch, besteht der Vorteil, dass zeitgleich eine chirurgische Intervention (z.B. eine Pleurodese) durchgeführt werden kann, sofern indiziert (40, 51).

Eine gesicherte Diagnose eines MPE im Rahmen einer sekundären Pleurakarzinose geht mit einer schlechten Prognose einher. Das mediane Überleben liegt bei ca. vier Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 18%, abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, der Chemosensitivität des Tumors und dem Allgemeinzustand des Patienten. Darüber hinaus leiden die Patienten häufig unter einer deutlich verminderten Lebensqualität (58). Für Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkrankt sind, wurde mit 3-9 Monaten die kürzeste mediane Überlebenszeit beobachtet.

Gefolgt von Patienten mit Magenkarzinom, bei denen die erwartete Überlebenszeit im Median im Bereich von 6-9 Monaten liegt. In neueren Studien lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Brustkrebs bei 6-12 Monaten und beträgt bei Patienten mit einem Ovarialtumor von bis zu >12 Monate (58).

Der LENT-Score und der PROMISE-Score sind Scoringssysteme, die entwickelt wurden, um eine Einschätzung der Überlebenszeit und des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit malignem Pleuraerguss zu ermöglichen. Der LENT-Score basiert auf vier Parametern (LDH, ECOG-Status, Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis, Tumortyp) und teilt Patienten in drei Risikogruppen ein (59). Der PROMISE-Score teilt Patienten, anhand von biologischen und klinischen Parametern, in vier Risikogruppen (A–D) ein, um das 3-Monats-Mortalitätsrisiko abzuschätzen (60).

Die Empfehlung der European Respiratory Society zur Therapie des malignen Pleuraergusses berücksichtigt die Prognose der Patienten, die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge, die individuellen Prioritäten der Patienten und auch der Bevorzugung einer stationären gegenüber einer ambulanten Behandlung (61).

Die Therapie des MPE verfolgt in aller Regel in palliativer Intention und dient zur Linderung der klinischen Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität. Da die meisten Patienten, trotz Punktion unter rezidivierender Ergussbildung und somit wiederkehrenden Symptomen leiden, ist häufig eine definitive Entlastung des Pleuraergusses mit ggf. anschließender Pleurodese (Verklebung der beiden Pleuraschichten) anzustreben (61, 62). Asymptomatische MPE, insbesondere bei Patienten mit niedriger Lebenserwartung, können beobachtet werden und bedürfen keiner invasiven Intervention (63). Der erste Schritt ist eine großvolumige Entlastungspunktion des malignen Ergusses. Das hat den Vorteil einer raschen klinischen Besserung der Dyspnoe-symptomatik durch Wiederausdehnung der Lunge (64). Eine Kontrollbildgebung kann helfen, um einen Pneumo- oder Hämothorax auszuschließen und eine „trapped lung“ zu erkennen, bei der sich durch die ergussbedingte Kompression und nachfolgende Entzündungsreaktion eine unflexible Narbenplatte auf der viszeralen Pleura bildet, die die Expansionfähigkeit der Lunge verhindert bzw. verringert (65).

Die VATS ist das Verfahren der ersten Wahl in der Diagnostik und Therapie des MPE, da intraoperativ neben der makroskopischen Begutachtung auch die Gewebeentnahme zur histologischen Sicherung möglich ist. Anschließend kann in Abhängigkeit der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge, eine Pleurodese oder Pleurakatheteranlage (ggf. auch Dauerkatheter) durchgeführt werden (40, 41). Die Pleurodese, bei der die beiden Pleuraschichten miteinander verklebt werden sollen, ist ein entscheidender Schritt in der palliativen Behandlung eines MPEs. Diese kann allerdings nur durchgeführt werden, wenn die Lunge voll ausdehnungsfähig ist und sich nicht das Bild einer gefesselten Lunge zeigt (50). Das bevorzugte Mittel für eine chemische Pleurodese ist Talkum, da es im Vergleich zu anderen Wirkstoffen wie Doxycyclin und Bleomycin eine deutlich höhere Erfolgsquote aufweist. Es kann entweder in Pulverform unter thorakoskopischer Sicht oder über eine Drainage als Suspension appliziert werden. Talkum führt zu einer Entzündungsreaktion, aus der eine Verklebung der beiden Pleurablätter resultiert (66).

Die Time-1-Studie lieferte wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die Talkumpleurodese. Es wurde festgestellt, dass Drainagen mit größerem Lumen, 18-24F im Vergleich zu 12F, einen zusätzlichen Vorteil bieten kann. Außerdem konnte widerlegt werden, dass die zusätzliche Gabe von nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Medikamenten (NSAID) als Schmerzmittel einen negativen Einfluss auf die Erfolgsrate hat (67). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass anschließend immer eine Drainage eingelegt werden muss, um den nachlaufenden Erguss abzulassen, womit jedoch meist auch ein verlängerter Krankenhausaufenthalt einhergeht (40).

Zum kontinuierlichen Abfluss des Ergusses bei symptomatischen Patienten wird ein Dauerkatheter (Pleuraverweilkatheter) zur Drainage eingelegt. Der Pleuraverweilkatheter wird auf Höhe des 6. oder 7. Intercostalraums in der vorderen/mittleren Axilliarlinie subkutan getunnelt und über eine Schleuse in die Pleurahöhle gelegt.

Insbesondere für Patienten mit nicht-ausgedehnter Lunge, schlechtem Allgemeinzustand und rezidivierenden Ergüssen ist die Anlage eines Pleuraverweilkatheters sinnvoll (41). Darüber hinaus kommt es bei bis zu 37% der Patienten zu einer Spontanpleurodese, welche durch tägliches Drainieren des Ergusses nochmals gefördert werden kann (68).

1.1.3 Thymom (Masaoka-Koga-Stadium IVa)

Thymome und Thymuskarzinome (TC) sind seltene Tumorarten. Sie machen lediglich 0,2–1,5% aller Krebserkrankungen aus und treten hauptsächlich zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahrzehnt auf (69).

Das Überleben von Patienten mit einem Thymom wird erheblich vom Ausmaß der lokalen Tumordinvasion und dem Einwachsen in benachbarte Strukturen, sowie der hämatogenen und lymphogenen Ausbreitung beeinflusst. Anhand dieser Faktoren wurden Patienten in vier unterschiedliche Stadien eingeteilt (70). Eine weitere Überarbeitung der Stadien erfolgte 1994 und resultierte in der heute am häufigsten verwendeten Masaoka-Koga-Klassifikation (Tabelle 2) (71).

Tabelle 2: Masaoka-Koga-Klassifikation für Thymome und Thymuskarzinome

Stadium	Klassifikation
I	Tumor ist makroskopisch und mikroskopisch vollständig von einer Kapsel umschlossen
Ila	mikroskopisch nachgewiesene transkapsuläre Invasion ($\leq 3\text{mm}$)
Ilb	makroskopische transkapsuläre Invasion ($\geq 3\text{mm}$). Verwachsungen mit umliegendem Thymus- und Fettgewebe. Verwachsung mediastinale Pleura ohne Infiltration
III	mikroskopisch bestätigte Infiltration in benachbarte Organe (Perikard, Lunge, herznahe Gefäße und Nerven)
IVa	Infiltration der Pleura
IVb	Lymphogene oder hämatogene Fernmetastasen

Quelle: Detterbeck, 2014, Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(7):S1710-S6.

Das Thymom im Stadium IVa ist, aufgrund der pleuralen Beteiligung, für die Analysen dieser Arbeit relevant.

Eine weitere Einteilung der Tumorausdehnung von Thymomen und Thymuskarzinomen ist die TNM-Klassifikation. In dieser Klassifikation kommt dem T-Deskriptor die größte Bedeutung zu. Er unterscheidet zwischen der Invasion in das mediastinale Fett (T1a) oder die mediastinale Pleura (T1b), das Perikard (T2) und in umliegende Strukturen (T3, T4). Der N-Status unterscheidet zwischen N1 (anterioren/ perithymischer) bzw. N2 (tief intrathorako- und zervikal gelegener) Knotenbeteiligung. Während der M-Status angibt, ob pleurale/ perikardiale (M1a) oder Fernmetastasen (M1b) vorhanden sind (72).

Bei Thymuskarzinomen kommt es in $\geq 10\%$ der Fälle zu Fernmetastasierungen, beim Thymom dagegen tritt diese nur sehr selten auf (73).

Die Bildgebung spielt insbesondere bei Thymomen und Thymuskarzinomen eine wichtige Rolle zur Diagnose, Charakterisierung und Stadieneinteilung, aber auch für die Nachsorge. Die CT und das MRT sind aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Neoplasien des Thymus der Goldstandard. Dennoch ist die Beurteilung von invasivem oder nichtinvasivem Wachstum mittels CT eine Herausforderung, hier ist das MRT überlegen. Für eine bessere Differenzierung der Gewebestruktur und Beurteilung der Infiltration des Tumors in benachbarte Strukturen kann in Ausnahmefällen die Durchführung eines cine-MRT erfolgen (74, 75).

Insbesondere bei Tumoren des anterioren Mediastinums ist zur Differenzierung zwischen Tumoren der Thymusdrüse und Lymphomen eine histologische Sicherung indiziert (76). Thymome und Thymuskarzinome können, gemäß der WHO-Klassifikation von 2021, anhand von histologischen und immunhistochemischen Kriterien in Typ A, Typ AB, Typ B1-3 und Typ C, welches dem Thymuskarzinom entspricht, eingeteilt werden (77). Während die Subtypen A, AB und B1 in aller Regel einen benignen Charakter aufweisen, zeigen B2-, B3- Thymome sowie Thymuskarzinome aggressive Eigenschaften mit der Fähigkeit zur Metastasierung (78).

Generell kann bei klinischem und radiologischem Verdacht auf ein Thymustumor, und primärer Respektabilität der Raumforderung, auf eine biopsische Sicherung verzichtet werden (79).

Insbesondere bei Patienten mit Myasthenia gravis und einem Mediastinaltumor ist ein Thymom am wahrscheinlichsten und somit eine präoperative histologische Sicherung nicht zwingend notwendig (80). Die Indikationsstellung zur Biopsie sollte vor allem bei Patienten gewählt werden, bei denen keine primäre Resektabilität besteht, da die neoadjuvante Therapie vom histologischen Typ abhängig ist (79).

Die histologische Bestimmung des Tumorsubtyps ist in Kombination mit der Bildgebung elementar für Stadieneinteilung (Masaoka-Koga; TNM) und folglich für die Erarbeitung einer finalen Therapiestrategie (81, 82).

Der wichtigste prognostische Faktor ist bei primär operablen Thymomen und Thymuskarzinomen die vollständige Resektion (R0).

Das Stadium IVa ist definiert durch einen Befall entweder der Pleura bzw. des Perikards oder durch positive perithymische Lymphknoten (83). Das diffuse infiltrative Wachstum erfordert radikale, chirurgische Resektionen, wie eine eP/D oder EPP im Sinne der zytoreduktiven Chirurgie (84, 85).

Zum anderen werden System- oder Strahlentherapie als auch lokale Verfahren notwendig, wenn eine klassische R0-Resektion nicht möglich ist, um residuale Tumorzellen zu behandeln und Rezidive zu verhindern (86).

Um nach radikaler Tumorentfernung in Stadium IVa das Risiko eines Pleurarezidivs zu reduzieren und die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, kann in spezialisierten Zentren zusätzlich die HITOC durchgeführt werden. In ersten Studien konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate in Stadium IVa von bis zu 81% bei einer Kombination aus radikaler Resektion durch eine P/D in Kombination mit der HITOC gezeigt werden (87).

Die Therapie bei Patienten mit einem Stadium IVb verfolgt einen palliativen Ansatz.

1.2 Der “Identification of Seniors at Risk” (ISAR) – Score

Laut Auswertung des statistischen Bundesamtes stieg die Zahl der ab 67-Jährigen zwischen 1990 und 2021 um 58% von 10,4 Millionen auf 16,4 Millionen. In der Gruppe der Hochbetagten (≥ 85 Jahre) hat sich die Anzahl im gleichen Zeitraum sogar mehr als verdoppelt und stieg von knapp 1,2 Millionen auf 2,7 Millionen Menschen an (88). Diese Entwicklung stellt das Gesundheitssystem im klinischen Alltag vor besondere Herausforderungen, denn eine immer älter werdende Gesellschaft geht mit einem erhöhten Vorkommen von multimorbiden Patienten einher (89, 90).

Insbesondere in der Akutversorgung konnten die speziellen Bedürfnisse geriatrischer Patienten bereits aufgezeigt werden. Im Vergleich zu jüngeren Patienten haben geriatrische Patienten (≥ 70 Jahre) in der Notaufnahme eine höhere Behandlungsdringlichkeit, nehmen mehr Medikamente ein, haben eine längere Behandlungsdauer und werden häufiger stationär aufgenommen (91, 92). Darüber hinaus erleben geriatrische Patienten auch nach Entlassung häufiger negative Auswirkungen auf ihre Gesundheit. Sie leiden an Autonomieverlust durch funktionelle und kognitive Einschränkungen, werden häufiger wieder im Krankenhaus aufgenommen und haben eine erhöhte Mortalität (93).

Als Konsequenz dieser Problematik entwickelten McCusker et al. 1999 den “Identification of Seniors at Risk” (ISAR)-Fragebogen, um geriatrische Patienten (≥ 65 Jahre) bereits in der Notaufnahme zu erkennen, die nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung ihres gesundheitlichen Zustandes haben (94).

Das Screening beinhaltet sechs Fragen, die vom Patienten, Angehörigen oder Krankenhauspersonal mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Für jede positiv beantwortete Frage wird ein Punkt vergeben. Am Ende werden die Punkte zu einem Gesamtscore von 0–6 Punkten addiert. Anhand des errechneten Scores soll eine Einschätzung des Risikos der Mortalität, einer ungeplanten stationären Wiederaufnahme, stationärer Pflegbedürftigkeit oder zukünftiger, funktioneller Einschränkungen ermöglicht werden. Das Screening wird originär als positiv gewertet, wenn mindestens zwei Punkte erreicht werden (95, 96).

Die 2004 überarbeitete Fassung des Screenings enthält sechs Fragen (Abbildung 1) in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand, die Selbstständigkeit sowie das alltägliche Leben der Patienten. Die ersten beiden Fragen beziehen sich auf den Hilfebedarf – zum einen, ob der Patient generell im Alltag auf Hilfe angewiesen ist und zum anderen, ob in den letzten 24 Stunden ein höherer Bedarf bestand. Im Weiteren wird abgefragt, ob der Patient in den letzten sechs Monaten bereits mehr als einmal im Krankenhaus behandelt werden musste. Zwei weitere Fragen gehen auf mögliche sensorische oder kognitive Einschränkungen ein. An dieser Stelle wird gefragt, ob der Patient trotz Brille Schwierigkeiten beim Sehen hat oder ob Probleme mit dem Gedächtnis bestehen. Abschließend wird die Anzahl der Medikamente, die täglich eingenommen werden abgefragt – sechs oder mehr Medikamente pro Tag ergeben eine positive Antwort (97, 98).

Der ISAR-Fragebogen ist ein weitläufig genutztes Screening-Instrument und der Einsatz, insbesondere in der Notaufnahme, bereits häufig validiert (94, 96, 97).

In ihrer systematischen Übersichtsarbeit von 2016 haben Galvin et al. 32 Publikationen analysiert, die die Vorhersagekraft des ISAR-Screening untersucht haben. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Score <2 im ISAR-Screening eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Re-Hospitalisierung und eine geringere Wahrscheinlichkeit zu versterben hatten als Patienten mit einem Score ≥ 2 . Damit erwies sich das Screening als nützlich für die Entscheidungsfindung, welche Patienten sicher entlassen werden konnten (95). Allerdings wurde in der Vergangenheit auch untersucht, ob eine Anwendung in anderen klinischen Bereichen sinnvoll ist.

Wiedemann et al. haben 2019 eine Arbeit publiziert, in der sie die Anwendung des ISAR-Screening in der Urologie beschrieben. Die als „ISAR-positiv“ eingestuft Patienten wiesen „ein signifikant höheres Sturz-, Dekubitus- und Mangelernährungsrisiko auf und gelangten häufiger per Notfalleinweisung in das Krankenhaus“ (99). Auch Gronewold et al. konnten zeigen, dass in ihrer Abteilung für Orthopädie und Traumatologie ein positives Screening mit einem höheren pflegerischen sowie physiotherapeutischen Aufwand, einer längeren Aufenthaltsdauer und mehr Stürzen assoziiert ist (100).

Ebenfalls in der Vergangenheit diskutiert ist die Verschiebung des Cut-off-Wertes für ein positives Screening von ≥ 2 Punkten zu ≥ 3 Punkten zugunsten einer höheren Spezifität.

In Ihrer Studie haben Singler et al. festgestellt, dass die Vorhersagekraft eines positiven ISAR-Screening bei einem Cut-off von ≥ 3 für einen kombinierten Endpunkt größer ist als bei ≥ 2 Punkten (96). In der vorliegenden Arbeit werden deshalb beide Cut-off-Werte untersucht und verglichen.

Bitte jede Frage mit JA oder NEIN beantworten.

Hilfebedarf		
1. Waren Sie vor der Erkrankung oder Verletzung, die Sie in die Klinik geführt hat, auf regelmäßige Hilfe angewiesen?	☐ JA ☐ NEIN	1 0
Akute Veränderung des Hilfebedarfs		
2. Benötigten Sie in den letzten 24 Stunden mehr Hilfe als zuvor?	☐ JA ☐ NEIN	1 0
Hospitalisation		
3. Waren Sie innerhalb der letzten 6 Monate für einen oder mehrere Tage im Krankenhaus?	☐ JA ☐ NEIN	1 0
Sensorische Einschränkung		
4. Haben Sie unter normalen Umständen erhebliche Probleme mit dem Sehen, die nicht mit einer Brille korrigiert werden können?	☐ JA ☐ NEIN	1 0
Kognitive Einschränkung		
5. Haben Sie ernsthafte Probleme mit dem Gedächtnis?	☐ JA ☐ NEIN	1 0
Multimorbidität		
6. Nehmen Sie pro Tag sechs oder mehr verschiedene Medikamente ein?	☐ JA ☐ NEIN	1 0

SUMME: _____

* nach: Warburton RN et al., Identification of seniors at risk: process evaluation of a screening and referral program for patients aged ≥ 75 in a community hospital emergency department, Int J Health Care Qual Assur 2004, 17: 339-348

Abbildung 1: ISAR-Fragebogen

1.3 Das Pleuratumorregister der DGT

Seit dem 01.01.2015 betreibt die Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), in Kooperation mit dem Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum (StuDoQ) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), das „Pleuratumorregister der DGT“ (Abbildung 2).

Mit dem Ziel, die Versorgungssituation von Menschen mit primären und sekundären malignen Erkrankungen der Pleura in Deutschland abzubilden, erfassen aktuell 35 teilnehmende Kliniken alle thoraxchirurgisch behandelten Patienten mit entsprechenden Erkrankungen der Pleura. Des Weiteren wird durch diese prospektive, multizentrische Datenerfassung die Evaluation und Qualitätssicherung von bereits etablierten sowie neuen Therapiekonzepten ermöglicht und eine Basis für klinische Studien geschaffen (101).

Die histologischen Entitäten im Fokus des Registers sind in Bezug auf primäre Tumoren der Pleura das MPM (71). Die sekundäre Pleurakarzinose in Folge anderer Malignome und das Thymom/Thymuskarzinom mit pleuraler Aussaat im Masaoka-Koga-Stadium IVa stellen einen weiteren Schwerpunkt in der Erfassung dar.

In der Therapie des MPM und des Thymoms können sowohl kurative als auch palliative Behandlungskonzepte verfolgt werden (102, 103). Während die Therapie der sekundären Pleurakarzinose in der Regel einen palliativem Ansatz verfolgt (40).

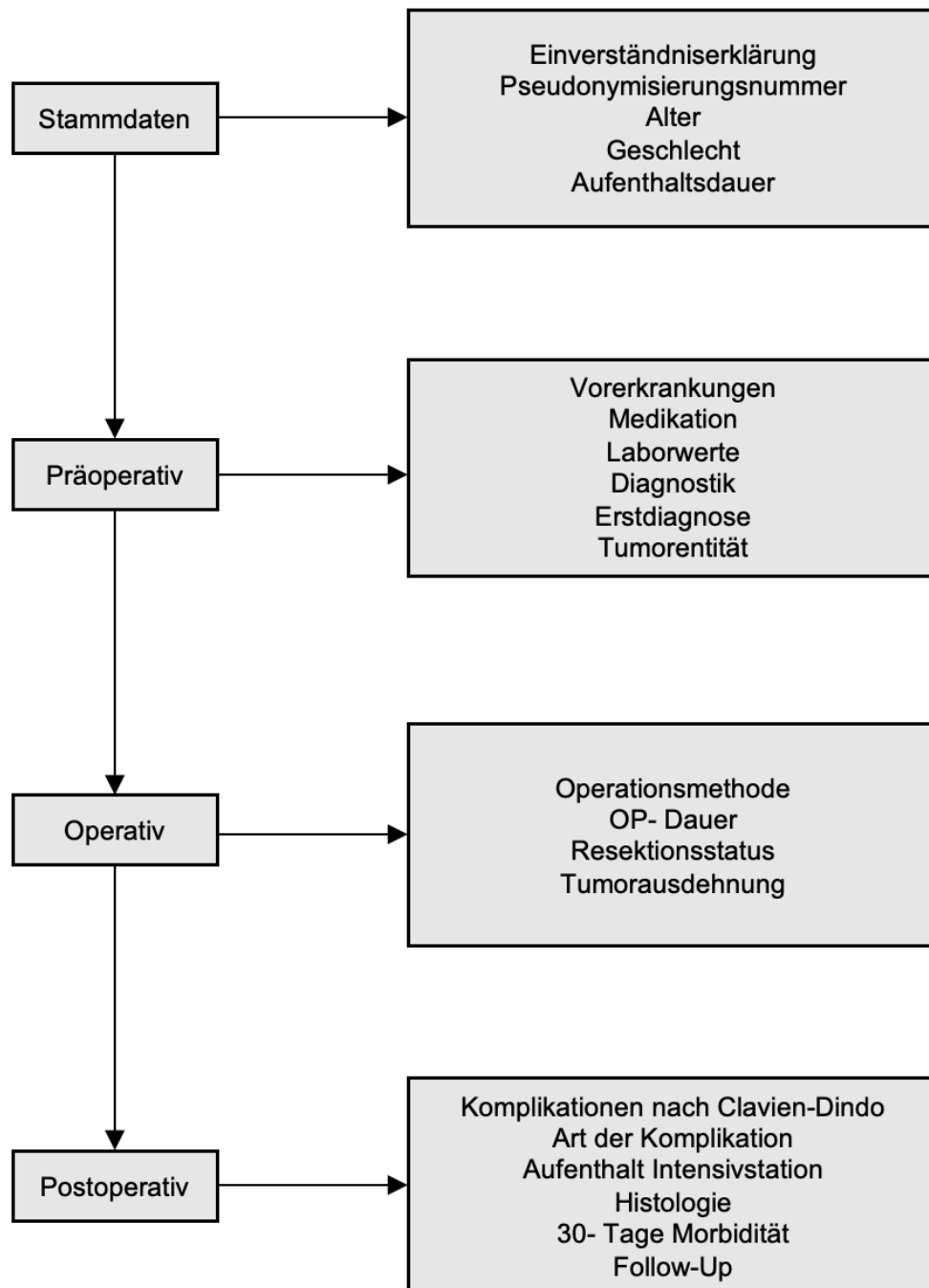


Abbildung 2: Aufbau des Pleuratumorregisters der DGT

1.4 Ziele und Fragestellung

Das ISAR-Screening ist ein etabliertes und häufig validiertes Instrument zur frühzeitigen Identifikation von Hochrisikopatienten. Insbesondere die Verwendung in der Notaufnahme hat gezeigt, dass ältere Risikopatienten frühzeitig identifizieren werden können, die besonders gefährdet sind für Komplikationen, Funktionseinschränkungen, erneute Krankenhausaufnahmen oder eine erhöhte Sterblichkeit haben (94-96).

Die thoraxchirurgische Abteilung des Thoraxzentrum Ruhrgebiet nutzt den ISAR-Fragebogen zur prästationären Einschätzung der Gebrechlichkeit ihrer Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Anwendung des ISAR-Screening bei thoraxchirurgischen Patienten mit einem Pleuratumor zu untersuchen. Die beiden Fragestellungen im Fokus lauten:

1. Können Patienten, die ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres postoperatives Outcome haben, anhand des ISAR-Fragebogens zuverlässig identifiziert werden?
2. Welcher der unterschiedlichen, in der Literatur diskutierten Cut-off-Werte des ISAR-Scores, erweist sich für thoraxchirurgische Patienten mit einem Pleuratumor als am sinnvollsten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Promotionsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Es wurden alle Patienten des Thoraxzentrum Ruhrgebiet eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2022 eine thoraxchirurgische Behandlung einer primären oder sekundären Pleuratumorerkrankung erhielten, in das Pleuratumor-Register der DGT eingetragen wurden und zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein Mindestalter von 75 Jahren aufwiesen (Abbildung 3). Ausgeschlossen wurden Patienten, die keine Einverständniserklärung unterschrieben haben oder die oben genannten Kriterien nicht erfüllten.

Unter Berücksichtigung der, in der Datenbank vorhandenen, Informationen wurden präoperative, operative und postoperative Parameter definiert, die in dieser Arbeit analysiert werden sollen. Hierzu zählen die 30-Tage-Letalität, die Komplikationsrate sowie die postoperative Liegedauer. Um die postoperative Komplikationsrate spezifischer zu betrachten, wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet.

Anhand des durchgeführten ISAR-Screenings wurde ein Punktescore (0 – 6 Punkte) für jeden Patienten erhoben. Im Weiteren erfolgte eine Unterteilung der Patienten in die Gruppen ISAR-positiv und ISAR-negativ, jeweils in Bezug auf den unterschiedlichen Cut-off-Wert von ≥ 2 und ≥ 3 Punkten im Screening.

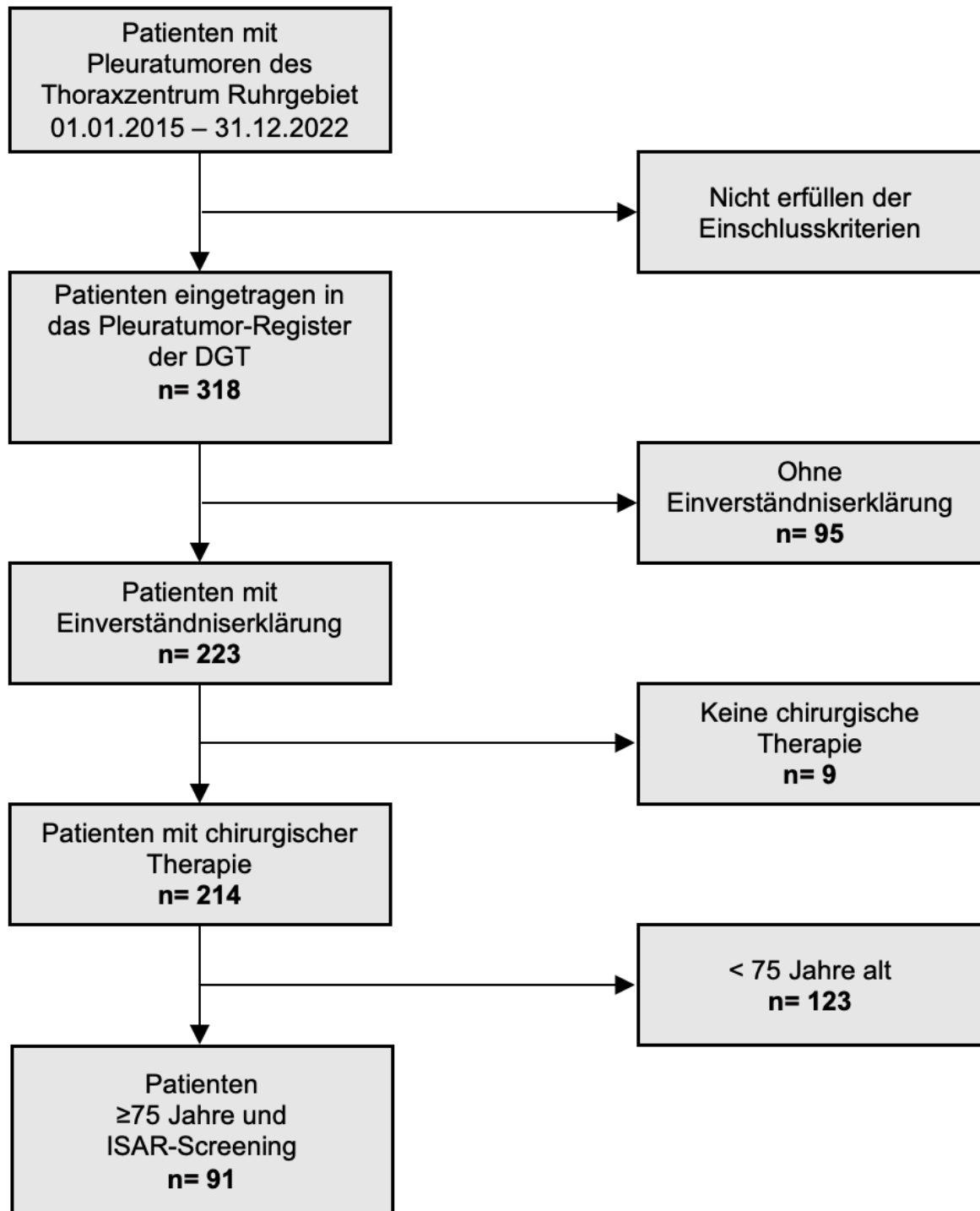


Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektives

2.2 Datenerhebung

Voraussetzung für die Erfassung und Auswertung der Daten im Register war die Registrierung der teilnehmenden Klinik bei StuDoQ und das schriftliche Einverständnis des jeweiligen Patienten (Einschlusskriterium). Nicht vollständig erfasste Datensätze konnten berücksichtigt werden, solange die Angaben nachvollziehbar und verwertbar waren. Von jedweder Analyse ausgeschlossen wurden alle Daten von Patienten, bei denen keine Einverständniserklärung vorlag (104).

Die Daten wurden, unter Wahrung von definierten Ein- und Ausschlusskriterien, mit Hilfe von Aufnahmebefunden, Arztbriefen, Operationsberichten und Laborbefunden in das Pleuratumor-Register der DGT eingepflegt. Alle patientenbezogenen und perioperativen Daten, die für diese Arbeit und Analyse relevant waren, wurden online aus diesem Register exportiert und tabellarisch in Microsoft Excel (Version 16.84, Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingetragen.

Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ≥ 75 Jahre alt waren, wurden anhand des ISAR-Screening bewertet. Dies erfolgte bei Aufnahme des Patienten durch die zuständige Pflegekraft. Bei Patienten, die nicht in der Lage waren, den Fragebogen zu beantworten, wurde dies mit der Hilfe von Angehörigen übernommen. Zur Pseudonymisierung wurde jedem Patienten eine 13-stellige Nummer zugeteilt. Sämtliche Informationen über die Patienten unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutzgesetz.

Der Aufbau des Registers gestaltet sich folgendermaßen:

Beginnend mit den Stammdaten der Patienten wurden zuerst die Einverständniserklärung und eine Fall-Identifikationsnummer, die zur Pseudonymisierung der Patienten dient, eingetragen, gefolgt von Alter, Geschlecht und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Im Anschluss wurde der präoperative Zustand der Patienten erfasst. Hierzu zählten Informationen über Vorerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Diabetes, COPD etc.), eingenommene Medikamente, Raucheranamnese sowie präoperative Laborwerte. Weiterhin sollten hier die Tumorentität (MPM, Thymuskarzinom, Pleurakarzinom), die durchgeführte Diagnostik (Bildgebung und Biopsien) und das Datum der Erstdiagnose zusammengetragen werden.

In dem Abschnitt, in dem Daten zur chirurgischen Therapie erhoben wurden, wurde die Operationsdauer und durchgeführte Operationsmethode eingetragen.

Der postoperative Zustand der Patienten wurde durch Daten zu möglichen Komplikationen sowie dem weiteren Verlauf abgebildet. Dazu gehörten neben der Klassifikation nach Clavien-Dindo (105) auch die Art der Komplikationen und ob der Patient einen Aufenthalt auf der Intensivstation hatte. Zudem sollte angegeben werden, ob abschließend eine Entlassung ins häusliche Umfeld oder in eine andere Klinik zur Weiterbehandlung erfolgte. Abschließend sollte durch Erfassen der 30-Tage-Letalität und ein potenzielles Follow-up, der kurz- und mittelfristige Therapieerfolg festgehalten werden.

Folgende Parameter wurden für diese Arbeit herangezogen:

- Stammdaten der Patienten

- Geschlecht
- Geburtsdatum

- Allgemeine präoperative Daten

- Tumorentität (MPM, Pleurakarzinose, Thymom/Thymuskarzinom im Masaoka-Koga-Stadium IVa)

- Definitive chirurgische Therapieverfahren

- Pleurektomie/ Dekortikation
- Anlage eines pleuralen Verweilkatheters
- Talkumpleurodese

- Allgemeine peri- und postoperative Daten

- Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation
- Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen
- 30-Tage-Letalität

Die Gesamtpunktzahl des ISAR-Screenings sowie die Beantwortung der einzelnen Items, wurden den Originalkrankenakten entnommen und ebenfalls in Microsoft Excel eingepflegt.

Die zu beantworteten Items sind folgende:

- Waren Sie vor der Erkrankung oder Verletzung, die Sie in die Klinik geführt hat, auf regelmäßige Hilfe angewiesen?
- Benötigten Sie in den letzten 24 Stunden mehr Hilfe als zuvor?
- Waren Sie innerhalb der letzten 6 Monate für einen oder mehrere Tage im Krankenhaus?
- Haben Sie unter normalen Umständen erhebliche Probleme mit dem Sehen, die nicht mit einer Brille korrigiert werden können?
- Haben Sie ernsthafte Probleme mit dem Gedächtnis?
- Nehmen Sie pro Tag sechs oder mehr verschiedene Medikamente ein?

2.3 Statistische Analyse

Die Auswertung und statistische Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0 (20) IBM SPSS Inc., Armonk, USA).

Die Stammdaten der Patienten, deren Tumorentitäten, die Operationsmethode sowie die perioperativen Parameter wurden in Zahlen zusammengefasst, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Anschließend konnten univariante Testmethoden eingesetzt werden, um die Verteilung (Häufigkeit, Prozent), Mittelwerte oder Mediane verschiedener patientenspezifischer Parameter zu analysieren.

Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um den Zusammenhang zweier kategorialer Variablen zu vergleichen. Für den Fall, dass die Gruppen zu klein waren (< 5 Patienten), wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt. Der t-Test wurde genutzt, um zu untersuchen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier unabhängiger und normalverteilter Stichproben gab. Vorher wurden die Daten auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilks-Test überprüft sowie auf Varianzgleichheit durch den Levene-Test, während der Mann-Whitney-U-Test sich als geeignet erwies für Analysen von zwei Gruppen, die nicht normalverteilt oder ordinalskaliert waren.

Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant gewertet, wenn der p-Wert $< 0,05$ ergeben hat.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In dem festgelegten Zeitraum wurden im Thoraxzentrum Ruhrgebiet 318 Patienten mit Pleuratumoren erfasst. 95 Patienten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da keine Einverständniserklärung zur Erfassung der Daten im Pleuratumorregister der DGT vorlag und neun Patienten wurden ausgeschlossen, da keine chirurgische Intervention durchgeführt wurde. 214 Patienten wurden in das Pleuratumorregister aufgenommen. 91 Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ≥ 75 Jahre alt, wurden anhand des ISAR-Scores präoperativ eingeschätzt und erfüllten somit die Kriterien, um in der Auswertung berücksichtigt zu werden (Abbildung 3).

Die Anzahl der männlichen Patienten betrug 66 (72,5%) und die Zahl der weiblichen 25 (27,5%) mit einem Durchschnittsalter von 81,6 ($\pm 4,2$) Jahren.

Von den Tumorentitäten, die ins Pleuratumorregister aufgenommen wurden, konnten in unserem Kollektiv entsprechend den Einschlusskriterien lediglich das MPM und die sekundäre Pleurakarzinose nachgewiesen werden. Keiner der Patienten war an einem Thymom/Thymuskarzinom im Stadium IVa nach Masaoka-Koga-Klassifikation erkrankt. Bei den nachgewiesenen Entitäten war die Verteilung im gesamten Kollektiv relativ ausgeglichen. In 44 Fällen (48,4%) waren Patienten an einem malignem Pleuramesotheliom erkrankt, von denen 40 (90,9%) männliche Patienten und 4 (9,1%) weiblich waren. Unter den 47 Patienten (51,6%) mit einer sekundären Pleurakarzinose, waren 26 (55,4%) männlich und 21 (44,6%) weiblich (Tabelle 3).

Tabelle 3: Allgemeincharakteristika der Studienpatienten

		n= 91	100%
Alter in Jahren, Mittelwert ($\pm$ SD)	81,6 ($\pm$ 4,2)		
Geschlecht			
• Männlich		66	72,5
• weiblich		25	27,5
ASA- Klassifikation			
• ASA1		22	24,2
• ASA2		24	26,4
• ASA3		43	47,3
• ASA4		2	2,2
ASA-Klassifikation, Median (IQR)	2 (1)		
Karnofsky-Index			
• 100%		40	44,0
• 90%		26	28,6
• 80%		18	19,8
• 70%		5	5,5
• 60%		1	1,1
• 50%		1	1,1
Karnofsky-Index, Median (IQR)	90% (20%)		
Tumorentität			
• MPM		44	48,4
• Pleurakarzinose		47	51,6

MPM= malignes Pleuramesotheliom, SD= Standardabweichung

3.2 Operative und postoperative Daten

Die am häufigsten durchgeführte chirurgische Intervention war die VATS-Talkumpleurodese bei 58,2% der Patienten (n= 53), gefolgt von der Anlage eines Pleurakatheters bei 35,2% der Patienten (n= 32) und lediglich bei 6,6% der Patienten (n= 6) wurde eine P/D der Lunge durchgeführt. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug 5,6 Tage. Vier Patienten wurden postoperativ zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen und konnten am nächsten Tag auf die Normalstation verlegt werden. Bei 13 Patienten (14,3%) traten postoperative Komplikationen auf. Fünf (5,5%) dieser Patienten wurden in Grad 3a oder höher eingestuft, weil eine chirurgische Intervention oder invasivere Therapie notwendig war. Weitere fünf Patienten (5,5%) sind in den ersten 30 Tagen postoperativ verstorben, davon zwei (2,2%) im Rahmen des stationären Aufenthalts (Tabelle 4).

Tabelle 4: Perioperative Daten der Studienpopulation

		n= 91	100%
Operationsmethode			
• Anlage eines Pleurakatheters		32	35,2
• P/D		6	6,6
• Talkumpleurodese		53	58,2
Liegezeit in Tagen, Mittelwert $\pm$ SD	5,6 $\pm$ 3,4		
Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo			
• Keine Komplikation		78	85,7
• Grad 1		6	6,6
• Grad 2		2	2,2
• Grad 3a		2	2,2
• Grad 3b		1	1,1
• Grad 4a		0	0
• Grad 4b		0	0
• Grad 5 (Tod)		2	2,2
30-Tage-Letalität			
• Überlebt		86	94,5
• Verstorben		5	5,5
P/D= Pleurektomie/ Dekortikation, VATS= Videoassistierte Thorakoskopie, SD= Standardabweichung			

3.3 ISAR – Screening und Einfluss auf den postoperativen Verlauf

Ein Drittel ($n=30$, 33%) der befragten Patienten wiesen einen Score von 1 auf, während jeweils 21 (23,1%) Patienten einen Score von 2 bzw. 3 hatten. Kein Patient beantwortete alle Fragen positiv, sodass niemand einen Gesamtscore von 6 Punkten erreichte. Die männlichen Patienten machten den Großteil der Befragten aus, die sowohl den geringsten Score von 0 Punkten erreichten ($n=7$ von 8) als auch den, im untersuchten Kollektiv, höchsten Score von 5 Punkten ($n=4$ von 4) (Abbildung 4).

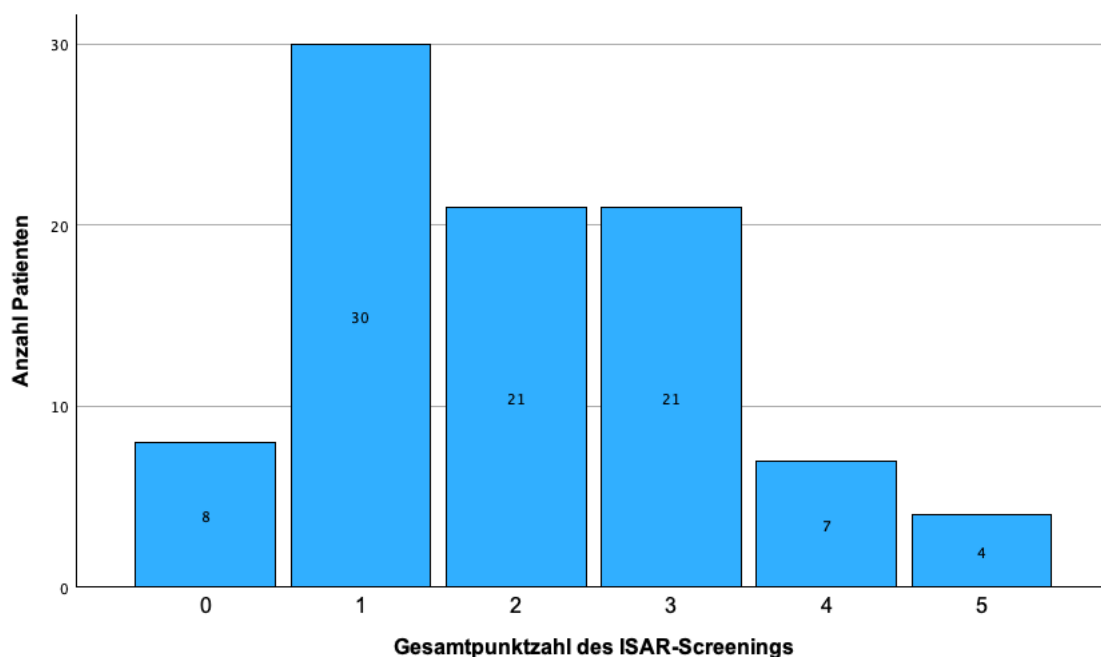


Abbildung 4: Verteilung der Gesamtpunkte des ISAR-Screenings in der Studiengruppe

Die Evaluation der einzelnen Items des ISAR-Screenings ergab folgende Ergebnisse: Die meisten Patienten gaben an, dass sie bereits in den letzten sechs Monaten einen oder mehrere Tage im Krankenhaus waren ($n= 62$, 68,1%) und dass sie pro Tag sechs oder mehr Medikamente einnehmen ($n= 52$, 57,1%).

Die Frage nach regelmäßigem Hilfebedarf im Alltag, beantworteten 30 (33,0%) Patienten mit „Ja“. Darüber hinaus gaben 24 Patienten (26,4%) an, dass sie in den letzten 24h vor Aufnahme im Krankenhaus mehr Hilfe benötigten als sonst.

Die meisten Patienten verneinten hingegen die Fragen zu sensorischen ($n=82$, 90,1%) und kognitiven ($n=84$, 92,3%) Einschränkungen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeiten der Antworten auf die Fragen des ISAR-Screenings

N=91	„ja“ n (%)	„nein“ N (%)
Hilfebedarf	30 (33,0)	61 (67,0)
Akute Veränderung des Hilfebedarfs	24 (26,4)	67 (73,6)
Hospitalisation	62 (68,1)	29 (31,9)
Sensorische Einschränkungen	9 (9,9)	82 (90,1)
Kognitive Einschränkungen	7 (7,7)	84 (92,3)
Multimorbidität	52 (57,1)	39 (42,9)

In Bezug auf den postoperativen Verlauf in Abhängigkeit der einzelnen Items (Tabelle 6) konnte folgendes festgestellt werden:

Patienten, die angaben, dass sie vor dem Krankenhausaufenthalt bereits auf regelmäßige Hilfe angewiesen waren (n= 30), hatten eine signifikante höhere 30-Tage-Letalität (n=4, p=0,039). Zudem war bei diesen Patienten das Risiko für postoperative Komplikation, die eine chirurgische Intervention notwendig machen signifikant erhöht (n= 4, p=0,039). Patienten mit kognitiven Einschränkungen (n= 7) hatten ebenfalls eine signifikant erhöhte 30-Tage-Letalität (n=3, p=0,003).

Tabelle 6: Postoperatives Outcome der einzelnen ISAR-Items

n= 91	„Ja“ n (%)	30-Tage- Le- talität n (p-wert)	Liegezeit (p-wert)	Clavie- Dindo ≥ Grad 3 n (p-wert)
Hilfebedarf	30 (33,0)	4 (0,039)	(0,313)	4 (0,039)
Akute Veränderung des Hilfebedarfs	24 (26,4)	3 (0,112)	(0,159)	1 (0,603)
Hospitalisation	62 (68,1)	5 (0,173)	(0,173)	5 (0,139)
Sensorische Einschränkungen	9 (9,9)	0 (0,587)	(0,051)	0 (0,587)
Kognitive Einschränkungen	7 (7,7)	3 (0,003)	(0,581)	1 (0,336)
Multimorbidität	52 (57,1)	5 (0,068)	(0,892)	5 (0,068)

3.4 Auswertung des ISAR-Screening bei einem Cut-off ≥ 3 Punkte

Eine Aufteilung der Patienten anhand eines Cut-off von ≥ 3 ist in Tabelle 7 aufgeführt. Von den 32 Patienten, die mit einem ISAR-Score ≥ 3 eingestuft wurden, sind 22 (68,8%) männlich und 10 (31,2%) weiblich.

Die Geschlechterverteilung in der ISAR < 3 Punkte Gruppe ist 74,6% (n= 44) männliche und 25,4% (n= 15) weibliche Patienten.

Tabelle 7: Verteilung bei einem Cut-off ≥ 3 Punkte

	männlich n (%)	weiblich n (%)	Gesamt n (%)
ISAR Score ≥ 3 Punkte	22 (68,8)	10 (31,2)	32 (35,2)
ISAR Score < 3 Punkte	44 (74,6)	15 (25,4)	59 (64,8)

Patienten der Gruppe ISAR-Score ≥ 3 Punkte hatten eine signifikant höhere 30-Tage-Letalität ($p=0,004$), einen längeren mittleren Krankenhausaufenthalt ($p=0,028$) und eine höhere postoperative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo ($p=0,004$). Von den 32 Patienten der ISAR – Score ≥ 3 Punkte Gruppe sind 5 (15,6%) in den 30 Tagen nach dem operativen Eingriff verstorben. In der ISAR-Score < 3 Punkte Gruppe ist in dem Zeitraum kein Patient verstorben.

Die mittlere Liegezeit im Krankenhaus fiel bei Patienten mit einem Score von ≥ 3 höher aus im Vergleich zu Patienten mit einem < 3 Punkte Gesamtscore (6,84 Tage vs. 4,86 Tage). Betrachtet man die postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation, zeigte sich, dass kein ISAR-Score < 3 eingeschätzter Patient eine invasive Intervention benötigte ($< \text{Grad} 3$, 100%). 52 Patienten dieser Gruppe (88,1%) hatten keine Komplikationen. Während 5 (15,6%) Patienten aus der ISAR-Score ≥ 3 Punkte Gruppe postoperative Komplikationen $\geq \text{Grad} 3$ aufzeigten und invasive Therapie benötigten. Zwei (6,2%) dieser Patienten sind an ihren postoperativen Komplikationen verstorben (Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich Outcome zwischen Cut-off ISAR-Score ≥ 3 versus 3

	ISAR ≥ 3	ISAR < 3	p-Wert
Anzahl Patienten, n (%)	32 (35,2%)	59 (64,8%)	
30-Tage-Letalität, n (%)	5 (15,6%)	0	0,004
Liegezeit in Tagen, (Mittelwert $\pm$ SD)	6,84 ($\pm$ 4,84)	4,86 ($\pm$ 1,96)	0,028
Clavien-Dindo-Klassifikation, n (%)			0,24
• Keine Komplikationen	26 (81,3%)	52 (88,1%)	
• Grad 1	0	6 (10,2%)	
• Grad 2	1 (3,1%)	1 (1,7%)	
• Grad 3a	2 (6,2%)	0	
• Grad 3b	1 (3,1%)	0	
• Grad 4a	0	0	
• Grad 4b	0	0	
• Grad 5	2 (6,2%)	0	
Clavien-Dindo $\geq$ Grad 3, n (%)	5 (15,6%)	0	0,004

3.5 Auswertung des ISAR-Screening bei einem Cut-off ≥ 2 Punkte

Wurde der Trennwert für ein Screening bei ≥ 2 Punkten gesetzt, wurden 53 (58,2%) Patienten als ISAR-Score ≥ 2 Punkte und 38 (41,8%) als ISAR-Score < 2 Punkte gewertet. Die Geschlechterverteilung zeigte sich in der ISAR-Score ≥ 2 -Gruppe mit 36 (67,9%) männlichen und 17 (32,1%) weiblichen Patienten. In der < 2 -Punkte-Gruppe waren 30 (78,9%) männliche und acht (21,1%) weibliche Patienten.

Es konnte weiterhin ein erheblicher Zusammenhang zwischen einem Score ≥ 2 im ISAR-Screening und der mittleren Liegezeit im Krankenhaus ($p=0,047$) festgestellt werden (Tabelle 9). Die mittlere Liegezeit betrug in der ISAR-Score ≥ 2 -Gruppe 6,21 ($\pm 4,13$) Tage zu 4,65 ($\pm 1,55$) Tagen in der ISAR-Score < 2 -Gruppe. Bei einem Cut-off von ≥ 2 Punkten konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Screening und der 30-Tage-Letalität ($p= 0,07$) oder der postoperativen Komplikationsrate ($p= 0,12$) ermittelt werden.

Von den 53 Patienten in der ISAR-Score ≥ 2 Gruppe waren fünf (9,4%) Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstorben, davon zwei (3,8%) an ihren postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo Grad 5).

Fast alle Patienten ($n = 35$, 92,1%), die weniger als zwei Punkte im ISAR-Screening erreichten, hatten einen komplikationslosen Verlauf. Lediglich drei Patienten (7,9%) dieser Gruppe hatten postoperative Komplikationen, die aber ohne jegliche chirurgische Intervention (Clavien-Dindo $< \text{Grad } 3$) behoben wurden.

Tabelle 9: Vergleich Outcome zwischen Cut-off ISAR-Score ≥ 2 versus < 2

	ISAR ≥ 2	ISAR < 2	p-Wert
Anzahl Patienten, n (%)	53 (58,0%)	38 (42,0%)	
30-Tage-Letalität, n (%)	5 (9,4%)	0	0,07
Liegezeit in Tagen, (Mittelwert $\pm$ SD)	6,21 ($\pm$ 4,13)	4,65 ($\pm$ 1,55)	0,047
Clavien-Dindo-Klassifikation, n (%)			0,12
• Keine Komplikationen	43 (81,1%)	35(92,1%)	
• Grad 1	4 (7,5%)	2 (5,3%)	
• Grad 2	1 (1,9%)	1 (2,6%)	
• Grad 3a	2 (3,8%)	0	
• Grad 3b	1 (1,9%)	0	
• Grad 4a	0	0	
• Grad 4b	0	0	
• Grad 5	2 (3,8%)	0	
Clavien-Dindo $\geq \text{Grad } 3$, n (%)	5 (9,4%)	0	0,07

4 Diskussion

Der ISAR-Score dient der frühzeitigen Identifikation älterer Patienten, die im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes ein erhöhtes Risiko haben für Komplikationen, funktionelle Einschränkungen, Re-Hospitalisierung und eine erhöhte Letalität aufweisen (97). In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 91 Patienten, die zwischen 2015 und 2022 im Thoraxzentrum Ruhrgebiet wegen eines Pleuratumors behandelt wurden, anhand ihrer klinischen und perioperativen Daten untersucht um zum einen, zu erforschen, ob der ISAR-Score zuverlässige Aussagen hinsichtlich des postoperativen Outcomes dieser Patienten treffen kann und zum anderen, welcher in der Literatur diskutierter Cut-off-Wert des Scores bei diesen Patienten am sinnvollsten ist. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Komplikationsraten, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und die 30-Tage-Letalität gelegt, um eine Aussage über das Outcome zu treffen.

Betrachtet man das untersuchte Patientenkollektiv, betrug das mittlere Patientenalter 81,6 ($\pm 4,2$) Jahre und die Geschlechterverteilung zeigte sich mit 72,5% männlichen und 27,5% weiblichen Patienten nicht ausgeglichen.

Verglichen mit der 5-Jahres-Auswertung von Markowiak et al. (2020), in der das gesamte Patientenkollektiv des Pleuratumorregisters der DGT zwischen 2015–2020 ausgewertet wurde, zeigen sich einige Unterschiede. Zum einen war das Geschlechterverhältnis mit 53,3% männlichen und 46,7% weiblichen Patienten im Gesamtkollektiv des Registers ausgeglichener. Zum anderen war das mittlere Patientenalter in der Auswertung von Markowiak et al. (2020) deutlich niedriger mit 67,3 ($\pm 12,1$) Jahren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in unsere Arbeit nur Patienten ≥ 75 Jahren eingeschlossen wurden, wie in dem Positionspapier von Thiem et al. (2012) zur Identifizierung geriatrischer Patienten in Deutschland empfohlen (97)

Verschiedene Altersgrenzen zwischen 65 und 75 Jahren wurden in Studien für das ISAR-Screening evaluiert und aufgrund relevanterer Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Demografie und Ressourcen, das Screening erst ab ≥ 75 Jahren empfohlen (97, 106, 107). Originär wurde das ISAR-Screening von McCusker et al. (1999) für Patienten ab einem Alter von ≥ 65 Jahren eingeführt.

Die Verteilung der Tumorentitäten zeigte sich in dem untersuchten Patientenkollektiv ausgeglichen, da in 44 Fällen ein MPM und in 47 Fällen eine sekundäre Pleurakarzinose diagnostiziert wurden.

Die Patienten in der 5-Jahres-Auswertung von Markowiak et al. waren mit 61,4% deutlich häufiger an einer sekundären Pleurakarzinose als an einem MPM (33,9%) erkrankt (101). Dieses Verhältnis stimmt auch mit der Literatur überein, da primäre Pleuratumore wie das MPM insgesamt deutlich seltener vorkommen als sekundäre Pleurakarzinosen (108).

Innerhalb der MPM Gruppe waren 90,9% Patienten männlich, was bekanntermaßen auf die erhöhte berufsbedingte Asbestexposition zurückzuführen ist (5). Diese Beobachtung ähnelt denen von Lehnert et al. (2016), die die Inzidenz des MPM in Deutschland im Zeitraum von 2009 bis 2013 untersuchten und feststellten, dass in diesem Zeitraum jährlich etwa 1.198 Männer und nur 312 Frauen betroffen waren. Zudem wird auf Häufungen in ehemaligen Gebieten der Schiffs- und Stahlindustrie hingewiesen, in denen vermehrt Männer beschäftigt waren (9). Frauen, die an einem MPM erkrankt sind, hatten häufig Asbestkontakt durch das Waschen der Berufskleidung ihrer Männer (109).

Thoraxchirurgische Patienten haben häufig neben schweren Grunderkrankungen auch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die zu einer weiteren Reduktion des Allgemeinzustandes führen und das Risiko für peri- und postoperative Komplikationen zusätzlich verschärfen (110, 111). Diese Komplikationen sind wiederum relevante Gründe, die zu längeren Krankenhausaufenthalten führen können, sowie die Morbidität und Mortalität erhöhen (112). Zusätzlich sind die vorherrschenden Entitäten in dieser Arbeit das MPM und die sekundäre Pleurakarzinose, welche häufig einem fortgeschrittenem Tumorstadium entsprechen und folglich mit einem schlechten gesundheitlichen Allgemein- und Ernährungszustand einhergehen (5, 18, 63). Aus diesem Grund kann das frühzeitige Identifizieren von besonders vulnerablen Patienten dazu beitragen, den Krankheits- und Behandlungsverlauf zu verbessern.

Die Vorhersagekraft des ISAR-Score konnte in einer Metaanalyse mit 12.939 Patienten bestätigt werden (95). Weitere Studien haben die Anwendbarkeit des ISAR-Score in anderen medizinischen Bereichen, wie der Urologie, Orthopädie und Unfallchirurgie,

untersucht und als nützlich bewertet (99, 100). In der Literatur wurde bisher noch nicht untersucht, ob der ISAR-Score ein adäquates Screeningtool bei thoraxchirurgischen Patienten mit Pleuratumoren darstellt.

Dingley et al. (2022) haben das ISAR-Screening bei 1217 geriatrischen Patienten in der Unfallchirurgie evaluiert. Es konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem ISAR-Score und schlechterem postoperativen Outcome festgestellt werden, gemessen an einer längeren Liegezeit, einer höheren Letalität und Autonomieverlust der Patienten (113). Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der vorliegenden Analyse – da ein höherer Score mit mehr Komplikationen, einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und einer höheren 30-Tage-Letalität einherging.

Gronewald et al. (2017) haben in Ihrer Arbeit 300 Patienten ≥ 75 Jahre in der Orthopädie und Unfallchirurgie als Hochrisikopatienten mittels ISAR (Cut-off ≥ 2) identifiziert und anschließend einem umfassenden geriatrischem Assessment („comprehensive geriatric assessment“; (CGA)) unterzogen (100). Es konnte gezeigt werden, dass ein ISAR-Score ≥ 2 und ein auffälliges geriatrisches Assessment ($n=248$, 82,7%) mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einem höherem Sturzrisiko und höherem pflegerischem Aufwand einher ging (100). Scharf et al. (2019) untersuchten die Vorhersagekraft eines ISAR-Score von ≥ 2 und einem auffälligen geriatrischem Assessment bei 547 internistischen Patienten. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen einem ISAR-Score ≥ 2 und insgesamt höherem Ressourcenverbrauch (107). Wiedemann et al. evaluierten 2016 die Validität des ISAR-Screenings bei stationärer Aufnahme urologischer Patienten. Die Studie mit 322 Patienten ≥ 75 Jahren ergab für Patienten mit einem Score über ≥ 2 Punkten eine signifikant erhöhtes Risiko für Stürze, Dekubiti und Mangelernährung (99).

Damit das ISAR-Screening seine Funktion als Filterinstrument suffizient erfüllen kann, muss man den Cut-off-Wert, bei denen die Patienten ein hohes Risiko für ein schlechteres Outcome haben, genauer betrachten. Insbesondere bei einem Patientenkollektiv, welches aufgrund seiner Multimorbidität und häufig fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, eine besonders vulnerable Gruppe darstellt.

Nach Auswertung des ISAR-Scores, würden bei einem Cut-off von ≥ 2 Punkten 58,0% und bei ≥ 3 Punkten 35,2% als Hochrisikopatienten eingeschätzt.

Suffoletto et al. (2016) untersuchten die prognostische Genauigkeit von subjektiven und objektiven Risikofaktoren von Patienten für eine Wiederaufnahme im Krankenhaus und die 30-Tage-Letalität nach Aufenthalt in der Notaufnahme. In der Studie wurden die einzelnen Items des ISAR-Screenings als subjektive Risikofaktoren gewertet, während ein wissenschaftlicher Mitarbeiter anhand von Daten der Patientenakte und klinischen Tests objektive Risikofaktoren des Patienten bestimmte (114).

Zu den objektiven Risikofaktoren gehörten die Mobilität der Patienten, Dauer des Krankenhausaufenthalts der letzten sechs Monate, das Sehvermögen, die kognitive Leistungsfähigkeit und die Anzahl der einzunehmenden Medikamente (114). Zum einen wurde festgestellt, dass es eine Diskrepanz zwischen Antworten des ISAR-Screenings und dem objektiven Zustand der Patienten existierte. Beispielsweise zeigten Patienten teilweise in der Untersuchung deutliche Auffälligkeiten, obwohl sie im ISAR-Screening keine kognitiven Einschränkungen, keine Probleme mit dem Sehvermögen oder der Mobilität angegeben haben (114).

Zum anderen wird ebenfalls diskutiert, dass ein Cut-off von ≥ 2 im ISAR-Screening fälschlicherweise zu viele Patienten als Hochrisikopatienten identifiziert (Sensitivität 91%; Spezifität 19%). Während bei einem Cut-off von ≥ 3 die Sensitivität bei 87 % und die Spezifität bei 40 % lag (114).

Singler et al. (2014) untersuchten in ihrer Studie mit 520 Patienten ≥ 75 Jahren die Vorhersagekraft des ISAR-Screenings für das Letalitätsrisiko, ungeplante Wiederaufnahmen und funktionale Verschlechterung innerhalb der ersten 28 Tage nach Behandlung in der Notaufnahme. Zudem wurde untersucht welchen Einfluss eine Veränderung des Cut-off-Wertes von ≥ 2 auf ≥ 3 Punkten auf die Ergebnisse hat. Der Anteil weiblicher Patienten war mit 60,2% deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit und insgesamt erreichten 81,7% Patienten ≥ 2 Punkte und 60,5% ≥ 3 Punkte (96). Die Ergebnisse waren hinsichtlich des Verhältnis zwischen Sensitivität mit 71,2% und Spezifität mit 49,3% bei ≥ 3 Punkten signifikant besser, als bei ≥ 2 Punkten mit einer Sensitivität von 88,8% und einer Spezifität von nur 24,8% (96).

Die Studie von di Bari et al. (2011) vergleicht das ISAR-Screening mit dem Silver-Code-Instrument hinsichtlich der prognostischen Vorhersagekraft in Bezug auf

Letalität, stationärer Aufnahme der Patienten und Wiederkehr in die Notaufnahme in einem Zeitraum von 6 Monaten.

Der Silver-Code wurde von di Bari et al. (2009) anhand von administrativen Daten aus den Krankenakten von 10.913 Patienten ≥ 75 Jahre in der Notaufnahme in Florenz entwickelt und stellt ein Prognose-Index der 1-Jahres-Letalität dieser Patienten dar (115). Auch hier zeigten die Ergebnisse, dass der Cut-off von ≥ 2 Punkten nur bedingt nützlich ist, da über 75% der Patienten zwar als Hochrisikopatienten identifiziert wurden, allerdings nur 34% stationär aufgenommen werden mussten und nur 6% im Beobachtungszeitraum verstarben (116).

In Ihrer Arbeit von 2009 empfehlen Salvi et al. die Anwendung des ISAR-Screenings, da es sich als zuverlässiges Werkzeug erwies, um Patienten zu identifizieren, die gefährdet sind für eine Wiedereinweisung in die Notaufnahme, stationäre Wiederaufnahme, funktionellen Abbau und Tod innerhalb von sechs Monaten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (117).

In einer darauffolgenden Arbeit zeigten Salvi et al. (2012) unter anderem, dass bei einem Cut-off ≥ 2 eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 63% ergab, während ein Cut-off von ≥ 3 mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 93% besser geeignet scheint, um Hochrisikopatienten zu identifizieren (118).

Auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigen sich relevante Unterschiede in Abhängigkeit des gewählten Cut-off-Wertes. Bei Patienten, die ≥ 3 Punkte (15,6% vs. 0%, $p=0,004$) im ISAR-Screening erreichten, konnte eine signifikant erhöhte 30-Tage-Letalität festgestellt werden. Bei einem Cut-off-Wert von ≥ 2 Punkten, war diese zwar erhöht (9,4% vs. 0%, $p=0,07$), allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die Liegezeit war sowohl in der Gruppe mit ≥ 2 Punkten ($6,21 \pm 4,13$ Tage vs. $4,65 \pm 1,55$ Tage, $p=0,047$) als auch in der ≥ 3 Punkte Gruppe ($6,84 \pm 4,84$ Tage vs. $4,86 \pm 1,96$ Tage, $p=0,028$) statistisch signifikant verlängert.

Hier zeigt sich, ähnlich wie in der Literatur, dass ein niedriger Cut-off-Wert zwar mehr Patienten als Hochrisikopatienten erfasst werden, diese aber nicht unbedingt ein schlechteres postoperatives Outcome haben. Unter Berücksichtigung der Grunderkrankung der untersuchten Kohorte, konnte eine Erhöhung des Cut-off-Wertes auf ≥ 3 die Patienten suffizienter identifizieren, die wirklich von einer intensiveren Überwachung oder Überprüfung der Operationsindikation profitieren würden.

5 Zusammenfassung

Der demographische Wandel und die steigende Lebenserwartung führen zu einer immer älter werdenden Bevölkerung. Diese Entwicklung stellt das Gesundheitssystem vor neue, hohe Herausforderungen. Eine Einschätzung der Vulnerabilität allein anhand des Alters ist jedoch unzureichend. Der ISAR-Score wurde ursprünglich entwickelt, um die Patienten frühzeitig zu erkennen, die besonders gefährdet sind, infolge einer Behandlung in der Notaufnahme einen Autonomieverlust zu erleiden, ungeplant stationär aufgenommen zu werden oder sogar früher zu versterben.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob das ISAR-Screening auch ein geeignetes Werkzeug darstellt, um bei thoraxchirurgischen Patienten mit einem Pleuratumor diejenigen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres postoperatives Ergebnis haben. Außerdem wurde evaluiert, welcher in der Literatur diskutierter Cut-off-Wert (≥ 2 oder ≥ 3) in diesem Kontext am sinnvollsten ist.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 91 Patienten hinsichtlich Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikationsrate und 30-Tage-Letalität analysiert.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der ISAR-Score in unserer Kohorte bei einem Cut-off ≥ 2 Punkten seine Filterfunktion nicht ideal erfüllt. In der Literatur zeigen sich ähnliche Beobachtungen, dass bei diesem Cut-off das Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität unzureichend ist und somit oft keinen Vorteil bringt.

Bei einem Cut-off von ≥ 3 Punkten werden Hochrisikopatienten deutlich zuverlässiger identifiziert. Diese Patienten könnten von zielgerichteter Betreuung und kritischer Überprüfung der Operationsindikation eine bessere medizinische Versorgung erfahren. In Anbetracht der Erkenntnisse dieser Arbeit und unter Berücksichtigung der Literatur, kann der ISAR-Score im Rahmen einer ganzheitlichen klinischen Betrachtung als ein Element genutzt werden, um den individuellen Gesundheitszustand der Patienten und potenzielle Risiken einzuschätzen.

Insgesamt bedarf es weiterer Studien mit größerem Patientenkollektiv, um die Vorhersagekraft des ISAR-Score bei Patienten mit einem Pleuratumor bzw. auch für andere thoraxchirurgische Patienten zu untersuchen.

6 Limitation der Studie

Die vorliegende Arbeit weist einige limitierende Punkte auf, die bei Interpretation berücksichtigt werden müssen. Zunächst ist die Studie aufgrund der retrospektiven Erhebung der Daten limitiert. Die untersuchte Kohorte ist mit 91 Patienten klein, was die statistische Aussagekraft einschränkt. Der kurze Nachbeobachtungszeitraum von 30-Tagen ist ein zusätzlicher limitierender Faktor, da keine Aussage zum Langzeitverlauf gemacht werden kann. Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist, dass es sich hier um eine besonders homogene Patientenkohorte handelt, wenn man diese mit dem heterogenen Patientenaufkommen beispielsweise einer Notaufnahme vergleicht. Die Übertragbarkeit von den zahlreichen internationalen Studien auf das deutsche Gesundheitssystem ist ebenfalls nicht uneingeschränkt möglich.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CT- basiertes Scoringsystem zur Erkennung maligner Pleuraergüsse	- 10 -
Tabelle 2: Masaoka-Koga-Klassifikation für Thymome und Thymuskarzinome...	- 13 -
Tabelle 3: Allgemeincharakteristika der Patienten	- 28 -
Tabelle 4: Perioperative Daten	- 30 -
Tabelle 5: Häufigkeiten der Antworten auf die Fragen des ISAR-Screenings.....	- 32 -
Tabelle 6: Postoperatives Outcome der einzelnen ISAR-Items	- 33 -
Tabelle 7: Verteilung bei einem Cut-off ≥ 3 Punkte	- 34 -
Tabelle 8: Vergleich Outcome zwischen Cut-off ISAR-Score ≥ 3 versus < 3	- 35 -
Tabelle 9: Vergleich Outcome zwischen Cut-off ISAR-Score ≥ 2 versus < 2	- 36 -

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ISAR-Fragebogen	- 18 -
Abbildung 2: Aufbau des Pleuratumorregisters der DGT	- 20 -
Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektives	- 23 -
Abbildung 4: Verteilung der Gesamtpunkte des ISAR-Screenings	- 31 -

8 Literaturverzeichnis

1. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(2):142-54.
2. Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, Le Rochais JP, Dulmet E, Galateau F, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(6):1087-93.
3. Treasure T, Waller D, Tan C, Entwisle J, O'Brien M, O'Byrne K, et al. The Mesothelioma and Radical Surgery Randomized Controlled Trial: The MARS Feasibility Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(10):1254-8.
4. Hofmann HS, Wiebe K. [Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion]. *Chirurg*. 2010;81(6):557-62.
5. Neumann V, L[^]seke S, Nowak D, Herth FJF, Tannapfel A. Malignes Pleuramesotheliom. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(18):319-26.
6. Selikoff Irving J, Churg J, Hammond EC. Relation between Exposure to Asbestos and Mesothelioma. *New England Journal of Medicine*. 1965;272(11):560-5.
7. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960;17(4):260-71.
8. Walker-Bone K, Benke G, MacFarlane E, Klebe S, Takahashi K, Brims F, et al. Incidence and mortality from malignant mesothelioma 1982-2020 and relationship with asbestos exposure: the Australian Mesothelioma Registry. *Occup Environ Med*. 2023;80(4):186-91.
9. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E, Wiethage T, Johnen G, Fiebig J, et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009–2013. *Cancer Causes & Control*. 2017;28(2):97-105.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland: Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch-Institut; 2023 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mesotheliom/mesotheliom_node.html].
11. Neumann V, Löseke S, Tannapfel A. Mesothelioma and analysis of tissue fiber content. *Recent Results Cancer Res*. 2011;189:79-95.

12. Sidhu C, Louw A, Gary Lee YC. Malignant Pleural Mesothelioma: Updates for Respiratory Physicians. *Clinics in Chest Medicine*. 2021;42(4):697-710.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Pleuramesotheliom 2023 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html#ID0ETAAC>].
14. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{☆}. *Annals of Oncology*. 2022;33(2):129-42.
15. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Supplementary Prognostic Variables for Pleural Mesothelioma: A Report from the IASLC Staging Committee. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(6):856-64.
16. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):1900953.
17. Gill RR. Imaging of Mesothelioma. In: Tannapfel A, editor. *Malignant Mesothelioma*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 27-43.
18. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 2010;35(3):479.
19. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Archiv*. 2021;478(1):59-72.
20. Aigner C, Brüning T, Eberhardt WEE, Härter M, Kaelberlah HP, Metzenmacher M, et al. [The Current Therapy of Asbestos-Associated Malignant Pleural Mesothelioma - An Expert Consensus Paper]. *Pneumologie*. 2021;75(10):776-94.
21. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Churg A, Klebe S, et al. New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1189-203.
22. Berg KB, Churg A. GATA3 Immunohistochemistry for Distinguishing Sarcomatoid and Desmoplastic Mesothelioma From Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(9):1221-5.

23. Tischoff I, Tannapfel A. Mesotheliom. *Der Pathologe*. 2017;38(6):547-60.
24. Meyerhoff RR, Yang C-FJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of Surgical Research*. 2015;196(1):23-32.
25. Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseka D, Segal A, Creaney J, et al. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision Tree Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(4):573-82.
26. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2089-99.
27. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2100-11.
28. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(12):2112-9.
29. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1343-73.
30. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):472-80.
31. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;83(2):240-5.
32. Ried M, Eichhorn M, Winter H, Grützner U, Lindner M, Hatz RA, et al. [Expert Recommendation for the Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITOC) in Germany]. *Zentralbl Chir*. 2020;145(1):89-98.

33. Markowiak T, Larisch C, Hofmann HS, Ried M. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC): narrative review of the current literature, recommendations and future studies. *Ann Transl Med.* 2021;9(11):955.
34. Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, Yamanaka T, Soejima T, Kamikonya N, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *International Journal of Clinical Oncology.* 2016;21(3):523-30.
35. Perrot Md, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Adjuvant High-Dose Hemithoracic Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(9):1413-8.
36. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Mohamed H, Eltobgy M. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):Cd012605.
37. De Bondt C, Psallidas I, Van Schil PEY, van Meerbeeck JP. Combined modality treatment in mesothelioma: a systemic literature review with treatment recommendations. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(5):562-73.
38. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.
39. Shah R, Klotz LV, Christoph DC, Schulmann K, Kopp H-G, Reinmuth N, et al. Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery: The NICITA trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):TPS8601-TPS.
40. Ried M, Hofmann H-S. Behandlungskonzepte der Pleurakarzinose mit malignem Pleuraerguss. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110(18):313-8.
41. Hofmann H-S, Scheule AM, Markowiak T, Ried M. Behandlung des malignen Pleuraergusses durch dauerhafte, getunnelte Pleurakatheter. *Dtsch Arztebl International.* 2022;119(35-36):595-600.
42. Sahn S. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *European Respiratory Journal.* 1997;10(8):1907-13.

43. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, et al. Production of Experimental Malignant Pleural Effusions Is Dependent on Invasion of the Pleura and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor by Human Lung Cancer Cells. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(6):1893-903.
44. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029-39.
45. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant Pleural Effusion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(6):487-92.
46. Loddenkemper R. Management der malignen Pleuraergüsse. *Pneumologie*. 2005;59(2):120-35.
47. Jacobs B, Sheikh G, Youness HA, Keddissi JI, Abdo T. Diagnose und Management von malignem Pleuraerguss: Ein Jahrzehnt im Rückblick. *Kompass Pneumologie*. 2022;10(5):227-38.
48. Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, Asady H, Shahsavari Nia K, Moghadas Jafari A, et al. Screening Performance Characteristic of Ultrasonography and Radiography in Detection of Pleural Effusion; a Meta-Analysis. *Emerg (Tehran)*. 2016;4(1):1-10.
49. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009;64(2):139.
50. Desai NR, Lee HJ. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S1111-s22.
51. Gayen S. Malignant Pleural Effusion: Presentation, Diagnosis, and Management. *The American Journal of Medicine*. 2022;135(10):1188-92.
52. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Derivation and Validation of a CT Scan Scoring System for Discriminating Malignant From Benign Pleural Effusions. *CHEST*. 2015;147(2):513-9.
53. Ferreiro L, Gude F, Toubes ME, Lama A, Suárez-Antelo J, San-José E, et al. Predictive models of malignant transudative pleural effusions. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):106-16.
54. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, Morley A, Harvey John E, Medford A, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *European Respiratory Journal*. 2018;52(5):1801254.

55. Grosu HB, Kazzaz F, Vakil E, Molina S, Ost D. Sensitivity of Initial Thoracentesis for Malignant Pleural Effusion Stratified by Tumor Type in Patients with Strong Evidence of Metastatic Disease. *Respiration*. 2018;96(4):363-9.
56. Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F, Truini M, Serafini G, Sardanelli F, et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy. *Radiology*. 2013;266(3):930-5.
57. Mei F, Bonifazi M, Rota M, Cirilli L, Grilli M, Duranti C, et al. Diagnostic Yield and Safety of Image-Guided Pleural Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2021;100(1):77-87.
58. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii32.
59. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69(12):1098.
60. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, Thézénas ML, Charles PD, Samsonova A, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):930-9.
61. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *European Respiratory Journal*. 2018;52(1):1800349.
62. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003;58 Suppl 2(Suppl 2):ii29-38.
63. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839-49.
64. Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R, Fitzgerald DB, Kuok YJ, Cheah HM, et al. The Pleural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
65. Doelken P, Sahn SA. Trapped lung. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(6):631-6.

66. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive A. Interventions for the management of malignant pleural effusions: an updated network meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160).
67. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S, Saba T, Tang A, Ali N, et al. Effect of Opioids vs NSAIDs and Larger vs Smaller Chest Tube Size on Pain Control and Pleurodesis Efficacy Among Patients With Malignant Pleural Effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(24):2641-53.
68. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, Shrestha R, Kwan BCH, Lam DCL, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):671-80.
69. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1860-9.
70. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981;48(11):2485-92.
71. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int.* 1994;44(5):359-67.
72. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2):S65-72.
73. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2010;37(1):13-25.
74. Benveniste MFK, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, Moran CA, Swisher SG, Marom EM. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma. *RadioGraphics.* 2011;31(7):1847-61.
75. Ried M, Marx A, Götz A, Hamer O, Schalke B, Hofmann H-S. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2015;49(6):1545-52.
76. Lee HN, Yun SJ, Kim JI, Ryu CW. Diagnostic outcome and safety of CT-guided core needle biopsy for mediastinal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(1):588-99.

77. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(2):200-13.
78. Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):367-72.
79. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v40-55.
80. Marchevsky A, Marx A, Ströbel P, Suster S, Venuta F, Marino M, et al. Policies and Reporting Guidelines for Small Biopsy Specimens of Mediastinal Masses. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(7):S1724-S9.
81. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(7):S1710-S6.
82. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(7):S1730-S8.
83. Hwang Y, Park IK, Park S, Kim ER, Kang CH, Kim YT. Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):108-14.
84. Wright CD. Extended Resections for Thymic Malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(10, Supplement 4):S344-S7.
85. Ishikawa Y, Matsuguma H, Nakahara R, Suzuki H, Ui A, Kondo T, et al. Multimodality therapy for patients with invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: the potential role of extrapleural pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):952-7.
86. de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest*. 2002;121(2):480-7.

87. Yellin A, Simansky DA, Ben-Avi R, Perelman M, Zeitlin N, Refaely Y, et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):83-7; discussion 7-9.
88. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Wiesbaden2023 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html>].
89. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
90. Seger W, Gaertner T. Multimorbidität: Eine besondere Herausforderung. *Dtsch Arztebl International.* 2020;117(44):A-2092.
91. Singler K, Dormann H, Dodt C, Heppner HJ, Püllen R, Burkhardt M, et al. Der geriatrische Patient in der Notaufnahme. *Notfall + Rettungsmedizin.* 2016;19(6):496-9.
92. Rygiel K, Fimmers R, Schacher S, Dormann H, Gräff I. Ältere Notfallpatienten in der zentralen Notaufnahme. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2020;115(3):228-36.
93. Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the emergency department: A systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Annals of Emergency Medicine.* 2002;39(3):238-47.
94. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trépanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(10):1229-37.
95. Galvin R, Gillett Y, Wallace E, Cousins G, Bolmer M, Rainer T, et al. Adverse outcomes in older adults attending emergency departments: a systematic review and meta-analysis of the Identification of Seniors At Risk (ISAR) screening tool. *Age and Ageing.* 2016;46(2):179-86.
96. Singler K, Heppner HJ, Skutetzky A, Sieber C, Christ M, Thiem U. Predictive validity of the identification of seniors at risk screening tool in a German emergency department setting. *Gerontology.* 2014;60(5):413-9.
97. Thiem U, Greuel HW, Reingraber A, Koch-Gwinner P, Püllen R, Heppner HJ, et al. Positionspapier zur Identifizierung geriatrischer Patienten in Notaufnahmen in Deutschland. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2012;45(4):310-4.

98. Warburton RN, Parke B, Church W, McCusker J. Identification of seniors at risk: process evaluation of a screening and referral program for patients aged ≥ 75 in a community hospital emergency department. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2004;17(6):339-48.
99. Wiedemann A, Püttmann J, Heppner H. [The ISAR-positive patient in urology]. *Aktuelle Urol*. 2019;50(1):100-5.
100. Gronewold J, Dahlmann C, Jäger M, Hermann DM. Identification of hospitalized elderly patients at risk for adverse in-hospital outcomes in a university orthopedics and trauma surgery environment. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187801.
101. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. [Five Years PLEURATUMOR Register of the German Society of Thoracic Surgery]. *Zentralbl Chir*. 2021;146(3):321-8.
102. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):909-10.
103. Kaba E, Ozkan B, Erus S, Duman S, Cimenoglu B, Toker A. Role of Surgery in the Treatment of Masaoka Stage IVa Thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;24(1):6-12.
104. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e.V. PLEURATUMOR-Register der DGT 2015 [Available from: <https://www.pleuratumorregister.de/>].
105. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
106. Knauf T, Buecking B, Geiger L, Hack J, Schwenzfeier R, Knobe M, et al. The Predictive Value of the "Identification of Seniors at Risk" Score on Mortality, Length of Stay, Mobility and the Destination of Discharge of Geriatric Hip Fracture Patients. *Clin Interv Aging*. 2022;17:309-16.
107. Scharf A-C, Gronewold J, Dahlmann C, Schlitzer J, Kribben A, Gerken G, et al. Health outcome of older hospitalized patients in internal medicine environments evaluated by Identification of Seniors at Risk (ISAR) screening and geriatric assessment. *BMC Geriatrics*. 2019;19(1):221.

108. Ried M, Hofmann H-S. Tumoren der Pleura. In: Hoffmann H, Ludwig C, Passlick B, editors. Thoraxchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 625-34.
109. Langhoff MD, Kragh-Thomsen MB, Stanislaus S, Weinreich UM. Almost half of women with malignant mesothelioma were exposed to asbestos at home through their husbands or sons. *Dan Med J*. 2014;61(9):A4902.
110. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martz C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*. 2016;102:108-17.
111. Dienemann H, Hoffmann H, Herth F. Thoraxchirurgie im Alter. *Der Chirurg*. 2005;76(2):126-30.
112. Ehram JP, Aigner C. Chirurgie des alten Menschen – Thoraxchirurgie. *Die Chirurgie*. 2023;94(1):17-27.
113. Dingley SD, Bauerle WB, Ramirez C, Weber H, Wilde-Onia R, Szoke AM, et al. Identification of Seniors at Risk Scoring in Geriatric Trauma: Exploring Clinical Outcome Correlations. *J Emerg Trauma Shock*. 2022;15(2):93-8.
114. Suffoletto B, Miller T, Shah R, Callaway C, Yealy DM. Predicting older adults who return to the hospital or die within 30 days of emergency department care using the ISAR tool: subjective versus objective risk factors. *Emerg Med J*. 2016;33(1):4-9.
115. Bari MD, Balzi D, Roberts AT, Barchielli A, Fumagalli S, Ungar A, et al. Prognostic Stratification of Older Persons Based on Simple Administrative Data: Development and Validation of the "Silver Code," To Be Used in Emergency Department Triage. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2009;65A(2):159-64.
116. Di Bari M, Salvi F, Roberts AT, Balzi D, Lorenzetti B, Morichi V, et al. Prognostic stratification of elderly patients in the emergency department: a comparison between the "Identification of Seniors at Risk" and the "Silver Code". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(5):544-50.
117. Salvi F, Morichi V, Grilli A, Spazzafumo L, Giorgi R, Polonara S, et al. Predictive validity of the Identification of Seniors At Risk (ISAR) screening tool in elderly patients presenting to two Italian Emergency Departments. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(1):69-75.

118. Salvi F, Morichi V, Grilli A, Lancioni L, Spazzafumo L, Polonara S, et al. Screening for frailty in elderly emergency department patients by using the Identification of Seniors At Risk (ISAR). *J Nutr Health Aging*. 2012;16(4):313-8.

9 Danksagung

Zunächst gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr. Hofmann für die Möglichkeit, zu promovieren. Die umfassende Unterstützung, die wertvollen Anmerkungen und das konstruktive Feedback haben mir stets weitergeholfen.

Ein besonderer Dank gilt PD Dr. Till Markowiak, der mir jederzeit mit seinen Ratschlägen sowie Expertise zur Seite stand und immer ein offenes Ohr hatte, wenn ich es brauchte.

Ein weiterer Dank geht an meine Eltern, die mir so viele Privilegien ermöglicht haben und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre. Ebenso danke ich meinen Schwestern und meiner weiteren Familie. Insbesondere möchte ich mich auch bei Zoe für ihre unermüdliche Unterstützung und Liebe bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden, die mich in Warschau, Leipzig und Bochum begleitet haben und ohne die dieses Studium deutlich weniger amüsant gewesen wäre.

10 Lebenslauf

Name: Lennart Hecker
Geboren: 03.11.1993 in Bochum, Deutschland
Familienstand: ledig

Ausbildung

01/24 – 12/24 Ruhr- Universität Bochum
Humanmedizin, 3. Staatsexamen

10/21 – 01/24 Universität Leipzig
Humanmedizin, 2. Staatsexamen

10/17 – 09/21 Medical University of Warsaw
Humanmedizin

09/13 – 01/16 Fahrzeug-Werke LUEG AG Bochum
Ausbildung zum Automobilkaufmann

2013 Heinrich-Böll Gesamtschule Bochum
Abitur

Wissenschaft

2022 – 2025 Bearbeitung der vorliegenden Doktorarbeit unter der Leitung von
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann in der Abteilung für Thoraxchirurgie
des Universitätsklinikums Regensburg
Betreuung: PD Dr. Till Markowiak

11 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Lennart Hecker geboren am 03. November 1993 in Bochum, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bochum, den

Lennart Hecker