

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Flentje

Erfassung und Nutzen von Frailty in der Routine der Radioonkologie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johann Immanuel Hartmannsgruber

aus Gainesville

Würzburg, Januar 2023

Referent: Prof. Dr. med. B. van Oorschot
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Jakubietz
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2023

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund.....	1
1.2	Geriatrisches Assessment bei Strahlentherapiepatienten	3
1.3	Definition von körperlicher Gebrechlichkeit (Frailty).....	5
1.4	Erhebung von Frailty.....	6
1.5	Ziel der eigenen Arbeit.....	7
1.6	Fragestellung.....	8
2	Material und Methoden.....	9
2.1	Vorgehen	9
2.1.1	Pilot- und Primärphase.....	9
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.1.3	Sekundärphase.....	10
2.2	Datenerhebung.....	11
2.2.1	Performance Status	12
2.2.2	Clinical Frailty Scale (CFS)	13
2.2.3	Akute strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen	16
2.2.4	Dokumentations-Bogen.....	17
2.3	Angaben zum Datenschutz.....	18
2.4	Statistische Methoden	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Rekrutierung.....	19
3.2	Ergebnisse der Pilot- und Primärphase	20
3.2.1	Geschlechts- und Altersverteilung	20
3.2.2	Tumordiagnose	21
3.2.3	Bestrahlungsziel.....	22

3.2.4	Clinical Frailty Scale (CFS)	22
3.2.5	Performance Status	23
3.3	Ergebnisse der Sekundärphase	24
3.3.1	Abbruch der Radiatio	24
3.3.2	Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	25
3.3.3	Stationäre Notaufnahme	26
3.3.4	Exitus letalis	26
3.4	Beantwortung der Fragestellung.....	27
3.4.1	Ist eine Einführung und Erhebung von Frailty in der klinischen Routine der Radioonkologie umsetzbar?	27
3.4.2	Ist Frailty prädiktiv für einen komplikationsreichen Therapieverlauf?	28
3.4.3	Lassen sich innerhalb ECOG PS Subgruppen anhand von Frailty identifizieren?	35
3.4.4	Inwieweit sind die gebrechlichen Subgruppen innerhalb der ECOG PS-Kategorien von Komplikationen wie Therapieabbrüchen, akute Toxizitäten, stationäre Notaufnahmen und Versterben betroffen?	36
4	Diskussion	39
4.1	Frailty-Screening in der Onkologie.....	39
4.2	ECOG Performance Status und CFS	41
4.3	Klinische Überbewertung.....	43
4.4	Frailty als prädiktives Instrument	44
4.5	Limitationen	46
5	Zusammenfassung.....	48
6	Anhang	51
6.1	Clinical Frailty Scale (CFS).....	51
6.2	Dokumentationsbogen.....	52

7	Literaturverzeichnis.....	53
	Appendix	
I	Abkürzungsverzeichnis.....	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Danksagung	
V	Eigene Veröffentlichungen.....	

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Bedingt durch den soziodemographischen Wandel erhalten immer mehr ältere Patienten eine Strahlentherapie, in der Tendenz zunehmend. Der durchschnittliche geriatrische Patient ist ca. 70 Jahre alt [1]. Nach geriatrischem Verständnis wird die Grenze zwischen betagten und hochbetagten Patienten bei etwas 85 Jahren gesetzt [2]. Auch betagte Patienten erhalten entweder im Kontext multimodaler Therapiekonzepte eine aufwändige und belastende Radio(chemo)therapie mit dem Ziel der Heilung (kurativ) oder sie werden in palliativer Intention mit dem Ziel einer zeitbegrenzten Lokalkontrolle und/oder auch zur alleinigen Symptomlinderung bestrahlt. In der Annahme, dass ein nicht-invasives Vorgehen schonender als eine Operation mit begleitender Intubationsnarkose ist, wird die primäre Radio(chemo)therapie oft als alternative Therapieoption für multimorbide Patienten mit hohem Operationsrisiko vorgeschlagen. Die alleinige lokale Strahlentherapie wiederum ist eine wichtige Option für Patienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten weder eine systemische Therapie noch eine operative Behandlung in Frage kommt. In den USA ist die Strahlentherapie – nach operativen Eingriffen (16%) – mit 39% das zweithäufigste Therapieverfahren für betagte Krebspatienten [3].

Mit den modernen, das Normalgewebe maximal schonenden stereotaktischen Verfahren und mit hypofraktionierten Konzepten, die in der Palliativsituation die Behandlungszeit verkürzen, steht ein breites Spektrum radioonkologischer Konzepte zur Verfügung [4]. Ein passendes, auf den Patienten individuell abgestimmtes Therapiekonzept ist in Zuge dessen unerlässlich. Das Therapiemanagement betagter Patienten zeigt dabei neue Herausforderungen auf, da sowohl die körperliche Belastbarkeit als auch die psychosozialen Bedürfnisse und das soziale Netz sich von dem jüngerer Patienten unterscheiden. Auch die individuellen gesundheitlichen Prioritäten eines 80-jährigen Patienten können sich deutlich von denen eines 45-jährigen

Krebspatienten unterscheiden. Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf betagte und auf multimorbide Patienten ist limitiert, da diese Patienten in Studien vielfach nicht abgebildet sind. Bei der Indikationsstellung sollten deshalb über das Tumorstadium hinaus weitere Kriterien berücksichtigt werden, um Über- und Untertherapie zu vermeiden. Auf der Basis der begrenzten Studienlage wurden vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Konsensusguidelines für die Therapie älterer onkologischer Patienten erarbeitet [5], die im Jahr 2017 adaptiert und unter Berücksichtigung organspezifischer Aspekte für das Lokalverfahren „Strahlentherapie“ aktualisiert wurden [6]. Im Jahr 2017 hat sich das International Journal of Radiation Oncology („Red Journal“) in einem Sonderheft mit den Herausforderungen der Strahlentherapie älterer Patienten beschäftigt. Im Editorial hält Anthony Zietman fest, dass die Identifikation gebrechlicher Patienten eine unverzichtbare Voraussetzung für eine radioonkologische Tumorthherapie ist, die sich adäquat an den individuellen Lebens- und Gesundheitszielen dieser vulnerablen Patienten ausrichtet [7].

Für eine passgenau ausgewählte Zielgruppe ist eine Strahlentherapie effektiv und sicher. Auch wenn heutzutage viele alte Patienten erstaunlich fit und belastbar sind, sollte bei Multimorbidität dennoch die Behandlungsbelastung bei der Abwägung von Nutzen und Schaden einer Strahlentherapie nicht unberücksichtigt bleiben. Gebrechliche Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, Intoleranz gegenüber Chemotherapie, Krankheitsprogression und Tod [8]. Vor allem die Strahlentoxizität [9] kann die Therapieeffektivität, Lebensqualität, Mortalität und Compliance im Rahmen der Therapie negativ beeinflussen [10]. Eine kurative Strahlentherapie erfordert oft mehrwöchige werktägliche Behandlungen, die die übliche Alltagsroutine ausser Kraft setzen. Hinzu kommt gegebenenfalls eine Chemotherapie mit entsprechenden Akutnebenwirkungen. Lagerungsmaßnahmen erfordern eine gute Symptomkontrolle und neben der Akuttoxizität in den bestrahlten Regionen kommt es meist zu Allgemeinnebenwirkungen, am häufigsten zu Fatigue [11]. Insofern ist die Abschätzung der Belastbarkeit geriatrischer Strahlentherapiepatienten eine wichtige Voraussetzung für die planmäßige

Durchführung und, bezogen auf das Therapieziel, auch erfolgreiche Therapie. Da biologisches und numerisches Alter weit auseinanderklaffen können, ist die Kategorie „Alter“ als Surrogatparameter für Funktionsstatus und einschränkende Komorbiditäten unzureichend [12]. Es gibt inzwischen ausreichend Hinweise, dass auch im strahlentherapeutischen Erstgespräch die alleinige klinische Einschätzung nicht genügt [13], [14]. In der Regel wird neben dem TNM-Stadium und der Therapieintention auch der Allgemeinzustand erhoben. Mit dem Karnofsky-Index (KI) und der EGOG Performance Status (ECOG PS) stehen dazu etablierte Konzepte zur Verfügung. Für alte und/oder multimorbide Patienten ist diese Einschätzung nicht ausreichend, da nur die Ist-Situation in einer Momentaufnahme erfasst wird. Die funktionellen Reserven, die eine planmäßige Durchführung der Strahlentherapie ohne unerwünschte Unterbrechungen, ohne vorzeitigen Therapieabbruch oder unerwartet stark ausgeprägte bzw. alltags-einschränkende Toxizitäten ermöglichen, bleiben dabei allerdings unberücksichtigt.

1.2 Geriatrisches Assessment bei Strahlentherapiepatienten

Es ist schon länger bekannt, dass durch ein geriatrisches Assessment Defizite erkannt werden können, die bei der Einschätzung des Allgemeinzustandes übersehen werden [15]. Ressourcen und Defizite werden in verschiedenen Dimensionen mit unterschiedlichen Testinstrumenten erfasst [15]. Es gibt Übereinstimmung über die Inhalte des Assessments, aber die Schwellenwerte für die verschiedenen, oft in Kombination genutzten Tests und auch die Zielkriterien für die Evaluation von assessment-gestützten Therapiealgorithmen werden weiterhin intensiv diskutiert. Die Datenlage zum geriatrischen Assessment ist nicht nur bei radioonkologischen Patienten uneinheitlich [16]. Eine prospektiv-randomisierte Studie mit stereotaktisch bestrahlten Lungenkrebspatienten ergab, dass ein geriatrisches Assessment allein keine Auswirkungen auf Lebensqualität, Überleben und ungeplante Krankenhausaufenthalte hatte [17]. Andere Studien zeigen, dass Auffälligkeiten im geriatrischen Assessment bei radioonkologischen Patienten mit

Noncompliance, vermehrter Akuttoxizität und einem vorzeitigen Therapieabbruch assoziiert sind [8], [18], [19]. Ein multidimensionales geriatrisches Assessment ist personal- und zeitaufwändig. Es erfordert einen mehrschrittigen Prozess, an dem verschiedene Berufsgruppen beteiligt sind (Physiotherapie, Ergotherapie, Psychologie, Soziale Arbeit, Medizin), die in der Radioonkologie kaum zur Verfügung stehen. Insofern wäre es sehr wünschenswert, die Zielgruppe der betagten Patienten, welche von einem geriatrischen Assessment profitieren würden, durch ein vorlaufendes Screening weiter einzugrenzen [10].

Aktuell wird auch für die Radioonkologie für alle über 70-jährigen Krebspatienten ein 2-gestuftes Vorgehen zur Therapieoptimierung vorgeschlagen [20], [21]. Zunächst erfolgt ein einfaches, routinetaugliches geriatrisches Screening, auf das folgend – für screening-positive Patienten – im Zeitfenster bis zur ersten Behandlung und nach einem ausführlichen multidimensionalen geriatrischen Assessment, bedarfsorientiert ein individuell angepasster Behandlungsplan erarbeitet wird [3]. Das kurze, maximal 5-minütige Screening dient der Identifikation geriatrischer Risikopatienten, die gegebenenfalls in der Folge ein ausführliches Assessment erhalten. Das Screening wird von dem onkologischen Team bzw. einer geschulten Pflegekraft durchgeführt. An dem Assessment sollen sich neben den behandelnden Onkologen, geriatrisch-geschulten onkologischen Pflegefachkräften und Sozialarbeitern auch Geriater beteiligen. Durch das Assessment wird differenziert, inwieweit neben einer geriatrisch ressourcen-orientierten intensivierten Unterstützung die körperliche Belastbarkeit verbessert, Mangelzustände (insbesondere Mangelernährung) und psychosoziale Belastungen ausgeglichen und Modifikationen des Therapiekonzeptes, aber auch Behandlungsrisiken, minimiert werden können [22]. Die erhobenen Probleme und Behandlungsmöglichkeiten werden vor dem Hintergrund der individuellen Gesundheitsziele mit den Patienten (und seinen Angehörigen) besprochen und mit dem behandelnden onkologischen Team abgestimmt. Im Ergebnis wird ein individuelles Konzept entwickelt, mit dem sowohl eine Über- als auch Untertherapie vermieden werden soll [13], [21]. Nach

Angaben des Moffitt Cancer Center, das international über die meisten Erfahrungen mit dem screening-gestützten geriatrischen Co-Management verfügt, werden bei 25-50% der Patienten die ursprünglichen Behandlungskonzepte angepasst [20], [23]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Schulkes et al., laut deren Angaben bei 33% der Patienten mit Lungenkrebs nach geriatrischem Assessment das onkologische Therapiekonzept angepasst wurde, zumeist wegen auffälliger Werte im Assessment in Richtung weniger belastender Maßnahmen [24]. Im klinischen Alltag stehen für das geriatrische Screening verschiedene Instrumente zur Verfügung [20], [25].

1.3 Definition von körperlicher Gebrechlichkeit (Frailty)

Eine Alternative zum Screening mit Hilfe einiger weniger ausgewählten Items aus dem umfänglicheren geriatrischen Assessment ist die Erhebung von Frailty. Darunter wird ein komplexer Zustand mit herabgesetzten physiologischen Reserven verstanden, die einen alten Menschen körperlich anfälliger und insgesamt weniger stressresistent machen. Frailty ist mit ungünstigem gesundheitlichem Outcome assoziiert, bei Krebspatienten insbesondere auch mit einer verringerten Chemotherapietoleranz und einem erhöhten Risiko für therapie-assoziierte Komplikationen [25]–[29]. Inwieweit es sich bei Frailty um die gemeinsame Endstrecke verschiedener krankheitsbedingter Komplikationen und altersbedingter Defizite (Frailty-Spirale) oder um ein eigenständiges Syndrom handelt, wird kontrovers diskutiert [27]. Einig sind sich alle an der Diskussion Beteiligten, dass der Status herabgesetzter funktioneller Reserven und verminderter Stressbelastbarkeit nicht nur auf eine einzige Ursache zurückzuführen ist, sondern auf das Zusammenwirken verschiedener Faktoren, die in der Zusammenschau einen alt gewordenen Menschen gebrechlich machen [27], [30], [31]. Aufgrund der großen Diversität physischer und psychischer Gesundheitszustände von Patienten im höheren Alter korreliert das Ausmaß an Frailty häufig mit dem „biologischen“ oder „funktionellen“ Alter und weniger mit dem chronologischen Alter. Dabei kann Frailty von körperlichen Behinderungen und Komorbiditäten abgegrenzt werden, da Frailty erst durch Akkumulation und

Interaktion bei gleichzeitig altersbedingt verminderten Organreserven und physiologischen Dysregulationen entsteht [32]–[34]. Von Pre-Frailty oder auch Vulnerabilität wird bei Patienten gesprochen, die zwar einige der Frailty-Kriterien erfüllen, aber in der Gesamtschau unterhalb des Frailty-Schwellenwertes liegen [29].

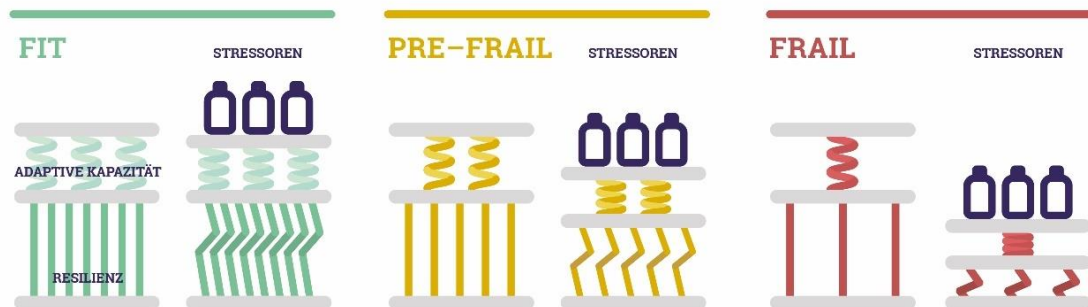


Abb. 1: Frailty-Modell: Fittige Patienten haben sowohl eine gute adaptive Kapazität als auch körperliche Widerstandskraft gegenüber Stressoren. Bei vulnerablen Patienten („pre-frail“) sind adaptive Kapazität und Widerstandskraft gering bis mäßig eingeschränkt und bei gebrechlichen Patienten („frail“) liegen ausgeprägte Einschränkungen in beiden Bereichen vor [29], [35].

1.4 Erhebung von Frailty

Wie auch für das geriatrische Assessment stehen für die Erhebung von Frailty umfassende und vielschichtige Methoden zur Verfügung, die eine große Anzahl an unterschiedlichen Kriterien einschließen. Derzeit ist unklar, welches der bereits etablierten Instrumente überlegen ist [36]. Für das Screening in der Routine haben sich phänotypische Frailty-Skalen bewährt [37]. Mit der validierten „FRAIL Scale“ (vorgestellt durch das Geriatric Advisory Panel of the International Academy of Nutrition and Aging) werden Patienten anhand von fünf Kriterien (Fatigue, Kraft, Gehfähigkeit, Vorerkrankungen sowie Gewichtsverlust) eingeschätzt [38]. Im Vulnerability Elders Survey-13 (VES-13, [39]) sind Patientenalter sowie 12 weitere Items für Gesundheit, Funktion und körperliche Aktivität kombiniert, die von den Patienten selbst eingeschätzt werden. Im Rahmen des G8 (Geriatric 8) Health Status Scening wird neben den

allgemeinen Faktoren Alter, Allgemeinzustand, Mobilität und neuropsychologischem Status auch die Medikamentenanamnese, der BMI und eine Gewichtsreduktion innerhalb der letzten drei Monate berücksichtigt [40]. Weitere zeiteffiziente und gleichzeitig effektive Instrumente zur routinemäßigen klinischen Einschätzung von Frailty sind die Edmonton Frail Scale (EFS) und die Clinical Frailty Scale (CFS). Beim EFS wird ein Fragebogen bestehend aus 10 Fragen zum funktionellen und psychosozialen Zustand neben dem Timed „Up and Go“-Test genutzt um Patienten von 0 (nicht gebrechlich) bis 17 (sehr gebrechlich) zu bewerten [41]. Die CFS basiert auf der klinischen Einschätzung von Mobilität, Funktion, Komorbiditäten sowie auch der Kognition der Patienten in einer Likert-Skala mit Werten von 1 (sehr fit) über 4 (vulnerabel) bis 8 (hochgradig gebrechlich) bzw. 9 (terminal krank) (vgl. Anhang 6.1, [42]).

1.5 Ziel der eigenen Arbeit

Die Identifikation vulnerabler oder gebrechlicher Patienten in der Planungsphase einer Strahlentherapie ist hochrelevant und entscheidend für den weiteren Therapieverlauf. Mit Hilfe kurzer Screening-Instrumente können Patienten, die ein ausführlicheres geriatrisches Assessment und ggf. ein geriatrisches Co-management benötigen, im Vorfeld erkannt werden. Dadurch kann im Rahmen der klinischen Routine eine gezielte Einschätzung von Patienten durchgeführt werden und in Abstimmung mit weiteren, gegebenen Patientendaten ein geeigneter Therapieplan evaluiert und festgelegt werden.

Aufgrund der schnellen und gezielten Kategorisierung der Gebrechlichkeit mittels CFS, ähnlich wie dem bereits etablierten Karnofsky-Index bzw. der ECOG PS-Skala, ist eine routinemäßige Erhebung in der Praxis der Radioonkologie, vor Festlegung des Therapiezieles, denkbar. Die CFS dient dabei als Tool zur Einschätzung des Patientenzustandes, der Aktivität und der Ressourcen betagter Patienten.

Intention dieser Arbeit ist es zunächst, die Durchführbarkeit einer routinemässigen Erhebung des CFS in der klinischen Radioonkologie zu

überprüfen. Desweiteren soll der zusätzliche Nutzen dieses Tools bei der Identifikation geriatrischer Risikopatienten evaluiert werden, dies insbesondere neben den bereits etablierten Performance Status Skalen (KI, ECOG PS).

1.6 Fragestellung

Im Rahmen des vorgestellten Projektes sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Ist eine Einführung und Erhebung von Frailty in der klinischen Routine der Radioonkologie umsetzbar?
- b) Ist Frailty prädiktiv für einen komplikationsreichen Therapieverlauf?
- c) Lassen sich innerhalb des ECOG PS Subgruppen anhand von Frailty identifizieren?
- d) Inwieweit sind die gebrechlichen Subgruppen innerhalb der ECOG PS-Kategorien von Komplikationen wie Therapieabbrüchen, akute Toxizitäten, stationäre Notaufnahmen und Versterben betroffen?

2 Material und Methoden

2.1 Vorgehen

2.1.1 Pilot- und Primärphase

Ziel der initialen Phase war es ein Frailty-Screening mittels Clinical Frailty Scale in die klinische Routine einzuführen. Die CFS [42] wurde insbesondere wegen der Möglichkeit der einfachen Fremdeinschätzung über die Patientenbeobachtung im Kontext der Erstvorstellung und der Differenzierung zwischen fitten, kompensierten, vulnerablen und in unterschiedlichem Umfang gebrechlichen Patienten ausgewählt. Dazu wurde zunächst die CFS ins Deutsche übersetzt (siehe Tab. 2, vgl. Anhang 6.1), ins Englische rückübersetzt und auf die Anwendbarkeit im deutschen Kontext pilotiert.

Im Rahmen einer ersten Mitarbeiterschulung wurde Frailty zusammen mit der CFS vorgestellt. Mittels klinischen Fallbeispielen konnte die Gradeinteilung demonstriert und geübt werden, insbesondere mit Fokus auf den Unterschied zum Performance Status nach Karnofsky. Es zeigte sich ein gutes Verständnis und Akzeptanz der Skala. Für die klinische Verwendung der CFS wurde das Einverständnis durch die Arbeitsgruppe von Kenneth Rockwood (Dalhousie University, Halifax, Kanada) eingeholt. Die schriftliche Genehmigung zur routinemäßigen klinischen Anwendung, sowie zur Publikation der erhobenen Daten wurde erteilt (Zeichen: 20190115-01).

Neben anderen Patientenangaben, wie beispielsweise dem KI, Komorbiditäten und Alter, wurde die CFS in der elektronisch dokumentierten Patientenakte (SIS: Strahlentherapie Informationssystem) in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Würzburg hinterlegt. Am 01.04.2018 begann die prospektive Erhebung der CFS durch die behandelnden Ärzte, sowie durch den projektverantwortlichen Doktoranden beim Erstgespräch vor geplanter Bestrahlung. Zusammen mit allen weiteren patienten- und krankheitsbezogenen

Informationen waren ab diesem Zeitpunkt die erhobenen Daten bei der Bestrahlungsplanung und den Therapiebesprechungen für die behandelnden Teams einsehbar. Die gesamte Pilotphase dauerte 8 Wochen und wurde vom projektverantwortlichen Doktoranden unterstützt. Fehlende Werte sowie zu „positive“ oder zu „negative“ Bewertung wurden gemeinsam mit dem Behandler reevaluiert und bei Bedarf geändert. Hierauf erfolgte eine zweite Schulung durch den projektverantwortlichen Doktoranden. Die Primärphase des Frailty-Screenings wurde am 04.10.2018 abgeschlossen.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien erfüllten alle Strahlentherapiepatienten im Alter ≥ 70 Jahren, die in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg fraktioniert perkutan bestrahlt wurden. Ausschlusskriterium war eine Bestrahlung aufgrund einer nicht-onkologischen Grunderkrankung.

2.1.3 Sekundärphase

Die Sekundärphase diente der retrospektiven Beobachtung und Erfassung von Komplikationen während des Therapieverlaufes. Um den prädiktiven Wert von Frailty darstellen zu können, wurden die Zielparameter in Bezug auf das Therapieergebnis gewählt. Dabei wurden zunächst Therapieabbrüche festgehalten. Bis einschliesslich 90 Tage ab Bestrahlungsbeginn wurden strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen, sowie das Auftreten von ungeplanten stationären Aufnahmen (stationäre Notaufnahmen) erfasst. Für das Versterben wurde ein Zeitraum von 365 Tagen nach Bestrahlungsbeginn festgelegt.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte monozentrisch aus der elektronisch dokumentierten Patientenakte (SIS), bzw. aus dem Tumorboardprotokoll in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Würzburg. Sämtliche Daten wurden durch die ärztlichen und physiotherapeutischen Klinikmitarbeiter erhoben. Die Ermittlung des CFS-Wertes wurde durch den projektverantwortlichen Doktoranden unterstützt und teilweise eigenständig eingetragen. Für die Datenauswertung wurde für die entsprechende Studienphase ein Dokumentationsbogen erstellt bzw. ergänzt (vgl. Anhang 6.2). Abb. 2 zeigt den Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Daten.

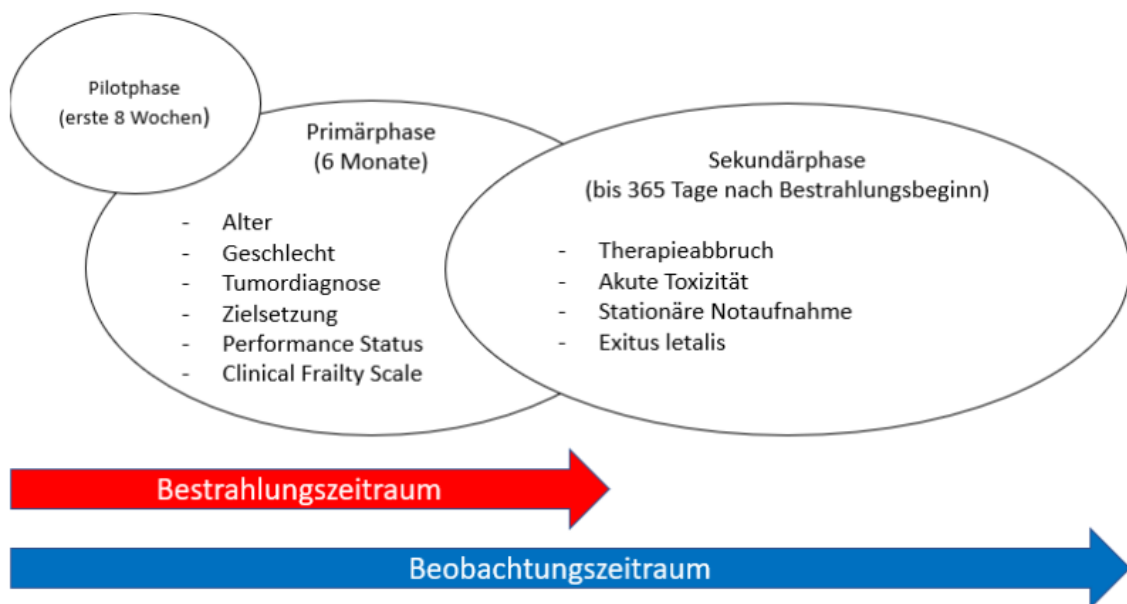


Abb. 2: Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Daten innerhalb der entsprechenden Studienphasen.

2.2.1 Performance Status

Performance Status Skalen dienen der Bestimmung des Allgemeinzustandes des Patienten mit besonderem Augenmerk auf die allgemeine (Rest-)Funktion. Der PS nach Karnofsky (KI) und der PS der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) haben sich seit Jahrzehnten, insbesondere bei der Einschätzung von Krebspatienten, international etabliert. Mittels KI bewertet der Behandler den Patienten anhand von Einschränkungen im Bereich Patientenaktivität, Selbstversorgung und Pflegebedürftigkeit auf einer Skala von 10-100%, mittels ECOG PS besteht eine Gradeinteilung von 0-4. Dabei beschreibt ein KI von 100% bzw. ECOG Grad 0 eine normale Aktivität ohne Hinweis auf Tumorleiden oder sonstige Beschwerden. Die Überführbarkeit der Skalen ineinander wurde erstmalig 1982 durch Oken et al. demonstriert [43] (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Allgemeinzustand nach Karnofsky (%) und nach ECOG PS.





Index	Karnofsky-Index	Grad	ECOG
100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Hinweise auf Tumorleiden	0	Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
90%	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit		
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
70%	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig		





60%	Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	2	Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig
50%	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich		
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	3	Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig		
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	4	100% bettlägerig, voll pflegebedürftig
10%	Moribund		


2.2.2 Clinical Frailty Scale (CFS)

Die CFS nach Rockwood et al. [42] erfasst die Gebrechlichkeit (Frailty) des Patienten in einer Likert-Skala mit Werten zwischen 1-2 („very fit“ und „fit“) über 3 („managing well“) und 4 („vulnerable“) bis hin zu den gebrechlichen Patienten (Punktwert 5-9). Zusätzlich besteht eine graphisch-visuelle Einteilung, die auf den ersten Blick eine schnelle Zuordnung im klinischen Setting ermöglicht. Anders als bei den Performance Status zielt die CFS auf eine Miterfassung der funktionellen Patientenreserven, sowie der Resilienz gegenüber Stressoren.

Tab. 2: CFS [42] mit deutscher Übersetzung.

CFS	Grafik	Englisch	Deutsch
1		Very fit <i>People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</i>	Sehr fit <i>Personen die robust, leistungsfähig, kraftvoll (energievoll) und motiviert sind. Diese Personen sind regelmäßig körperlich aktiv/trainieren regelmäßig. Sie gehören zu den überdurchschnittlich Fitten der entsprechenden Gruppe.</i>
2		Fit <i>People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</i>	Fit <i>Personen ohne krankheitsbedingte Einschränkungen, aber weniger leistungsfähig als Personen in Kategorie 1. Diese Personen sind oft körperlich aktiv oder trainieren gelegentlich.</i>
3		Managing Well <i>People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</i>	Kompensiert <i>Personen deren Krankheitssymptome gut kontrolliert sind. Keine eingeschränkte Alltagskompetenz, nicht regelmäßig körperlich aktiv über z.B. Gehen im Rahmen üblicher Alltagsaktivitäten hinaus.</i>
4		Vulnerable <i>While not dependant on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.</i>	Vulnerabel <i>Kein Unterstützungsbedarf, aber aktivitätslimitierende klinische Symptome oder allgemeine Beeinträchtigungen im Alltag (vor allem durch Müdigkeit, Erschöpfung).</i>

5		<p>Mildly Frail</p> <p><i>These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</i></p>	<p>Leicht gebrechlich</p> <p><i>Geringgradig eingeschränkte Alltagskompetenz, körperlich und/oder kognitiv etwas verlangsamt / Geringgradiger Unterstützungsbedarf z.B. Finanzen, Transport/Wege, schwere Hausarbeit oder Medikamenteneinnahme. Typischerweise zeigt sich eine progrediente Einschränkung mit Unterstützungsbedarf in den instrumentellen Aktivitäten wie Einkaufen, alleine draussen Gehen, Zubereitung von Mahlzeiten, sowie bei der Hausarbeit.</i></p>
6		<p>Moderately Frail</p> <p><i>People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</i></p>	<p>Mittelgradig gebrechlich</p> <p><i>Personen benötigen Unterstützung bei allen aushäusigen Aktivitäten und im Haushalt. Oft fällt auch Treppensteigen schwer und sie brauchen Hilfe beim Baden und – im Standby – beim Anziehen.</i></p>
7		<p>Severely Frail</p> <p><i>Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</i></p>	<p>Schwer gebrechlich</p> <p><i>Umfassender Unterstützungs-/Pflegebedarf (physisch und/oder kognitiv bedingt). Der Gesundheitszustand ist ansonsten stabil. Prognose länger 6 Monate.</i></p>
8		<p>Very Severely Frail</p> <p><i>Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</i></p>	<p>Höchstgradig gebrechlich</p> <p><i>Vollpflegefall/keine Selbstversorger/umfassender Unterstützungs-/Pflegebedarf (physisch/kognitiv bedingt). Nähert sich dem Lebensende, auch bei leichteren Erkrankungen Erholung eher unwahrscheinlich.</i></p>

9		<p>Terminally Ill</p> <p><i>Approaching the end of life. This category applies only to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</i></p>	<p>Terminal krank</p> <p><i>Dem Lebensende nahe. Die Kategorie umfasst Personen mit einer Lebenserwartung <6 Monaten und die ansonsten nicht offensichtlich gebrechlich sind.</i></p>
---	---	--	---

2.2.3 Akute strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen

Akute, strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen wurden nach CTCAE-Klassifikation (Common Toxicity Criteria of Adverse Events) 1988 erstmals empfohlen und durch das National Cancer Institute (NCI) dokumentiert und erfasst. Es handelt sich hierbei definitionsgemäß um unerwünschte Nebenwirkungen, die innerhalb von 90 Tagen nach Therapie auftreten. Da hierbei auch Nebenwirkungen nach systemischer Therapie enthalten sind, ergaben sich überarbeitete Versionen, die sich gezielt mit den akuten Auswirkungen der radioonkologischen Therapie befassten. Die modifizierten Kriterien wurden durch die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), sowie der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) festgehalten. Es werden insgesamt mehr als 100 verschiedene Nebenwirkungen aufgelistet [44], [45].

Aufgrund der diversen Tumordiagnosen innerhalb der Kohorte dieser Arbeit wurden allgemeine Nebenwirkungen erfasst, die sich auf alle verwendeten Bestrahlungslokalisationen übertragen ließen. Dokumentiert wurden Allgemeinsymptome, Toxizitäten des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge/Atmungsorgane, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes, der Haut sowie neurologische und hämatologische Toxizitäten. Im Allgemeinen lassen sich Nebenwirkungen zwischen Grad 1 und 5 klassifizieren (siehe Tab. 3).

Tab. 3: CTCAE-Tabelle: Allgemeine Einteilung der Nebenwirkungen nach Grad der Toxizität [9].

Grad der Toxizität nach CTCAE	Erläuterung
1 – Mild	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
2 – Moderate	Minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL.
3 – Severe	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.
4 – Life-threatening	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
5 – Death	Death related to adverse event.

2.2.4 Dokumentations-Bogen

Patientenspezifische Daten (Alter zum Zeitpunkt des Erstgespräches, Geschlecht) und radioonkologisch relevante Parameter (Tumordiagnose, Therapieziel, Beginn und Ende der Therapie, Durchführung oder Therapieabbruch mit Begründung), PS und Frailty wurden mittels Dokumentationsbogen festgehalten (vgl. Anhang 6.2). Nach dem jeweiligen individuellen Abschluss der Sekundärphase wurden zusätzlich die Zielparameter (Therapieabbruch mit Begründung, akute Nebenwirkungen mit Einteilung nach CTCAE, stationäre Notaufnahmen mit Begründung, Versterben) ergänzt.

2.3 Angaben zum Datenschutz

Die Studienpatienten erhielten in der Reihenfolge der jeweiligen Erstvorstellung eine Fallnummer. Die Listen mit den Namen, Geburtsdaten und Fallnummern wurden dauerhaft in einem abschließbaren Schrank der Klinik für Strahlentherapie Würzburg aufbewahrt. Diese werden 3 Jahre nach Projektabschluss datenschutzgerecht vernichtet. Die elektronische Eingabe der in den Dokumentationsbögen enthaltenen Informationen erfolgte mittels Fallnummer.

Ein Kurzantrag für eine einfache Bestätigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde eingereicht. Es bestanden seitens der Ethikkommission keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des Projektes (Zeichen: 20210707/01).

2.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in einer SPSS Datenbank erfasst und mittels SPSS Statistics Software (Version 27) ausgewertet. Unterstützt wurde die Auswertung von einer Mitarbeiterin der statistischen Beratung für medizinische Doktorarbeiten des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg.

Die Beschreibung der Stichprobe, der einzelnen Elemente des Fragebogens und der Nebenwirkungen wurden zunächst mittels Deskriptiver Statistik durchgeführt. Die Daten wurden grafisch (Histogramm, Boxplot) und anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Sämtliche Signifikanztestungen wurden mittels logistischer Regressionsanalyse durchgeführt.

Insgesamt wurde bei allen im Rahmen dieser Studie durchgeführten Signifikanztestungen bei einem p-Wert ≤ 0.05 von statistischer Signifikanz ausgegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung

Insgesamt waren im Zeitraum vom 01.04.2018 bis zum 04.10.2018 (Pilot- und Primärphase) 315 Patienten im Alter >70 Jahre in die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Würzburg zur Erstvorstellung angemeldet. Davon kamen bereits 48 Patienten nicht für die Studienteilnahme in Frage und fielen weg. Gründe waren ein Nichterscheinen zur Erstvorstellung bedingt durch einen stark reduzierten Allgemeinzustand, die Durchführung einer Radiatio an einer auswärtigen Klinik oder ein Versterben. Bei insgesamt 267 Patienten wurde die CFS im Rahmen der Primärphase erhoben. Weitere 21 Patienten erschienen nach der Erstvorstellung nicht mehr zur Durchführung der Strahlentherapie, sodass in diesen Fällen keine Einträge für die spätere statistische Datenauswertung vorlagen. Somit bestand die Stichprobe in der Sekundärphase aus insgesamt 246 Patienten. Insgesamt 223 Patienten führten die Radiatio in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum vollständig durch (siehe Abb. 3.1).

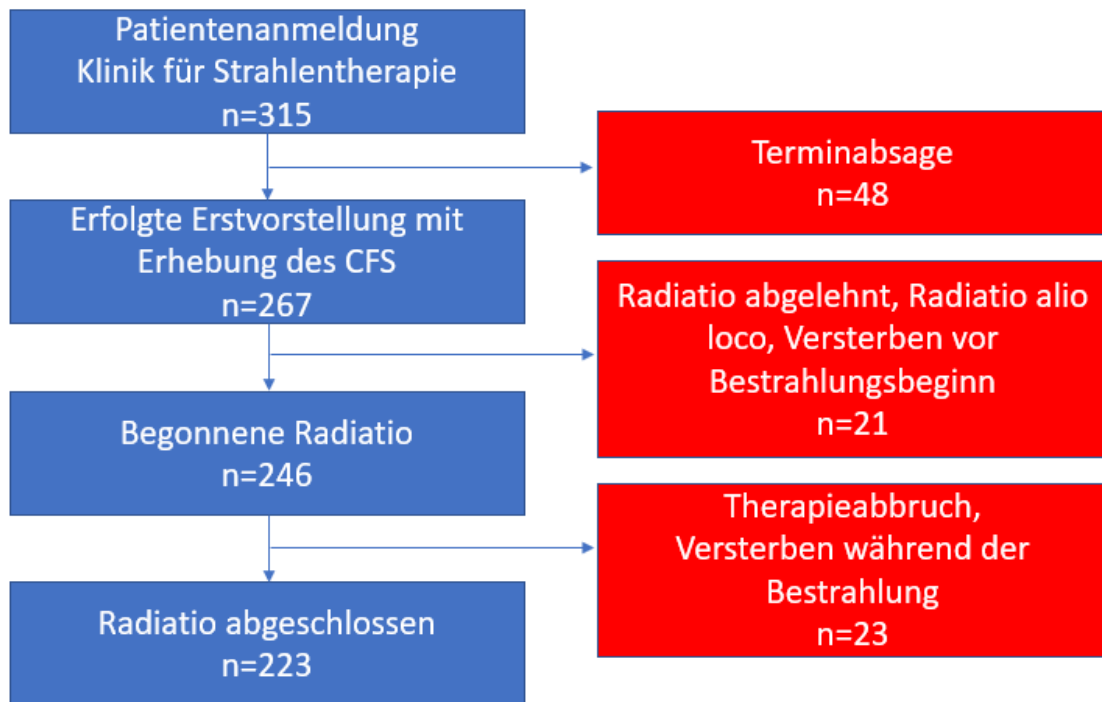


Abb. 3: Patientenrekrutierung: Nach vollständigem Abschluss der Rekrutierung für die Sekundärphase bestand die Stichprobe aus 246 Patienten, die die Radiatio am Universitätsklinikum Würzburg begannen.

3.2 Ergebnisse der Pilot- und Primärphase

3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 246 inkludierten Patienten waren 112 weiblich (45.5%) und 134 männlich (54.5%). Die Altersspannweite erstreckte sich von 70 – 95 Jahre, wobei das Durchschnittsalter 76,9 Jahre betrug. Die Patientinnen waren im Mittelwert geringfügig älter als die Patienten (77,1 Jahre vs. 76,8 Jahre).

3.2.2 Tumordiagnose

Abb. 4 zeigt eine Übersicht der Häufigkeiten der einzelnen Tumor-Primärdiagnosen in der Studienkohorte. Die häufigste Diagnose war mit 23.6% (n=58) Prostata-Ca, gefolgt von Mamma-Ca (17.9%, n=44), Tumoren des Gastrointestinaltraktes (11.8%, n=29) und Kopf-Hals-Tumoren (9.3%, n = 23). Hauttumoren, urologische Tumoren und Hirntumoren waren mit jeweils weniger als 5% vergleichsweise selten vertreten. „Sonstige Tumoren“ (5.3%, n=13) setzen sich zusammen aus CUP-Syndrom (n=2), Liposarkom (n=2), Neuroendokrine Tumoren (n=1), Angiosarkom (n=1), Leiomyosarkom (n=3), Hepatocelluläres-Karzinom (n=1), Pleomorphes Sarkom (n=1) und Schilddrüsenkarzinome (n=2).

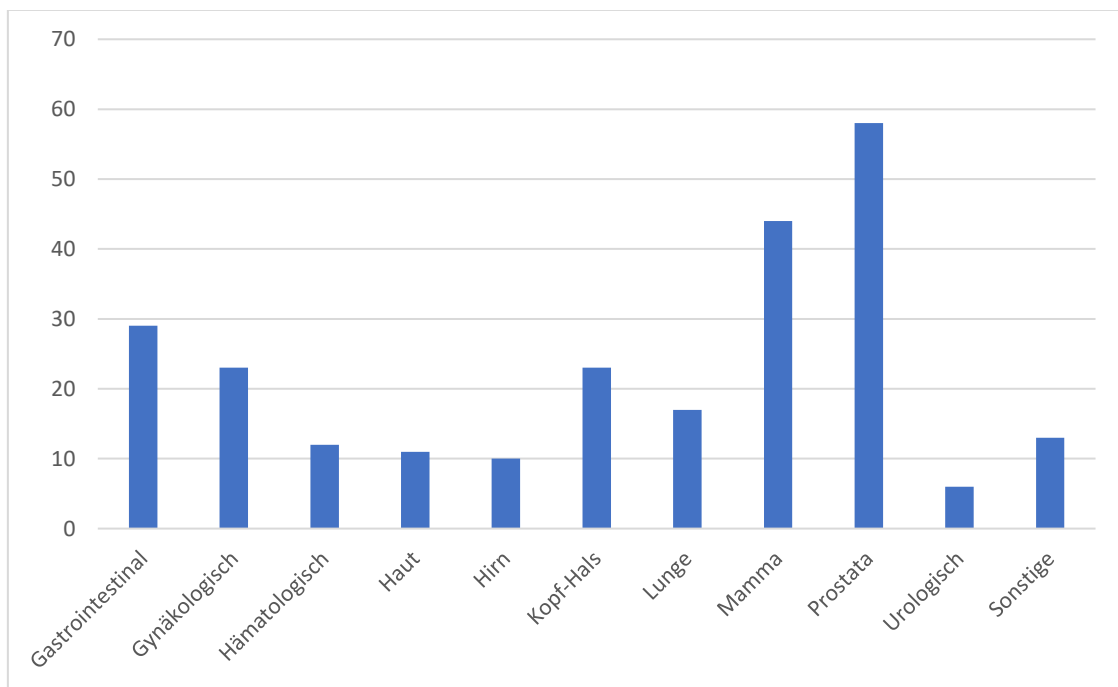


Abb. 4: Häufigkeiten der einzelnen Tumordiagnosen. n=246.

3.2.3 Bestrahlungsziel

Von den insgesamt 246 Strahlentherapiepatienten (100%) wurden 151 Patienten (61.4%) in kurativer und 95 Patienten (38.6%) in palliativer Intention bestrahlt (siehe Abb. 5).

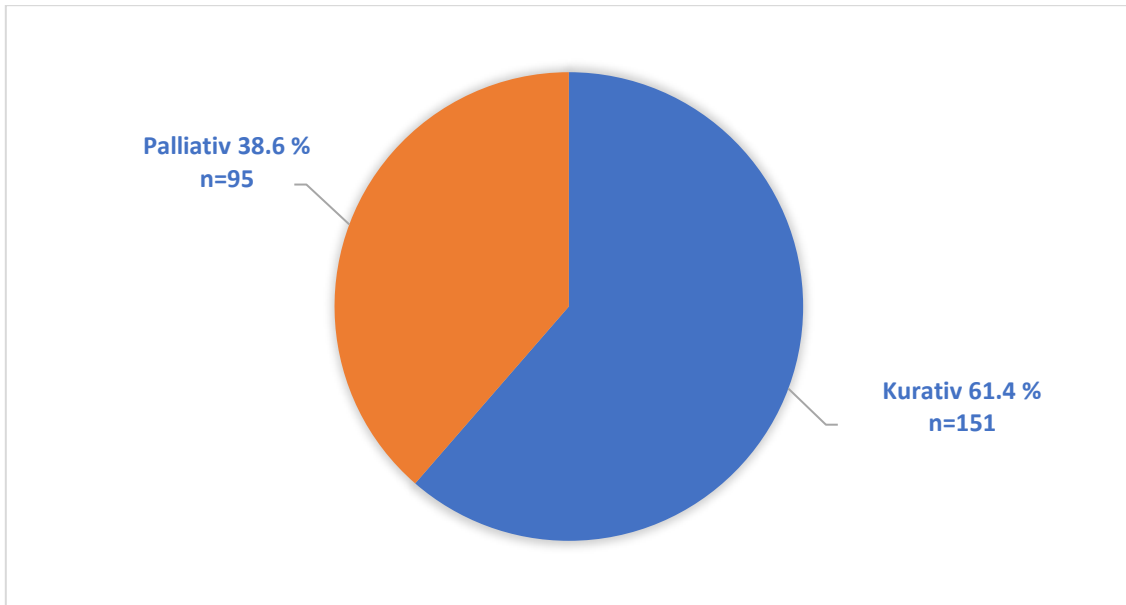


Abb. 5: Verteilung der Bestrahlungsziele kurativ – palliativ in %. n=246.

3.2.4 Clinical Frailty Scale (CFS)

Von insgesamt 246 Patienten (100%) wurden 51 Patienten (20.7%) mit einem CFS-Wert von 3 eingestuft. Zweithäufigster Wert war 2 (49 Patienten, 19.9%) gefolgt von 4 (42 Patienten, 17.1%). Die beiden niedrigsten in der Datenerhebung registrierten Werte waren ein CFS von 7 (26 Patienten, 10.6%) und 8 (3 Patienten, 1.2%). Ein CFS Wert von 9 wurde nicht vergeben (siehe Abb. 6).

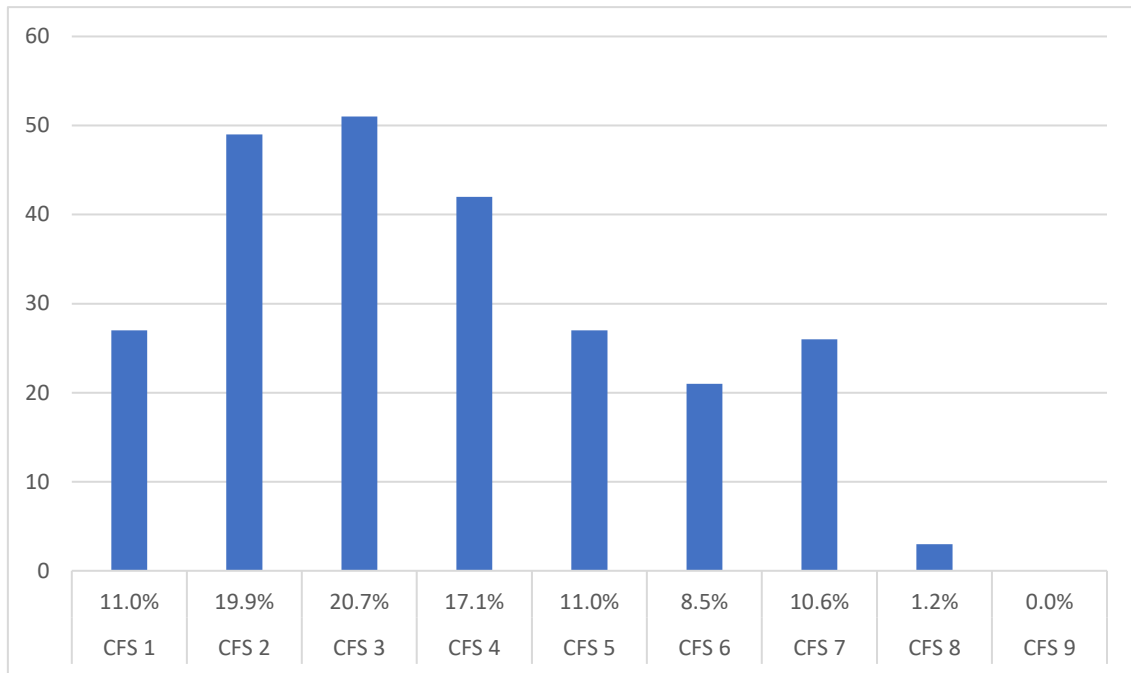


Abb. 6: CFS, Verteilung der einzelnen Index-Werte in gültigen %. n=246.

3.2.5 Performance Status

Der KI wurde bei der Erstvorstellung neben dem CFS erhoben. Tab. 4 zeigt die Verteilung der einzelnen Indices.

Tab. 4: Verteilung Karnofsky-Index. n=246.

Karnofsky-Index [%]	n	%
100	40	16.3
90	72	29.3
80	47	19.1
70	31	12.6
60	26	10.6
50	19	7.7
40	10	4.1
≤30	1	0.4

Die Ermittlung des jeweiligen ECOG-Wertes wurde gemäß den Empfehlungen von Oken et al. [43] berechnet. Somit ergab sich bei Patienten mit einem KI von 90-100% ein ECOG Grad 0 (insgesamt n=112), bei Patienten mit einem KI von 70-80% ein ECOG Grad 1 (insgesamt n=80), bei Patienten mit einem KI von 50-60% ein ECOG Grad 2 (insgesamt n=43), bei Patienten mit einem KI von 30-40% ein ECOG Grad 3 (n=11), sowie bei dem Patienten mit einem KI <30% ein ECOG Grad 4 (siehe Abb. 7).

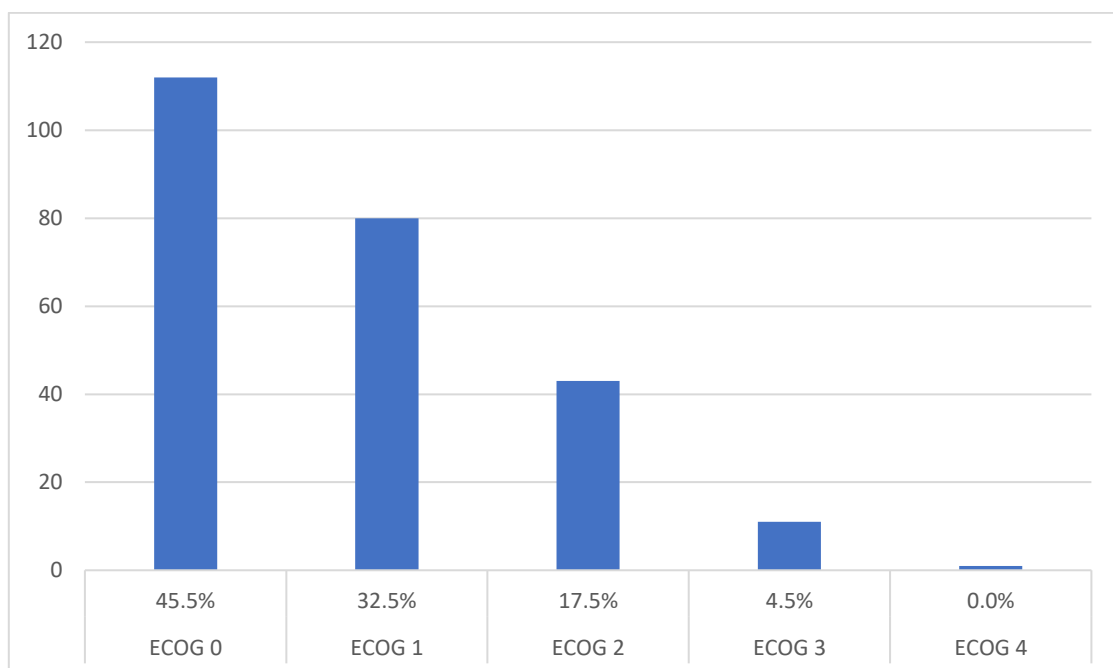


Abb. 7: ECOG PS, Verteilung der Index-Werte in gültigen %. n=246.

3.3 Ergebnisse der Sekundärphase

3.3.1 Abbruch der Radiatio

Bei insgesamt 9.3% (n=23) der Patienten kam es zu einem Abbruch der Radiatio. Der häufigste Grund hierfür war eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n=12). 6 Patienten verstarben während des Bestrahlungszeitraumes, bei 2

Patienten wurde aufgrund neuer Befunde mit Änderung des Therapiezieles die Indikation zur Radiatio aufgehoben. 3 Patienten brachen die Radiatio grundlos ab.

3.3.2 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden gemäß RTOG [44], [45] nach Grad (CTCAE) erhoben. Bei 57 Patienten (23.2%) wurden keine akute, strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen dokumentiert. Bei 68 Patienten (27.6%) wurden geringe/leichte Nebenwirkungen beschrieben, 64 Patienten (26.0%) zeigten mäßige/deutliche Nebenwirkungen, 46 Patienten (18.7%) litten unter starken/ausgeprägten akuten Nebenwirkung und bei insgesamt 11 Patienten (4.5%) traten lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf (siehe Abb. 8).

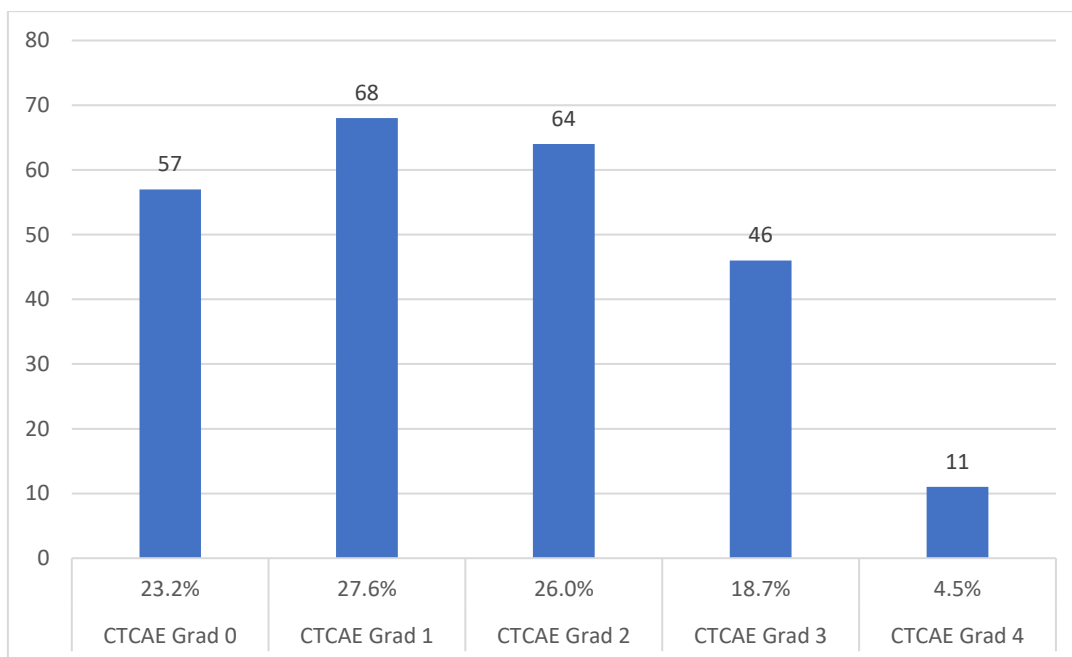


Abb. 8: Verteilung der akuten Nebenwirkungen nach CTCAE [9]. n=246.

3.3.3 Stationäre Notaufnahme

Das Auftreten einer stationären Notaufnahme wurde innerhalb eines Zeitraums von bis zu 90 Tagen nach Bestrahlungsbeginn, ähnlich wie bei den akuten Toxizitäten, erhoben. Insgesamt wurden 28 Fälle (11.4%) notiert. Die Mehrzahl der Ereignisse (n=15) trat bei gebrechlichen Patienten (CFS 5-8) auf. 7 Patienten gehörten zur Gruppe der „vulnerablen“ (CFS 4, n=7), 4 Patienten waren kompensiert (CFS 3). Eine stationäre Notaufnahme wurde nur bei 2 Patienten der Kategorie „fit“ bzw. „sehr fit“ (CFS 1-2) notiert.

3.3.4 Exitus letalis

Im Zeitraum der Bestrahlung, so wie während einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt 365 Tagen nach Bestrahlungsbeginn verstarben insgesamt 42 Patienten (17.1%). 3 Patienten gehörten zur Gruppe der „fitten“, 2 Patienten wurden als „kompensiert“ eingestuft, 10 Patienten als „vulnerabel“ und insgesamt 27 Patienten als „gebrechlich“.

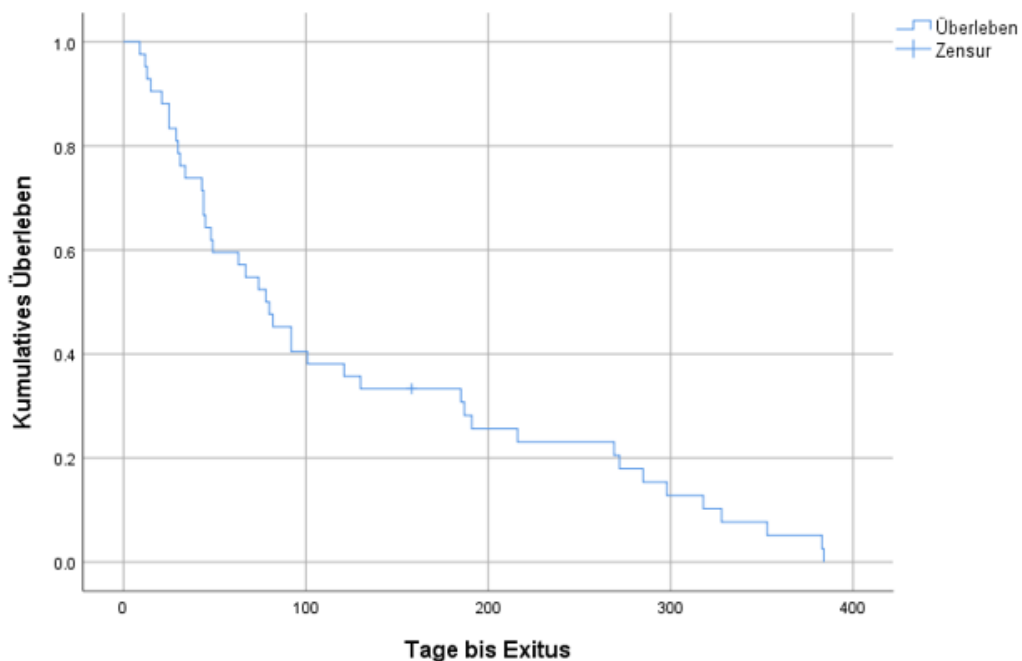


Abb. 9: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse. n=246.

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte ein medianes Überleben von 130 Tagen nach Bestrahlungsbeginn.

3.4 Beantwortung der Fragestellung

3.4.1 Ist eine Einführung und Erhebung von Frailty in der klinischen Routine der Radioonkologie umsetzbar?

In den ersten 8 Wochen der Pilotphase wurde nach initialer Mitarbeiterschulung die CFS bei insgesamt 73.4% der Zielpatienten erhoben. Bei 24.6% der ärztlichen Einschätzungen war eine Nachjustierung durch den für die Einführung der CFS verantwortlichen Doktoranden erforderlich. Nach einer weiteren Schulung der ärztlichen Mitarbeiter zur Erhebung des CFS stieg die Screening-Rate auf insgesamt 80.9%. Dabei war eine Nachjustierung bei 14.3% der Patienten erforderlich. Bei Patienten, wo die CFS nicht initial erhoben wurde, wurde diese durch den projektverantwortlichen Doktoranden spätestens bis zur Ersteinstellung ergänzt (siehe Abb. 10).

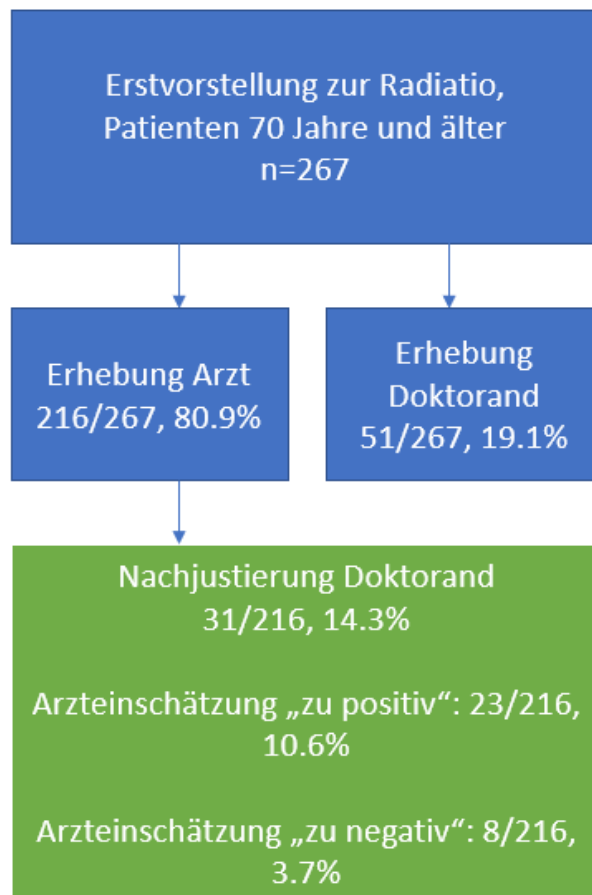


Abb. 10: Dokumentation der CFS in der Routine nach zweiter Mitarbeiterschulung im Rahmen der Primärphase [35].

3.4.2 Ist Frailty prädiktiv für einen komplikationsreichen Therapieverlauf?

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem CFS-Score eines Patienten und verschiedenen binären Variablen (Therapieabbruch, Auftreten von akuten, strahlentherapie-assoziierten Nebenwirkungen, stationäre Notaufnahmen, Versterben) wurde der statistische Test der logistischen Regression verwendet. Zunächst wurden die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt, sodass insbesondere fitte (mit CFS-Score 1 und 2) und gebrechliche Patienten (mit CFS-Score 5-8) gebündelt bewertet werden konnten. Nach Gruppierung gehörten 76 Patienten zur Gruppe der „fitten“, 77 Patienten zur Gruppe der „gebrechlichen“ Patienten. Kompensierte (n=51) und vulnerable (n=42) Patienten wurden separat gruppiert (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Gruppierung der CFS-Bewertungen. n=246.

Statistische Gruppierung CFS		CFS-Score	n
1	<i>fit</i>	1, 2	76
2	<i>kompensiert</i>	3	51
3	<i>vulnerabel</i>	4	42
4	<i>frail/gebrechlich</i>	5, 6, 7, 8	77

Der CFS-Score wurde als unabhängige Variable definiert, wobei als Referenzkategorie bei allen Modellen die neu gruppierte CFS-Gruppe 1 (fit) gewählt wurde. Statistisch signifikante Werte ($p < 0.05$) sind in den jeweiligen Übersichtstabellen zur besseren Veranschaulichung in gelber Farbe hervorgehoben.

3.4.2.1 Zielparameter „Therapieabbruch“

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten der CFS-Gruppe 3 (vulnerabel) oder 4 (gebrechlich) und der abhängigen Variable „Therapieabbruch“ nachgewiesen werden. Das Risiko die Therapie vorzeitig zu beenden war bei „vulnerablen“ Patienten (CFS-Gruppe 3) gegenüber „fitten“ Patienten um mehr als das Zwölfwache höher ($p = 0.022$). Ein 16-faches Risiko für einen Therapieabbruch wurde in der Gruppe der „gebrechlichen“ Patienten ($p = 0.007$) erkannt und stellte sich hochsignifikant dar (siehe Tab. 6). Die entsprechende Wahrscheinlichkeitsverteilung für einen Therapieabbruch wird in Abb. 11 gezeigt.

Tab. 6: Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären variable „Therapieabbruch“ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.

Statistischer Test	Prädiktor	Odds Ratio	p-Wert
	CFS-Score		
Logistische Regression	2	3.061	0.366
	3	12.5	0.022*
	4	16.667	0.007**

* p <.05, ** p <.01, *** p <.001

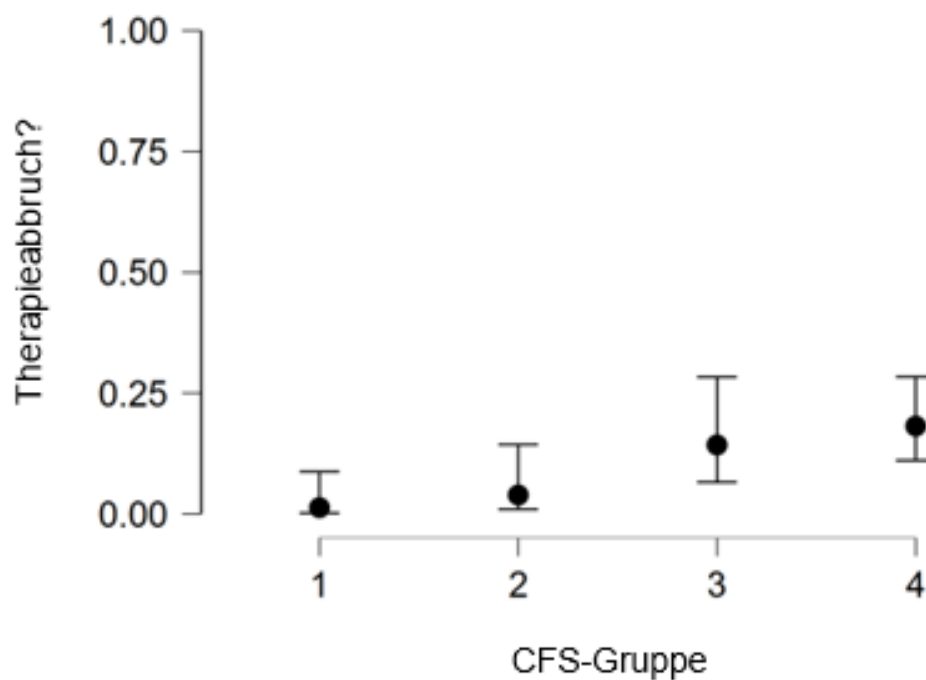


Abb. 11: Wahrscheinlichkeitsverteilung für einen Therapieabbruch innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe.

3.4.2.2 Zielparameter „akute Nebenwirkungen (Toxizität)“

Für das Auftreten einer akuten, strahlentherapie-assoziierten Nebenwirkung im Therapieverlauf wurden zwei Variablen definiert. Unterschieden wurde zwischen

einer Nebenwirkung die mindestens einem Grad 2 nach CTCAE zugeordnet werden konnte, sowie mindestens einem Grad 3 nach CTCAE.

Für die erste Variable (CTCAE-Grad ≥ 2) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Gruppe der „vulnerablen“ Patienten ($p=0.027$). Im Vergleich zur Referenzgruppe der „fitten“ Patienten besteht ein zweifach so hohes Risiko für diese Patienten (CFS-Gruppe 3) mindestens eine akute Toxizität Grad 2 zu erwerben. Patienten, die der Gruppe 4 („gebrechlich“) zugeordnet wurden, wiesen mit 1.9-fach erhöhtem Risiko ebenfalls statistische Signifikanz für diese abhängige Variable vor ($p=0.043$) (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen, binären Variable „akute Toxizität ≥ 2 “ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. $n=246$.

Statistischer Test	Prädiktor	Odds Ratio	p-Wert
	CFS-Score		
Logistische Regression	2	1.558	0.226
	3	2.383	0.027*
	4	1.945	0.043*

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Ähnliche Ergebnisse konnten für die zweite Variable mit schwerwiegenderen akuten Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) gezeigt werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand ebenfalls in der Gruppe der „vulnerablen“ ($p=0.019$), sowie bei den „gebrechlichen“ Patienten ($p=0.025$). Im Vergleich zur Referenzgruppe der „fitten“ Patienten zeigte sich ein beinahe dreifach so hohes Risiko für Patienten der CFS-Gruppe 3, sowie ein 2.5-fach erhöhtes Risiko für die „gebrechlichen“ Patienten mindestens eine akute Toxizität Grad 3 zu erwerben (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen, binären Variable „akute Toxizität ≥ 3 “ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.

Statistischer Test	Prädiktor	Odds Ratio	p-Wert
	CFS-Score		
Logistische Regression	2	1.266	0.631
	3	2.954	0.019*
	4	2.517	0.025*

* p <.05, ** p <.01, *** p <.001

3.4.2.3 Zielparameter „stationäre Notaufnahme“

„Vulnerable“ Patienten (CFS-Gruppe 3) zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0.016$) mit der abhängigen Variable „stationären Notaufnahme“. So zeigte diese Patientengruppe im Vergleich zur Referenzkategorie der „fitten“ Patienten ein siebenfach erhöhtes Risiko für eine stationäre Notaufnahme. Das Risiko einer stationären Notaufnahme für „gebrechliche“ Patienten (CFS-Gruppe 4) war hierbei um das Neunfache erhöht ($p=0.005$) (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären Variable „stationäre Notaufnahme“ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.

Statistischer Test	Prädiktor	Odds Ratio	p-Wert
	CFS-Score		
Logistische Regression	2	3.149	0.195
	3	7.4	0.015*
	4	8.951	0.004**

* p <.05, ** p <.01, *** p <.001

Die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die abhängige Variable des Therapieabbruchs innerhalb der erhobenen Stichprobe mit dem CFS-Score als Prädiktor ist in Abb. 12 dargestellt.

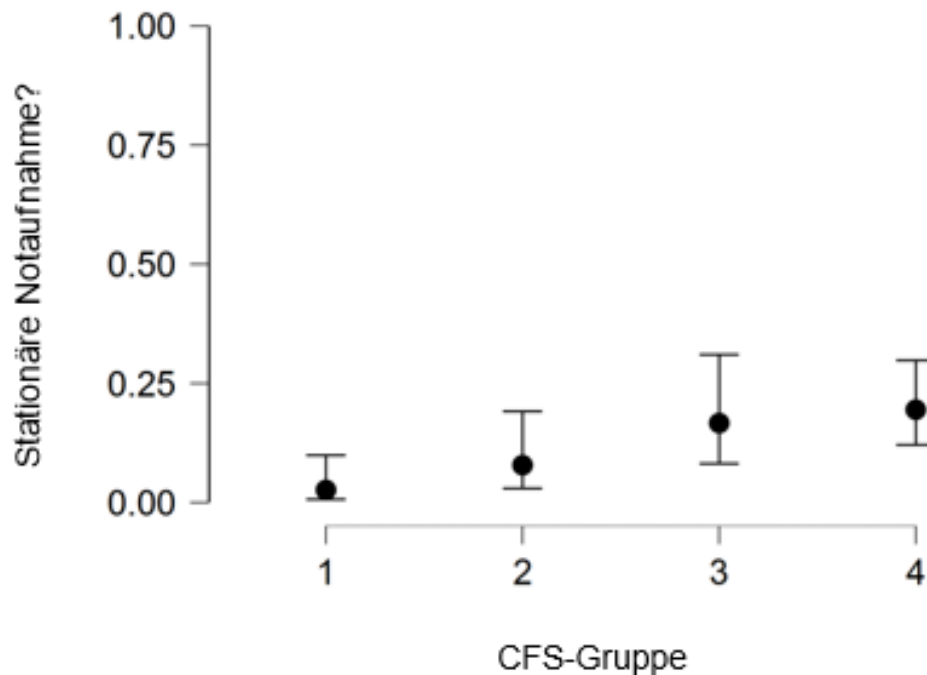


Abb. 12: Wahrscheinlichkeitsverteilung für eine stationäre Notaufnahme innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe.

3.4.2.4 Zielparameter „Versterben (Exitus letalis)“

Zwischen dem CFS-Score eines Patienten und der abhängigen Variable „Versterben (Exitus letalis)“ konnte für die Gruppe der „vulnerablen“ (CFS-Gruppe 3) und der „gebrechlichen“ Patienten (CFS-Gruppe 4) ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Das Risiko zu versterben zeigte sich für „vulnerable“ Patienten um mehr als das Siebenfache erhöht im Vergleich zur Gruppe der „fitten“ Patienten (Referenzkategorie CFS-Gruppe 1) ($p=0.003$). Ein 13-fach so hohes Risiko zu versterben konnte hingegen für Patienten der CFS-Gruppe 4 ($p<0.001$) erkannt werden (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären variable „Exitus letalis“ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.

Statistischer Test	Prädiktor	Odds Ratio	p-Wert
	CFS-Score		
Logistische Regression	2	0.993	0.994
	3	7.604	0.003**
	4	13.141	<0.001***

* p <.05, ** p <.01, *** p <.001

Der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variable Exitus letalis ist anhand eines Plots in Abb. 13 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse in Abb. 14 zeigt den Unterschied zwischen den „nicht-gebrechlichen“ (CFS-Score 1-4) und „gebrechlichen“ (CFS-Score 5-8) Patienten.

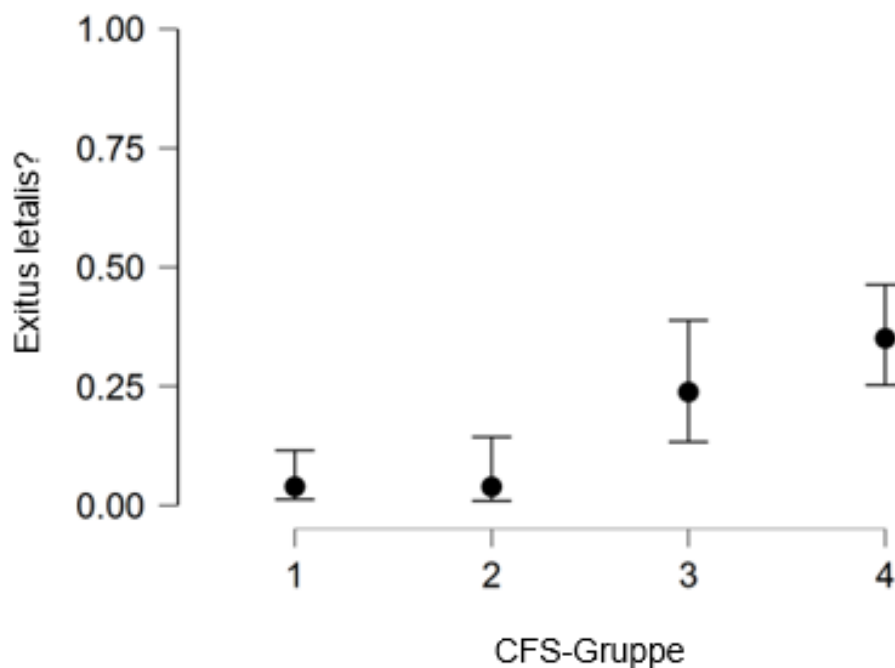


Abb. 13: Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Variable „Versterben“ innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe.

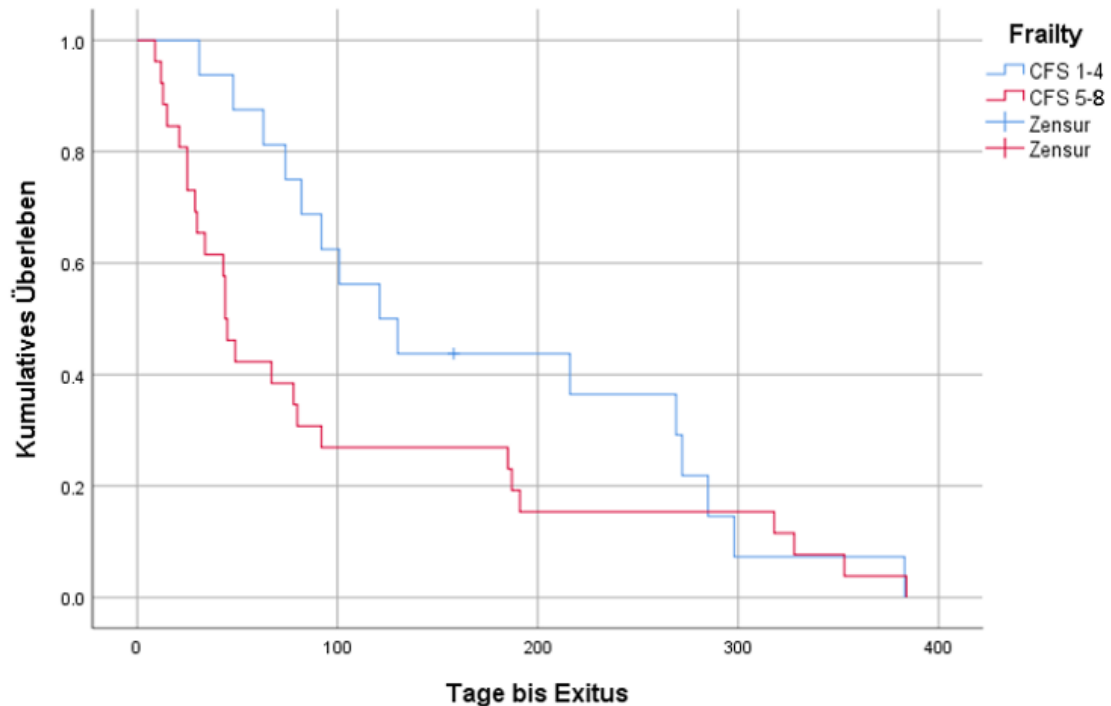


Abb. 14: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit Darstellung nicht-gebrechlicher (CFS 1-4) und gebrechlicher (CFS 5-8) Patienten. $n=246$.

3.4.3 Lassen sich innerhalb ECOG PS Subgruppen anhand von Frailty identifizieren?

Mittels KI wurde der jeweilige Grad des ECOG PS (Performance Status) ermittelt. Innerhalb der jeweiligen Einteilung nach ECOG PS konnten mittels Frailty (CFS) Subgruppen dargestellt werden. Patienten die einen ECOG PS Grad 0 erhielten waren entweder „sehr fit“ (CFS 1, $n=27$), „fit“ (CFS 2, $n=47$), „kompensiert“ (CFS 3, $n=29$), „vulnerabel“ (CFS 4, $n=8$) und ein Patient auch „leicht gebrechlich“ (CFS 5). Es zeigte sich insbesondere bei den Patienten die einen ECOG PS Grad 1 aufwiesen eine heterogene Verteilung gebrechlicher und fitter Patienten. Dabei waren 2 Patienten „fit“ (CFS 2), 22 „kompensiert“ (CFS 3), 33 „vulnerabel“ (CFS 4), 18 „leicht gebrechlich“ (CFS 5), 4 „mittelgradig gebrechlich“ (CFS 6) und ein Patient „schwer gebrechlich“ (CFS 7). Innerhalb der Gruppe mit ECOG PS Grad 2 war ein „vulnerabler“ Patient vertreten, sonst bestand die Gruppe mehrheitlich aus gebrechlichen Patienten. Dabei waren 8 Patienten „leicht gebrechlich“, 17

Patienten „mittelgradig gebrechlich“, 16 Patienten „schwer gebrechlich“ und ein Patient „höchst gebrechlich“ (CFS 8). In der Gruppe mit ECOG PS Grad 3 waren alle Patienten gebrechlich (CFS 7, n=9; CFS 8, n=2).

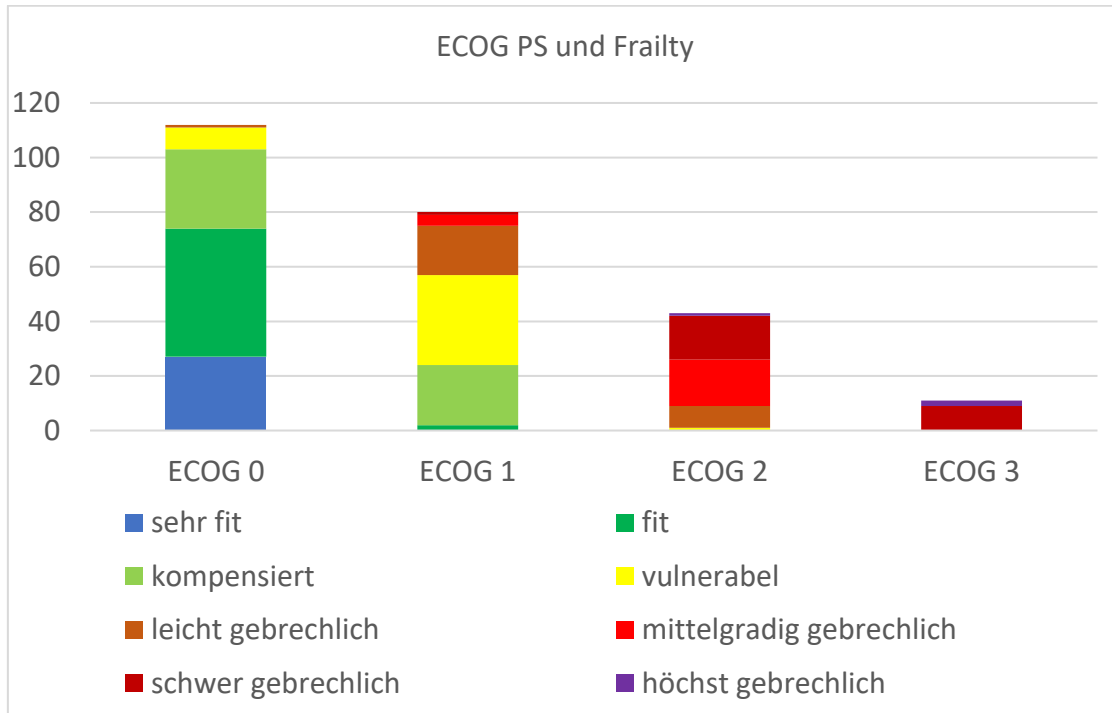


Abb. 15: Aufteilung der CFS-Bewertungen innerhalb der Gradeinteilung nach ECOG PS. n=246.

3.4.4 Inwieweit sind die gebrechlichen Subgruppen innerhalb der ECOG PS-Kategorien von Komplikationen wie Therapieabbrüchen, akute Toxizitäten, stationäre Notaufnahmen und Versterben betroffen?

Insgesamt 8 Patienten mit ECOG PS Grad 0 waren „vulnerabel“ (CFS 4, n=8) und ein Patient „leicht gebrechlich“ (CFS 5). 3 dieser Patienten verstarben innerhalb eines Jahres nach Bestrahlungsbeginn. 2 Patienten brachen die radioonkologische Behandlung ab. Ein Drittel dieser 9 Patienten erlitten akute, strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen eines CTCAE-Grad von mindestens 2. Ebenso viele Patienten zeigten Toxizitäten eines CTCAE-Grad 3 und höher (siehe Abb. 16).

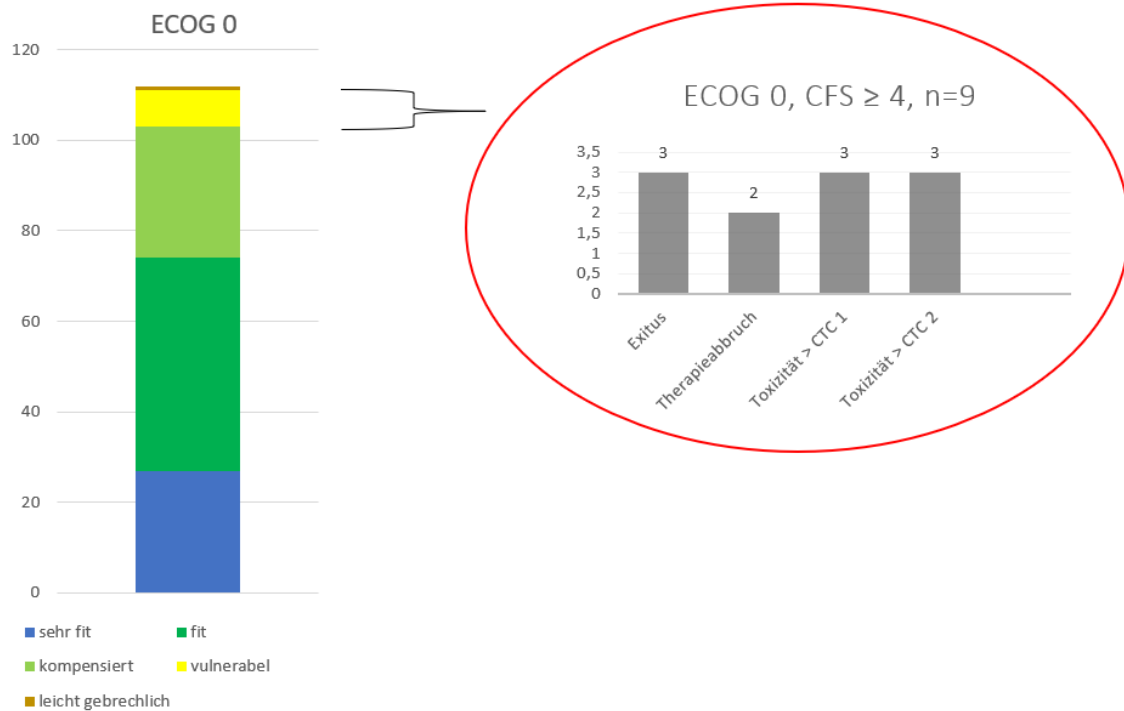


Abb. 16: Verteilung des CFS-Score (Subgruppen) innerhalb der Gruppe der Patienten mit ECOG PS Grad 0 (links). Rechts werden die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der Gruppe der „vulnerablen“ (CFS 4) und „gebrechlichen“ (CFS 5-8) Patienten graphisch dargestellt.

Bei den 33 „vulnerablen“ (CFS 4), 18 „leicht gebrechlichen“ (CFS 5), 4 „mittelgradig gebrechlichen“ (CFS 6) und dem „schwer gebrechlichen“ (CFS 7) Patienten die nach ECOG PS Grad 1 erhielten verstarben 13 Patienten und 7 brachen die Strahlentherapie ab. 12 Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes notfallmässig stationär aufgenommen. Insgesamt 38 Patienten wiesen strahlentherapie-assoziierte Toxizitäten mit einem Mindestgrad von 2, 22 Patienten mit einem Mindestgrad von 3 auf (siehe Abb. 17).

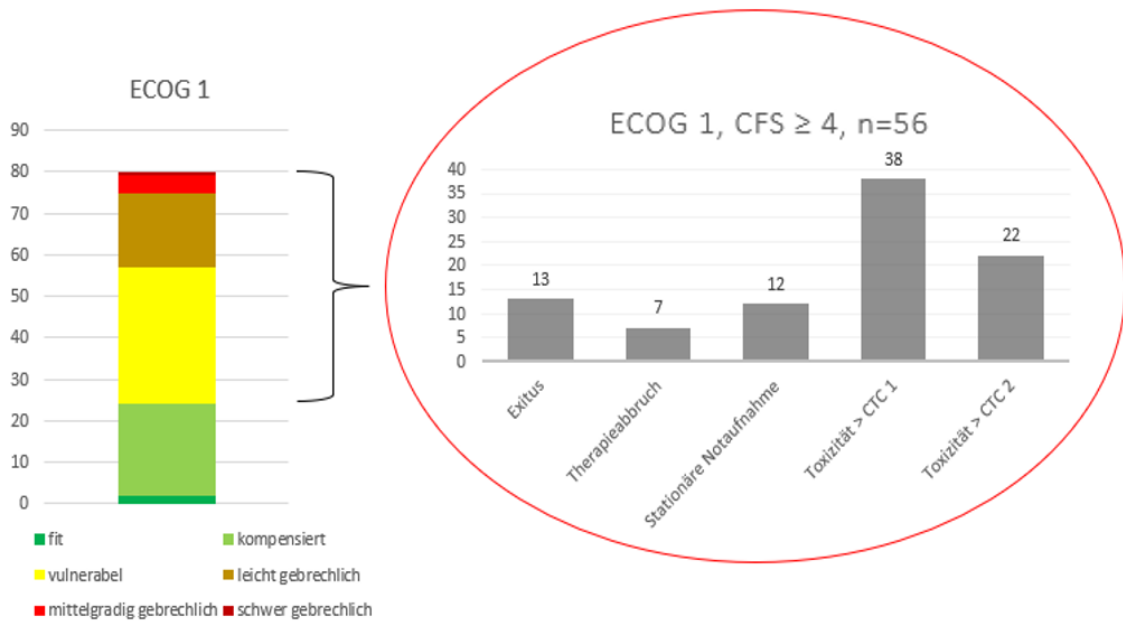


Abb. 17: Verteilung des CFS-Score (Subgruppen) innerhalb der Gruppe der Patienten mit ECOG PS Grad 1 (links). Rechts werden die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der Gruppe der „vulnerablen“ (CFS 4) und „gebrechlichen“ (CFS 5-8) Patienten graphisch dargestellt.

Patienten die mittels ECOG PS einen Grad von Grad 2 und Grad 3 erhielten waren allesamt vulnerabel und gebrechlich, sodass hier keine Unterscheidung zwischen den „fitten“ und „kompensierten“ Subgruppen möglich war.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde zunächst der Frage der Umsetzbarkeit eines Frailty-Screenings in der klinischen Routine der Radioonkologie nachgegangen. Die Daten der Primärphase des Projektes wurden klinisch-prospektiv erfasst. Ferner wurde untersucht, ob sich innerhalb der standardmäßig erhobenen Karnofsky- bzw. ECOG Indices Subgruppen anhand von Frailty identifizieren lassen, die zusätzliche Informationen bei der Patienteneinschätzung liefern. Hierbei wurden insbesondere Komplikationsrisiken wie Versterben, Therapieabbrüche, stationäre Notaufnahmen und akute Toxizitäten im Rahmen oder in Folge der Strahlentherapie im sekundären Projektabschnitt retrospektiv erfasst.

Die bisherige Datenlage zu Frailty bei radioonkologischen Patienten ist bescheiden und teilweise widersprüchlich. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Studie, die Rockwoods CFS [42] zur Erfassung von Frailty bei Patienten unmittelbar vor Strahlentherapie nutzte und den Nutzen evaluierte.

4.1 Frailty-Screening in der Onkologie

Zwischen 30-50% aller betagten Krebspatienten zeigen Anzeichen von Frailty [29], [46], [47]. Es handelt sich hierbei insbesondere um die verminderten funktionellen Reserven und Resilienz des Patienten gegenüber psychischen und physischen Stressoren, welche in Vorbereitung einer Strahlentherapie hochrelevant sind und durch die onkologische Therapie selbst zusätzlich stark beeinflusst werden können [10], [48], [49]. Bisherige Studien zeigten eine zunehmende Empfehlung in Bezug auf die Identifikation geriatrischer Patienten vor Beginn einer multimodalen, onkologischen Therapie. Dabei erscheint die Einschätzung sowohl vor rein medizinisch-onkologischen, strahlentherapeutischen oder chirurgischen Therapieregimen, als auch vor kombinierten Verfahren als sinnvoll, da ein hohes Ausmaß an Gebrechlichkeit zunehmend mit Therapieversagen korreliert wird. Dies kann beispielsweise ein

vermindertes Ansprechen auf eine Chemotherapie oder eine komplikationsreiche chirurgische Intervention bedeuten [22], [50], [51].

Aufgrund der Vielfalt an vorhandenen Methoden zur Einschätzung und Bestimmung von Frailty, wird von zahlreichen Autoren ein grundlegendes Hindernis in der Umsetzung beschrieben [29]. In aktuellen Publikationen wird bei der Auswahl eines geeigneten Tools daher auf eine einfache Durchführbarkeit in der klinischen Routine Wert gelegt, eine Eigenschaft die Rockwoods visuelle CFS von anderen Methoden hervorhebt. Die CFS dient als validierte Methode zur Einschätzung der Gebrechlichkeit für Personen ab 65 Jahren und kann interdisziplinär nach einer kurzen und einfachen Schulung durchgeführt werden [51], [52]. Teilweise ist eine Einschätzung von Frailty mittels CFS aber auch bereits nach Durchsicht der Krankenakte ohne Patientenkontakt möglich [53], [54].

In dieser Arbeit stellte sich die Frage nach der effektiven Durchführbarkeit eines Frailty-Screenings in der klinischen Routine. Am Universitätsklinikum Würzburg wurde Frailty im Rahmen der initialen, ambulanten Erstkonsultation vor Bestrahlung mittels CFS erhoben. Nach Vorstellung, Einführung und Schulung des Konzeptes konnte bei der initialen Erhebung mittels CFS, mit besonderem Augenmerk auf den Unterschied zur bereits etablierten ECOG PS, eine Screening-Rate von 73.4% erreicht werden. Bei 24.6% der Patienten war allerdings eine Adjustierung des ermittelten CFS-Wertes notwendig. Nach einmaliger Wiederholung der CFS-Schulung verbesserte sich die Screening-Rate auf 80.2% und eine Nachadjustierung war nur noch bei 14.3% der Patienten erforderlich. Wallis et al. beschrieben bereits 2015 ähnliche Screening-Werte (81%) nach einer generalisierten Erhebung der Frailty von Patientin ≥ 75 Jahren innerhalb der ersten 72 Stunden nach stationärer Notaufnahme in einem Krankenhaus im Vereinigten Königreich [55].

Welford et al. berichteten 2022 von einem erfolgreichen Screening nach Schulung mittels eLearning Paket. Die Erfassung von Frailty erfolgte durch den

behandelnden Physiotherapeuten innerhalb von 4 Tagen nach stationärer Aufnahme [48], [56].

Die Einführung der CFS in die ärztliche Routine der Strahlentherapie zeigte, dass neben der Überzeugungsarbeit bezüglich der Sinnhaftigkeit wiederholt Schulungen nötig sind, um die gewünschte hohe Screening-Rate zu erreichen bzw. zu halten und dass auch die Erhebung des CFS nicht so trivial ist, wie es auf den ersten Blick scheint. Ähnliche Erfahrungen werden von Cancer Care Ontario nach Einführung des Distress-Screenings beschrieben [61]. Umso wichtiger scheint es, im Vorfeld der Einführung eines geriatrischen Screenings, Assessments und ggf. auch eines geriatrisch-palliativen Co-Managements, interne Hemmnisse durch ein proaktives Change-Management, Schulungen und qualitätssichernde Maßnahmen zu begleiten sowie auch die erforderlichen personellen Ressourcen bereitzustellen.

Die nachhaltige Einführung eines Screenings erfordert Schulung und personelle Ressourcen [57]. Es ist offen, inwieweit das Frailty-Screening an geschulte Pflegende oder andere nicht-ärztliche Professionen delegiert werden kann. Die CFS wird im Vereinigten Königreich teilweise bereits routinemäßig bei allen Patienten im Alter ≥ 75 Jahren bei der stationären Notaufnahme erhoben [58].

4.2 ECOG Performance Status und CFS

Vor einer onkologischen Behandlung sollte der Patient sorgfältig in Bezug auf seine Therapiefähigkeit eingeschätzt werden. Lange zählte hierbei allein das Ausmaß an funktionellem (Rest-)Vermögen, weshalb vor allem „Performance Status Scales“ Verwendung fanden. Insbesondere die etablierten und ubiquitär verwendeten ECOG PS, sowie der KI werden regelmäßig in der Onkologie eingesetzt und seien an dieser Stelle zu nennen. Es besteht allerdings ein zunehmender Konsens, dass der individuelle Krebspatient keinesfalls mittels einmaliger Ermittlung des PS ausreichend beurteilt und triagiert werden kann. Bemängelt wird vor allem, dass insbesondere der sich durch die

Krankheitsdynamik stets verändernde Allgemeinzustand nur unzureichend erfasst werden kann [48].

Shah et al. konnten 2021 den zusätzlichen Nutzen von Frailty neben der Erhebung des ECOG PS im Rahmen der systemischen Therapie von Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen darstellen [59]. Im Hinblick auf strahlentherapeutisch induzierte Fatigue beispielsweise war der prädiktive Wert von Frailty dem des KI überlegen [60]. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Frage nach den grundlegenden Unterschieden zwischen Frailty und den etablierten PS nachgegangen werden. Hierbei wurde innerhalb der einzelnen ECOG-Grade nach weiteren Subgruppen gesucht, die sich mittels Frailty darstellen lassen.

Insbesondere im Bereich der Patientengruppen mit Bewertung im ECOG PS Grad 0-1 (siehe Abb. 15) war die Anzahl der vulnerablen und gebrechlichen Patienten eindrücklich. 56 der 80 Patienten, die mittels ECOG PS Grad 1 zunächst robust und therapiefähig erscheinen waren entweder vulnerabel oder gebrechlich. Diese Ergebnisse zeigen, dass neben der regelmässigen Erhebung der PS eine zusätzliche Komponente erforderlich ist, um den Patienten ganzheitlich einschätzen zu können. Hinter guter Funktion kann sich gleichzeitig ein hohes Ausmaß an Frailty verstecken.

Umgekehrt zeigten Krenzlin et al. 2021 die Variabilität der ECOG PS Bewertung innerhalb der als „gebrechlich“ eingestuften Patienten, wobei sich sowohl prä- als auch postoperative Werte zwischen 0-5 zeigten [61]. Es scheint somit eine eindeutige Diskrepanz zwischen höhergradiger Gebrechlichkeit und hohem PS zu geben. Eine Einschätzung ersetzt somit nicht die andere. Simcock und Wright publizierten 2022 eine Arbeit, die insbesondere die Eindimensionalität des ECOG PS bemängelte. Wichtige Faktoren wie Multimorbidität, Frailty und Kognition, so heißt es, würden darin unberücksichtigt bleiben. Ab einem ECOG PS 2 sei die Aussagekraft oft nicht mehr ausreichend um, darauf basierend, Therapieentscheidungen treffen zu können. Gerade in diesen Fällen würde man von zusätzlichen Informationen profitieren, die sich mittels einfach gestalteter Tools erheben lassen. So könnte die CFS bei Patienten ≥ 65 Jahren in Betracht

gezogen werden um den Phänotyp des „einzelnen“ Patienten vor Therapiebeginn näher beschreiben zu können und somit gegebenenfalls einen alternativen Therapieplan zu wählen [62].

4.3 Klinische Überbewertung

In dieser Arbeit zeigte sich eine hohe Varianz an CFS-Werten innerhalb von ECOG PS Grad 0 und insbesondere innerhalb der Gruppe mit ECOG PS 1. Dies könnte auf die, in der Literatur ebenfalls häufig beschriebene, „zu positive“ ärztlichen Einschätzung des Patienten zurückzuführen sein. Datta et al. zeigten 2019 in einer Studie, dass im Rahmen des Erstgespräches den Patienten oftmals eine auffällig positive soziale Kompetenz attestiert wird und die PS-Einschätzungen insgesamt zu positiv ausfielen. Dies spiegelte sich innerhalb der ärztlichen Bewertung anhand des ECOG PS wider [63]. Diese Beobachtung konnte, selbst nach mehrmaliger Schulung zur CFS-Einteilung, auch im Rahmen der Pilotphase dieses Projektes gemacht werden, wo eine insgesamt zu positive Bewertung durch die ärztlichen Mitarbeiter erfolgte. 10.6% der eingetragenen CFS-Daten wurden nach Durchsicht der Krankenakte als „zu positiv“ bewertet. Diese Daten mussten entsprechend der vorliegenden klinischen Befunde angepasst bzw. geändert werden.

Durch die Verwendung eines zusätzlichen Tools, wie es in dieser Arbeit anhand der CFS erfolgte, können bereits durch eine PS bewertete Patienten näher evaluiert werden. Auf diese Weise lassen sich Subgruppen mit einem potentiell erhöhten Risiko für einen komplikationsreichen Therapieverlauf innerhalb der bestimmten PS-Grade identifizieren.

4.4 Frailty als prädiktives Instrument

Die CFS gewinnt zunehmend Anerkennung als validiertes und effektives Messinstrument [55]. In der aktuellen Literatur zeigt sich weit ausserhalb der Grenzen der Onkologie der Nutzen dieses Tools, nicht zuletzt als wichtiges Triageinstrument während der COVID-19 Pandemie. Frailty konnte hierbei einen schweren Verlauf vorhersagen und hatte somit einen entscheidenden Einfluss auf das eingesetzte Therapieregime [64]. In einer durch Church et al. durchgeführten Metaanalyse zeigte sich Rockwoods Skala allgemein als signifikanter Prädiktor in 74% der 526 untersuchten Therapieergebnisse [65]. Gemäss der aktuellen Datenlage wird neben der Bestimmung der prätherapeutischen Patientenfunktion immer häufiger eine zusätzliche Erfassung von Frailty empfohlen, um dem Patientenphänotyp weitere Dimensionen zu verleihen und das oberste Ziel eines patientenorientierteren Therapiemangagements bestmöglich realisieren zu können.

Nichtsdestotrotz zeigen sich teilweise auch divergierende Ergebnisse in Bezug auf den Nutzen eines Frailty-Screenings. In dieser Arbeit wurde der prädiktive Wert der CFS in Bezug auf prädefinierte Zielparameter analysiert. Hierbei wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen Komplikationsrisiken, wie das Versterben des Patienten bzw. einen Abbruch einer bereits begonnenen Strahlentherapie, mit erhöhten Graden an Frailty untersucht. Ferner wurde die Korrelation zwischen erhöhter Gebrechlichkeit und stationären Notaufnahmen, sowie das Auftreten von akuten Toxizitäten im Rahmen der Strahlentherapie untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Patienten mit „guter“ Bewertung innerhalb des ECOG PS gelegt (insbesondere ECOG Grad 1). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ab einem CFS Wert ≥ 4 („vulnerable“) einen signifikanten Zusammenhang mit allen der oben genannten Zielparameter. Abb. 17 zeigt die eindrücklich hohe Komplikationsrate innerhalb dieser Gruppe.

Der Zusammenhang zwischen Mortalität und Gebrechlichkeit ist in der aktuellen Literatur unumstritten. In der bereits erwähnten Metaanalyse aus der

Arbeitsgruppe von K. Rockwood zeigte sich die Mortalität an der Spitze der genannten prädiktiven Faktoren mit signifikanter Korrelation zur Gebrechlichkeit in bis zu 87% der inkludierten Studien [65]. Li et al. zeigten in einer weiteren Metaanalyse mit 2497 inkludierten Patientinnen den signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Frailty und Mortalität bei diagnostiziertem Ovarialkarzinom. Welford et al. zeigten ab einem CFS ≥ 6 („moderately frail“) eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten die notfallmässig stationär aufgenommen werden mussten. In der Onkologie scheint der Zusammenhang unabhängig vom Therapieregime und von der Tumorentität zu sein [29].

Gebrechliche Krebspatienten könnten von einer besseren Erfassung von Frailty-assoziierten Risiken und Toxizität vor allem bei der Bewältigung der negativen Effekte einer Chemo- bzw. Radiotherapie profitieren [18]. In dieser Arbeit zeigte sich, ähnlich wie bei der Mortalität, ein signifikanter Zusammenhang zwischen den stationären Notaufnahmen ($p=0.015$), strahlentherapie-induzierten Toxizitäten ab einem CTCAE Grad 2 ($p=0.027$) und dem Abbruch der Strahlentherapie ($p=0.022$) mit einer CFS-Bewertung ab Grad 4 („vulnerable“). Bei Keenan et al. wurde Frailty bei 63 betagten Patienten (Alter >70 Jahren) erhoben, die eine Radiotherapie erhielten [66]. Hier war allerdings weder Frailty, ECOG PS noch das Alter prädiktiv für die strahlentherapiebedingte Akuttoxizität. Angesichts der geringen Patientenzahl und der sehr unterschiedlichen betrachteten Tumorlokalisationen sollten die Ergebnisse allerdings kritisch betrachtet werden.

Im Unterschied dazu beobachteten Neve et al. eine Abbruchrate von 25% der gebrechlichen Patienten (Erhebung mittels CGA und Geriatric 8 Score) die aufgrund eines Tumors im Kopf- und Halsbereich bestrahlt wurden [65]. Spyropoulou et al. stellten ebenfalls fest, dass eine erhöhte Gebrechlichkeit (Erhebung mittels VES-13) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Therapieabbrüche korrelierte. Ebenfalls wurde gezeigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen Patientenalter und erhöhter Toxizität gab, weshalb auch in diesem Fall die Frailty als wichtiger zusätzlicher Faktor gesehen werden sollte bei dem das Vorhandensein funktioneller Reserven eine übergeordnete

Rolle spielen könnte [8]. Die mittels EFS erhobene Gebrechlichkeit konnte allerdings nicht mit erhöhten Therapieabbrüchen, Toxizität oder vermehrten stationären Aufnahmen in Verbindung gebracht werden [66].

4.5 Limitationen

Im Rahmen der vorgestellten Arbeit wurde ein neues Frailty-Screening eingeführt und nach initialer Schulung durchgeführt. Es handelte sich hierbei um eine monozentrische Studie. Alle Patienten die >70 Jahre alt waren wurden unabhängig von Nebenerkrankungen, Zielsetzung, Performance Status und Tumordiagnose miteinander verglichen. Es erfolgte die retrospektive Auswertung sämtlicher Daten, die im Rahmen der Sekundärphase erhoben wurden.

Die Erhebung des CFS zum Zeitpunkt der Erstvorstellung stellt eine Momentaufnahme dar, welche die Patientensituation zu diesem Zeitpunkt spiegelt und Schwankungen ausgesetzt sein kann. Inkludiert wurden alle Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, unabhängig des Therapieregimes. Somit wurden Patienten, die gegebenenfalls bereits ausgedehnte systemische oder chirurgische Therapien abgeschlossen hatten, jenen gegenübergestellt, die eine alleinige Bestrahlung erhielten. Die genaue Lokalisation der Bestrahlung blieb ebenfalls unberücksichtigt.

In dieser Arbeit wurde die CFS zur Gebrechlichkeitseinschätzung aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit in der klinischen Routine ausgewählt. Es stellt sich hierbei die Frage, ob die Qualität im Vergleich zu anderen Tools, die eine wesentlich aufwändigere und umfassendere Erhebung verlangen (z.B. CGA), unterlegen ist.

Die individuelle, teilweise unterschiedliche und subjektive Interpretation durch den jeweiligen Erheber soll ebenfalls Erwähnung finden. In dieser Studie waren zudem ärztliche Mitarbeiter aus verschiedenen Ausbildungstufen vertreten, wobei die Erhebung nach mehrmaliger Schulung erfolgte. Somit könnten hierbei

je nach Einschätzung divergierende Bewertungen entstanden sein. Grosszügige, „zu positive“ Bewertung sind sowohl in der Literatur, als auch in dieser Arbeit beobachtet worden. Eine Korrektur erfolgte ohne direkten Patientenkontakt anhand der Krankenakte.

5 Zusammenfassung

In einer zunehmend älter werdenden Population erhalten immer mehr Menschen eine Strahlentherapie aufgrund einer onkologischen Diagnose. Das numerische Alter kann dabei stark vom biologischen divergieren. Hierbei gewinnt der Begriff „Frailty“, ein komplexer Zustand mit herabgesetzten physiologischen Reserven und Resilienz gegenüber Stressoren, zunehmend an Bedeutung. Ein hohes Ausmaß an Gebrechlichkeit wird mit ungünstigem gesundheitlichem Outcome assoziiert. Bei der routinemäßigen Erhebung der etablierten Performance Status Scales (Karnofsky-Index, ECOG Performance Status) vor Beginn einer onkologischen Therapie bleibt Frailty unzureichend berücksichtigt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Frailty-Screening mittels Rockwoods Clinical Frailty Scale (CFS, [42]) bei 246 Patienten im Alter ≥ 70 Jahren in die klinische Routine der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg eingeführt. Die prospektive Erhebung der CFS erfolgte nach entsprechender Schulung innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten im Rahmen des Erstgespräches vor fraktioniert perkutaner Radiatio. In einem sekundären Projektabschnitt wurden innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von insgesamt 365 Tagen nach Bestrahlungsbeginn Komplikationen retrospektiv erfasst.

Nach entsprechender Mitarbeiterschulung wurde eine erfolgreiche Implementierung des Frailty-Screenings in die klinische Routine erzielt. In der schließenden statistischen Auswertung zeigte sich ein höheres Ausmaß an Frailty prädiktiv für einen komplikationsreichen Therapieverlauf. Dabei bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem CFS-Wert von 4 („vulnerabel“) und höher (CFS 5-8, „gebrechlich“) mit einer erhöhten Therapieabbruchrate (CFS 4: $p=0.022^*$ bzw. CFS 5-8: $p=0.007^{**}$), mit dem Auftreten akuter Toxizitäten nach CTCAE Grad ≥ 2 (CFS 4: $p=0.027^*$ bzw. CFS 5-8: $p=0.043^*$) bzw. ≥ 3 (CFS 4: $p=0.019^*$ bzw. CFS 5-8: $p=0.025^*$), das Auftreten einer stationären Notaufnahme binnen 90 Tagen nach Therapiebeginn (CFS 4:

$p=0.015^*$ bzw. CFS 5-8: $p=0.004^{**}$), sowie für das Versterben innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn (CFS 4: $p=0.003^{**}$ bzw. CFS 5-8: $p<0.001^{***}$).

Abschließend wurde analysiert, ob sich innerhalb des ECOG PS Subgruppen mittels Frailty identifizieren liessen und ob bei diesen Patienten eine erhöhte Komplikationsrate vorlag. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf das Vorliegen gebrechlicher Patienten innerhalb der Patientengruppen mit verhältnismäßig guter Funktion (ECOG 0 bzw. 1) gelegt. In Zusammenschau der Befunde des PS (ECOG) und CFS zeigten sich innerhalb der ECOG Grad 0 und Grad 1 eine heterogene Aufteilung „fitter“ (CFS 1-2) bis „gebrechlicher“ (CFS 5-8) Patienten. Dabei waren 8 Patienten innerhalb von ECOG Grad 0 ($n=112$) „vulnerabel“, ein Patient „gebrechlich“. Innerhalb der genannten Beobachtungszeiträume verstarb ein Drittel dieser Patienten ($n=3$), 2 brachen die Strahlentherapie ab, und ein Drittel litt unter höhergradiger akuter Nebenwirkungen (CTCAE ≥ 3). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit ECOG Grad 1 ($n=80$) waren über die Hälfte entweder „vulnerabel“ (CFS 4, $n=33$) oder „gebrechlich“ (CFS 5-7, $n=23$). Davon verstarben 13 Patienten und 7 brachen die Radiatio vor geplantem Behandlungsabschluss ab. Insgesamt 12/56 Patienten wurden innerhalb des genannten Beobachtungszeitraumes notfallmäßig stationär aufgenommen und bei 38 Patienten trat eine akute Toxizität ≥ 2 (Grad nach CTCAE) auf. 22 Patienten litten unter höhergradigen, akuten Nebenwirkungen \geq Grad 3 nach CTCAE.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein Frailty-Screening mittels CFS nach entsprechender Schulung im radioonkologischen Alltag umsetzbar ist und in ein Gesamtkonzept eingebettet werden sollte. Aufgrund des prädiktiven Wertes in Bezug auf ein negatives Outcome und dem Vorliegen von Gebrechlichkeit auch bei Patienten mit verhältnismäßig gutem PS (ECOG 0, 1), könnten ältere Patienten von einem zusätzlichen Frailty-Screening profitieren, dies insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Inanspruchnahme radioonkologischer Therapien. In Zukunft könnte untersucht werden, inwiefern eine Erhebung CFS patientenorientierte Parameter wie QoL (Quality of life)

vorhersagen könnte. Je mehr Daten in der Routine erhoben werden, desto mehr wird man den Nutzen von Frailty in der (Radio)Onkologie ausweiten können. Ein gutes Verständnis und korrekte Erhebung fördert das Verständnis für die klinische Einschätzung einer Erkrankung im jeweiligen Stadium und könnte durch Verbesserung des Akutmanagements gegebenenfalls einen positiven Effekt auf den allgemeinen Krankheitsverlauf haben.

6 Anhang

6.1 Clinical Frailty Scale (CFS)

Clinical Frailty Scale*



1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.



3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.



5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9. Terminally Ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

© 2007-2009, Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.



Mit freundlicher Genehmigung von K. Rockwood [42].

6.2 Dokumentationsbogen

Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie



Uniklinikum
Würzburg

Frailty-Projekt – Dokumentationsbogen

Fallnummer:

Alter:

Geschlecht:

Datum der Erstkonsultation:

Karnofsky-Index:

ECOG Performance Status:

Clinical Frailty Scale:

Tumordiagnose:

Stadium:

Komorbiditäten:

Radiatio / Radiochemotherapie:

Behandlungszeitraum:

Bestrahlungsziel:

Durchführung (planmäßig/Abbruch, mit Begründung):

Toxizitäten (n. CTCAE, Grad):

Ungeplante stationäre Aufnahmen/Notaufnahmen (mit Datum und Begründung):

Exitus letalis (mit Datum und Begründung):

Zusätzliche Informationen:

7 Literaturverzeichnis

1. Neubart R. Repetitorium Geriatrie: Der geriatrische Patient. 2. Auflage. *Springer Medizin Verlag 2018: 9-15*
2. Valentin A. Intensive care medicine in old age: The individual status is the determining factor. *Med Klin Intensivmed Notfmed. 2017; 112(4): 303-307*
3. Extermann M. Cancer in the Elderly: Moving the Needle Toward Evidence-Based Personalized Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 98(4): 718-720*
4. Merten R, Christiansen H, Ivanyi P, Lafos M, von Klot CAJ, Knöchelmann AC Leitung. Hypofraktionierte Strahlentherapie – ein modernisierter Klassiker. *Onkologie. 2022; 28(9): 831–840*
5. Jagsi R, Huang G, Griffith K, Zikmund-Fisher B, Janz N, Griggs J, Katz S, Hawley S. Attitudes toward and use of cancer management guidelines in a national sample of medical oncologists and surgeons. *J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12(2): 204-212*
6. Van der Walde N, Hurria A, Jagsi R. Improving Consistency and Quality of Care for Older Adults With Cancer: The Challenges of Developing Consensus Guidelines for Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 98(4): 721-725*
7. Zietman AL. Frailty is our Destiny: An Introduction to the Red Journal's Special Edition on Radiation Therapy in the Elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 98(4): 713-714*

8. Spyropoulou D, Pallis AG, Leotsinidis M, Kardamakis D. Completion of radiotherapy is associated with the Vulnerable Elders Survey-13 score in elderly patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2014; 5: 20-25
9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017. <https://www.meddra.org/>. Zugriff am 10.01.2023
10. Chang S, Goldstein NE, Dharmarajan KV. Managing an Older Adult with Cancer: Considerations for Radiation Oncologists. *Biomed Res Int* 2017
11. Körner P, Ehrmann K, Hartmannsgruber J, Metz M, Steigerwald S, Flentje M, van Oorschot B. Patient-reported symptoms during radiotherapy : Clinically relevant symptom burden in patients treated with palliative and curative intent. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193(7): 570-577
12. O'Donovan A, Leech M. Personalised treatment for older adults with cancer: The role of frailty assessment. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2020; 16: 30-38
13. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel Huinink D, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients--a systematic review. *Acta Oncol.* 2014; 53(3): 289-296
14. Kirkhus L, Šaltytė Benth J, Rostoft S, Grønberg BH, Hjermsstad MJ, Selbæk G, Wyller TB, Harneshaug M, Jordhøy MS. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer.* 2017; 117(4): 470-477

15. Leitlinien – Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.
<https://www.dggeriatrie.de/aus-und-weiterbildung/leitlinien>. Zugriff am 10.01.2023
16. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The Value of Geriatric Assessments in Predicting Treatment Tolerance and All-Cause Mortality in Older Patients With Cancer. *Oncologist*. 2012; 17(11): 1439-1449
17. Jeppesen SS, Matzen LE, Brink C, Bliucukiene R, Kasch S, Schytte T, Kristiansen C, Hansen O. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9(6): 575-582
18. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Roca-Moscoso MA, de Noriega J, Rosas-Carrasco O, Parodi JF. Frailty and Vulnerability as Predictors of Chemotherapy Toxicity in Older Adults: A Longitudinal Study in Peru. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24(9): 966-972
19. Middelburg JG, Mast ME, de Kroon M, Jobsen JJ, Rozema T, Maas H, Baartman EA, Geijssen D, van der Leest AH, van den Bongard DJ, van Loon J, Budiharto T, Coebergh JW, Aarts MJ, Struikmans H; LPRO (Dutch National Organization for Radiotherapy in the Elderly). Timed Get Up and Go Test and Geriatric 8 Scores and the Association With (Chemo-)Radiation Therapy Noncompliance and Acute Toxicity in Elderly Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98(4): 843-849
20. Extermann M. Integrating a Geriatric Evaluation in the Clinical Setting. *Semin Radiat Oncol*. 2012; 22(4): 272-276

21. Movsas B. Radiation Therapy in Elderly Persons: An Old Issue With New Approaches. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(4): 715-717
22. Kirkhus L, Šaltytė Benth J, Rostoft S, Grønberg BH, Hjermland MJ, Selbæk G, Wyller TB, Harneshaug M, Jordhøy MS. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer.* 2017; 117(4): 470-477
23. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanavaras R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 288-300
24. Schulkes KJ, Souwer ET, Hamaker ME, Codrington H, van der Sar-van der Brugge S, Lammers JJ, Portielje JE, van Elden LJ, van den Bos F. The Effect of A Geriatric Assessment on Treatment Decisions for Patients with Lung Cancer. *Lung.* 2017; 195(2): 225-231
25. Hentschel L, Rentsch A, Lenz F, Hornemann B, Schmitt J, Baumann M, Ehninger G, Schuler M. A Questionnaire Study to Assess the Value of the Vulnerable Elders Survey, G8, and Predictors of Toxicity as Screening Tools for Frailty and Toxicity in Geriatric Cancer Patients. *Oncol Res Treat.* 2016; 39(4): 210-6
26. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17

27. Rockwood K, Howlett SE. Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging. *BMC Med.* 2018; 16(1): 220
28. Ulises Pérez-Zepeda M, Cesari M, García-Peña C. Predictive Value of Frailty Indices for Adverse Outcomes in Older Adults. *Rev Inves Clin.* 2016; 68: 92-100
29. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(5): 362-377
30. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013; 381(9868): 752-762
31. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019; 394(10206): 1365-1375
32. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27(1): 1-15
33. Kulminski A, Ukraintseva SV, Akushevich I, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Accelerated accumulation of health deficits as a characteristic of aging. *Exp Gerontol.* 2007; 42(10): 963-970
34. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* 2001; 1: 323-336
35. van Oorschot B, Hartmannsgruber J. Erfassung von Gebrechlichkeit bei betagten Patienten in der Radioonkologie. *Onkologe.* 2019 25(9): 768-775

36. Checa-López M, Oviedo-Briones M, Pardo-Gómez A, Gonzales-Turín J, Guevara-Guevara T, Carnicero JA, Alamo-Ascencio S, Landi F, Cesari M, Grodzicki T, Rodriguez-Mañas L; FRAILTOOLS consortium. FRAILTOOLS study protocol: a comprehensive validation of frailty assessment tools to screen and diagnose frailty in different clinical and social settings and to provide instruments for integrated care in older adults. *BMC Geriatr.* 2019; 19(1): 86
37. Huisingh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol.* 2017; 8(1): 8-15
38. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14(6): 392-7
39. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(12): 1691-9
40. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012; 23(8): 2166-2172
41. Perna S, Francis MD, Bologna C, Moncaglieri F, Riva A, Morazzoni P, Allegrini P, Isu A, Vigo B, Guerriero F, Rondanelli M. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr.* 2017; 17(1): 2

42. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173(5): 489-95
43. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649-55
44. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(1): 13-47
45. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1341-1346
46. Kirkhus L, Šaltyté Benth J, Grønberg BH, Hjermsstad MJ, Rostoft S, Harneshaug M, Selbæk G, Wyller TB, Jordhøy MS. Frailty identified by geriatric assessment is associated with poor functioning, high symptom burden and increased risk of physical decline in older cancer patients: Prospective observational study. *Palliat Med*. 2019; 33(3): 312-322
47. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, Young J. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015; 26(6): 1091-1101

48. Welford J, Rafferty R, Hunt K, Short D, Duncan L, Ward A, Rushton C, Todd A, Nair S, Hoather T, Clarke M, Dawes L, Anderson V, Pelham A, Lowe H, Dewhurst F, Greystoke A. The Clinical Frailty Scale can indicate prognosis and care requirements on discharge in oncology and haemato-oncology inpatients: A cohort study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022; 31(6): e13752
49. Kirkhus L, Harneshaug M, Šaltytė Benth J, Grønberg BH, Rostoft S, Bergh S, Hjermstad MJ, Selbæk G, Wyller TB, Kirkevoid Ø, Borza T, Saltvedt I, Jordhøy MS. Modifiable factors affecting older patients' quality of life and physical function during cancer treatment. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(6): 904-912
50. Minami CA, Cooper Z. The Frailty Syndrome: A Critical Issue in Geriatric Oncology. *Crit Care Clin*. 2021; 37(1): 151-174
51. Huisingh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol*. 2017; 8(1): 8-15
52. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1376-1386
53. Tanaka T, Suda K, Ueno M, Iizuka T, Uyama I, Udagawa H. Impact of frailty on the long-term outcomes of elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 70(6): 575-583
54. Fronczek, J., Polok, K., de Lange, D.W. et al. Relationship between the Clinical Frailty Scale and short-term mortality in patients ≥ 80 years old acutely admitted to the ICU: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2021 25: 231

55. Wallis SJ, Wall J, Biram RWS, Romero-Ortuno R. Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes. *QJM*. 2015; 108(12): 943-949
56. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med* 2016; 31: 3-10
57. L. Morris, N. Thiruthaneeswaran, M. Lehman, G. Hasselburg, and S. Turner. Are Future Radiation Oncologists Equipped With the Knowledge to Manage Elderly Patients With Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 743-747
58. Romero-Ortuno R, Forsyth DR, Wilson KJ, Cameron E, Wallis S, Biram R, Keevil V. The Association of Geriatric Syndromes with Hospital Outcomes. *J Hosp Med*. 2017; 12(2): 83-89
59. Shah D, Kapacee ZA, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, McNamara MG. Use of the Rockwood Clinical Frailty Scale in patients with advanced hepatopancreaticobiliary malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022; 22(9): 1009-1015
60. Denking MD, Hasch M, Gerstmayer A, Kreienberg R, Nikolaus T, Hancke K. Predicting fatigue in older breast cancer patients receiving radiotherapy: A head-to-head comparison of established assessments. *Z Gerontol Geriatr* 2015; 48(2): 128-134
61. Krenzlin H, Jankovic D, Alberter C, Kalasauskas D, Westphalen C, Ringel F, Keric N. Frailty in Glioblastoma Is Independent From Chronological Age. *Front Neurol*. 2021; 12: 777120
62. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status. *Clin Oncol. (R Coll Radiol.)* 2020; 32(9): 553-561

63. Datta SS, Ghosal N, Daruvala R, Chakraborty S, Shrimali RK, van Zanten C, Parry J, Agrawal S, Atreya S, Sinha S, Chatterjee S, Gollins S. How do clinicians rate patient's performance status using the ECOG performance scale? A mixed-methods exploration of variability in decision-making in oncology. *Ecancermedicalscience*. 2019; 13: 913
64. Lee C, Frishman WH. Implications of Frailty in COVID-19. *Cardiol Rev*. 2021; 29(6): 285-288
65. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1): 1-18
66. Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2017; 8(3): 206-210

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of Daily Living
CFS	Clinical Frailty Scale
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CTCAE	Common Toxicity Criteria of Adverse Events
CUP	Cancer of Unknown Primary
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Edmonton Frail Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
KI	Karnofsky Index / Karnofsky Performance Status
MW	Mittelwert
n	Häufigkeit / Anzahl
OR	Odds Ratio
p	p-Wert (Signifikanztest)
PS	Performance Status
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIS	Strahlentherapie Informationssystem
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Node, Metastasis: Tumor-Klassifikation
VES-13	Vulnerable Elders Survey

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Frailty-Modell. / Eigene Grafik, erschienen in [35], modifiziert nach [29].....	6
Abb. 2:	Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Daten innerhalb der entsprechenden Studienphasen / Eigene Grafik.....	11
Abb. 3:	Patientenrekrutierung / Eigene Grafik.....	20
Abb. 4:	Häufigkeiten der einzelnen Tumordiagnosen. n=246. / Eigene Grafik.....	21
Abb. 5:	Verteilung der Bestrahlungsziele kurativ - palliativ in %. n=246. / Eigene Grafik.....	22
Abb. 6:	CFS, Verteilung der einzelnen Index-Werte in gültigen %. n=246. / Eigene Grafik.....	23
Abb. 7:	ECOG PS, Verteilung der Index-Werte in gültigen %. n=246. / Eigene Grafik.....	24
Abb. 8:	Verteilung der akuten Nebenwirkungen nach CTCAE. n=246. / Eigene Grafik.....	25
Abb. 9:	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse. n=246. / Eigene Grafik....	26
Abb. 10:	Dokumentation der CFS in der Routine nach zweiter Mitarbeiterschulung im Rahmen der Primärphase. / Eigene Grafik, erschienen in [35].....	28
Abb. 11:	Wahrscheinlichkeitsverteilung für einen Therapieabbruch innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe. / Eigene Grafik.....	30
Abb. 12:	Wahrscheinlichkeitsverteilung für eine stationäre Notaufnahme innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe. / Eigene Grafik.....	33
Abb. 13:	Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Variable „Versterben“ innerhalb der jeweiligen CFS-Gruppe. / Eigene Grafik.....	34
Abb. 14:	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier mit Darstellung nicht-gebrechlicher (CFS 1-4) und gebrechlicher (CFS 5-8) Patienten. n=246. / Eigene Grafik.....	35

Abb. 15:	Aufteilung der CFS-Bewertungen innerhalb der Gradeinteilung nach ECOG PS. n=246. / Eigene Grafik.....	36
Abb. 16:	Verteilung des CFS-Score (Subgruppen) innerhalb der Gruppe der Patienten mit ECOG PS Grad 0 (links). Rechts werden die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der Gruppe der „vulnerablen“ (CFS 4) und „gebrechlichen“ (CFS 5-8) Patienten graphisch dargestellt. / Eigene Grafik.....	37
Abb. 17:	Verteilung des CFS-Score (Subgruppen) innerhalb der Gruppe der Patienten mit ECOG PS Grad 1 (links). Rechts werden die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der Gruppe der „vulnerablen“ (CFS 4) und „gebrechlichen“ (CFS 5-8) Patienten graphisch dargestellt. / Eigene Grafik.....	38

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Allgemeinzustand nach Karnofsky (%) und nach ECOG PS.....	12-13
Tab. 2:	CFS [42] mit deutscher Übersetzung.....	14-16
Tab. 3:	CTCAE-Tabelle: Allgemeine Einteilung der Nebenwirkungen nach Grad der Toxizität [9].....	17
Tab. 4:	Verteilung Karnofsky-Index. n=246.....	23
Tab. 5:	Gruppierung der CFS-Bewertungen. n=246.....	29
Tab. 6:	Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären variable „Therapieabbruch“ mit Referenzkategorie CFS- Gruppe 1. n=246.....	30
Tab. 7:	Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen, binären Variable „akute Toxizität ≥ 2 “ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.....	31
Tab. 8:	Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen, binären Variable „akute Toxizität ≥ 3 “ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.....	32
Tab. 9:	Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären variable „stationäre Notaufnahme“ mit Referenzkategorie CFS-Gruppe 1. n=246.....	32
Tab. 10:	Logistische Regressionsanalyse zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der CFS-Gruppe und der abhängigen binären variable „Exitus letalis“ mit Referenzkategorie CFS- Gruppe 1. n = 246.....	34

IV Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter **Frau Prof. Dr. Birgitt van Oorschot** für die Überlassung dieses bedeutungsvollen Themas und die stets engagierte und motivierende Unterstützung während des gesamten Projektes. Durch die zielführenden fachlichen Hinweise und Diskussionen hat sie nicht nur den erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit ermöglicht, sondern auch mein ärztliches Denken und Handeln wesentlich beeinflusst. Ich danke für die prägenden Einblicke in die Fachbereiche Medizinethik, Palliativmedizin und Radioonkologie während meines Medizinstudiums in Würzburg.

Danken möchte ich darüber hinaus **Herrn Prof. Dr. Michael Jakubietz** für die zuverlässige Zusammenarbeit und Betreuung als Komiteemitglied und Korreferent.

Aus der Klinik für Strahlentherapie bedanke ich mich insbesondere auch bei **Herrn Dr. Serge-Peer Ströhle** und **Herrn Dominik Lisowski**, die mir mit Geduld die Abläufe der Klinik und den Umgang mit dem Informationssystem zeigten, sowie bei allen weiteren **ärztlichen Mitarbeitern**, die ein fleissiges und zuverlässiges Frailty-Screening durchführten.

Herzlichen Dank an **Frau Clara Gernert**, **Herrn Chinmay Prabhakar** und **Herrn Dr. Philipp Körner** und schliesslich auch an **meine Familie**, die mich stets selbstlos unterstützten und motivierten.

V Eigene Veröffentlichungen

1. Körner P, Ehrmann K, Hartmannsgruber J, Metz M, Steigerwald S, Flentje M, van Oorschot B. Patient-reported symptoms during Radiotherapy: Clinically relevant symptom burden in patients treated with palliative and curative intent. *Strahlenther Onkol* 2017; 193 (7): 570–577
2. van Oorschot B, Hartmannsgruber J. Erfassung von Gebrechlichkeit bei betagten Patienten in der Radioonkologie. *Onkologe* 2019; 25: 768–775

Abschlussklärung:

Teilergebnisse und Passagen dieser Dissertation wurden 2019 im Journal „der Onkologe“ publiziert und sind Teil von und in Teilen identisch mit dieser Arbeit (Veröffentlichung Nr. 2). Die Verwendung sämtlicher Textabschnitte und Abbildungen wurde unter freundlicher Genehmigung des Springer Medizin Verlags abgeklärt.