

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Kinderchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. C.-T. Germer

**Titel: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
nach leberchirurgischen Operationen**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Tizia Stratmann geb. Hirster

geboren in Dachau

Würzburg, Oktober 2023

Referent: Prof. Dr. Ingo Klein

Korreferent: Prof. Dr. Imad Maatouk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Liebsten

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Lebensqualität	2
1.2	Leberraumforderungen	5
1.2.1	Benigne Leberraumforderungen	6
1.2.2	Maligne primäre Lebertumoren	11
1.2.3	Maligne sekundäre Lebertumoren	18
1.3	Operationstechniken	20
2	Material und Methodik	24
2.1	Material	24
2.1.1	EORTC QLQ-C30	24
2.1.2	EORTC QLQ-CR29	26
2.1.3	EORTC QLQ-LMC21	27
2.1.4	EORTC QLQ-HCC18	27
2.1.5	IBM SPSS Statistics 24®	28
2.1.6	Excel®	28
2.1.7	Statistische Auswertung	29
2.2	Methodik	29
2.2.1	Personen mit primären malignen/benigen Lebertumoren	33
2.2.2	Personen mit sekundär malignen Lebertumoren	33
3	Auswertung	35
4	Ergebnisse	37
4.1	Patientencharakteristika	37
4.2	Krankenhausverweildauer	40
4.3	Mortalität und Letalität	41
4.4	OP- Techniken	42
4.5	Bewertung der Lebensqualität	43
5	Diskussion	59
6	Zusammenfassung	68
7	Literaturverzeichnis	69
	Appendix	
I.	Abkürzungsverzeichnis	
II.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	
III.	Anhänge	

I. Verwendete Fragebögen _____

- a. Verfügbare Sprachen der EORTC Fragebögen _____
- b. Teilnehmerinformation, soziodemographische Aspekte und Einwilligungserklärung _____
- c. Fragebogen für Personen mit primären Leber Raumforderungen _____
- d. Fragebögen für Personen mit sekundären Leber Raumforderungen _____

II. Auswertungsmanual _____

- a. Auswertung des QLQ C30 Version 3.0 [92] _____
- b. Auswertung des QLQ LMC21 Fragebogens [89, 90] _____
- c. Auswertung des QLQ CR29 Fragebogens [91] _____
- d. Auswertung des QLQ- HCC18 Fragebogens [88, 89] _____

III. Fallzahlplanung _____

IV. Danksagung _____

V. Lebenslauf _____

1 Einleitung

Ein chirurgischer Eingriff kann ein Prozess sein, der die Lebensqualität nachhaltig beeinflusst. Durch eine stetige Verbesserung der Operationsmethoden und der stationären Behandlung um solche Operationen hat sich in den vergangenen Jahren die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus stark verkürzt.

Der Erfolg der meisten Operationen insbesondere der Tumorthérapien wird anhand der Lebenszeit nach Therapiebeginn gemessen. Die Weiterentwicklung der operativen Techniken sowie des anästhesiologischen und perioperativer Managements haben in den letzten Jahrzehnten zu einer signifikanten Abnahme perioperativer Mortalität und Morbidität nach leberchirurgischen Eingriffen geführt. Konsekutiv kam es dadurch zu einer deutlichen Ausweitung der Indikationsstellung für komplexe Leberresektionen. Als ein Ergebnis dieser Entwicklungen in Kombination mit weiteren Fortschritten in der adjuvanten Therapie haben sich die onkologischen Überlebensraten nach Leberresektion in den letzten Jahren ebenfalls deutlich verbessert [2]. Somit rückt die Lebensqualität nach derartigen Operationen zunehmend ins Zentrum des Interesses. Insbesondere aus Sicht der Erkrankten wird die Behandlungs-assoziierte Lebensqualität mittlerweile in ihrer Wichtigkeit als gleichwertig mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben wahrgenommen [2].

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde bei allen Erkrankten, die sich einer leberchirurgischen Operation unterzogen, die Veränderung der persönlichen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst und ausgewertet.

Es gibt nur eine limitierte Auswahl an Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen nach Leberresektion untersucht haben [3-7]. Diese beziehen sich vor allem auf Leberresektionen bei kolorektalen Metastasen und sowohl Dasgupta [4] als auch Langenhoff [5] verwendeten keine krankheitsspezifische sondern ausschließlich generische Fragebögen.

Das Augenmerk dieser Arbeit liegt auf Leberoperationen, da die Leber zwar eine gute Regenerationseigenschaft besitzt, aber gleichzeitig Raumforderungen in der Leber meist lange asymptomatisch verlaufen und somit teilweise erst spät diagnostiziert werden.

Aufgrund der wachsenden operativen Möglichkeiten bei malignen Erkrankungen der Leber nimmt die Beurteilung der Lebensqualität, insbesondere im Kontext alternativer, oft weniger invasiver Behandlungsoptionen mit einem anderen Spektrum unerwünschter Nebenwirkungen, bei der zukünftigen Verfahrenswahl eine immer zentralere Stellung ein.

1.1 Lebensqualität

Lebensqualität ist ein sehr schwer zu definierender Begriff, weshalb es auch aktuell immer noch keine klare Definition gibt. Dennoch rückt die Lebensqualität bei steigendem Alter der Allgemeinbevölkerung immer mehr in den Fokus der Medizin. Gesundheit wird von der WHO beispielsweise als „ein Status von komplettem physischem, mentalem und sozialen Wohlbefinden und nicht nur als Abwesenheit von Krankheit“ beschrieben [8].

Lebensqualität hingegen versucht die WHO wie folgt zu definieren: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ [8].

Nach der oben genannten grundlegenden WHO-Definition umfasst Gesundheit das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden eines Individuums [8]. Die Lebensqualität umfasst weniger die objektive Verfügbarkeit von materiellen und immateriellen Dingen, sondern den Grad, mit dem ein vom Einzelnen erwünschter Zustand an körperlichem, psychischem und sozialem Befinden auch tatsächlich erreicht wird [9]. Man muss die Lebensqualität also als Konstrukt verstehen, das die Qualität der körperlichen, psychischen, sozialen und rollen- bzw. funktionsassoziierten Lebenssituation eines Individuums wiedergibt. Dazu zählt auch der Grad der Übereinstimmung zwischen erwünschter und tatsächlicher Lebenssituation [9].

Die World Health Organisation setzt Lebensqualität als ein übergeordnetes Ziel der Gesundheitsförderung voraus. In der Bangkok-Charta heißt es: „Die Vereinten Nationen

erkennen an, dass das Erreichen der höchstmöglichen Gesundheitsstandards eines der fundamentalen Rechte aller Menschen ohne Unterschied darstellt. Gesundheitsförderung basiert auf diesem wesentlichen Menschenrecht. Dieses positive und umfassende Konzept begreift Gesundheit als einen Bestimmungsfaktor für Lebensqualität einschließlich des psychischen und geistigen Wohlbefindens“ [10].

In der Medizin gibt es für Krankheiten das Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related Quality of Life), welches betonen soll, dass die Lebensqualität in dem Bezug auf den gesundheitlichen Zustand des Patienten bezogen werden muss. So soll die medizinische und psychosoziale Versorgung der Betroffenen berücksichtigt werden. Innerhalb der hrQoL muss zwischen einer allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generic Quality of Life) und einer krankheitsspezifischen QoL (disease-specific Quality of Life) unterschieden werden [9]. Die allgemeine hrQoL betrifft Aspekte der Lebensqualität, wie sie unabhängig von einer speziellen Erkrankung auftreten können, während die krankheitsspezifische Lebensqualität auf besondere Symptome unter einer bestimmten Erkrankung fokussiert ist [9]. Man konnte in einigen Studien zur Quality of Life zeigen, dass Personen mit steigendem Alter oder aktiver Krebserkrankung eine andere subjektive Wahrnehmung und Erwartung an ihre Lebensqualität und damit verbunden Zufriedenheit haben als Gesunde [2, 11].

Es gibt einige Messinstrumente zur Messung der hrQoL, welche alle rein subjektiv das Wohlbefinden des Betroffenen abfragen. In dieser Arbeit werden die Bögen der EORTC verwendet, da sie in Reliabilität, Validität und Sensitivität überzeugen [12, 13]. Laut des Robert-Koch-Instituts ist die Lebensqualität kein der Medizin vorbehaltenes Konzept und kann auch kaum auf diese beschränkt werden. Konzepte zur Erfassung der Lebensqualität sind in letzter Zeit nicht nur in der Gesundheitsforschung, sondern auch in anderen Wissenschaften (Ökonomie, Soziologie, Psychologie, Philosophie) weiterentwickelt worden. Damit stellt die Lebensqualität ein übergreifendes, interdisziplinäres Forschungsfeld dar, in das sich die "gesundheitsbezogene Lebensqualität" konzeptionell einordnet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird

als ein multidimensionales Konstrukt beschrieben, bestehend aus der physischen, psychischen und sozialen Dimension und schließt deutlich mehr ein als lediglich Aussagen zum individuellen Gesundheitszustand. Wesentlich hierbei ist die subjektive Wahrnehmung durch den Betroffenen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein kompliziertes und vielschichtiges Thema, welches sowohl medizinische als auch psychologische, soziale und spirituelle Faktoren umfasst. Zusätzlich zu krankheitsbezogenen Symptomen und Komplikation sind weitere Faktoren wie soziale und spirituelle Unterstützung, individuelle Bewältigungsstrategien, körperliche Funktion sowie generelles Wohlbefinden genauso wie kultureller Rückhalt, Bildungsniveau und Gesundheitskompetenz mögliche Einflussfaktoren [14].

1.2 Leberraumforderungen

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen, sie wiegt durchschnittlich 1200-1800 Gramm und liegt intraperitoneal im rechten Oberbauch [15]. Die Funktionen der Leber gliedern sich aus Stoffwechselleistungen, Speicherorgan, Immunabwehr und Bildung von Galleflüssigkeit [15].

Definitionsgemäß sind Leberraumforderungen fokale Bereiche im Parenchym, welche mit bildgebenden Verfahren dargestellt werden können. Die Möglichkeit umschriebene Regionen in einem Organ abbilden zu können setzt Grenzsichten, unterschiedliche Durchflussgeschwindigkeiten der versorgenden Gefäße oder funktionelle bzw. biochemische Aktivität mit der Folge unterscheidbarer Matrix voraus [16]. Bei Schädigung der Hepatozyten aus unterschiedlichen Gründen kann es im weiteren Verlauf zur Leberzirrhose mit Funktionseinschränkungen bis hin zum lebensbedrohlichen akuten Leberversagen kommen.

Eingeteilt wird das Stadium der Zirrhose nach Child-Turcotte-Pugh (Tabelle 1) [17, 18]. Der Child-Turcotte-Pugh-Score berücksichtigt folgende Werte:

Bilirubin, Albumin, Quick-Wert, Aszites und hepatische Enzephalopathie

PUNKTE	1	2	3
ALBUMIN IM SERUM IN G/DL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
BILIRUBIN IM SERUM IN MG/DL	<2,0	2,0-3,0	>3,0
QUICK- WERT IN %	>70	40-70	<40
ASZITES (SONOGRAPHISCH)	Kein	Mäßig	Viel
HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE	Stadium 0	Stadium I-II	Stadium III-IV
CHILD A: 5-6 Punkte	CHILD B: 7-9 Punkte	CHILD C: 10-15 Punkte	

Tabelle 1: Child-Turcotte-Pugh Score [17, 18].

Je nach Score erfolgt die Einteilung in drei Stadien: **Stadium A** (5-6 Punkte), **Stadium B** (7-9 Punkte) und **Stadium C** (10-15 Punkte).

1.2.1 Benigne Leberraumforderungen

Unter dem Begriff benigne Leberrundherde werden gutartige Raumforderungen der Leber subsummiert, welche sowohl von Hepatozyten selbst als auch von anderem Ursprung ausgehen können. Hierzu zählen eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, weshalb im Weiteren ausschließlich auf die in dieser Studie häufig vorkommenden Subgruppen genauer eingegangen wird.

1.2.1.1 Zystische Leberläsionen

Die häufigste Raumforderung der Leber ist eine zystische Raumforderung. Etwa jeder zehnte Mensch weist sonographisch sichtbare Zysten auf, die zumeist solitär auftreten und mehrere Zentimeter groß sein können. Im Ultraschall zeigen sie sich mit dem typischen Bild einer echofreien, dünnwandigen, runden und gut abgrenzbaren Struktur mit dorsaler Schallverstärkung im Leberparenchym. In den seltensten Fällen wird eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur sicheren Identifikation benötigt [16]. Da diese ungefährlich und meist asymptomatisch verlaufen, bedürfen sie oftmals keiner weiteren Therapie. Es besteht kein Entartungsrisiko. Ausschließlich große symptomatische Zysten bedürfen einer operativen Therapie im Sinne einer häufig laparoskopisch durchführbaren Entdeckung.

Biliäre Zystadenome sind multilokuläre Zysten, die vorwiegend bei Frauen im mittleren Alter auftreten. Zwei histologische Varianten sind bekannt, ein seltener seröser Typ und ein häufiger muzinöser Typ. Eine Entartung in biliäre Zystadenokarzinome ist beschrieben [19].

1.2.1.2 Fokal noduläre Hyperplasie

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist eine regenerativ-hyperplastische Leberläsion [20]. Ihr liegt ein umschriebenes Ungleichgewicht der Leberperfusion zugrunde, bei der die arteriohepatische Durchblutung gegenüber der portovenösen überwiegt. Die FNH ist scharf begrenzt, jedoch nicht umkapselt [20]. Es ist die zweithäufigste benigne Leberläsion [21] und tritt vor allem bei gesunden, jungen bis mittelalten Frauen auf [22]. Sie ist charakterisiert als eine knotige, hyperplastische Leberräumforderung mit zentral in der Läsion befindlicher Gefäßanomalie und regionärer Hyperplasie der umgebenden

Hepatozyten [23]. Prinzipiell besteht keine Entartungstendenz [23, 24], der Einfluss einer oralen Kontrazeption auf das Wachstum ist umstritten [16, 25]. Pathognomonisch ist die Ausbildung einer sternförmigen zentralen Narbe sowie von dort ausgehende radspeichenartige in Bindegewebssepten verlaufende Gefäße [26]. Meist verläuft die FNH asymptomatisch und wird nur als Zufallsbefund bei Routineultraschalluntersuchungen entdeckt [22, 27, 28]. Die Erscheinung der echoarmen Struktur im Ultraschall kann sehr variabel sein und bietet deshalb häufig ein vieldeutiges, untypisches Bild. Die typische zentrale sternförmige Narbe wird nur selten in der konventionellen Sonographie dargestellt, weshalb zur Diagnosestellung eine Kontrastmittel Sonographie (CEUS) ggf. CT oder MRT Untersuchung und in seltenen Fällen eine perkutane oder laparoskopische Biopsie nötig sein kann [16, 22]. Die kontrastmittelgestützte MRT Untersuchung weist die höchste Sensitivität zur Diagnosestellung auf [29], dennoch erweist sich trotz der Vielzahl an diagnostischen Mitteln die Diagnostik einer FNH als eine enorme klinische Herausforderung [24, 29-31]. Differentialdiagnostisch muss vor allem das Leberzelladenom und das fibrolammeläre hepatozelluläre Karzinom (FHCC) ausgeschlossen werden [24].

Bei asymptomatischen Personen sollten regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen mittels Ultraschall durchgeführt werden [32]. Das Absetzen oraler Kontrazeption wird kontrovers diskutiert [19, 22, 23, 31]. Häufig kommt es zur spontanen Schrumpfung des Herdes, da sich an das durchblutungsbedingte Wachstum eine durch Thromben oder Gefäßschäden bedingte Minderdurchblutung anschließt [26]. Eine operative Sanierung sollte jedoch bei symptomatischen Personen, deutlicher Größenzunahme des Befundes oder unklarer Dignität durchgeführt werden [22, 23, 33].

1.2.1.3 Leberzelladenom

Das Leberzelladenom ist ein seltener und im Wesentlichen gutartiger Tumor der Leber, welcher gehäuft, aber nicht ausschließlich, bei jungen Frauen unter oraler Kontrazeption auftritt [16, 34-36]. Dieser Tumor trägt seine Ursache in der benignen Proliferation von Hepatozyten [25] mit hohem Glykogen- und Fettgehalt bei abnormaler hepatischer

Architektur [37]. Ferner werden Leberzelladenome bei metabolischen Hepatopathien beobachtet, hier kommt vor allem der Glykogenspeicherkrankheit I und III eine besondere Bedeutung zu [19, 35]. Zu 70-80 Prozent treten Leberzelladenome als solitäre Knoten auf, die bis zu 30 cm groß werden können [34, 38]. Zu einem Drittel verlaufen Leberadenome klinisch unauffällig und werden meist als Zufallsbefund detektiert [37]. Adenome können aber auch mit rechtseitigen Oberbauchschmerzen (20-25 %) [32, 36] symptomatisch werden, die nicht selten nach Einblutung [16] oder deutlich seltener mit dem klinischem Bild eines akuten Abdomens mit intraabdomineller Blutung bei Ruptur auffällig werden [37].

Diagnostisch wird das Leberadenom sowohl im Ultraschall als auch im Computertomogramm ohne Kontrastmittel oft übersehen, da es hier zumeist isoechogen bzw. isodens zum Leberparenchym ist. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich in der arteriellen Phase jedoch ein kräftiges und homogenes Enhancement [39]. Dieses verschwindet durch ein schnelles Abfluten rasch [19]. Für das Adenom ist die zentripetale Kontrastierung im Kontrastmittelsonogramm typisch [26, 39]. In der MRT Untersuchung ist das Leberzelladenom durch den hohen Fettgehalt hyperintens und zeigt ein der Computertomographie ähnliches Kontrastmittelverhalten [35, 40]. Bleibt die Diagnose allerdings unsicher, muss trotz wegweisender Bildgebung, bei suspektem Befund, der bioptische Ausschluss eines Malignoms erfolgen [16, 38].

Bei größeren Läsionen steigt das Risiko einer Blutung, weshalb eine Behandlung indiziert sein kann [34]. Hier stehen die chirurgische Sanierung sowie bei kleineren Befunden die Radiofrequenzablation zur Verfügung. Eine Spontanruptur eines Leberzelladenoms geschieht meist bei einer Größe von über 5 cm und geht mit einer Mortalität von bis zu acht Prozent einher [35]. Die genaue Inzidenz ist unbekannt, allerdings ist bei etwa 10-30 Prozent [32] der Erkrankten mit einer intraabdominalen oder intrahepatischen Blutung ein Leberzelladenom die Ursache. Umstritten bleibt weiterhin die maligne Entartungstendenz zum hepatozellulären Karzinom [16, 19, 34, 36, 38, 41].

Differentialdiagnostisch müssen vor allem eine FNH und ein gut differenziertes HCC ausgeschlossen werden [38, 42].

1.2.1.4 Parasiten

Zu den parasitären Lebererkrankungen zählen vor allem parasitäre Leberzysten aufgrund der Fehlbesiedelung mit dem sogenannten Echinokokkus multilocularis oder dem Echinokokkus granulosus.

Bei der zystischen Echinokokkose, ausgelöst durch den Erreger Echinokokkus granulosus, kann der Mensch als Fehlwirt im Larvenstadium befallen werden. Die Fehlübertragung auf den Menschen kommt durch die Aufnahme der über den Kot der besiedelten Wirten ausgeschiedenen Eier, durch direkten Kontakt, Schmierinfektionen, Umgang mit kontaminierter Erde oder Nahrungsmittel zustande [43]. Nach oraler Aufnahme der Eier durch den Fehlwirt bilden sich Larven, die in der Regel hämatogen in die Leber, aber auch in die Lunge und sehr selten in andere Organe gelangen. Es bildet sich eine Hydatide, die einen Durchmesser von einigen Dezimetern erreichen kann [43].

Das Krankheitsbild ist durch großwüchsige Zysten gekennzeichnet, die über mehrere Jahre symptomlos bleiben können und erst durch ihre raumfordernde Wirkung, sekundäre bakterielle Infektion, zystobiliäre bzw. -bronchiale Fisteln oder anaphylaktische Reaktionen nach Ruptur symptomatisch werden. Am häufigsten finden sich Zysten der Leber (70 %) und der Lunge (20 %) [44, 45]. Große Hydatiden der Leber werden häufig mit Bauchschmerzen und tastbarer Größenresistenz im Oberbauch symptomatisch. Die Kompression von Gallengängen und der Übertritt von Zysteninhalt über zystobiliäre Fisteln in die Gallenwege können im Verlauf zur Gallenwegsobstruktion mit Ikterus führen. Ebenfalls kann ein Austritt von Hydatidenflüssigkeit bis zum anaphylaktischen Schock führen [43, 44, 46]. Neben der chirurgischen Therapie mit perioperativer Albendazolbehandlung [45] haben sich in den letzten Jahren drei weitere Behandlungsmöglichkeiten etabliert. Man unterscheidet zwischen der perkutanen Behandlung mittels PAIR (Punktion, Aspiration, Injektion, Re-Aspiration), der rein medikamentösen antihelminthischen Therapie mit Albendazol bzw. Mebendazol und die abwartende Strategie („watch and wait“) [46].

Im Gegensatz dazu steht die alveoläre Echinokokkose, ausgelöst durch den Erreger *Echinokokkus multilocularis*, für welche der Mensch ebenfalls als Fehlwirt fungiert und durch Kontakt mit kontaminiertem Fell der infizierten Endwirte oder kontaminierter Erde entsteht. Die Möglichkeit der Übertragung durch kontaminierte Nahrungsmittel (Waldbeeren, Pilze) bzw. kontaminiertes Wasser ist nicht geklärt [43]. Im Gegensatz zur Infektion mit *Echinokokkus granulosus* bildet sich jedoch keine geschlossene Zyste, sondern es kommt zu infiltrativem Wachstum der Larve, vergleichbar mit dem Wachstum einer malignen Raumforderung. Nach einer peroralen Aufnahme von Eiern kommt es zu einer meist über viele Jahre inapparenten Besiedelung der Leber. Meist treten lediglich unspezifische Oberbauchschmerzen auf [46]. Im Verlauf kann es durch Kompression zentraler Strukturen zu einer Reihe von Komplikationen, wie Cholestase mit Ikterus, portale Hypertension oder sekundäre Leberzirrhose kommen. Durch das infiltrative Wachstum oder durch lymphogene bzw. hämatogene Streuung kann es auch zu einem Befall anderer Organe führen. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das hepatozelluläre Karzinom. Insgesamt weist der Krankheitsverlauf eine stetige Progredienz auf [43]. Unbehandelt ist diese Erkrankung letal. Viele Betroffene sind zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr radikal operabel [46]. Die medikamentöse Therapie mit Benzimidazolen (Mebendazol, Albendazol) ist in solchen Fällen die Therapie der Wahl und wird bei inoperablen Fällen lebenslang eingesetzt. Bei kurativ resezierbaren Befunden, stellt die Operation die Therapie der Wahl dar und wird häufig mit einer Benzimidazoltherapie über mindestens 2 Jahre kombiniert [43, 46].

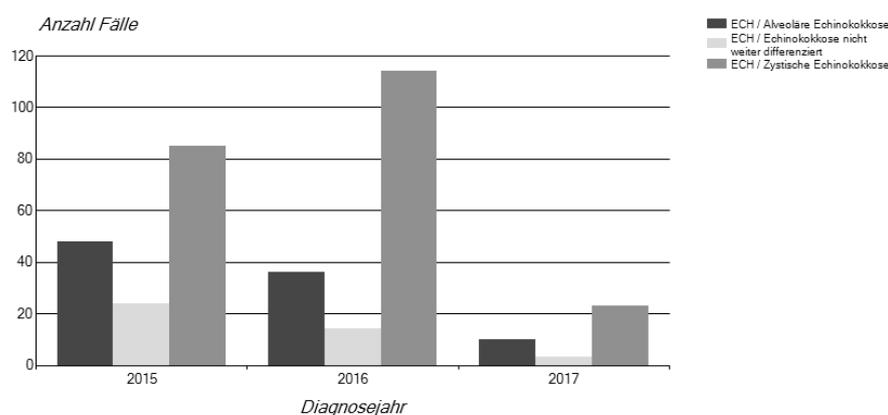


Abbildung 1: Echinokokkusfälle in Deutschland nicht namentlich gemeldet ans Robert-Koch-Institut in den Jahren 2015-08.2017 [47]

1.2.2 Maligne primäre Lebertumoren

Zu den malignen primären Lebertumoren zählen Karzinome, welche ihren primären Ursprung in der Leber haben. Man unterscheidet je nach ursprünglichen Gewebe hepatozelluläre von cholangiozellulären Karzinomen. Das hepatozelluläre Karzinom (im Weiteren HCC) ist mit 85 - 90 Prozent aller malignen primären Lebertumoren das vermehrt vorkommende Karzinom [52].

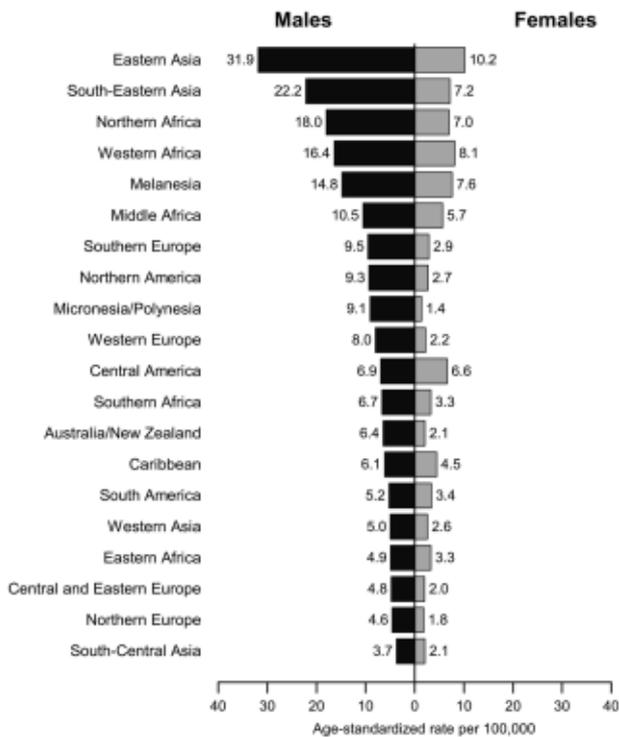


Abbildung 2: Inzidenz der primär malignen Lebertumoren in Abhängigkeit von Region und Geschlecht [53]

1.2.2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom, auch Leberzellkarzinom genannt, ist ein von Hepatozyten ausgehender maligner Tumor der Leber. Das HCC ist weltweit die fünfthäufigste Krebsentität [53] und die zweithäufigste tumorassoziierte Todesursache [52, 54, 55]. In der Regel entsteht dieses Karzinom auf Grundlage einer chronischen Lebererkrankung, wobei hier die Leberzirrhose den wichtigsten Risikofaktor darstellt [54]. Aufgrund der epidemiologischen Verteilung von Hepatitis B in südostasiatischen und afrikanischen Ländern, treten dort auch gehäuft HCCs auf [56]. Ebenfalls ist die Hepatitis B Virus

Infektion auch ohne begleitende Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms vergesellschaftet. Hierfür wichtigster Risikofaktor ist die Höhe der HBV-DNA im Serum [56]. Die Prävalenz ist bei Männern bis zu 10fach höher als bei Frauen [19]. Allerdings kommt es auch im europäischen Raum zu einem Inzidenzanstieg bei erhöhter Erkrankungsrate mit Hepatitis C. „2014 erkrankten in Deutschland 9083 Patienten an einem primären Leberkrebs und 7686 verstarben daran“ [57]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms stellen sowohl übermäßiger Alkoholkonsum, das Vorliegen einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) [57] als auch das metabolische Syndrom und die enterale Aufnahme von Aflatoxin B1 dar [52, 58]. Klinisch verläuft das HCC meist inapparent, erst im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur typischen Klinik wie Oberbauchschmerz, Inappetenz, Gewichtsabnahme und Zeichen des Leberversagens. Diagnostisch steht vor allem die typische radiologische Bildgebung im Vordergrund, es kann eine Feinnadelbiopsie notwendig werden (Abbildung 3) [59]. Als Tumormarker für das hepatozelluläre Karzinom ist das Alpha-Fetoprotein (AFP) bekannt. Allerdings weist es deutliche Limitationen hinsichtlich Sensitivität (39 bis 64 %) und Spezifität (76 bis 91 %) auf [60]. Nach Empfehlung der European Association for the Study of the Liver (EASL) kann die Diagnose eines HCCs ganz ohne Histologie rein auf dem Boden bildgebender Verfahren mit oder ohne Erhöhung des Tumormarkers AFP gestellt werden [19, 61, 62].

Eine Sonderform stellt das fibrolammeläre hepatozelluläre Karzinom (FHCC) dar, welches klinische und histopathologische Besonderheiten aufweist. „Es tritt im Gegensatz zum HCC nicht in der zirrhotischen Leber auf und kommt bei jüngeren Männern und Frauen vor“ [19].

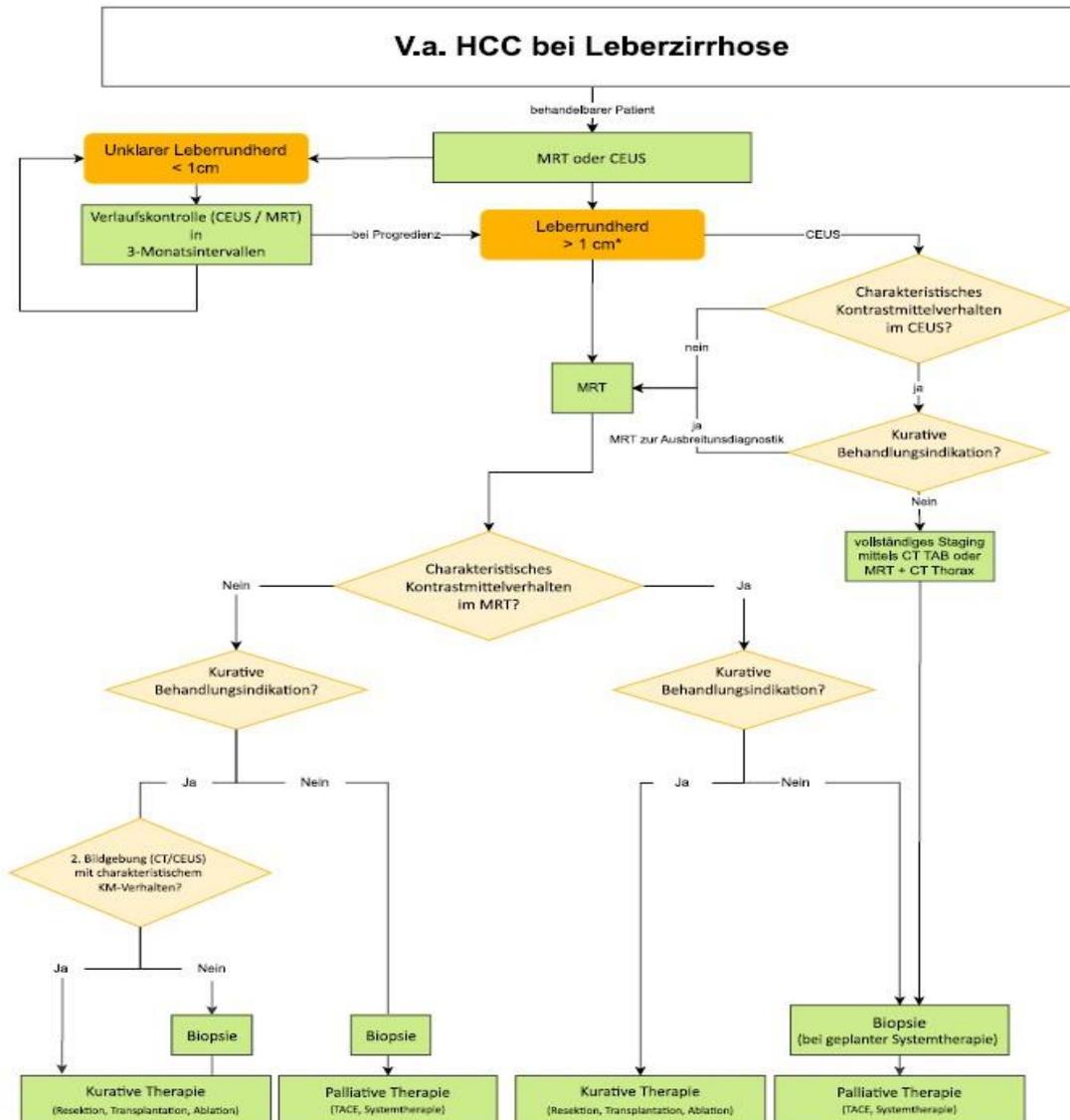


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein Leberzellkarzinom [57]

Im Rahmen der chronischen HCV-Infektion steigt die jährliche HCC-Inzidenz deutlich und liegt bei unbehandelten Personen mit Leberzirrhose zwischen zwei bis acht Prozent [54, 64]. Eine unzureichende Überwachung dieser Menschen trägt dazu bei, dass die Erkrankung nur in circa 30 Prozent der Fälle in einem Krankheitsstadium diagnostiziert wird, in welchem ein kurativ intendiertes Therapieverfahren zur Verfügung steht [54, 65]. „Eine dauerhafte Viruseradikation (SVR, „sustained virologic response“) ist mit einer deutlichen Reduktion der HCV-assoziierten Gesamtmortalität inklusive der HCC-Inzidenz verbunden“ [54]. Die gebräuchlichste Staging Klassifikation in Europa ist die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation, welche auch von den Fachgesellschaften EASL

und AASLD als Standard unterstützt wird. Dieser Score ermittelt das Tumorstadium und die Prognose des Betroffenen anhand folgender Kriterien: Tumorcharakteristika, schwere der Leberfunktionseinschränkung und dem Allgemeinzustand (Tabelle 2) [66].

BCLC - Klassifikation

STADIUM	WHO PS*	TUMOR	LEBERFUNKTION
0	0	Singulär < 2 cm, Carcinoma in situ	Child A, normales Bilirubin, keine portale Hypertension
A1-A2	0	Solitär < 5 cm	Child A, normales Bilirubin ± portale Hypertension
A3	0	Solitär < 5 cm	Child A, Bilirubin erhöht
A4	0	≤3 Herde < 3 cm	Child A- B
B	0	multifokal, Herde > 3 cm	Child A-B
C	1-2	Gefäßeinbruch/extrahepatischer Befall	Child A-B
D	3-4	Jeder	Child C

Tabelle 2: BCLC- Klassifikation nach Llovet et al. [52].

* WHO Performance Status von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot)

Ebenso sind die sogenannten Mailand Kriterien für die Therapieplanung mitentscheidend. Diese Kriterien wurden von vielen Transplantationsorganisationen weltweit als Marker für eine mögliche Lebertransplantation gewählt [67]. Auch die deutschen Leitlinien orientieren sich an den Mailandkriterien [57].

Definiert werden diese wie folgt: [67]

- 1 Läsion < 5 cm
- bis zu 3 Läsionen < 3 cm
- keine extrahepatische Manifestation
- keine vaskuläre Invasion (z. B. Tumorthrombose der Pfortader oder Lebervenen)

Bei der Therapie des HCCs besteht in nur 10-20 Prozent [68] die Möglichkeit einer der folgenden potentiell kurativen Therapieoption: lokal ablative Verfahren wie Radiofrequenz Ablation und operative Verfahren wie die Tumorresektion sowie die Durchführung einer Lebertransplantation [63]. Die operative Versorgung stellt in frühen Erkrankungsstadien (BCLC - Stadium 0 und A) mit Abwesenheit von Zirrhose oder portaler Hypertension die Therapieoption der Wahl dar. Für Betroffene im Stadium B wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und im Stadium C die systemische Behandlung mittels EGFR-Antikörpern und Checkpoint-Inhibitoren bzw. Multityrosinkinase-Inhibitoren empfohlen [69]. Für Erkrankte im Stadium D bleibt auch heute noch lediglich die supportive Behandlung (Abbildung 4).

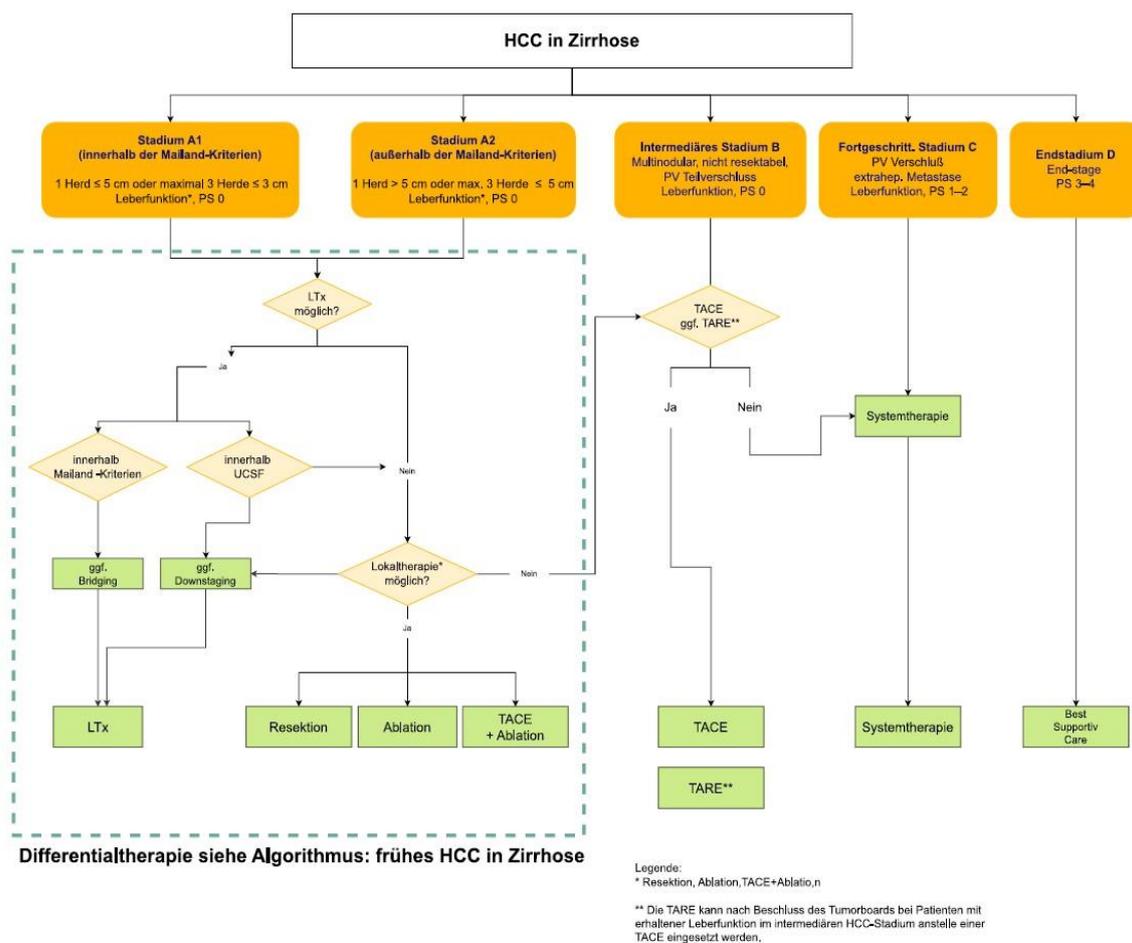


Abbildung 4: Therapieoptionen beim Leberzellkarzinom [57]

1.2.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), auch Gallengangskarzinom oder malignes Cholangiom genannt, ist ein Karzinom, welches aus Epithelzellen der intra- oder extrahepatischen Gallenwege entsteht. Diese Art von Tumoren sind in den meisten Regionen der Welt selten, dennoch steigt die Inzidenzrate vor allem in Thailand und anderen Teilen Asiens aufgrund der hohen Prävalenz an parasitären Lebererkrankungen an [53]. Das CCC ist nach dem HCC der zweithäufigste primär maligne Lebertumor [70]. Man teilt das cholangiozelluläre Karzinom je nach Lokalisation in intrahepatische Karzinome, perihiläre Karzinome (Klatskintumoren), distal extrahepatische Karzinome (Gallengangskarzinom) und Papillenkarcinome ein. Histologisch präsentieren sich über 90 Prozent der CCCs als Adenokarzinome, der Rest ist zumeist ein Plattenepithelkarzinom [71]. Da sich diese Arbeit auf die Lebensqualität nach Leberresektion bezieht, sind hierfür ausschließlich intrahepatische Karzinome und Klatskintumore relevant, darum wird im Weiteren nicht detaillierter auf die übrigen Entitäten eingegangen.

Je nach Literatur sind 50-70 Prozent aller CCCs perihiläre, 15-40 Prozent distal extrahepatische und nur 10-15 Prozent intrahepatische Tumoren [71, 72].

Allen gemein ist die Pathogenese, welche mit der Infestation der Gallenwege durch Leberegel, Karzinogenen wie Nitrosaminen oder Aflatoxinen, anabolen Steroiden, kongenitalen Anomalien und prädisponierenden anderen Erkrankungen, beispielsweise primäre sklerosierende Cholangitis, Colitis ulcerosa, α 1-Antitrypsinmangel und intrahepatische Gallensteine assoziiert ist [19].

Alle cholangiozellulären Karzinome, welche die zentrale Gallengangsgabel infiltrieren, werden unabhängig von ihrem Ursprung als perihiläres Cholangiokarzinom bezeichnet [71]. Der Klatskin - Tumor, benannt nach seinem Erstbeschreiber Gerald Klatskin [73], wird entsprechend seines anatomischen Befallsmuster nach Bismuth - Corlette (Tabelle 3) eingeteilt. Die Bismuth - Corlette Klassifikation ist das weltweit meistverwendete Einteilungssystem perihilärer Gallengangskarzinome, obwohl sie einige wichtige Informationen wie vaskuläre Beteiligung, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und

Leberfunktion nicht berücksichtigt [70, 72]. Deshalb wird heutzutage vor allem postoperativ auch häufig die TNM - Klassifikation verwendet.

Typ I	Tumor reicht knapp bis zur Hepatikusgabel, erreicht sie aber nicht
Typ II	Tumor reicht bis zur Hepatikusgabel ohne die intrahepatischen Gallengänge zu infiltrieren
Typ IIIa	Tumor infiltriert die Hepatikusgabel und den rechten intrahepatischen Gallengang, der linke Ast ist frei von Tumor
Typ IIIb	Tumor infiltriert den linken Hepatikushauptast, der rechte intrahepatische Gang ist nicht betroffen
Typ IV	Tumor infiltriert beide Hepatikushauptäste

Tabelle 3: Klassifikation der Klatskintumore nach Bismuth - Corlette [70, 72]

Klinisch wird das perihiläre Gallengangskarzinom symptomatisch, wenn der Tumor die Gallenwege obstruiert, weshalb die häufigsten Symptome Ikterus, Pruritus (66 %), Schmerzen (30–50 %), Gewichtsverlust (30–50 %) und Fieber (bis 20 %) sind [19, 71]. Histopathologisch liegt meist ein mäßig differenziertes Adenokarzinom vor, welches diffus entlang der Gallenwege und Perineuralscheide wächst [71]. Therapeutisch steht bei zentralen Gallengangstumoren mit kurativer Intention nur die operative Sanierung mit radikaler Resektion von Gallenwegen, Gallengangsgabel und Leberparenchym sowie in Ausnahmefällen die Lebertransplantation zur Verfügung. Häufig problematisch ist die Einschätzung der Resektabilität des vorliegenden Tumors. Neben dem Gesamtzustand der Person und der Funktionalität der Restleber, muss anhand des Tumorbefalls entschieden werden, ob technisch eine chirurgische Resektion möglich ist. „Als irresektabel gelten dabei Tumoren, die die Segmentgallengänge beider Seiten gleichzeitig erreicht haben, sowie Tumoren, die beide Leberarterien infiltrieren“ [71].

Das intrahepatische Cholangiokarzinom präsentiert sich klinisch vor allem mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust sowie schmerzlosen Ikterus [19].

Das CCC kann bislang mit der Chance auf Heilung nur chirurgisch mittels radikaler Resektion therapiert werden. Bei fortgeschrittenem, nicht metastasiertem CCC kann mittels R0-Resektion eine signifikante Prognoseverbesserung erreicht werden (5-Jahres-Überlebensraten: 21 bis 44 %) [19].

Zur Diagnostik zählt neben den typischen bildgebenden Verfahren auch bestimmte Tumormarker. CA 19-9 beispielsweise zeigt bei einem Wert > 100 U/L eine CCC-Sensitivität von 89 Prozent und eine CCC-Spezifität von 86 Prozent bei Patienten und Patientinnen mit einer primär sklerosierenden Cholangitis sowie eine Sensitivität von 53 Prozent bei Patienten und Patientinnen ohne primär sklerosierende Cholangitis, allerdings können erhöhte Werte auch im Rahmen einer Cholangitis oder eines Verschlussikterus auftreten [19].

1.2.3 Maligne sekundäre Lebertumoren

Als maligne sekundäre Lebertumoren bezeichnet man Absiedlungen in der Leber, welche von einem anderen Primärtumor stammen. Lebermetastasen sind die häufigsten malignen Lebertumoren [19]. Sehr häufig findet sich der Primarius als Adenokarzinom des Gastrointestinaltrakts (66 %) [19], da dieser Raum über die Pfortader drainiert wird. Allerdings können auch viele weitere Tumoren in die Leber metastasieren. Unter anderem das Mamma- oder Bronchialkarzinom und das Aderhautmelanom [35]. Die meisten der malignen Lebertumoren in Europa sind sekundäre Tumoren, also Lebermetastasen. Die hämatogene Metastasierung in die Leber ist nach der lymphogenen Metastasierung die häufigste Entität. Klinisch verläuft die Metastasierung oft asymptomatisch, meist erst bei fortgeschrittenen Befunden kommt es zu typischen klinischen Zeichen wie Oberbauchdruckschmerz, Ikterus und Gewichtsverlust [74].

Das kolorektale Karzinom gehört mit circa 1,9 Millionen Neuerkrankungen und 0,9 Millionen Todesfällen im Jahr 2018 zu den weltweit häufigsten Krebsarten. [75, 76]. Trotz eines Rückgangs sowohl der Inzidenzraten als auch der absoluten Fallzahlen in den letzten Jahren sind in Deutschland noch immer fast 60.000 Fälle und 25.000 Todesfälle pro Jahr auf Darmkrebs zurückzuführen [75].

Ca. 35 Prozent aller Betroffenen mit kolorektalem Karzinom weisen bei Diagnosestellung Lebermetastasen auf, davon können 15 – 20 Prozent der synchronen und metachronen Metastasen in kurativer Intention reseziert werden [77].

„Das 5-Jahres-Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt zwischen 25 und 40 Prozent“ [77].

Prognostisch ungünstige Kriterien hierfür sind [78]:

- nodal positiver Primärtumor
- Krankheitsfreies Intervall < 12 Monate
- Metastasengröße > 5 cm
- Anzahl der Metastasen > 1
- CEA präoperativ > 200 ng/d

„Galten vor Jahren lediglich einzelne oder auf einen Leberlappen beschränkte Metastasen als operabel, so sind durch den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte und die Fortschritte der Chirurgie inzwischen auch erfolgreiche Operationen bei bilobulären oder multiplen Metastasen möglich. Damit lässt sich der Anteil jener Personen, denen ein kurative Ansatz angeboten werden kann, von 15–20 Prozent auf 30–40 Prozent steigern. Vergleichbare Fortschritte gelten auch für Rezidivmetastasen. Eine erneute Leberresektion bei Rezidiv-Lebermetastasen ist sowohl bezüglich der perioperativen Morbidität und Letalität als auch in Hinsicht auf 5-Jahres-Überlebensraten von 20–49 Prozent mit dem Primäreingriff vergleichbar. Die Resektabilität von Lebermetastasen richtet sich daher hauptsächlich danach, ob die vollständige Entfernung des Tumorgewebes (sog. technische Resektabilität) bei gleichzeitigem Erhalt eines funktionell ausreichenden Restlebervolumens möglich ist. Ausreichend bedeutet hierbei, dass die Restleber in der Lage sein muss, postoperativ zu regenerieren und zu hypertrophieren, um damit dauerhaft das Lebervolumen wiederzuerlangen, das für den individuellen Menschen notwendig ist (sog. funktionelle Resektabilität)“. [79]

1.3 Operationstechniken

Da in dieser Studie die Lebensqualität nach Resektion untersucht wird, wird im Folgenden nicht weiter auf die anderen möglichen Therapieoptionen eingegangen. Die Resektion erfordert ein gutes präoperatives Management, um bestmögliche postoperative Ergebnisse erzielen zu können. Neben den üblichen Laborwerten wird bei bevorstehenden großen Resektionen meist ein sogenannter LiMAx (liver maximum capacity) Test durchgeführt, der die aktuelle Leberfunktion widerspiegeln soll. Dieser Test basiert auf einer intravenösen gewichtsadaptierten Gabe von 13-C-Methacetin und anschließender Atemtestung [80], die klinische Validität dieses Testes zur Erfassung der hepatischen Kapazität ist gegeben [81].

Allen Operationstechniken gemeinsam ist bei offenem Verfahren der operative Zugangsweg, welcher meist über eine subkostale Inzision rechts, zwei Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens, durchgeführt wird und bei Bedarf erweitert werden kann [82].

Der Ablauf einer Major-Resektion unterteilt sich in mehrere Operationsschritte und läuft meist ähnlich ab.

Lagerung und operativer Zugang, Exploration und gegebenenfalls intraoperative Ultraschallkontrolle, Mobilisation der Leber, Präparation des Lig. hepatoduodenale, Präparation der Lebervenen einschließlich der Einmündung in die Vena cava, Dissektion des Leberparenchyms, Blutstillung der Resektionsfläche, fakultative Anlage einer biliodigestiven Anastomose, ggf. Refixation der Restleber, Spülung, Einlage von Drainagen und Wundverschluss [83]. „Außer der Präparation von Leberhilus und Lebervenen, auf die bei umschriebenen Minor-Resektionen verzichtet werden kann, sind oben genannte Operationsschritte bei jeder Major-Resektion obligat“ [83].

Um größere Leberresektionen durchführen zu können, kann eine Vorbehandlung mit dem Ziel, das Volumen der Restleber zu vergrößern und damit die Erholungsfähigkeit der Leber zu verbessern, nötig werden [79]. Je weniger Restparenchym nach Resektion verbleibt, desto größer ist die Gefahr einer postoperativen Leberinsuffizienz. Unterschreitet das Volumen des verbleibenden Leberparenchyms eine kritische Größe,

bleibt sowohl die Hypertrophie als auch die Regeneration komplett aus. Die Gründe dafür liegen vermutlich in der relativen Hyperperfusion und der unzureichenden Produktion hepatotropher Substanzen der zu kleinen Restleber [79].

Funktionell wird die Leber in acht Segmente eingeteilt, die jeweils mit einem Ast der portalen Trias versorgt werden. Die portale Trias besteht aus Ductus hepaticus communis, Vena portae hepatis sowie Arteria hepatica propria, aufgrund dieser Besonderheit der Leber ist eine Resektion nur entlang der beschriebenen Segmente möglich. Die anatomische Einteilung des rechten sowie linken Leberlappens wird entlang des Lig. falciforme beschrieben, wohingegen die chirurgische Einteilung der Leberlappen entlang der Blutversorgung gewählt wird [1, 15].

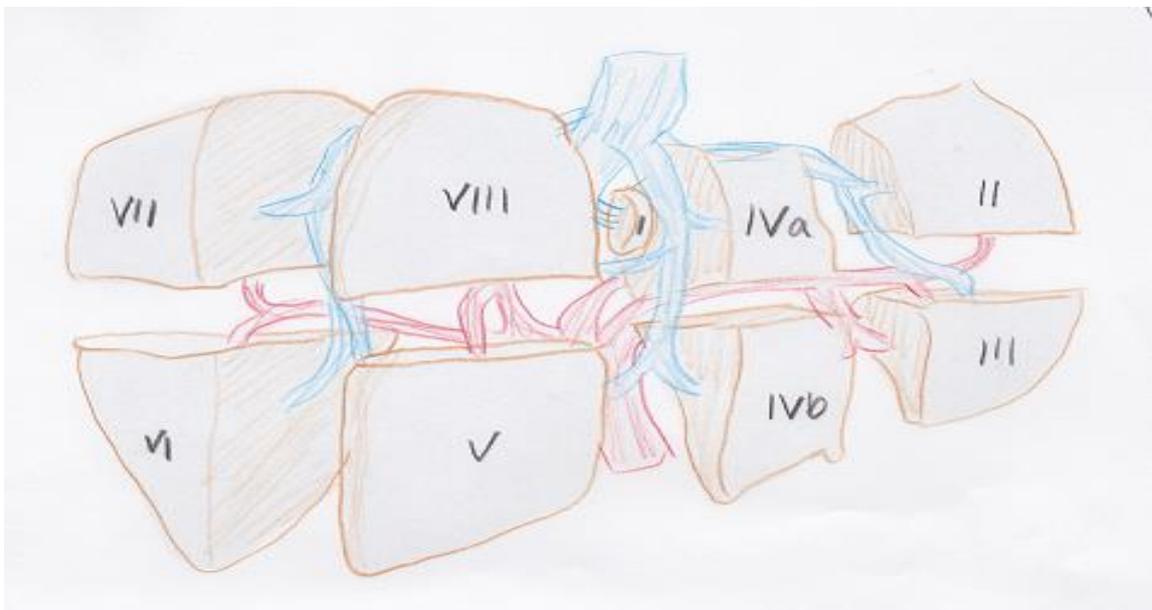


Abbildung 5: Modifiziert nach Couinaud (französischer Anatom und Chirurg) ; Einteilung der Leber in ihre funktionellen Segmente [1]

Lobektomie:

Bei der linksseitigen Lobektomie werden die Segmente 2 und 3 entfernt [82]. Man nennt sie auch linkslaterale Segmentresektion und sie ist die am besten durchführbare der typischen Leberresektionen, da sie ohne Gefäßunterbindung durchgeführt werden kann [82].

Ebenso gibt es die Möglichkeit je nach Befund eine Segmentresektion einzelner Segmente oder eine Bisegmentresektion zweier benachbarter Segmente

durchzuführen. Auch kann eine Trisegmentresektion dreier benachbarter Segmente erwogen werden. Die Dreisegmentresektion der Segmente 4-5-6 wurde von Ton That Tung als mediale Leberresektion beschrieben und zur Therapie des Gallenblasenkarzinoms vorgeschlagen [82].

Hemihepatektomie:

Man unterscheidet zwischen der rechten und linken Hemihepatektomie. Bei der rechten Hemihepatektomie werden die Segmente 8,7,6 und 5 sowie die Gallenblase reseziert. Wohingegen bei der linken Hemihepatektomie die Segmente 4,3 und 2 sowie die Gallenblase entfernt werden [82].

Erweiterte Hemihepatektomie:

Unterscheiden muss man die erweiterte Hemihepatektomie, welche um ein Segment erweitert wird von der, welche um zwei bis drei Segmente erweitert wird. In der folgenden Tabelle wird deutlich, welche Segmente bei welcher Resektion reseziert werden.

Resektionsausmaß	entfernte Segmente
erweiterte Hemihepatektomie rechts	8-7-6-5-4
	8-7-6-5-1
	8-7-6-5-4-1
erweiterte Hemihepatektomie links	4-3-2-1
	8-5-4-3-2
	8-5-4-3-2-1

Tabelle 4: Resektionsausmaß erweiterte Hemihepatektomie [82]

Zweizeitige Resektion: [84, 85]:

Aufgrund enormer Tumormasse oder eingeschränkter funktioneller Restleber kann es notwendig sein, ein zweizeitiges Vorgehen einzuschlagen.

Zweizeitige Resektionen unterteilen den zu erwartenden Gewebeverlust auf zwei Operationen und ermöglichen so die Regeneration des Restgewebes zwischen den Eingriffen. Zusätzlich wird mittels Ligatur der Pfortader eine enorme Hypertrophie der

verbleibenden Restleber induziert. Dazu werden während der ersten Operation beispielsweise alle Metastasen des linken Leberlappens möglichst Parenchym sparend entfernt und zusätzlich der rechte Ast der Vena Portae ligiert. Nachdem der linke Lappen ausreichend hypertrophiert ist, kann nach einem kurzen Intervall von ca. drei bis vier Wochen die rechtsseitige Leberteilektomie erfolgen [86]. Diese Vorgehensweise wird vor allem bei bilateralen Lebermetastasen eingesetzt, deren Entfernung einen sehr großen Gewebeverlust mit sich zieht [79].

Eine andere Variante der zweizeitigen Operation ist das ISS (In-situ-Splitting) bzw. ALPPS (Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) [87]. In dieser Technik wird im ersten Operationsschritt, wie bereits weiter oben beschrieben, eine offene, rechtsseitige Pfortaderligatur durchgeführt und zusätzlich das Lebergewebe entlang der geplanten Resektionslinie komplett durchtrennt. Dies verstärkt den Effekt der Hypertrophieinduktion der Restleber, da jegliche Perfusion des rechten Leberlappens durch die Pfortader unterbunden wird. Beide Leberlappen bleiben nach der ersten Operation in situ. Es kommt rasch zu einer außerordentlichen Hypertrophie des linken Leberlappens. Bereits nach sieben bis zehn Tagen kann nun die zweite Operation mit Entfernung des rechten, devaskularisierten Lappens, erfolgen [87]. Diese Technik ermöglicht ausgedehnte Resektionen auch bei ursprünglich kleiner Restleber. Das ALPPS-Verfahren kann helfen, das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz zu vermindern. [79, 87]

Atypische Leberresektion:

Eine atypische Resektion bedeutet eine Resektion orientiert am pathologischen Befund ohne Berücksichtigung funktioneller Grenzen. Dieses Vorgehen wird auch Metastasektomie genannt und entfernt oberflächliche kleine Metastasen durch Ausschälungen (Enukleation) oder randständige Tumoren durch Keilresektionen (Wedge-Resektionen). Vorteil der atypischen Resektion ist der geringe Verlust funktionsfähigen Leberparenchyms, deshalb kann es das Verfahren der Wahl bei einer vorgeschädigten Leber sein [83].

2 Material und Methodik

2.1 Material

Zur Erfassung der Zielparameter kamen mehrere validierte Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life zum Einsatz. Zur Anwendung kamen der Basis Quality of Life Fragebogen QLQ-C30 [12] für alle Patienten und Patientinnen, zusätzlich wurden je nach Tumorentität die Fragebögen HCC18 [88, 89] bzw. CRLM21/CR29 [89-91] verwendet. Im Rahmen der Studie sollte erfasst werden, wie und ob sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen nach Leberoperationen veränderten. Die Zielparameter setzten sich aus Funktionalität, globalen Gesundheitszustand und Symptomen wie Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Magendarmbeschwerden, Ikterus, Gewichtsverlust und weiteren typischen Aspekten zusammen.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Fragebögen, die im Rahmen der standardisierten Vor-/Nachkontrollen allen Erkrankten in der Leber-/Pankreassprechstunde der Universitätsklinik Würzburg ausgehändigt und von diesen ausgefüllt wurden. Das Einverständnis zur Verwendung dieser Fragebögen wurde vor Beginn der Arbeit eingeholt.

Die EORTC Quality of Life Fragebögen sind integrierte Systeme zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten in internationalen klinischen Studien [12, 92].

2.1.1 EORTC QLQ-C30

Die EORTC wurde 1962 von Onkologen unter dem Namen Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (GECA) gegründet und 1968 zur EORTC umbenannt [92]. Es handelt sich dabei um eine internationale, gemeinnützige Organisation (Non-Profit-Organisation) [93]. Ihr Ziel ist es sowohl translationale als auch rein klinische Studien zu koordinieren und durchzuführen, um die Standards in der Krebstherapie zu verbessern [93].

Im Jahre 1986 hat die EORTC ein Forschungsprogramm zur Entwicklung einer Untersuchungsmethodik zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten initiiert, welche in der Entwicklung des Hauptfragebogens EORTC QLQ-C30 im Jahre 1993 resultierte [92]. Dieser Fragebogen kam bereits für über 2200 Studien zum Einsatz. Der Fragebogen beinhaltet neun multi-item Scores und sechs single-item Scores. Die multi-item Scores bestehen aus fünf funktionellen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen) und einer globalen Gesundheitszustandsskala [12]. Die sechs single-item Skalen beinhalten die Symptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konstipation, Diarrhoe und finanzielle Probleme [12]. Als Item bezeichnet man hierbei eine einzelne Frage, welche entweder für sich alleinstehen kann (single-item) oder ein Teil einer Untersuchungseinheit (multi-item) ist.

Die aktuelle Version wurde aus dem 1987 entwickelten Basisfragebogen, dem QLQ-C36, entwickelt. Wobei QLQ für Quality of Life Questionnaire steht. Der Fragebogen sollte, wie seine Nachfolger, folgende Kriterien erfüllen: Krebspezifität, multidimensionale Struktur, einfache Handhabung und gute Anwendbarkeit in unterschiedlichen Kulturen [12, 92]. Während der Testphase wurde lediglich die acht Punkte umfassende Skala zur emotionalen Belastbarkeit als nicht reliabel eingestuft, daher wurde sie in der Weiterentwicklung des Fragebogens, EORTC QLQ-C30 Version 1.0 und folgende, durch eine vier Punkte umfassende Skala ersetzt. Der QLQ-C30 Fragebogen wurde seit 1987 selbstverständlich weiterentwickelt, weshalb es insgesamt vier Versionen gibt. Die aktuelle Version QLQ-C30 Version 3.0 wurde routinemäßig bei allen Betroffenen verwendet und im Rahmen dieser Studie ausgewertet. Der Unterschied zu QLQ-C30 Version 2.0 liegt in der Vier-Punkt-Skala zur Erfassung der physischen Funktionskala [12, 92, 93]. Des Weiteren wurden auch die ersten fünf Fragen auf das bisher schon in allen weiteren Fragen genutzte Antwortsystem mit den vier Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ umgestellt und der Wortlaut der vierten Frage wurde abgeändert. Version 3.0 wurde in einer EORTC Feldstudie getestet [12]. Der QLQ-C30 beinhaltet somit Vier-Punkt-Likert-Skalen für die Fragen 1-28 mit den

Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ und für die Fragen 29 und 30 eine Sieben-Punkt-Likert-Skala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“.

Die Funktionsskalen und die Skala des globalen Gesundheitszustandes werden so transformiert, dass 100 Prozent die beste und 0 Prozent die schlechteste Funktion der individuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben. Bei den Symptomskalen verhält es sich genau entgegengesetzt, so dass 0 Prozent für keine Symptome und 100 Prozent für starke Symptome, also eine schlechtere Lebensqualität stehen [94].

Zum Zeitpunkt der Recherchen war der EORTC QLQ-C30 Fragebogen in 101 Sprachen verfügbar (siehe Appendix III.I.). Es wurden ausschließlich Fragebögen in deutscher Sprache verwendet und ausgewertet.

Die 30 Fragen des QLQ-C30 Basisfragebogens (siehe Appendix III.I.) wurden allen Erkrankten gestellt [93].

2.1.2 EORTC QLQ-CR29

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein wichtiges Instrument zur Erfassung der generischen Aspekte der Lebensqualität von Krebskranken, aber er hat Einschränkungen bezüglich krankheitsspezifischen Symptomen und Behandlungsstrategien [93]. Deshalb wurden Module entwickelt, die zusätzlich zu dem Grundfragebogen Anwendung finden sollen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch krankheitsspezifisch detaillierter erfassen zu können. Die Module sind, genau wie der C30, zur Anwendung in klinischen Studien geeignet [93]. Vorteil solcher krankheitsspezifischen Module ist in der Regel die präzisere Erfassung von Belastungen, die nur für Betroffene mit der jeweiligen Erkrankung, nicht aber für Kranke allgemein gelten [9].

Der Fragebogen EORTC QLQ-CR29 ist ein Modul, welches zusätzlich zum Grundfragebogen EORTC QLQ-C30 Anwendung findet. Es besteht aus 29 Fragen und soll bei Personen mit kolorektalen Karzinomen in unterschiedlichen Krankheitsstadien und

Therapiemodalitäten verwendet werden [92]. Die Fragen sollen spezifisch bezüglich typischer Problematiken und Symptomen in diesem Patientenkollektiv sein.

In dieser Studie wurden nur Teile des CR29 verwendet und zusätzlich zu anderen Modulen ausschließlich von der Gruppe mit sekundär malignen Raumforderungen beantwortet [93].

Die Skalen beantworteten Fragen zum Thema Stuhlfrequenz, Flatulenz, fäkale Inkontinenz, Hautreizung, Peinlichkeiten in der Öffentlichkeit und Probleme bei der Stomapflege [91, 92]. Wie im C30 Fragebogen werden die Symptomskalen so transformiert, dass 0 Prozent für wenig Symptome und somit eine gute Lebensqualität stehen, wohingegen 100 Prozent starke Symptome und eine eingeschränkte Lebensqualität widerspiegeln.

2.1.3 EORTC QLQ-LMC21

Der QLQ-LMC21 ist ebenfalls ein Modul, welches zusätzlich zum Grundfragebogen C30 Anwendung finden soll. Hierbei bezieht sich dieses Modul auf Personen mit Lebermetastasen. Es beinhaltet 21 krankheits- und therapiespezifische Fragen [92], welche in dieser Studie von allen Patienten und Patientinnen aus der Gruppe mit sekundären Lebertumoren ausgefüllt wurden (siehe Appendix III.I.). Wie auch im Grundfragebogen C30 sind alle Fragen des LMC21 von „überhaupt nicht“ über „wenig“, „mäßig“ bis „sehr“ zu beantworten.

Folgende Symptome sollen mittels LMC21 erfasst werden: Essen, Bewegung/Aktivität, Schmerz, emotionale Probleme, Gewichtsverlust, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit, periphere Neuropathie, Ikterus, sozialer Kontakt mit Freunden und Sexualleben [89, 90].

2.1.4 EORTC QLQ-HCC18

Der EORTC QLQ-HCC18 Fragebogen ist ein Modul, welches für Personen mit primären Lebertumoren Anwendung findet. Es beinhaltet 18 krankheits- und therapiespezifische

Fragen [92] und wurde in dieser Studie für alle Betroffenen der Gruppe 1 zusätzlich zu dem Grundfragebogen QLQ-C30 ausgewertet. Auch dieses Modul bietet, wie alle anderen Teile des in dieser Studie verwendeten Fragebogens, die Möglichkeit die Fragen von „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ bis „sehr“ zu beantworten. Der HCC18 Fragebogen beinhaltet sechs multi-item und zwei single-item Skalen und soll die Symptome Fatigue, Körperwahrnehmung, Ikterus, Ernährung, Schmerz und Fieber sowie abdominelle Beschwerden und Sexualeben untersuchen [88, 89]. Alle Skalen werden gruppiert und in Prozentwerte von 0 bis 100 konvertiert, wobei ein höherer Wert für mehr oder schwerere Symptome bzw. Probleme, also eine schlechtere Lebensqualität stehen [95].

2.1.5 IBM SPSS Statistics 24®

SPSS ist eine Marke der Softwarefirma International Business Machines Corporation (IBM). Ein Produkt hiervon ist die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, die zwischen 2009 und 2010 unter dem Namen PASW (Predictive Analysis SoftWare) eingeführt wurde. IBM SPSS Statistics bietet eine umfassende statistische Werkzeugpalette zur Beantwortung elementarer Fragen für Forschung und Wirtschaft, die statistisch analysiert und ausgewertet werden können.

2.1.6 Excel®

Microsoft® Excel® ist ein Tabellenkalkulationsprogramm, welches umfangreiche Berechnungen mit Formeln und Funktionen ermöglicht, unter anderem mit statistischen Funktionen. Ebenfalls besitzt es auch zahlreiche mathematische Funktionen. Zur statistischen Auswertung der vorliegenden Daten wurden sowohl Microsoft Excel® als auch IBM SPSS Statistics® (siehe Kapitel 2.1.5) verwendet.

2.1.7 Statistische Auswertung

Numerische Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und mit der Spannweite (Range) angegeben. Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale bzw. Student t-Test für normalverteilte metrische Daten getestet. Für nicht normalverteilte metrische Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Berechnungen wurden mit SPSS® durchgeführt.

2.2 Methodik

Diese retrospektive Analyse schloss alle Erkrankten ein, die sich aufgrund einer benignen oder malignen Leber Raumforderung einer offenen oder laparoskopischen Leberresektion in der Universitätsklinik Würzburg zwischen Juni 2015 und Mai 2017 unterzogen haben und hierfür sowohl präoperativ als auch postoperativ in der Leber-/Pankreassprechstunde der Universitätsklinik Würzburg vorstellig waren. Prinzipiell wurde zwischen Betroffenen mit primären Raumforderungen und sekundären Raumforderungen der Leber unterschieden. Die möglichen einschränkenden Beschwerden sind je nach Ursprungsgewebe und Vorgeschichte der Personen unterschiedlich, weshalb in dieser Studie zwei Gruppen mit unterschiedlichen Zusatzfragebögen gebildet wurden. Vereinfacht ist der Ablauf in Abbildung 6 dargestellt.

Die Betroffenen wurden je nach Grunderkrankung in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 wurden Personen mit primären Lebertumor aufgenommen und in Gruppe 2 Personen mit Lebermetastasen von unterschiedlichem Primärtumor. Diese beiden Gruppen erhielten standardmäßig im Rahmen der prä-/postoperativen Routineuntersuchungen unterschiedliche auf ihre Grunderkrankung abgestimmte Fragebögen präoperativ (T1), postoperativ am Tag der Entlassung (T2) und ein drittes Mal zu einem regulären Kontrolltermin zwischen dem fünften bis siebten Monat postoperativ im Rahmen der Leber- und Pankreassprechstunde der Universitätsklinik Würzburg (T3). Eingeschlossen wurden Erwachsene, die sich aufgrund Ihres Grundleidens einer operativen Resektion

der Leber unterzogen, zur prä- sowie postoperativen Routinekontrolle in der Leber- und Pankreassprechstunde der Universitätsklinik Würzburg angebunden waren und standardisiert im Rahmen der Vor- und Nachsorge die ausgehändigten Fragebögen ausfüllten.

Außerdem wurden medizinische und soziodemographische Aspekte erfasst, um mögliche Störgrößen und Einflussfaktoren einschließen zu können. Die medizinischen Daten wurden mittels der vom Universitätsklinikum Würzburg erfassten Dokumentation ermittelt. Die soziodemographischen Aspekte hingegen wurden durch einen zusätzlichen einmaligen Fragebogen im Rahmen der präoperativen Vorbereitung erfasst.

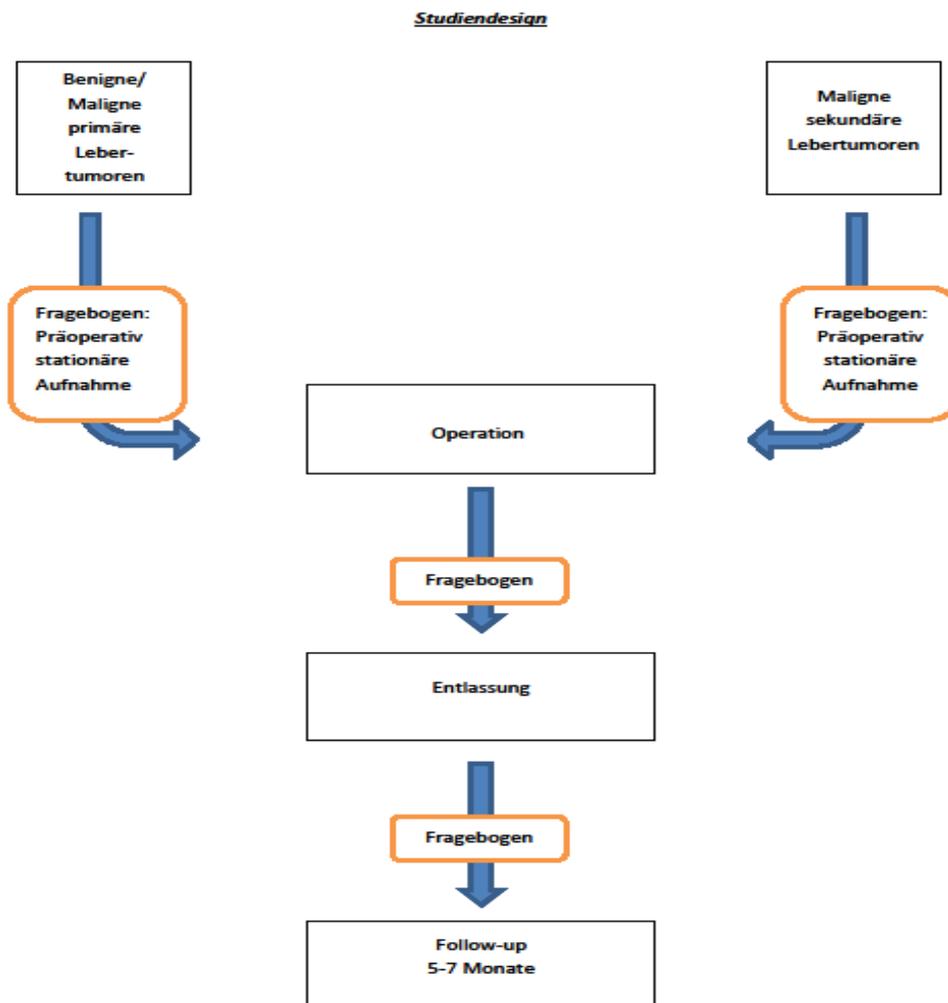


Abbildung 6: Studiendesign

Es wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität verwendet.

Des Weiteren wurden beiden Gruppen Fragen bezüglich Informations- und Aufklärungszufriedenheit und Bewältigungsstrategie gestellt. Außerdem wurden folgende routinemäßig erhobenen personenbezogene Daten einbezogen: Familienstand, soziales Umfeld, Alter, Geschlecht, Ausbildung und Beruf, Teilnahme an Krebsvorsorgeuntersuchungen, Tumordiagnose, Schweregrad und mögliche Komplikationen der Operation.

Fragebögen	Gruppe 1 (Personen mit primären Lebertumoren)	Gruppe 2 (Personen mit Lebermetastasen)
EORTC QLQ-C30 [12]	×	×
EORTC QLQ- HCC18 [88, 89]	×	
EORTC QLQ- LMC21 [89, 90])		×
EORTC QLQ- CR29 [91] (nur Auszüge)		×

Tabelle 5: Verwendete Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Datenschutzrechtliche Bestimmungen wurden in dieser Studie entsprechend der Datenschutzrichtlinien des Universitätsklinikums Würzburg beachtet. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der im Rahmen der Klinikroutine standardisiert verwendeten Fragebögen. Alle Patienten und Patientinnen wurden sowohl mündlich als auch schriftlich mit einer Teilnehmerinformation über das Ziel der Fragebögen aufgeklärt und um schriftliches Einverständnis gebeten die erhobenen Daten auszuwerten. Das Ausfüllen der Fragebögen war freiwillig. Die Studie unterlag einer Pseudonymisierung der Daten, jeder Teilnehmer erhielt im Rahmen der Auswertung

eine Forschungsnummer. Auf allen Fragebögen waren ausschließlich die Forschungsnummer und keine personenbezogenen Daten aufzufinden. Mittels einer Zuordnungsliste konnten personenbezogenen Daten den Informationen der Teilnehmer zugeordnet werden.

Im Zeitraum dieser Zuordnung galten die Forschungsdaten als „personenbeziehbare Daten“ im Sinne des zu diesem Zeitpunkt gültigen Datenschutzgesetzes.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie wurden wie folgt festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Patienten und Patientinnen des Universitätsklinikums Würzburg
- Leberresektion im Zeitraum vom 15.06.2015 - 15.05.2017 aufgrund einer hepatischen Raumforderung
- regelhafte Teilnahme an prä – und postoperativer Routinevorstellung in der Leber-/Pankreassprechstunde der Universitätsklinik Würzburg
- Alter über 18 Jahre
- ausreichende Deutschkenntnisse
- Einwilligungserklärung vorhanden
- Ausfüllen der Fragebögen mit höchstens minimaler Hilfe zu bewerkstelligen

Ausschlusskriterien:

- Unzureichende Deutschkenntnisse
- Schwerwiegende kognitive Einschränkungen
- eigenständiges Ausfüllen der Fragebögen aus anderen Gründen nicht möglich

- Patienten und Patientinnen mit irresektablen hepatischen Raumforderungen
- Fehlende Einwilligungserklärung oder fehlende regelhafte Routinevorstellungen

2.2.1 Personen mit primären malignen/benigen Lebertumoren

Erkrankte mit primären oder benignen Tumoren der Leber, welche für eine Operation evaluiert wurden, erhielten präoperativ den ersten Fragebogen. Am Tag der Entlassung, welche im Durchschnitt nach 13,5 Tagen erfolgte, füllten die Personen den zweiten Fragebogen aus. Im Follow Up, welches nach fünf bis sieben Monaten durchgeführt wurde, wurde der Fragebogen ein drittes Mal ausgefüllt. Die erfassten Daten im Rahmen des Follow ups wurden im Durchschnitt nach sechs Monaten postoperativ erhoben. Hierfür waren die betroffenen Personen routinemäßig in der Leber-/Pankreassprechstunde vorstellig, eine außerplanmäßige Kontaktaufnahme erfolgte nicht.

Die verwendeten Fragebögen bestanden aus mehreren Teilen der EORTC QLQ Fragebogenreihe [12]. Personen mit primären Lebertumoren erhielten eine Kombination der Fragebögen QLQ-C30 [12], QLQ-HCC18 [88, 89] und sieben weiteren Fragen zur Bewältigungsstrategie und Aufklärungszufriedenheit. Insgesamt beantworteten die Betroffenen pro Fragebogen 55 Fragen, welche meist von 1 („überhaupt nicht“) über „wenig“, „mäßig“ bis 4 („sehr“) zu beantworten waren.

2.2.2 Personen mit sekundär malignen Lebertumoren

Personen mit sekundär malignen Lebertumoren, erhielten ebenfalls dreimal den gleichen Fragebogen. Präoperativ im Rahmen der Sprechstunde (T1), postoperativ bei Entlassung (T2), welche im Durchschnitt nach 13,4 Tagen erfolgte, sowie nach durchschnittlich sechs Monaten im Rahmen der Routineuntersuchung in der Sprechstunde (T3).

Zusätzlich erhielt diese Gruppe den Basis Fragebogen QLQ-C30 [12] zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der EORTC und beantworteten den QLQ-LMC21

[89, 90] und Teile des QLQ-CR29 [91]. Aus dem Fragebogen QLQ-CR29 [91] wurden elf Fragen generiert, welche allerdings nicht von allen Personen beantwortet werden mussten. Es handelte sich hierbei um fünf Fragen zur Chemotherapie und weitere sechs Fragen zur Stomaversorgung. Genau wie die Gruppe der benignen/primär malignen Tumoren enthielt der Fragebogen noch weitere sieben Fragen zur Krankheitsbewältigung und Aufklärungszufriedenheit. Insgesamt beantworteten die Personen aus dieser Gruppe also bis zu 69 Fragen. Falls die Betroffenen weder eine Chemotherapie noch eine Stomatherapie erhalten haben, galt es 58 Fragen zu beantworten. Bei Zutreffen nur eines der oben genannten Punkte wurden 63 Fragen bei erhaltender Chemotherapie und 64 Fragen bei Stomatherapie beantwortet.

3 Auswertung

Die Auswertung der Fragebögen folgte einem allgemeingültigen Schema, welches im Scoring Manual der EORTC [92] ausführlich beschrieben wird. Zur Berechnung muss zunächst der Raw Score einer Skala unabhängig von single- oder multi-item Score berechnet werden. Hierbei handelt es sich um den Durchschnittswert aller für eine Skala notwendigen Items. Bilden also die Fragen I_1 - I_n einen Score, so wird deren Raw Score wie folgt berechnet: $(I_1+I_2+\dots+I_n) / n$. Damit nun alle Skalen einen Wert zwischen null und 100 erreichen, ist eine lineare Transformation notwendig. Um den Score einer jeden Skala zu errechnen, benötigt man neben dem bereits errechneten Raw Score (RS) eine weitere Variable, die sogenannte Range. Die Range berechnet sich aus der Differenz des maximalen und minimalen möglichen Raw Scores. Diese Variable wird also bei allen Fragen bis auf die Fragen Q29 und Q30 bei Antwortmöglichkeiten von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) mit drei gewertet. Die Fragen Q29 sowie Q30, welche den globalen Gesundheitszustand beschreiben sollen, haben nach der genannten Rechnung also eine Range von sechs [92].

Für alle funktionellen Skalen wird also folgende Formel verwendet:

$$\text{Score} = \left(1 - \frac{(RS-1)}{\text{Range}}\right) \times 100$$

Zur Berechnung der Symptom Skalen / Items und dem Global health status wird folgende Formel verwendet: [92]

$$\text{Score} = \left(\frac{(RS-1)}{\text{Range}}\right) \times 100$$

Die Fragebögen QLQ C30, QLQ HCC18 sowie QLQ LMC21 und Teile des QLQ CR29 wurden anhand von Tabellen ausgewertet (siehe Appendix III.II)

Für diese Auswertung wurden zwei Gruppen gebildet. Die Fragebögen QLQ C30, CR29 sowie LMC21 erhielten die Personen aus Gruppe 2 mit Lebermetastasen. Personen aus Gruppe 1 erhielten den bereits beschriebenen QLQ C30 Grundfragebogen und zusätzlich

den Fragebogen HCC18. Die Auswertung der Fragebogen erfolgte ebenfalls anhand von Tabellen (siehe Appendix III.II).

Fehlende Daten wurden nach dem Scoring Manuel der EORTC mittels Imputation berücksichtigt [92]. Hierunter versteht man eine statistische Technik, welche darauf basiert, nicht beobachteten Variablenwerten in gewissem Sinne plausible Werte zuzuschreiben und einen unvollständig beobachteten Datensatz mit solchen Imputationen aufzufüllen. Der anschließenden Analyse liegt dann ein vervollständigter Datensatz zugrunde. „Einen solchen aufgefüllten Datensatz wie einen vollständig beobachteten Datensatz zu behandeln, ist aber nur dann zulässig, wenn die imputierten Werte mit Sicherheit identisch mit den unbeobachteten Werten sind“ [96]. Man muss in diesem Falle zwischen „missing items“ (fehlende Antworten innerhalb eines Fragebogens) und „missing forms“ (fehlender Fragebogen) unterscheiden [92]. Eine einfache Imputationsmethode bei fehlenden Antworten innerhalb eines Fragebogens für multi-item Scores funktioniert wie folgt: wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, kann angenommen werden, dass die fehlenden Punkte gleiche Durchschnittswerte zu den beantworteten Fragen derselben Skala haben. Es konnte gezeigt werden, dass es mathematisch äquivalent ist alle Fragen einer Skala, welche vollständig beantwortet wurden zu nutzen und die Auswertung nach den bekannten Prozeduren auszuführen. Bei der Berechnung der multi-item Scores können also die fehlenden Punkte einfach ignoriert werden, insofern die Hälfte der Punkte einer Skala beantwortet wurden [92]. Fehlende single-item Scores sowie komplett fehlende Fragebögen können nicht verwendet werden und müssen als fehlend gewertet werden [92].

4 Ergebnisse

In dieser Studie sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie verändert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erkrankten nach Leberoperationen kurzfristig bezüglich der Basisqualität vor der Operation?
- Veränderte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen nach Leberoperationen langfristig? Bzw. nach welchem Zeitraum war die ursprüngliche präoperative Lebenszufriedenheit wieder erreicht, verbessert oder das Maximum der postoperativen Rekonvaleszenz erreicht?
- Gab es Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Personen nach Leberoperation je nach Grundleiden?

4.1 Patientencharakteristika

Die Gruppe 1 beinhaltete sowohl maligne als auch benigne Raumforderungen der Leber, welche ihren primären Ursprung in der Leber selbst hatten. Insgesamt waren in dieser Gruppe 59 Personen eingeschlossen, hiervon 23 mit benignen Raumforderungen und 36 mit maligner Entität. Dieses Patientenkollektiv gab, wie bereits oben beschrieben, wieder, dass benigne Raumforderungen der Leber wie zum Beispiel fokale noduläre Hyperplasie (FNH) gehäuft bei Frauen auftreten. In diesem Falle waren von den 23 Personen mit benignen Raumforderungen 17 Patientinnen weiblich. Wohingegen in der Gruppe der malignen Raumforderungen bei bekannter Geschlechtsverteilung der hepatozellulären Karzinome sowie cholangiozellulären Karzinome vermehrt Männer betroffen waren.

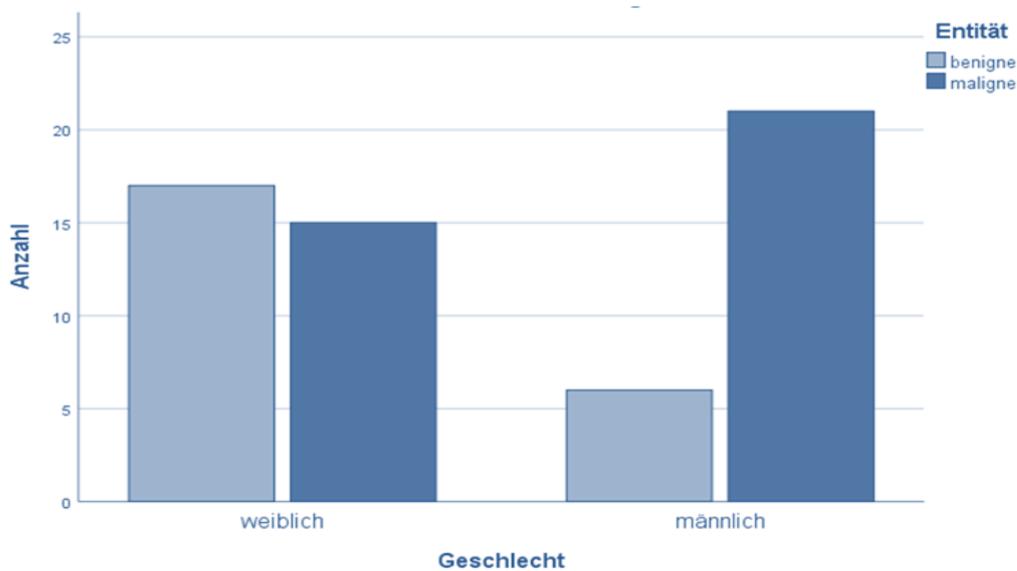


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Entität

In dem ausgewerteten Kollektiv der Gruppe der malignen primären Lebertumoren teilten sich die 36 Personen wie folgt auf, 20 Erkrankte wiesen ein HCC und 14 ein CCC auf, eine Person mit Hämangiosarkom in der endgültigen histologischen Aufarbeitung und eine Person mit Spindelzellkarzinom.

Bei den benignen Entitäten teilte sich das eingeschlossene Kollektiv wie folgt auf, vier Betroffene wiesen ein Adenom auf, drei eine FNH, sechs eine Parasitose, sechs Personen mit dysontogenetischen Zysten, eine Person mit Hämangiom und drei Menschen wiesen untypische Ursachen zur Durchführung einer Leberresektion (Hepatholithiasis, Regeneratknoten, Infarkt) auf.

In Gruppe 2 wurden Personen mit sekundären Lebertumoren eingeschlossen, insgesamt wurden 44 Betroffene eingeschlossen. Die Geschlechtsverteilung in dieser Gruppe teilte sich in 26 Frauen und 18 Männer auf.

Der Primarius stammte bei 30 Behandelten aus dem kolorektalen Bereich, bei drei Patientinnen von einem Mamma Karzinom, bei sieben Personen bestand ein Tumor des oberen Gastrointestinaltraktes, bei zwei bestand ein Nierenzellkarzinom, bei einem Probanden ein Nebennierenkarzinom und bei einem ein Aderhautmelanom.

Ebenfalls wurden einige soziodemographische Aspekte erfasst. Insgesamt waren in der Studie 58 Frauen sowie 45 Männer eingeschlossen. 16 der Personen lebten zum Zeitpunkt der Befragung allein, die restlichen 87 lebten mit Freunden oder Familienangehörigen in einer Wohnung oder Haus. Die meisten der eingeschlossenen Betroffenen waren zum Zeitpunkt der Befragung verheiratet (66 Personen), sieben verwitwet, neun ledig, neun geschieden und zwölf lebten in einer festen Partnerschaft.

Das Durchschnittsalter in Gruppe 1 lag insgesamt bei 59,3 Jahren, hierbei war das Durchschnittsalter der Personen mit benigner Leberaumforderung bei 50,7 Jahren, wohingegen das Alter der Betroffenen mit maligner Raumforderung bei 64,4 Jahren lag. Dies entspricht der bekannten Epidemiologie. Das Durchschnittsalter in Gruppe 2 lag bei 60,5 Jahren. Somit waren die Gruppen im Gesamten circa gleich alt.

Die älteste Person in Gruppe 1 war 81 Jahre alt, wohingegen die jüngste betroffene Person in Gruppe 1 24 Jahre alt war. In Gruppe 2 verhielt sich die Altersverteilung ähnlich, der älteste Mensch war 84 Jahre, der jüngste 31 Jahre alt.

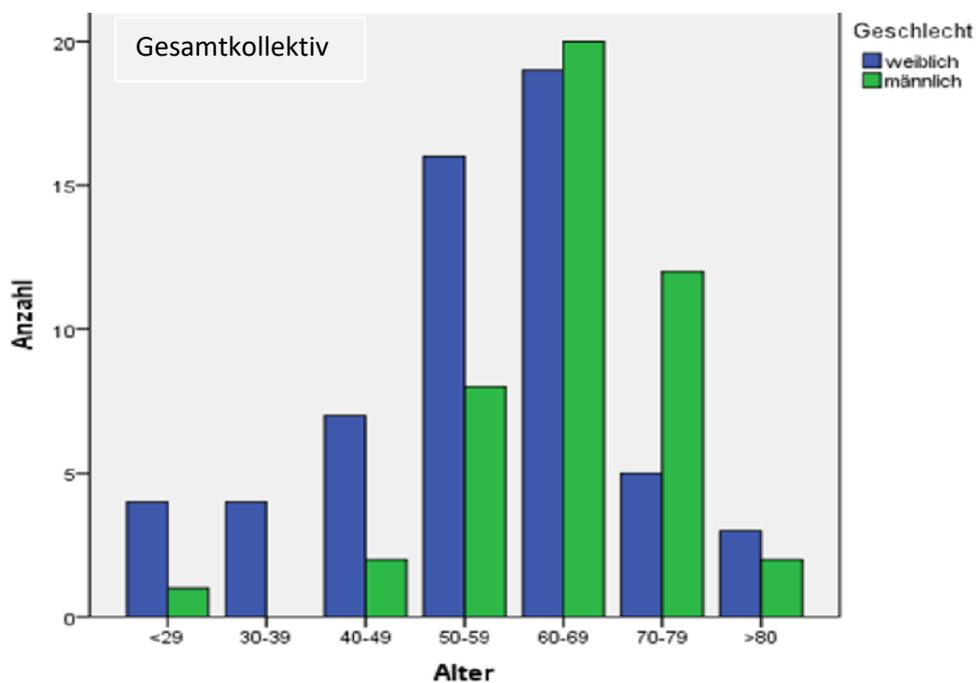


Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

4.2 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer lag im Durchschnitt in Gruppe 1 (primäre Lebertumoren) bei 13,5 Tagen, in Gruppe 2 (sekundäre Lebertumoren) bei 13,7 Tagen. Die längsten Aufenthalte betragen bei komplikativen Verläufen 44 Tage bzw. 39 Tage je nach Gruppeneinteilung.

In Gruppe 1 lag die durchschnittliche Verweildauer der Erkrankten mit benignen Tumoren bei 9,6 Tagen, wohingegen die der Personen mit malignen Tumoren bei 16,1 Tagen lag. Ausschlaggebend hierfür war sowohl die Altersverteilung als auch die vermehrt auftretenden Komplikationen. Der längste stationäre Aufenthalt bei Betroffenen mit benignen Leber Raumforderungen lag bei 30 Tagen, bei denen mit maligner Raumforderung bei 44 Tagen.

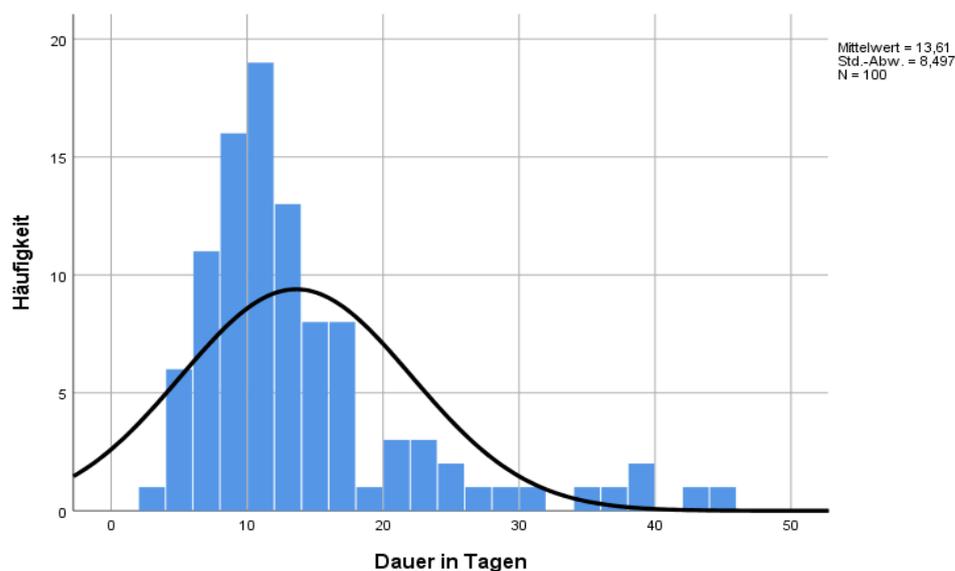


Abbildung 9: Krankenhausverweildauer aller Patienten und Patientinnen

Die häufigste Ursache für verlängerte Krankenhausaufenthalte waren erhöhte Aszitesfördermenge mit konsekutiver verlängerter Drainageeinlage. Ebenfalls traten postoperative Wundheilungsstörungen, postoperatives Delir, Lungenarterienembolien, Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose sowie Verhalte im Resektionsbereich auf,

welche teilweise erneuter operativer oder interventioneller Versorgungs bedurften. Schwerwiegende Komplikationen entsprechend der Clavien - Dindo Klassifikation [97-99] nach chirurgischen Eingriffen (ab > Grad III) traten bei insgesamt elf Personen (10,7 %) innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation auf. Aus der Gruppe mit primären Raumforderungen kam es zu insgesamt acht schweren Komplikationen (13,6 %), in der Gruppe mit sekundären Raumforderungen zu drei (6,8 %).

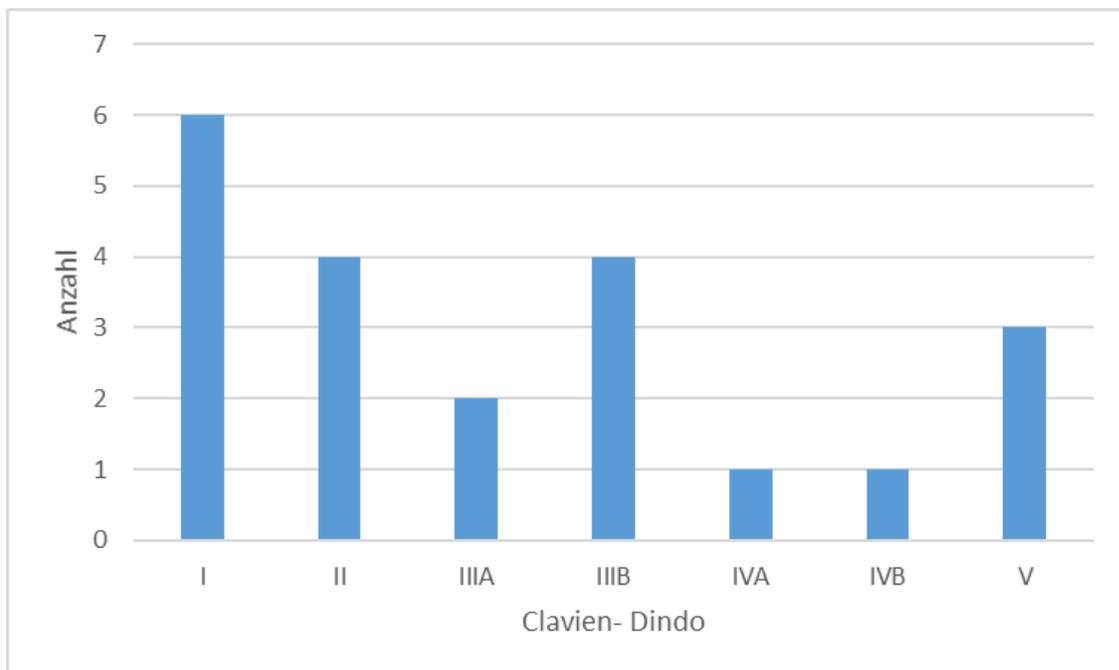


Abbildung 10: Komplikationen nach Clavien - Dindo Klassifikation des Gesamtkollektivs [97, 98]

4.3 Mortalität und Letalität

Insgesamt wurden in dieser Studie 103 Personen eingeschlossen. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstarben drei Betroffene, somit lag die Krankenhaus Mortalität (hospital mortality) bei 2,91 Prozent. Die Rücklaufrate der Fragebögen zu Zeitpunkt T2 (Tag der Entlassung) lag bei 100 Prozent.

Die 180 Tage Mortalität in diesem Patientenkollektiv betrug fünf Prozent. Die Rücklaufrate der Follow up Fragebögen im Rahmen der

Routinenachsorgeuntersuchungen (T3) fünf bis sieben Monate postoperativ war in dieser Studie bei 96,84 Prozent.

Drei Personen lehnten zu diesem Zeitpunkt das erneute Ausfüllen der Fragebögen ab.

	T1	T2	T3
Patienten (n)	103	103	100
verstorbene Patienten (n)	0	3	5
mögliche Fragebogen (n)	103	100	95
erhobene Fragebogen (n)	103	100	92
erhobene Fragebogen (%)	100	100	96,84

Tabelle 6: Übersicht der verwendeten Datensätze

Die drei Personen, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstarben, stammten alle aus der Gruppe der primären Lebertumore. Aus der Gruppe der sekundären Lebertumore war im Rahmen des stationären Aufenthaltes keine Person verstorben.

Die im Rahmen der Verlaufskontrolle in der Leber-/Pankreassprechstunde erhobenen Daten nach fünf bis sieben Monaten zeigten eine Gesamtletalität von 7,8 Prozent, es verstarben in diesem Zeitraum weitere fünf Personen, hiervon drei aus der Gruppe der Primärtumoren und zwei aus der Gruppe der sekundären Lebertumoren.

Von den drei fehlenden Fragebögen stammte einer aus der Gruppe der primären und zwei aus der Gruppe der sekundären Leberräumforderungen.

4.4 OP- Techniken

Die OP-Techniken im Sinne der offenen oder laparoskopischen Operationstechnik waren wie folgt verteilt:

In der Gruppe mit primären Lebertumoren/benigen Leberräumforderungen waren 17 Personen laparoskopisch operiert worden, 40 primär offen, bei zwei Betroffenen war

intraoperativ eine Konversion auf eine offenes Operationsverfahren notwendig gewesen, sodass letztlich 42 Personen offen operiert wurden.

In der zweiten Gruppe erfolgte eine laparoskopische Metastasenresektion, die offene Resektion erfolgte bei 43 Betroffenen, wobei intraoperativ einmalig konvertiert werden musste.

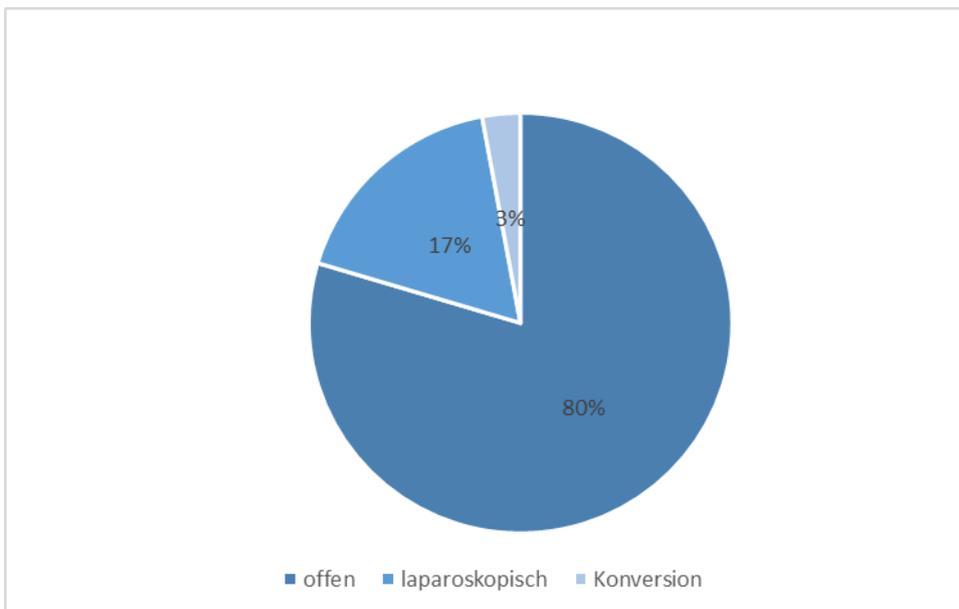


Abbildung 11: Gesamtverteilung der OP-Techniken offen vs. laparoskopisch

4.5 Bewertung der Lebensqualität

Aus den Antworten der ausgewerteten Fragebögen ergaben sich folgende Mittelwerte: Je größer der Wert der „globalen Lebensqualität“ war, desto besser die beurteilte Lebensqualität (Abbildung 12). [92]

Im Mittel lag der globale Gesundheitszustand des Gesamtkollektivs präoperativ bei 60,5, postoperativ war der Gesamtzustand deutlich reduziert bei einem Wert für das Gesamtkollektiv von 44,4. Hierbei lag ein statistisch relevanter Unterschied ($p < 0,001$) vor. Dieser signifikante Unterschied des globalen Gesundheitszustandes zeigte sich auch in den Subgruppen nach Tumorentität ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T3 im Rahmen des follow ups nach circa sechs Monaten zeigte sich der globale Gesundheitszustand sowohl

in den Subgruppenanalysen als auch im Gesamtkollektiv statistisch signifikant verbessert in Bezug auf die postoperativen Werte ($p < 0,001$). Bezüglich des präoperativen globalen Gesundheitszustandes zeigte sich eine minimale Verbesserung der Werte sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppenunterteilung, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,187$). Auch in der Subgruppenunterteilung ließ sich keine signifikante Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes (Gruppe 1 $p = 0,085$, Gruppe 2 $p = 0,977$) nachweisen.

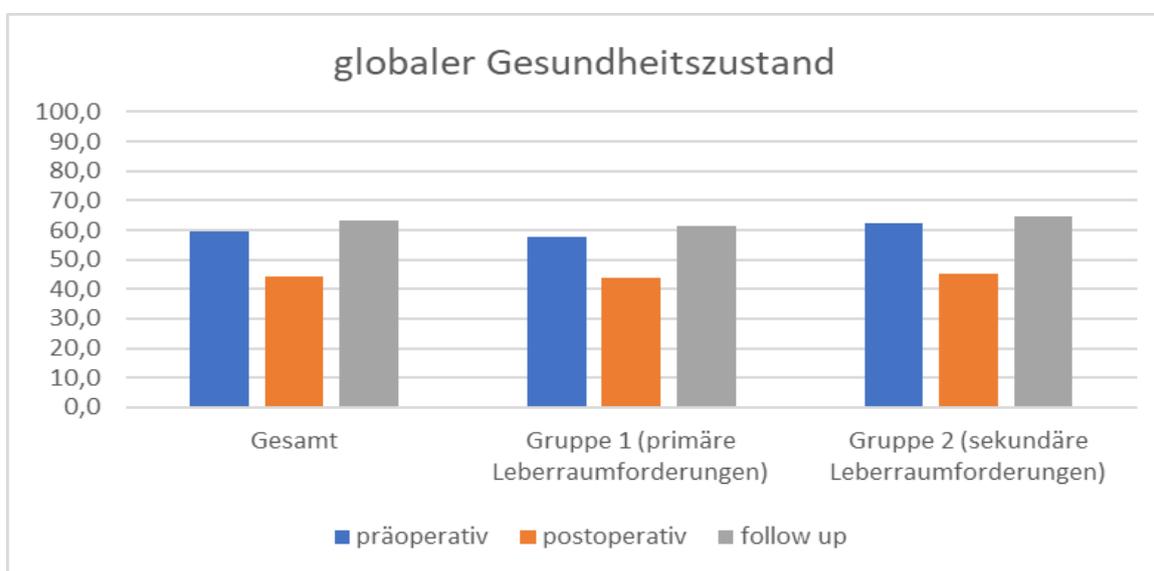


Abbildung 12: Globaler Gesundheitszustand

Aus den Antworten der ausgewerteten Fragebögen bezüglich der Funktionskalen ergaben sich folgende Mittelwerte: Je höher der Skalenwert war, desto besser das Ausmaß der Funktion und Leistungsfähigkeit (Abbildung 13).[92]

Die körperliche Funktion (engl. „physical functioning“) zeigte Mittelwerte von 81,3 im Gesamtkollektiv, postoperativ waren diese Werte deutlich reduziert auf einen Wert von 54,1, hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T3 im Rahmen der erneuten Befragung ca. sechs Monate postoperativ zeigte sich der Mittelwert wieder adäquat angestiegen auf einen Wert von 77,4 ($p < 0,001$). Somit war

sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppenunterteilung ein signifikanter Anstieg der körperlichen Funktion des Zeitpunktes T2 auf den Zeitpunkt T3 ($p < 0,001$) nachweisbar. Der Vergleich der körperlichen Funktionsskala von präoperativ zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten präsentierte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtkollektiv ($p = 0,046$). Gruppenspezifisch lag hier kein signifikanter Unterschied vor (Gruppe 1 $p = 0,255$, Gruppe 2 $p = 0,086$). Zusammenfassend ergaben sich sechs Monate postoperativ in allen Gruppen Werte, die den präoperativen Werten angeglichen waren, sie jedoch nicht übertrafen.

Die Rollenfunktion („Role functioning“) lag im Mittel präoperativ im Gesamtkollektiv bei 69,3, postoperativ bei 27,8 und zum Zeitpunkt T3 bei 63,1. Ebenso zeigten sich diese Werte entitätsspezifisch in beiden Gruppen. In Gruppe 1 wies die Vorbildfunktion präoperativ ein Mittelwert von 71 auf, welcher sich postoperativ auf 27,2 reduzierte und zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle bei 64,1 lag. Derselbe Trend präsentierte sich in Gruppe 2, präoperativ war die Funktionsskala „role functioning“ adäquat, postoperativ zeigte sich ein deutlicher Regress. Zum Zeitpunkt T3 war die Funktionsskala für die Rollenfunktion in Berufs- und Freizeitaktivitäten erneut auf einen adäquaten Wert angestiegen. Insgesamt zeigte sich sowohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen und den postoperativen Werten ($p < 0,001$) als auch zwischen den postoperativen Werten und der Verlaufskontrolle ($p < 0,001$). Jedoch lag kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Werten und der Verlaufskontrolle sechs Monate postoperativ vor ($p = 0,07$). Dies bestätigte sich auch gruppenspezifisch in beiden Gruppen (Gruppe 1 $p = 0,29$, Gruppe 2 $p = 0,11$).

Auch die emotionale Belastbarkeit wies signifikante Unterschiede der präoperativen zu den postoperativen Werten ($p = 0,02$) sowohl im Gesamtkollektiv als auch in Gruppe 2 ($p = 0,01$) auf. Hier ergab sich nach sechs Monaten im Vergleich zu den postoperativen Werten eine deutliche Verbesserung mit statistischer Signifikanz ($p = 0,02$), jedoch zeigte sich nur ein minimaler Progress ohne statistische Signifikanz ($p = 0,66$) zum Ausgangswert. Es lag in der gruppenspezifischen Aufteilung ein

Unterschied der beiden Gruppen vor. Gruppe 1 beklagte postoperativ deutlich weniger Einbuße der emotionalen Funktion als Gruppe 2. Es präsentierte sich hiermit kein statistisch signifikanter Unterschied der präoperativen zu den postoperativen Werten in Gruppe 1 ($p = 0,45$). In dieser Gruppe zeigte sich zu keinem Befragungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied der emotionalen Funktion ($p = 0,12$ bzw. $p = 0,28$).

Folgende Ergebnisse ergaben sich für die kognitive Funktion der Patienten und Patientinnen. Im Gesamtkollektiv war der Ausgangswert im Vergleich zu den postoperativen Werten signifikant reduziert ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T3 war der Wert erneut angestiegen, dennoch lag im längeren Verlauf eine statistisch relevante Reduktion der kognitiven Funktion vor ($p = 0,002$). Auch gruppenspezifisch zeigten sich ähnliche Veränderungen, jedoch erwies sich ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Gruppe 1 zeigte postoperativ eine Reduktion der kognitiven Funktion von 84,5 auf 62,8 und somit eine Differenz von $-21,7$, wohingegen in Gruppe 2 lediglich eine Differenz von $-11,6$ vorlag, jedoch waren beide Unterschiede statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T3 waren die Werte für die kognitive Funktion erneut deutlich angestiegen und zeigten eine statistische Verbesserung im Vergleich zu den postoperativen Werten ($p = 0,002$) im Gesamtkollektiv. Letztlich war jedoch ein signifikanter Regress der kognitiven Funktion im Vergleich zu den präoperativen Werten zu verzeichnen ($p = 0,002$). Dies ergab sich auch gruppenspezifisch, hier lag jedoch erneut ein Unterschied der Gruppen vor. Gruppe 2 wies keine signifikante Abnahme der kognitiven Funktion im langfristigen Verlauf auf ($p = 0,09$). In Gruppe 1 war eine deutliche Reduktion der kognitiven Funktion mit statistischer Signifikanz zu erkennen ($p = 0,01$).

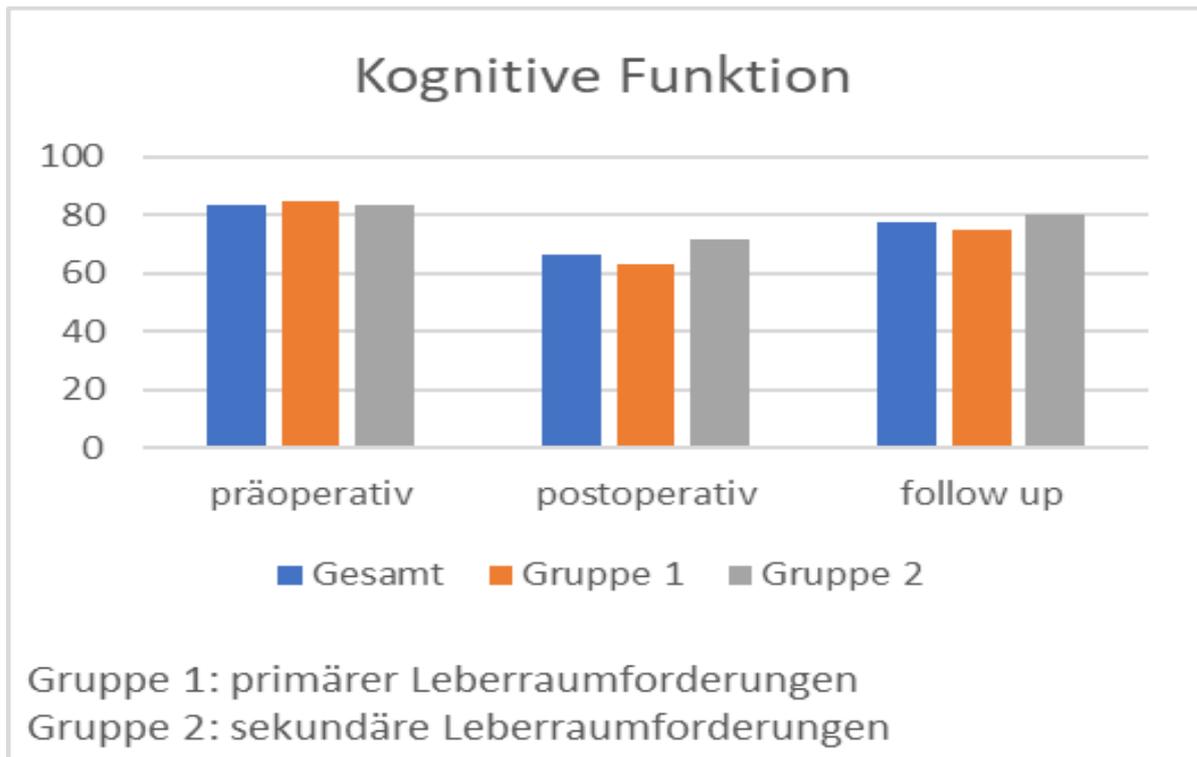


Abbildung 13: kognitive Funktion

Die soziale Funktion erwies folgende Werte. Präoperativ lag die soziale Funktion im Gesamtkollektiv bei über 70, postoperativ reduzierte sich diese deutlich mit statistischer Signifikanz ($p < 0,001$). Hier zeigte sich gruppenspezifisch ebenfalls in Gruppe 1 eine deutlich vergrößerte Differenz der Werte im Vergleich zum regressiven Trend in Gruppe 2, jedoch war die Reduktion in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Verlauf glichen sich die Werte im Gesamtkollektiv den Ausgangswerten an, somit präsentierte sich eine minimale Regression im Vergleich zu den präoperativen Werten ohne statistisch signifikante Relevanz ($p = 0,44$). Bezüglich der Gruppeneinteilung zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Werte von postoperativ zum Kontrollzeitpunkt. In Gruppe 1 zeigte sich postoperativ ein deutlicher Regress der Werte, welche im follow up eine Verbesserung der sozialen Funktion gegenüber den präoperativen Werten aufwies, dies war jedoch nicht signifikant ($p = 0,88$).

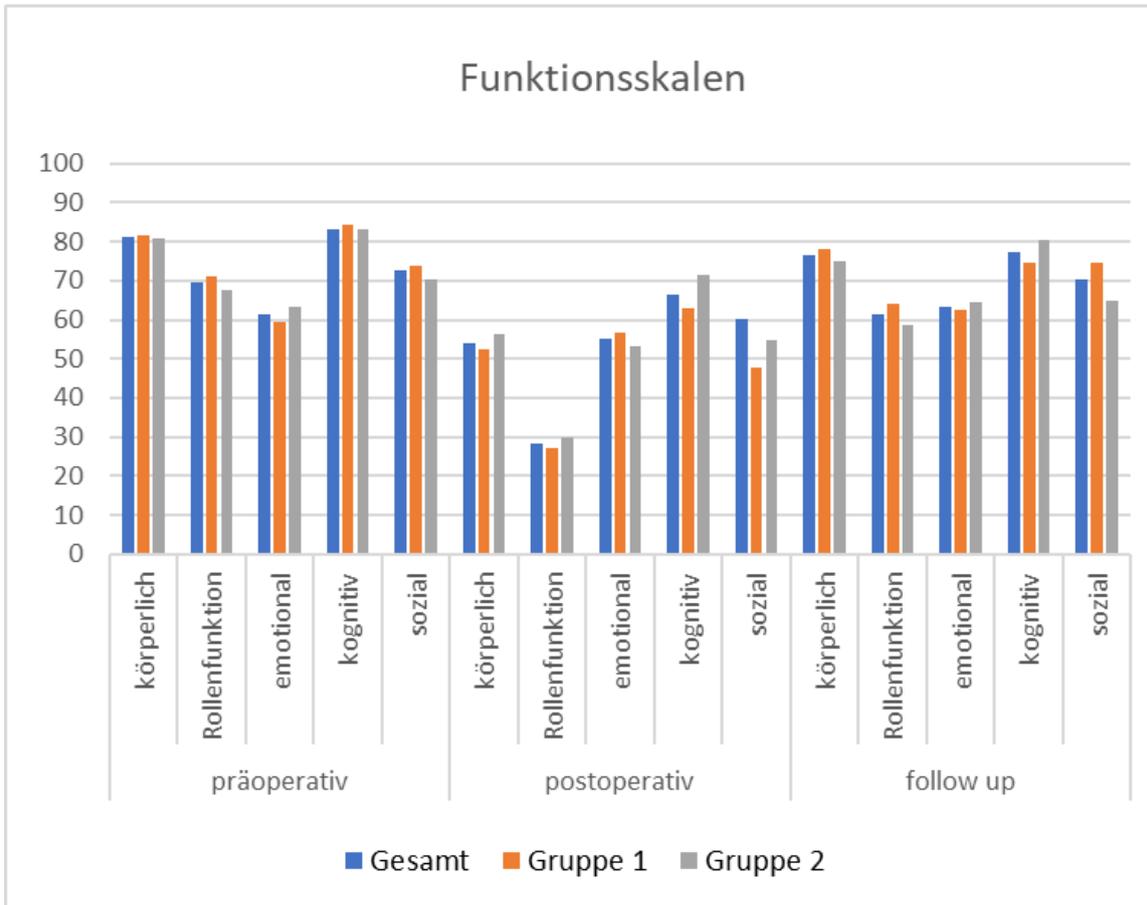


Abbildung 14: Funktionsskalen

Im Gesamtkollektiv sowie entitätsspezifisch ergaben sich bezüglich der Symptomskalen folgende Mittelwerte: Je höher der einzelne Wert, desto belastender war das Symptom für die befragten Personen.

Die Symptomskalen deuteten insgesamt einen deutlichen Trend der postoperativen Werte an, letztlich waren fast alle Mittelwerte der Symptomskalen postoperativ signifikant erhöht. Nur der Symptomkomplex Diarrhoe wies postoperativ einen minimalen Regress der Werte ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,855$) auf. Eine genaue Auflistung der Ergebnisse ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Symptomskala	p-Wert	Mittelwert präoperativ	Mittelwert postoperativ
Fatigue	< 0,001	35,9	63,0
Übelkeit/Erbrechen	< 0,001	6,5	24,7
Schmerz	< 0,001	22,3	50,8
Dyspnoe	< 0,001	19,5	47,5
Schlaflosigkeit	< 0,001	34,0	49,3
Appetitverlust	< 0,001	17,8	51,7
Obstipation	< 0,001	8,9	34,8
Diarrhoe	0,855	18,2	17,5
Finanzielle Probleme	0,023	10,3	14,4

Tabelle 7: statistische Signifikanz der präoperativen zu postoperativen Symptomskalen im Gesamtkollektiv

Ebenfalls ergab sich ein einheitlicher Trend der Veränderungen der Werte postoperativ zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle nach ca. sechs Monaten postoperativ. Bis auf die Symptomskalen Diarrhoen und finanzielle Probleme waren alle Werte im Rahmen der Verlaufskontrolle signifikant erniedrigt. In Bezug auf die Symptomskala „finanzielle Probleme“ zeigte sich zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle ein minimaler Anstieg der Mittelwerte im Vergleich zu den postoperativen Werten, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren ($p = 0,495$). Lediglich die Symptomskala Diarrhoe wies gruppenspezifisch deutliche Unterschiede auf.

Die Veränderungen der Symptomskalen der präoperativen zu den Werten der Verlaufskontrolle im Gesamtkollektiv zeigten folgende Ergebnisse. Die Symptomskalen Übelkeit/Erbrechen, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfungen wiesen etwas vermehrte Symptome auf, jedoch ohne statistische Relevanz ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 8).

Symptomskala	p-Wert	Mittelwert präoperativ	Mittelwert Verlaufskontrolle
Fatigue	0,084	35,9	40,7
Übelkeit/Erbrechen	0,103	6,5	10
Schmerz	0,083	22,3	28
Dyspnoe	0,044	19,5	25,5
Schlaflosigkeit	0,606	34	35
Appetitverlust	0,561	17,8	15,2
Obstipation	0,125	8,9	14,1
Diarrhoe	0,999	18,2	18,5
Finanzielle Probleme	0,006	10,3	17

Tabelle 8: statistische Signifikanz der präoperativen zu Verlaufskontrolle Symptomskalen im Gesamtkollektiv

Die Symptomskala Appetitverlust wies für die Gesamtkohorte einen minimalen Regress auf, somit bestand zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle weniger Appetitverlust als zum präoperativen Zeitpunkt, dies war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,561$). Innerhalb der Gruppen zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied (Gruppe 1 $p = 0,46$, Gruppe 2 $p = 0,99$).

Bezüglich des Symptoms Diarrhoe ergaben sich nahezu identische Werte sowohl präoperativ als auch postoperativ ohne statistische relevante Unterschiede ($p = 0,999$) im Gesamtkollektiv. In der Gruppenunterteilung gab es hier jedoch Unterschiede. Gruppe 1 beschrieb bereits im Rahmen der postoperativen Kontrolle eine Reduktion der Beschwerden, welche sich im Verlauf weiter besserten, jedoch nicht

signifikant ($p = 0,11$). Wohingegen Gruppe 2 sowohl im kurzfristigen als auch im langfristigen Intervall über vermehrte Beschwerden berichtete, dies war im langen Verlauf nur knapp nicht signifikant ($p = 0,056$).

Gruppenspezifisch zeigten sich weitere deutliche Unterschiede.

Das Symptom Übelkeit/Erbrechen war von den Probanden aus Gruppe 2 im Rahmen der Verlaufskontrolle im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant mehr beschrieben worden ($p = 0,006$). Ebenso verhielt es sich mit der Symptomlast Schmerz ($p = 0,048$).

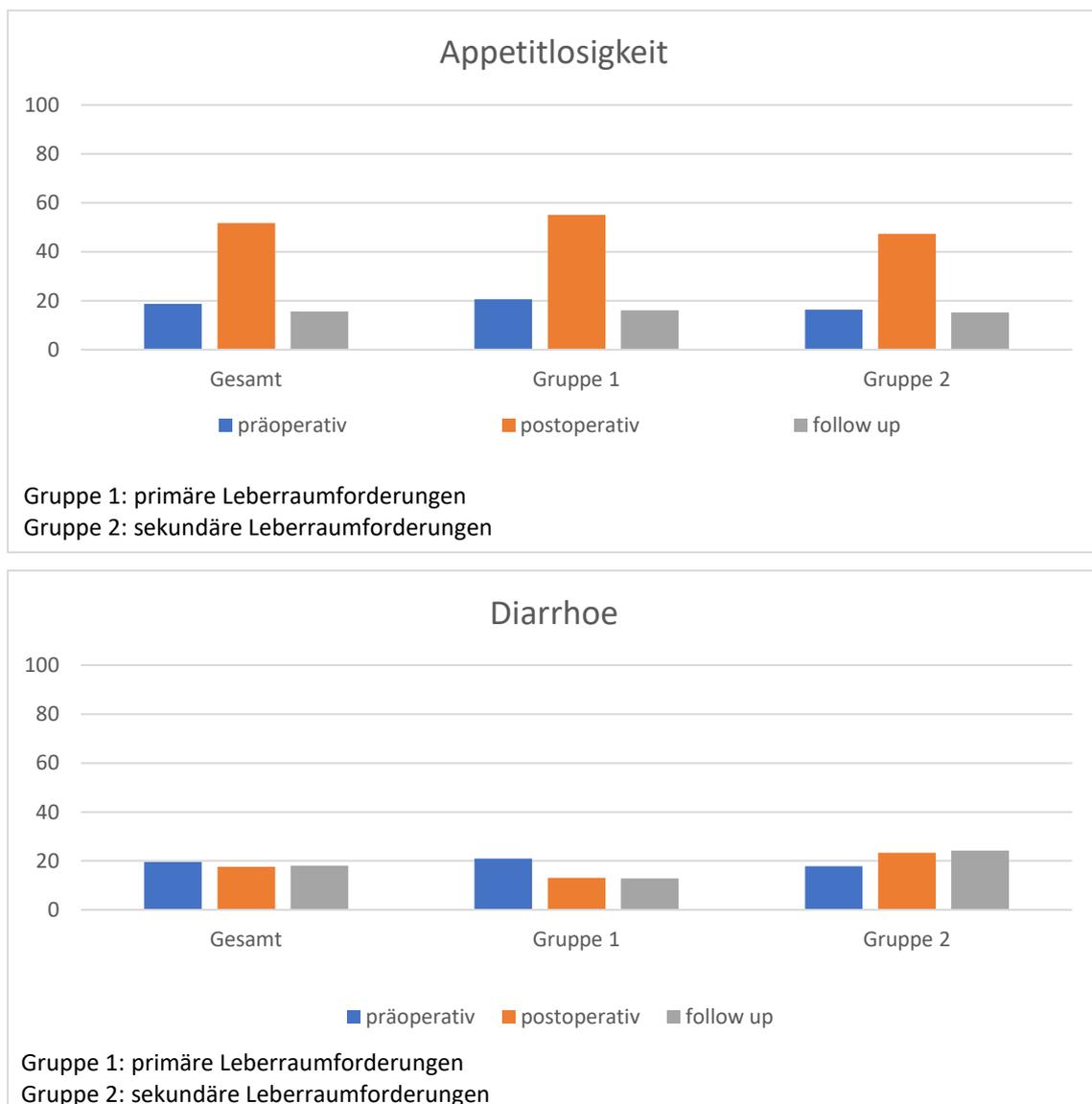


Abbildung 15: Symptomskalen Appetitlosigkeit und Diarrhoe

Die Symptome Dyspnoe sowie finanzielle Probleme ergaben statistisch im Gesamtkollektiv relevante Unterschiede. Die Betroffenen beklagten im Rahmen der Verlaufskontrolle statistisch signifikant mehr Luftnot als präoperativ ($p = 0,044$), hier lag kein gruppenspezifischer Unterschied vor. Ebenfalls bestanden statistisch relevant mehr finanzielle Probleme ($p = 0,006$). Gruppenspezifisch zeigte sich hier vor allen in Gruppe 2 ein deutlicher Unterschied. In Gruppe 2 berichteten die Betroffenen über stetig steigende finanzielle Probleme, welche auch statistisch signifikant waren ($p = 0,005$). Die Probanden aus Gruppe 1 wiesen im Rahmen der postoperativen Kontrolle einen Anstieg der finanziellen Probleme ($p = 0,11$) auf, dies reduzierte sich jedoch im langfristigen Verlauf und zeigte keine signifikanten Unterschiede mehr zum Ausgangswert ($p = 0,38$).

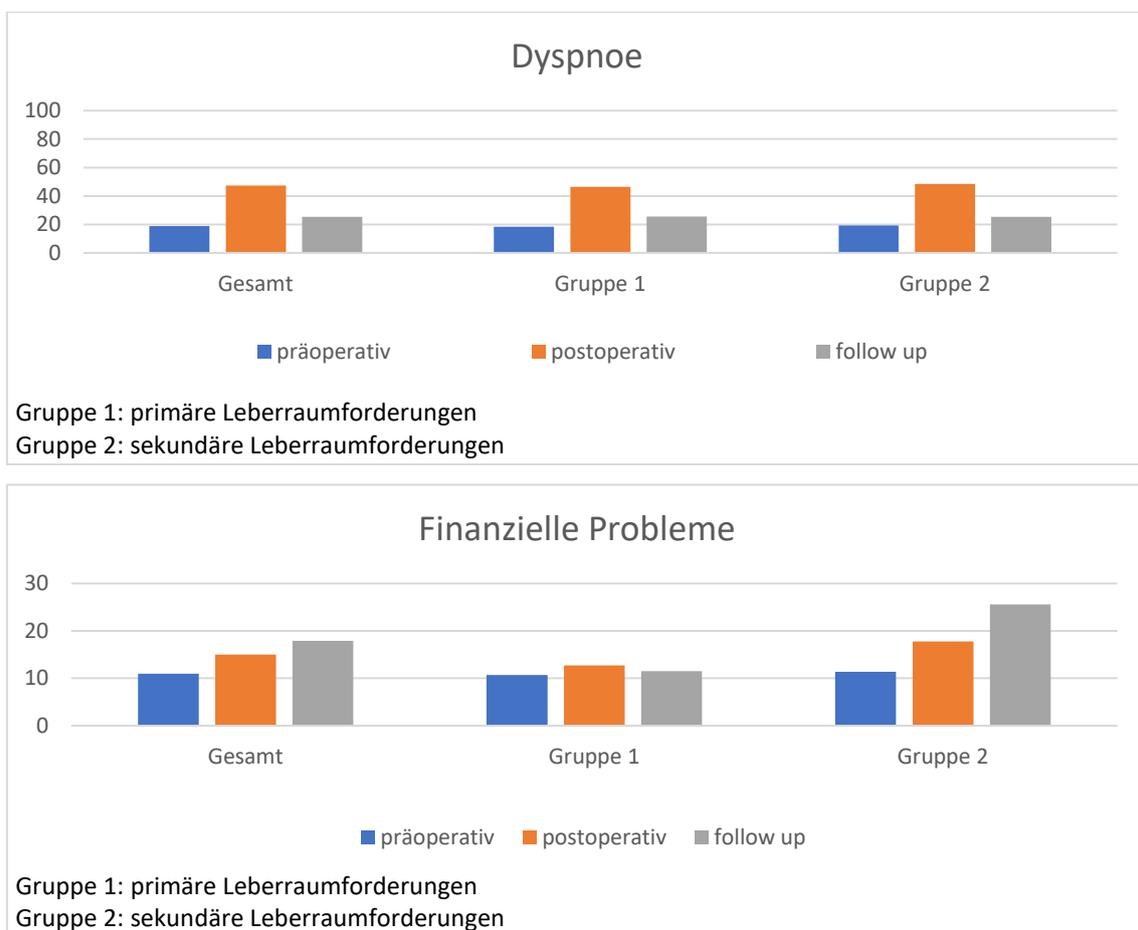


Abbildung 16: Symptomskalen Dyspnoe und Finanzielle Probleme

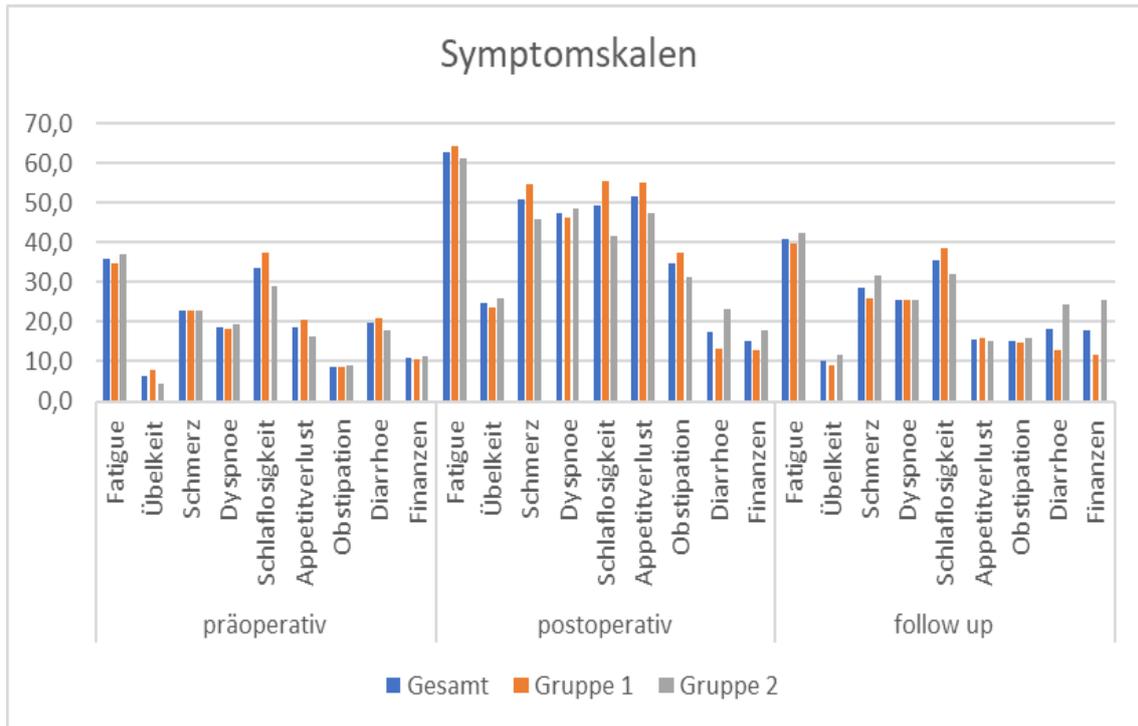


Abbildung 17: Symptomskalen Gesamtüberblick

Die Aufklärungszufriedenheit sowie die Zufriedenheit über den Gehalt der erhaltenen Informationen wiesen keine signifikanten Veränderungen der Werte von präoperativ zum Zeitpunkt postoperativ auf. Bezüglich des Informationsgehaltes von postoperativ zum Verlaufszeitpunkt lag eine statistisch signifikante Abnahme ($p = 0,005$) vor, die Aufklärungszufriedenheit war ebenfalls etwas reduziert, jedoch nicht signifikant ($p = 0,153$).

Der Vergleich der Werte von präoperativ zum Verlaufszeitpunkt nach ca. sechs Monaten postoperativ zeigte eine statistisch signifikante Verschlechterung der Zufriedenheit sowohl bezüglich Aufklärung als auch Informationsgehalt ($p = 0,001$).

Gruppenspezifische Symptomskalen der Personen aus Gruppe 1 präsentierten folgende Werte:

Letztlich ergab sich wie bereits in dem Grundfragebogen ein deutlicher Anstieg der Symptomlast postoperativ, dieser Anstieg war für fast alle Symptomskalen statistisch signifikant (siehe Tabelle 9). Lediglich die Symptome „Gelbsucht“ sowie „Fieber“ zeigten keinen statistisch signifikanten Anstieg (Gelbsucht $p = 0,47$, Fieber $p = 0,08$).

Im Verlauf lag ein erneuter Regress der Symptome vor, welcher ebenfalls signifikant war (siehe Tabelle 9). Die Symptomskala „Sexualleben“ ergab ebenfalls einen Abfall der Symptome, dieser jedoch nicht signifikant ($p = 0,14$).

Bezüglich der Verlaufskontrolle zeigten sich für die Symptome Fatigue, Körperbild, Schmerz, abdominelle Schwellung sowie Sexualleben ein minimaler Anstieg der Symptome im Vergleich zu den Ausgangswerten, jedoch bis auf abdominelle Schwellung sowie Körperbild ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 9). Der Symptomkomplex Körperbild wies einen statistisch signifikanten Anstieg der Beschwerden ($p = 0,041$) auf. Die Symptomkomplexe Gelbsucht, Ernährung und Fieber ergaben einen Regress der Symptomlast im langfristigen Verlauf, dies war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

Symptomskala	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	T1/T2	T2/T3	T1/T3
Fatigue	< 0,001	< 0,001	0,65
Körperbild	< 0,001	0,006	0,041
Ikterus	0,47	0,28	0,96
Ernährung	< 0,001	< 0,001	0,27
Schmerzen	< 0,001	< 0,001	0,15
Fieber	0,08	0,055	0,78
Bauchschwellung	< 0,001	< 0,001	0,02
Sexualleben	0,01	0,14	0,42

Tabelle 9: p-Werte spezifische Fragebögen Gruppe 1

Aus dem gruppenspezifischen Fragebogen der Gruppe 2 ließ sich erkennen, dass auch hier ein deutlicher Anstieg der Symptomlast postoperativ vorlag. Dieser Anstieg war statistisch signifikant in Bezug auf einige Symptome (siehe Tabelle 10). Lediglich die Symptomkomplexe „wunde Zunge“, „Ikterus“ und „Gefühlsprobleme“ waren postoperativ gebessert, dies jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 10).

Im Verlauf zeigte sich ein deutlicher Regress der Symptomlast der meisten Symptome, dies war für die Symptome „Essen“ und „Aktivität“ statistisch signifikant (siehe Tabelle 10). Die Symptomkomplexe „Gewichtsverlust“, „wunde Zunge“, „Polyneuropathie“, „Gefühlsprobleme“ und „Ikterus“ wurden von den Probanden als progredient beschrieben. Hier lag jedoch bis auf die Problematik der „wunden Zunge“ kein signifikanter Unterschied vor.

Bezüglich der langfristigen Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten ließ sich erkennen, dass für die Symptomlasten „Emotionale Probleme“, „Gewichtsverlust“, „Geschmackssinn“, und „Gefühlsprobleme“ ein minimaler Regress der Beschwerden bestand, hier jedoch keine Signifikanz nachweisbar war. Die restlichen Symptome schienen im langfristigen Verlauf progredient, jedoch ebenfalls nicht signifikant. Lediglich „polyneuropathische Beschwerden“ sowie „Sexualleben“ zeigten progrediente Symptome, welche auch signifikant waren ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,03$).

Symptomskala	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	T1/T2	T2/T3	T1/T3
Essen	< 0,001	< 0,001	0,56
Aktivität/Energie	< 0,001	0,01	0,40
Schmerzen	0,01	0,63	0,13
Emotionale Probleme	0,50	0,31	0,60
Gewichtsverlust	0,99	0,84	0,85
Geschmackssinn	0,06	0,11	0,89
Trockener Mund	0,06	0,56	0,15
Wunde Zunge/Mund	0,10	0,01	0,23

Periphere Neuropathie	0,03	0,23	0,01
Ikterus	0,80	0,25	0,83
Kontakt zu Freunden	0,06	0,18	0,67
Gefühlsprobleme	0,86	0,76	0,80
Sexualleben	< 0,001	0,22	0,03

Tabelle 10: p-Werte spezifische Fragebögen Gruppe 2

Sonderwerte bezüglich der Stomatherapie/-versorgung zeigten keine nennenswerten Unterschiede. In diesem Kollektiv waren von den 44 eingeschlossenen Betroffenen mit sekundären Lebertumoren ausschließlich vier Personen mit einer Stomatherapie eingeschlossen worden. Hierbei zeigte sich die Stuhlfrequenz postoperativ progredient, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,22$). Auch bezüglich des weiteren Verlaufs ergab sich hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,23$ bzw. $p = 0,99$).

Die Flatulenz wies einen Progress der Symptome im Rahmen des follow ups ohne Signifikanz ($p = 0,81$) auf. Die Symptome „Inkontinenz“ sowie „Hautprobleme peristomal“ zeigten stabile Werte ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,88$ bzw. $p = 1,0$). In Bezug auf die Symptome „Peinlichkeit“ sowie „Stomapflege“ war ein Regress beschrieben, über die Zeit jedoch ebenfalls ohne statistische Relevanz ($p = 0,42$).

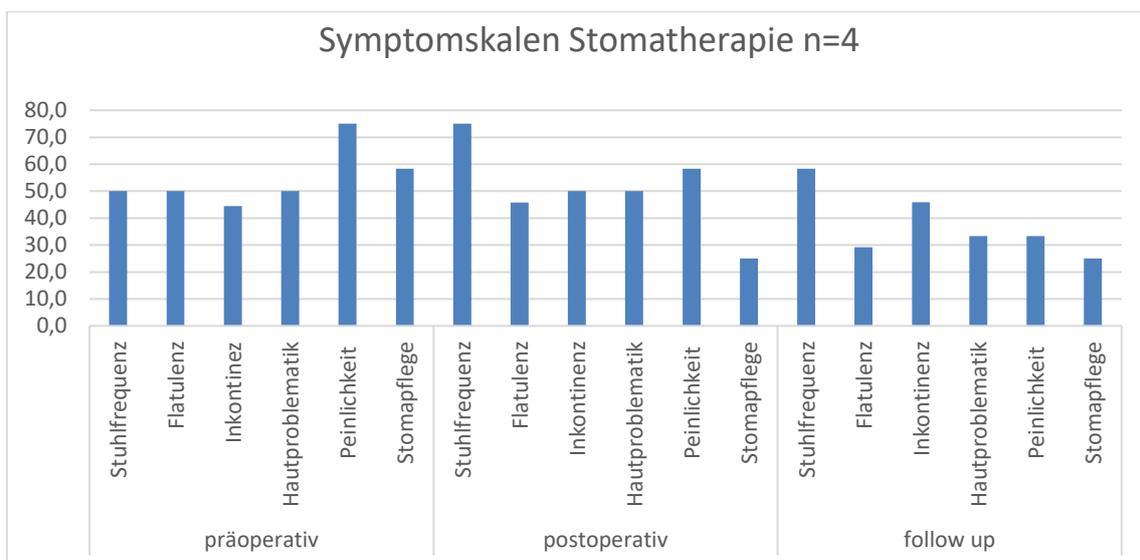


Abbildung 18: Symptomskalen Stomatherapie

Die Symptomskalen bezüglich der durchgeführten Chemotherapie ergaben folgende Werte. Insgesamt waren in diesem Kollektiv von den 44 Erkrankten aus Gruppe 2 perioperativ 26 Personen mit neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen, zusätzlich erhielten 6 Personen eine adjuvante Chemotherapie, sodass ein inkompletter Datensatz von 26-32 Patientendaten vorlag.

Insgesamt zeigten sich jedoch stabile Werte mit etwas steigender Symptomlast ohne statistische Signifikanz. Lediglich bezüglich der physischen Belastung im Vergleich der postoperativen zur Verlaufskontrolle präsentierte sich ein signifikanter Anstieg der Symptome ($p = 0,04$) bei einer insgesamt hohen Symptomlast aufgrund der bekannten chemotherapeutischen Nebenwirkungen.

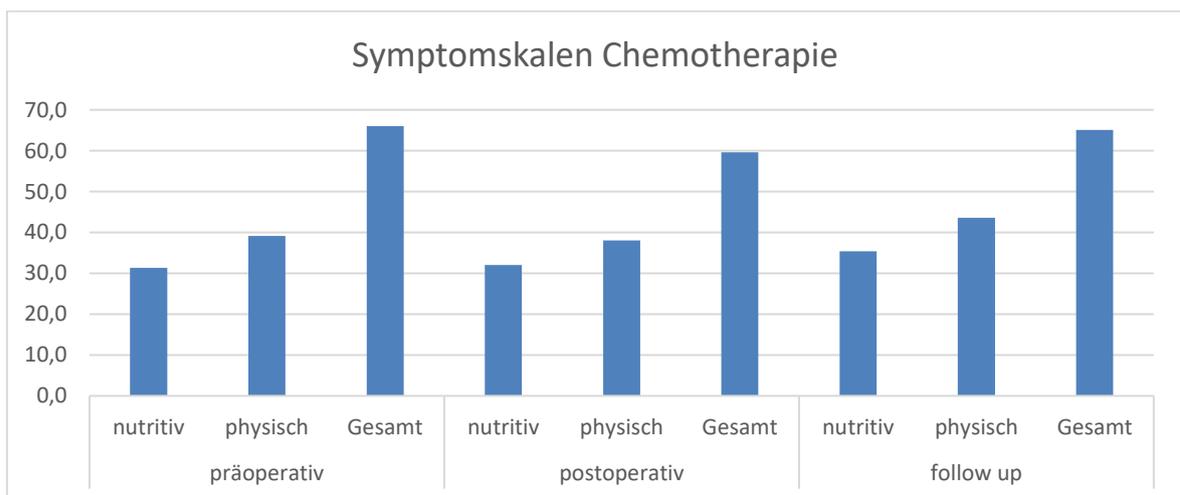


Abbildung 19: Symptomskalen Chemotherapie

5 Diskussion

Die Patientencharakteristik in dieser Studie entsprach in etwa den bekannten Studien [3-5]. Personen mit benigner Raumforderung waren mit 74 Prozent weiblich, dies spiegelt die aktuellen Daten und Risikofaktoren für eine benigne Leber Raumforderung vor allem in Bezug auf die fokal noduläre Hyperplasie sowie dem Leberzelladenom [23, 25, 100] wider. Die häufigste Ursache zur Resektion bei benigner Raumforderung war in diesem Kollektiv eine Parasitose bzw. das Auftreten von symptomatischen Zysten ohne Nachweis von Echinokokkus (52,2 %). Bezüglich der Häufigkeit von benignen Leber Raumforderungen gibt es unterschiedliche Angaben, jedoch ist das Vorkommen von Leberzysten sehr häufig [16, 100]. Auch die Verteilung der malignen Leber Raumforderungen entsprach mit vermehrtem Vorkommen eines HCCs in dieser Population (55,6 %) den bekannten Studien [53].

In der Gruppe der sekundären Lebertumoren war als Primarius bei 68,2 Prozent ein Tumor aus dem kolorektalen Bereich ursächlich, auch dies entspricht der bekannten Literatur.

Somit repräsentierte diese Studie typische Patientencharakteristika im Hinblick auf Verteilung und Häufigkeit der betrachteten Raumforderungen.

Die Krankenhausverweildauer betrug im Durchschnitt 14 Tage für beide Gruppen. Bei komplikativem Verlauf war ein verlängerter stationärer Aufenthalt notwendig.

Die Mortalitätsrate lag bei 2,9 Prozent, hiervon stammten alle betroffenen Personen aus der Gruppe der primären malignen Lebertumoren. Huang et al. [101] beschreibt in einer großen Studie mit 2008 Personen eine Krankhausmortalität von 2,53 Prozent bei ausgedehnter Leberresektion bei hilären CCC. Der Literatur bezüglich benigner Leber Raumforderungen und deren Resektionsmortalität entsprechend, war auch in dieser Untersuchung eine Mortalität von null Prozent vorliegend [101].

Häufig beschriebene Komplikationen nach Leberresektion sind Katheterinfektionen, vermehrte Aszitesproduktion, Galleleckagen, Wundheilungsstörungen sowie

Cholangitiden und Leberversagen [102]. Jin et al. [102] vergleicht die Mortalität und Morbidität nach erfolgter Hemihepatektomie, hierbei zeigen sich unterschiedlich hohe Werte der Komplikationsraten.

Eine mögliche verwendete Klassifikation zur Erfassung der postoperativen Komplikationen ist die Clavien - Dindo Klassifikation [97, 99]. Diese katalogisiert die Komplikationen in unterschiedliche Stufen. Zu Grad I und II Komplikationen zählen die Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, welche mit konservativen bzw. pharmakologischen Interventionen behandelbar sind. Grad I und II Komplikationen zählen als Minorkomplikationen [97, 99]. Komplikationen ab Grad III erfordern eine operative oder radiologische Re-Intervention in Lokal- (Grad IIIA) oder Generalanästhesie (Grad IIIB), lebensbedrohliche Organversagen, ob Einzelorganversagen (Grad IVA) oder Multiorganversagen (Grad IVB), sowie ein tödlicher Verlauf (Grad V) [97, 99]. Anhand der Graduierung kann man niedrig- von höhergradigen Komplikationen unterscheiden. In dieser Arbeit lag der Anteil der Minorkomplikationen bei 9,7 Prozent, hiervon waren sechs Minorkomplikationen in Gruppe 1 (10,2 %) sowie vier in Gruppe 2 (9,1 %) beschrieben. Majorkomplikationen, also Komplikationen ab Grad III nach Clavien - Dindo, traten im Gesamtkollektiv bei 10,7 Prozent auf. Die gruppenspezifische Aufteilung ergab in der Gruppe der primären Tumoren eine Majorkomplikationsrate von 13,6 Prozent, wohingegen in der Gruppe der sekundären Tumoren diese Rate bei 6,8 Prozent lag. Eine weitere Aufteilung in benigne und maligne Leber Raumforderung zeigte eine sehr geringe Komplikationsrate der benignen Raumforderungen, letztlich kam es nur zu einer Majorkomplikation.

Viele Studien befassen sich mit dem Thema der perioperativen Komplikationen nach Leberresektion sowohl bei benignen als auch malignen Raumforderungen [103], leider werden die Komplikationsgrade nicht immer nach Clavien - Dindo beschrieben, sodass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist [104]. Lordan. et al. [103] vergleicht beispielsweise durchgeführte Leberresektionen von 79 benignen Raumforderungen mit 390 Resektionen aufgrund von Lebermetastasen, hierbei zeigt sich das Auftreten von Majorkomplikationen bei benigner Raumforderung von 1,3 Prozent, wobei bei

Metastasenresektion höhergradige Komplikationen bei 4,4 Prozent auftreten. Somit lag das befragte Patientenkollektiv dieser Studie etwas über den beschriebenen Werten von Lordan et al. [103].

Es konnte gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Bezug auf den globalen Gesundheitszustand im kurzen Intervall direkt postoperativ unabhängig der Grunderkrankung erwartungsgemäß deutlich eingeschränkt war, jedoch im Verlauf nach circa sechs Monaten bereits wieder weitgehend den Ausgangswerten entsprach bzw. minimal gebessert war. Dieser v-förmige Verlauf ist bereits mehrfach für verschiedene andere Tumorentitäten beschrieben worden [105-107].

Die erhobenen Ergebnisse entsprachen also den vorliegenden Studien zu diesem Thema [4, 7]. Es gibt insgesamt nur eine limitierte Auswahl an Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und Patientinnen nach Leberresektion untersucht haben [3-5, 7, 108, 109]. Diese beziehen sich vor allem auf Leberresektionen bei Metastasen aus dem kolorektalen Bereich und sowohl Dasgupta [4] als auch Langenhoff [5] verwendeten keine krankheitsspezifischen sondern ausschließlich generische Fragebögen.

Eine der größten Studien zum Thema der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten und Patientinnen nach Leberresektionen stammt von Rees [7] und beschreibt mit einem Kollektiv von 241 Personen, dass die Lebenszufriedenheit der Betroffenen kurzfristig einen regressiven Trend verfolgt und nach sechs bis zwölf Monaten wieder auf das Ausgangslevel ansteigt. Allerdings bezieht sich Rees et al. ausschließlich auf Personen mit Metastasen kolorektaler Karzinome. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die zweite Befragung zu dem Zeitpunkt T2 erst nach 3 Monaten erfolgte und somit die kurzfristig starken Veränderungen als Folge der Operation mutmaßlich gar nicht oder nur abgeschwächt erfasst wurden.

Deshalb wurde in der aktuellen Studie der Fragebogen zum Zeitpunkt T2 standardmäßig bereits am Tag der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erhoben. Hierbei zeigte sich ein statistisch relevanter Trend bezüglich der postoperativen Lebensqualität unabhängig der Tumorentität. Die verwendeten Fragebögen der EORTC lassen sich, wie

oben ausführlich erläutert, in Funktionsskalen, den globalen Gesundheitszustand und Symptomskalen unterteilen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass einige der Fragen vor allem bezüglich der sexuellen Funktion sowie des Familienlebens für den Zeitraum während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund der Fragestellungen nur eingeschränkt verwertbar sind.

In einer prospektiven longitudinalen Studie konnte Poon et al. [110] einen signifikanten Anstieg der Lebensqualität bei Personen mit HCC nach erfolgter Hemihepatektomie zeigen. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen Studie von Martin et al. [6] gezeigt. Es ist inzwischen allgemein akzeptiert, dass gesundheitsbezogene Lebensqualität ein ebenso wichtiger Parameter zur Therapieentscheidung sein kann, wie das Gesamtüberleben sowie das tumorfreie Überleben bei Tumorpatienten [3]. All die aufgeführten Studien behandeln nur je eine Entität, welche zur Resektion der Leber Raumforderung führte. Kamphues et al. [109] zeigt eindrücklich, dass auch bei Patienten und Patientinnen mit benigner Leber Raumforderung die postoperative Lebensqualität retrospektiv als besser eingeschätzt wird.

In den erhobenen Daten ließ sich kein signifikanter Unterschied des globalen Gesundheitszustandes je nach Grundleiden nachweisen.

Obgleich die globale Lebensqualität nach sechs Monaten vergleichbar zu den präoperativen Werten war, gaben die Studienteilnehmer für die Funktionsskalen einen minimalen Funktionsverlust der körperlichen, kognitiven, sozialen und Rollenfunktion an. Statistisch relevant war dieser Unterschied im Gesamtkollektiv jedoch nur für die körperliche sowie kognitive Funktion. Die emotionale Funktion war nach circa sechs Monaten stabilisiert bzw. minimal gebessert, dies war jedoch nicht statistisch signifikant, sodass nach sechs Monaten der Ausgangswert bezüglich der Vorbilds-, sozialen und emotionalen Funktion erreicht wurde. Die kognitive sowie körperliche Funktion war nach sechs Monaten noch etwas reduziert. Diese signifikante Einbuße vor allem der körperlichen Funktion kann Ausdruck einer verlängerten Rekonvaleszenz sein. Hierbei können auch supportive Maßnahmen eine Rolle spielen. Ob die Betroffenen einer etwaigen Rehabilitationsmaßnahme zugeführt wurden, ist nicht bekannt. In

einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme zur Steigerung der physischen Funktion sowie der Reduktion von Fatigue führen kann [111, 112]. Es ist also möglich, dass das untersuchte Patientenkollektiv keiner oder nur geringen Rehabilitationsmaßnahmen zugeführt wurde. Auch Komorbiditäten spielen hierbei eine Rolle. Einige Studien [113, 114] belegen beispielsweise, dass Personen mit Komorbiditäten nach Ösophagusresektion eine deutlich schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen, als welche ohne Komorbiditäten.

Andererseits beschreibt Brown et al. [115], dass auch Komplikationen, unbeachtet des Ausmaßes, eine deutliche Einbuße der physischen, sozialen und Rollenfunktion verursachen können.

Bezüglich der kognitiven Funktion kann eine postoperative kognitive Dysfunktion (bspw. postoperatives Delir) für eine signifikant schlechtere Funktion ursächlich sein. Es gibt einige Studien, die Risikofaktoren sowie Inzidenzen für das Auftreten eines postoperativen Deliriums bei Leberresektionen beschreiben [116-118], obgleich es sich hierbei um eine vorübergehende Störung handelt. Weshalb diese Problematik vor allem in der Gruppe der primären Raumforderungen auftrat, lässt sich rückblickend nicht sicher erklären. Jedoch entsteht das HCC auf Grundlage einer chronischen Lebererkrankung [54], sodass von einer erhöhten Leberschädigung bereits präoperativ auszugehen ist [54, 58]. Nach erfolgter Resektion ist das rückgebliebene Leberparenchym in Funktion und Größe eingeschränkt, sodass das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie erhöht ist. Dies kann eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von kognitiven Einschränkungen in dieser Gruppe sein.

Die untersuchten Symptomskalen zeigten selbigen Trend. Postoperativ waren die Symptome statistisch signifikant erhöht, im Rahmen der Verlaufskontrolle gaben die Erkrankten zusammenfassend ähnliche Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten an. Lediglich bezüglich Dyspnoe sowie finanziellen Problemen bestand auch langfristig eine signifikante Erhöhung der Symptomatik.

Eine postoperative finanzielle Mehrbelastung kann viele Ursachen haben, letztlich muss vor allem bei Patienten und Patientinnen mit Tumorleiden davon ausgegangen werden, dass die Erwerbstätigkeit neben der Tumortherapie nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich ist. Auch werden etwaige Kosten wie beispielsweise Rehabilitationsmaßnahmen teilweise nicht gänzlich von den Krankenkassen übernommen. Von einem engen Zusammenspiel von körperlicher Funktion und Arbeitsfähigkeit muss ebenfalls ausgegangen werden. Wie bereits beschrieben, war die körperliche Funktion nach sechs Monaten weiterhin etwas reduziert, sodass auch hieraus finanzielle Probleme entstanden sein können. Timmons et al. [119] beschreibt finanzielle Probleme nach Tumorerkrankung und -therapie als durchaus relevantes Problem.

Die erhöhte Symptomlast in Form von Dyspnoe ist sicherlich multikausal zu erklären. Eine Rolle spielen Komorbiditäten sowie bereits präoperativ bestandene reduzierte funktionelle Reserven bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ferner hat die körperliche Funktion auch einen Einfluss auf das Symptom Dyspnoe.

Bezüglich der Gruppenunterteilung in primäre Leberraumforderungen sowie sekundäre Raumforderungen ergaben sich Unterschiede.

Zunächst wird auf die Gruppe der primären Leberraumforderungen eingegangen, es zeigte sich im langfristigen Verlauf auch in den Zusatzfragebögen ein Erreichen der Ausgangswerte nach ca. sechs Monaten. Die Symptome Appetitlosigkeit sowie Diarrhoe wiesen sogar deutliche Besserungen der Beschwerden im langfristigen Intervall auf, dies ist in der Studie von Eid et al. ebenfalls beschrieben. [120]

Auffällig ist, dass die Symptome „abdominelle Schwellung“ sowie „Körperbild“ im langfristigen Verlauf als progredient beschrieben wurden. Dies ist am wahrscheinlichsten auf die postoperativen Veränderungen in Form von Narben und vermehrte Aszitesproduktion, insbesondere in der Gruppe mit primären Raumforderungen der Leber zurückzuführen.

Beiden Gruppen gemein war die signifikante Einschränkung des Sexuallebens auch im langfristigen Verlauf. Rees et al. [7] beschreibt dieses Phänomen ebenfalls. Eine Einbuße des Sexuallebens im kurzfristigen Intervall im Rahmen des stationären Aufenthaltes erscheint logisch. Dies muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Die Gruppe der sekundären Leberräumforderungen zeigte ähnliche Ergebnisse, wie in den vorliegenden Studien schon mehrfach beschrieben [4, 7, 109, 120]. Bis auf die bereits beschriebenen Einbußen des Sexuallebens, waren vor allem die Symptome der „wunden Zunge“ sowie der „peripheren Neuropathie“ deutlich progredient. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die weitere Therapie des Primarius zurückzuführen. 75 Prozent des eingeschlossenen Patientenkollektivs mit sekundären Leberräumforderungen erhielt eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Die beschriebenen Symptome sind häufig vorkommende Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Gruppenspezifisch ist eine neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie für sekundären Leberräumforderungen als therapeutische Grundlage bei leitliniengerechte Therapie notwendig [121].

Eid et al. [120] analysiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und Patientinnen, die infolge einer primären oder sekundären Leberräumforderungen eine hepatische Minor- oder Majorresektion bzw. Radiofrequenzablation erhielten. Letztlich resümiert Eid et al [120], dass in allen drei Kollektiven vorübergehend deutliche Einbußen der Lebensqualität beobachtet werden. Vor allem in der Gruppe der Majorresektionen zeigt sich dies deutlich. Im Verlauf haben sich diese Einbuße nach drei bis sechs Monaten postoperativ zurückgebildet, sodass nach einer gewissen Erholungszeit sogar Verbesserungen in allen drei Kollektiven registriert wurden.

Dies entspricht in etwa den Ergebnissen dieser Studie, jedoch zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, ein Erreichen bzw. geringgradiges Übertreffen des Ausgangswertes war jedoch zu verzeichnen. Dies erscheint die zentrale Aussage dieser Arbeit.

Zur kritischen Betrachtung der erhobenen Daten besteht die Frage, ob die veränderte Lebensqualitätsskala innerhalb einer Zeitperiode wirklich ausschließlich der Raumforderung und deren Behandlung zu zuschreiben ist. Ein solcher Trend der globalen Lebensqualität mit Erreichen des prätherapeutischen Wertes nach einer gewissen Zeitperiode könnte ebenfalls dem viel diskutierten Phänomen des „response Shift“ [122, 123] zugeordnet werden. Hierbei handelt es sich um eine veränderte Selbsteinschätzung von Lebensqualität, die sich nicht allein aufgrund von tatsächlich gebesserter Lebensqualität entwickelt, sondern bei der auch Adaptation und Copingprozesse im Rahmen der Erkrankung eine Rolle spielen [122, 124, 125]. Ob und in welchem Ausmaß eine solche Messabweichung vorliegt, lässt sich nach aktuellem Stand nicht erfassen. Auch das Phänomen der zentralen Tendenz kann einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die zentrale Tendenz bedeutet, dass Befragte, gerade für allgemein gehaltene Fragestellungen mit ungerader Likert-Skala, dazu neigen mittlere Werte auszuwählen [126].

Es liegt insgesamt ein recht kleines Patientenkollektiv vor. Vor allem die Subgruppenanalyse bezüglich Chemotherapie und Stomatherapie ist bei sehr kleinem Kollektiv nur bedingt aussagekräftig.

Bezüglich der Aussagen jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt und hierbei auch für die Unterschiede in den Substichproben ist die nicht vorhandene Durchgängigkeit von Daten zwar von geringerer Bedeutung, darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden.

Eine Interpretation bezüglich der Ursache der wenigen fehlenden Fragebögen lässt sich retrospektiv nicht durchführen. Bei insgesamt sehr guter Rücklaufquote, ist vor allem aber darüber zu diskutieren, weshalb einzelne Fragen nicht beantwortet wurden und wie das Vorgehen mit diesen missing items durchzuführen ist [92, 96].

Es ließ sich nicht herausfinden, ob diese Fragen nicht beantwortet wurden, weil sie schlichtweg vergessen wurden oder ob diese Fragen nicht beantwortet wurden, da die Person sie nicht beantworten wollte oder konnte. Somit ist eine Interpretation hierüber sicherlich schwierig. Auch ließ sich aus den erhobenen Daten nicht eruieren, ob bei den Personen, bei denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt T3 deutlich

reduziert war, beispielsweise eine andere Grundproblematik für diesen Regress vorlag. Die Betroffenen haben keine zusätzlichen Angaben bezüglich persönlicher oder tumorspezifischer Umstände gemacht.

Bezüglich der Kontrollzeitpunkte wäre ggf. bereits nach drei Monaten eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu den Einbußen direkt postoperativ denkbar, dies wurde jedoch im Rahmen dieser Studie nicht untersucht.

Als Aussicht wäre eine weitere Verlaufskontrolle nach circa zwölf Monaten zu diskutieren. Es gibt durchaus Studien, die nach zwölf Monaten eine erneute Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchführen [4, 7].

Für die Zukunft wäre es in diesem Kollektiv interessant zu sehen, ob die oben genannten Veränderungen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor allem in Abhängigkeit zum krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben im langfristigen Intervall stabil bleiben bzw. sich verändern. Alle beschriebenen Studien zeigen jedoch erfolgreiche Lebensqualitätsevaluationen in der hepatobiliären Chirurgie. Diese sollte zukünftig in die Entscheidungshilfe der Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden und rechtfertigt letztlich eine operative Versorgung auch bei benignen Grundleiden.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich in der retrospektiven Analyse der prospektiv erhobenen Fragebögen, dass die unmittelbare postoperative gesundheitsbezogene Lebensqualität erwartungsgemäß deutlich eingeschränkt, jedoch nach circa sechs Monaten wieder auf dem Ausgangsniveau der präoperativen Ebene angekommen war. Sowohl die Symptomskalen als auch die Funktionsskalen zeigten statistisch signifikante Unterschiede der erhobenen Werte bezüglich des Vergleichs der präoperativen zu den postoperativen Daten, dasselbe ließ sich über die Werte im Rahmen der Verlaufskontrolle nach circa sechs Monaten erheben. Eine kurzfristige Einbuße der Lebensqualität durch einen stationären Krankenhausaufenthalt sowie einer operativen Versorgung erscheint logisch. Für die zukünftige Entscheidung vor allem auch für Personen, welche aufgrund einer benignen Leber Raumforderung eine operative Versorgung erhalten sollen, ist zu sagen, dass die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität postoperativ nach circa sechs Monaten gleich bzw. etwas gebessert ausfiel und somit eine Rechtfertigung der operativen Versorgung auch bei benignen Erkrankungen darstellen kann.

Ebenfalls ist für Personen mit malignen Leber Raumforderungen zu sagen, dass die hrQoL nach sechs Monaten nahezu wieder auf dem Ausgangsniveau angekommen war. Bei insgesamt eingeschränkter Lebenserwartung aufgrund des Tumorleidens, sollte dies eine weitere Entscheidungshilfe sein. Die perioperative Letalität war bis sechs Monate postoperativ sehr gering.

Ein wesentlicher Aspekt der Arbeit ist, dass gezeigt werden konnte, dass auch bei komplexen Lebereingriffen eine schnelle Rekonvaleszenz - mindestens auf das Niveau vor dem Eingriff - innerhalb der ersten sechs Monate zu erwarten ist. Die systematische Erfassung der Lebensqualität hilft die postoperativen Einschränkungen und die Rekonvaleszenz zu normieren und sollte daher dringlich eine adäquate Einbindung der Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität in den klinischen Alltag erfahren. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte bei jeglichen Entscheidungen bezüglich einer kurativen oder palliativen Therapie größere Berücksichtigung finden.

7 Literaturverzeichnis

1. Geier, A., I. Klein, and C.T. Germer. *Leberzentrum Würzburg*. 2017 [cited 2017 26.08.2017]; Available from: <http://www.leberzentrum-wuerzburg.de/>.
2. P., S., et al., *Quality of life after hepatic resection*. British Journal of Surgery, 2018. **105**(3): p. 237-243.
3. Banz, V.M., et al., *Long-Term Quality of Life After Hepatic Resection: Health Is not Simply the Absence of Disease*. World Journal of Surgery, 2009. **33**(7): p. 1473-1480.
4. Dasgupta, D., et al., *Quality of life after liver resection for hepatobiliary malignancies*. Br J Surg, 2008. **95**(7): p. 845-54.
5. Langenhoff, B.S., et al., *Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2006. **93**(8): p. 1007-14.
6. Martin, R.C., et al., *Health-related quality of life: return to baseline after major and minor liver resection*. Surgery, 2007. **142**(5): p. 676-84.
7. Rees, J.R., et al., *Patient-reported outcomes after hepatic resection of colorectal cancer metastases*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1364-70.
8. World Health Organization and Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. *WHOQOL - Measuring Quality of Life*. 1997; Available from: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf.
9. Augustin, M., et al., *Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie*. Dermatology and Psychosomatics / Dermatologie und Psychosomatik, 2000. **1**(2): p. 76-82.
10. *Bangkok Charta für Gesundheitsförderung in einer globalisierten Welt*. 2005: WHO.
11. Cella, D.F., *Quality of life: Concepts and definition*. Journal of Pain and Symptom Management, 1994. **9**(3): p. 186-192.
12. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
13. Kaasa, S., et al., *The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy*. Eur J Cancer, 1995. **31a**(13-14): p. 2260-3.
14. Li, L. and W. Yeo, *Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective*. World J Hepatol, 2017. **9**(20): p. 867-883.
15. Benninghoff, A., et al., *Taschenbuch Anatomie*. Vol. 1. 2008, München: Elsevier GmbH. 624.
16. Geier, A., et al., *Moderne Diagnostik benigner und maligner Raumforderungen der Leber*. Dtsch Arztebl International, 2001. **98**(47): p. 3120-.
17. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg, 1964. **1**: p. 1-85.
18. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
19. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Der Leberrundherd*. Dtsch Arztebl International, 2009. **1**(2): p. -34-.
20. Goltz, D. and H.P. Fischer, *Hepatozelluläre Tumoren im nichtzirrhotischen Lebergewebe*. Der Pathologe, 2015. **36**(6): p. 597-608.
21. Khalil, P.N., et al., *Spontanblutung der fokal nodulären Hyperplasie: Interventionelle versus operative Therapie*. Z Gastroenterol, 2011. **49**(08): p. P513.
22. Hau, H.M., et al., *The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: resection yes or no?* Eur J Med Res, 2015. **20**: p. 86.

23. Perrakis, A., et al., *Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only*. Am J Surg, 2012. **204**(5): p. 689-96.
24. Navarro, A.P., et al., *Focal nodular hyperplasia: a review of current indications for and outcomes of hepatic resection*. HPB (Oxford), 2014. **16**(6): p. 503-11.
25. Cherqui, D., et al., *Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations*. Hepatology, 1995. **22**(6): p. 1674-81.
26. Wermke, W., *Sonographische Differenzialdiagnose – Leberkrankheiten*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(14): p. 924-.
27. Merli, L., et al., *Liver transplantation for refractory severe pruritus related to widespread multifocal hepatic focal nodular hyperplasia (FNH) in a child: case report and review of literature*. Pediatr Transplant, 2012. **16**(7): p. E265-8.
28. Lizardi-Cervera, J., L. Cuellar-Gamboa, and D. Motola-Kuba, *Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review*. Ann Hepatol, 2006. **5**(3): p. 206-11.
29. Bonney, G.K., et al., *Indication for treatment and long-term outcome of focal nodular hyperplasia*. HPB (Oxford), 2007. **9**(5): p. 368-72.
30. Choi, B.Y. and M.H. Nguyen, *The diagnosis and management of benign hepatic tumors*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(5): p. 401-12.
31. Shen, Y.H., et al., *Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007. **6**(1): p. 52-7.
32. Ehrl, D., et al., *"Incidentaloma" of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma*. HPB Surg, 2012. **2012**: p. 891787.
33. Perrakis, A., et al., *What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery?* Ann Hepatol, 2017. **16**(3): p. 333-341.
34. Stoot, J.H., et al., *Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases*. HPB (Oxford), 2010. **12**(8): p. 509-22.
35. Assy, N., et al., *Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2009. **15**(26): p. 3217-3227.
36. Whitmer, B., et al., *Hepatocellular Adenoma*. Medscape, 2015.
37. Toso, C., et al., *Management of hepatocellular adenoma: Solitary-uncomplicated, multiple and ruptured tumors*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(36): p. 5691-5.
38. Vijay, A., A. Elaffandi, and H. Khalaf, *Hepatocellular adenoma: An update*. World J Hepatol, 2015. **7**(25): p. 2603-9.
39. Van Hoe, L., et al., *Dual-phase helical CT of the liver: value of an early-phase acquisition in the differential diagnosis of noncystic focal lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **168**(5): p. 1185-92.
40. Ichikawa, T., et al., *Hepatocellular Adenoma: Multiphasic CT and Histopathologic Findings in 25 Patients*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 861-868.
41. Flemming, P., et al., *Leberzelladenom*. Der Pathologe, 2006. **27**(4): p. 238-243.
42. Barthelmes, L. and I.S. Tait, *Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis*. HPB (Oxford), 2005. **7**(3): p. 186-96.
43. Robert Koch Institut. *Echinokokkose*

RKI-Ratgeber für Ärzte. 2005 25.11.05 [cited 2017 15.08.2017]; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Echinokokkose.html#doc2398572bodyText19.

44. Kern, P., *Echinococcus granulosus* infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. *Langenbecks Arch Surg*, 2003. **388**(6): p. 413-20.
45. Junghanss, T., et al., *Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives*. *Am J Trop Med Hyg*, 2008. **79**(3): p. 301-11.
46. Brunetti, E., P. Kern, and D.A. Vuitton, *Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans*. *Acta Trop*, 2010. **114**(1): p. 1-16.
47. Robert Koch Institut. *Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG)*. [cited 2017 15.08.2017]; Available from: <https://survstat.rki.de/>.
48. Thomas, C., et al., *Histopathologie kompakt: Kursbuch der allgemeinen und speziellen Histopathologie*. 2004: Schattauer Verlag.
49. Krams, M., et al., *Kurzlehrbuch Pathologie*. Vol. 2. 2013, Stuttgart: Thieme Verlag. 586.
50. Schnelldorfer, T., et al., *Management of Giant Hemangioma of the Liver: Resection versus Observation*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010. **211**(6): p. 724-730.
51. Wang, S., et al., *Intratatumoral coagulation by radiofrequency ablation facilitated the laparoscopic resection of giant hepatic hemangioma: a surgical technique report of two cases*. *Oncotarget*, 2017. **8**(31): p. 52006-11.
52. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16018.
53. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*, 2015. **65**(2): p. 87-108.
54. Wörns, M.-A., et al., *Pharmakotherapie der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion und Krebsrisiko*. *Dtsch Arztebl International*, 2017. **114**(35-36): p. 597-602.
55. World Health Organization. *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2012; Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
56. deutsche Krebsgesellschaft, deutsche Krebshilfe, and AWMF, *Leitlinienprogramm Onkologie, Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*.
57. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, V.-u.S.e.V.D. *S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome*. 2023; [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4Diagnostik%20und%20Therapie%20des%20Hepatozellul%C3%A4ren%20Karzinoms%20und%20bili%C3%A4rer%20Karzinome%20\(leitlinienprogramm-onkologie.de\)/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4Diagnostik%20und%20Therapie%20des%20Hepatozellul%C3%A4ren%20Karzinoms%20und%20bili%C3%A4rer%20Karzinome%20(leitlinienprogramm-onkologie.de)/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf) Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf.
58. Bornschein, J., et al., *Das hepatozelluläre Karzinom*. *Der Gastroenterologe*, 2016. **11**(5): p. 368-382.
59. Malek, N.P., et al., *Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom*. *Dtsch Arztebl International*, 2014. **111**(7): p. 101-106.
60. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Serum markers of hepatocellular carcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2006. **26**(4): p. 385-90.
61. Llatjos, M., R. Muns, and N. Tallada, *Need for biopsy in hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2002. **37**(6): p. 874; author reply 875.
62. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver*. *J Hepatol*, 2001. **35**(3): p. 421-30.
63. Waghray, A., A.R. Murali, and K.V.N. Menon, *Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment*. *World J Hepatol*, 2015. **7**(8): p. 1020-9.

64. Xu, F., et al., *All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(3): p. 289-297.
65. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S20-37.
66. Bruix, J., M. Reig, and M. Sherman, *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. 835-53.
67. Lingiah, V.A., et al., *Liver Transplantation Beyond Milan Criteria*. J Clin Transl Hepatol, 2020. **8**(1): p. 69-75.
68. Baur, J., et al., *Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma*. Hepat Med, 2016. **8**: p. 69-74.
69. Geier, A., E. Schadde, and B. Mullhaupt, *[Current therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma]*. MMW Fortschr Med, 2012. **154**(13): p. 63-7; quiz 68-9.
70. Suarez-Munoz, M.A., et al., *Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol, 2013. **5**(7): p. 132-8.
71. Stavrou, G.A., et al., *[Perihilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)]*. Chirurg, 2014. **85**(2): p. 155-65; quiz 166-7.
72. Deoliveira, M.L., et al., *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **53**(4): p. 1363-71.
73. Klatskin, G., *Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features*. Am J Med, 1965. **38**: p. 241-56.
74. Müller, M. and a. et., *Chirurgie für Studium und Praxis*. Vol. 10. 2010/11, Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 532.
75. Cardoso, R., et al., *Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland*. Dtsch Arztebl International, 2021. **118**(16): p. 281-287.
76. Kelly, C.M. and N.E. Kemeny, *Liver-directed therapy in metastatic colorectal cancer*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2017. **17**(8): p. 745-758.
77. Schmiegel, W., et al., *[Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]*. Z Gastroenterol, 2008. **46**(8): p. 799-840.
78. Fong, Y.F., R.L. Sun, and M.F. Brennan, *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230** (3): p. 309-318; discussion 318 – 321.
79. Nuessler, N.C., et al., *Chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2014. **12**(4): p. 12- 16.
80. Jara, M., et al., *Reliable assessment of liver function using LiMAx*. J Surg Res, 2015. **193**(1): p. 184-9.
81. Rubin, T.M., et al., *Kinetic validation of the LiMAx test during 10,000 intravenous 13C-methacetin breath tests*. J Breath Res, 2017.
82. Castaing, D., D. Azoulay, and R. Adam, *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie* Vol. 1. 2007, München: Elsevier GmbH.
83. Birth, M. and P. Hildebrand, *Klassifikation und Technik der Leberresektion, in Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010, Springer: Berlin, Heidelberg.
84. Strobel, O. and M.W. Buchler, *[Meta-analysis of induction of hypertrophy in two-stage hepatectomy]*. Chirurg, 2017. **88**(2): p. 162.
85. Eshmuminov, D., et al., *Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy*. Br J Surg, 2016. **103**(13): p. 1768-1782.

86. Clavien, P.A., et al., *Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation*. N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1545-59.
87. Schnitzbauer, A.A., et al., *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. Ann Surg, 2012. **255**(3): p. 405-14.
88. Chie, W.C., et al., *International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18*. Hepatology, 2012. **55**(4): p. 1122-9.
89. Kavadas, V., et al., *Development of an EORTC disease-specific quality of life questionnaire for use in patients with liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2003. **39**(9): p. 1259-63.
90. Blazeby, J.M., et al., *Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-LMC21 questionnaire for assessment of patient-reported outcomes during treatment of colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2009. **96**(3): p. 291-8.
91. Whistance, R.N., et al., *Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2009. **45**(17): p. 3017-26.
92. Fayers, P., et al., *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (third Edition)*. 2001, European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Brussels.
93. EORTC. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. 12.09.2017; Available from: <http://www.eortc.org/>.
94. Beisland, E., et al., *Development of a disease-specific health-related quality of life (HRQoL) questionnaire intended to be used in conjunction with the general European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) in renal cell carcinoma patients*. Acta Oncol, 2016. **55**(3): p. 349-56.
95. Li, L., et al., *Prognostic values of EORTC QLQ-C30 and QLQ-HCC18 index-scores in patients with hepatocellular carcinoma - clinical application of health-related quality-of-life data*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 8.
96. Spieß, M., *Der Umgang mit fehlenden Werten*, in *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*, C. Wolf and H. Best, Editors. 2010, VS Verlag für Sozialwissenschaften: Wiesbaden. p. 117-142.
97. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
98. Clavien, P.A. and S.M. Strasberg, *Severity grading of surgical complications*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 197-8.
99. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
100. Galanski, M., S. Jördens, and J. Weidemann, *[Diagnosis and differential diagnosis of benign liver tumors and tumor-like lesions]*. Chirurg, 2008. **79**(8): p. 707-21.
101. Huang, Z.Q., et al., *Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(19): p. 2268-77.
102. Jin, S., et al., *Management of post-hepatectomy complications*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(44): p. 7983-91.
103. Lordan, J.T., et al., *Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients*. HPB (Oxford), 2009. **11**(4): p. 321-5.

104. Lordan, J.T., et al., *Operative mortality, blood loss and the use of Pringle manoeuvres in 526 consecutive liver resections*. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2009. **91**(7): p. 578-582.
105. King, P.M., et al., *The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2006. **8**(6): p. 506-13.
106. Schulte, T., et al., *Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2010. **68**(1): p. 115-20.
107. Blazeby, J.M., et al., *A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma*. *Cancer*, 2000. **88**(8): p. 1781-7.
108. Martin, R.C.G., et al., *Health-related quality of life: Return to baseline after major and minor liver resection*. *Surgery*, 2007. **142**(5): p. 676-684.
109. Kamphues, C., et al., *Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: single center experience*. *BMC Surg*, 2011. **11**: p. 16.
110. Poon, R.T., et al., *A prospective longitudinal study of quality of life after resection of hepatocellular carcinoma*. *Arch Surg*, 2001. **136**(6): p. 693-9.
111. Oldervoll, L.M., et al., *Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? Eur J Cancer*, 2004. **40**(7): p. 951-62.
112. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. **22**(3): p. 208-21.
113. Djärv, T., M. Derogar, and P. Lagergren, *Influence of co-morbidity on long-term quality of life after oesophagectomy for cancer*. *Br J Surg*, 2014. **101**(5): p. 495-501.
114. Backemar, L., et al., *Co-morbidity after oesophageal cancer surgery and recovery of health-related quality of life*. *Br J Surg*, 2016. **103**(12): p. 1665-1675.
115. Brown, S.R., et al., *The impact of postoperative complications on long-term quality of life after curative colorectal cancer surgery*. *Ann Surg*, 2014. **259**(5): p. 916-23.
116. Yoshimura, Y., et al., *Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma*. *World J Surg*, 2004. **28**(10): p. 982-6.
117. Hokuto, D., et al., *Preventative effects of ramelteon against postoperative delirium after elective liver resection*. *PLoS One*, 2020. **15**(11): p. e0241673.
118. Park, S.A., et al., *Incidence and Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients After Hepatectomy*. *World J Surg*, 2017. **41**(11): p. 2847-2853.
119. Timmons, A., R. Gooberman-Hill, and L. Sharp, *"It's at a time in your life when you are most vulnerable": a qualitative exploration of the financial impact of a cancer diagnosis and implications for financial protection in health*. *PLoS one*, 2013. **8**(11): p. e77549-e77549.
120. Eid, S., et al., *Assessment of symptom experience in patients undergoing hepatic resection or ablation*. *Cancer*, 2006. **107**(11): p. 2715-22.
121. Herold Gerd, e.a., *Innere Medizin*. Vol. 2014. 2014, Köln: Gerd Herold. 972.
122. Sprangers, M.A. and C.E. Schwartz, *The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research*. *Ann Oncol*, 1999. **10**(7): p. 747-9.
123. Murata, T., et al., *Response Shift-Adjusted Treatment Effect on Health-Related Quality of Life in a Randomized Controlled Trial of Taxane Versus S-1 for Metastatic Breast Cancer: Structural Equation Modeling*. *Value Health*, 2020. **23**(6): p. 768-774.
124. Anota, A., et al., *Item response theory and factor analysis as a mean to characterize occurrence of response shift in a longitudinal quality of life study in breast cancer patients*. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. **12**: p. 32.

125. Westerman, M.J., et al., *Small-cell lung cancer patients are just 'a little bit' tired: response shift and self-presentation in the measurement of fatigue*. *Qual Life Res*, 2007. **16**(5): p. 853-61.
126. Schnell R., H.P., Esser E., et al., *Methoden der empirischen Sozialforschung*. 1999.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	alpha- 1- Fetoprotein
bspw.	beispielsweise
BSC	best supportive care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CRLM	kolorektale Lebermetastase/n
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EASL	European Association for the Study of the Liver
FHCC	fibrolammeläres hepatozelluläres Karzinom
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
HBV- DNA	Hepatitis B Virus Desoxyribonukleinsäure
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
hrQoL	health-related Quality of Life
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QOL	Quality of Life

TACE	transarterielle Chemoembolisation
TNM	Klassifikation zum Tumorstaging (T= Tumor, N= Nodulus, M= Metastasen)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

II. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Echinokokkusfälle in Deutschland nicht namentlich gemeldet ans Robert-Koch-Institut in den Jahren 2015-08.2017 [47]	10
Abbildung 2: Inzidenz der primär malignen Lebertumoren in Abhängigkeit von Region und Geschlecht [53]	11
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein Leberzellkarzinom [57]	13
Abbildung 4: Therapieoptionen beim Leberzellkarzinom [57]	15
Abbildung 5: Modifiziert nach Couinaud (französischer Anatom und Chirurg) ; Einteilung der Leber in ihre funktionellen Segmente [1]	21
Abbildung 6: Studiendesign	30
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Entität	38
Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	39
Abbildung 9: Krankenhausverweildauer aller Patienten und Patientinnen	40
Abbildung 10: Komplikationen nach Clavien - Dindo Klassifikation des Gesamtkollektivs [97, 98]	41
Abbildung 11: Gesamtverteilung der OP-Techniken offen vs. laparoskopisch	43
Abbildung 12: Globaler Gesundheitszustand	44
Abbildung 13: kognitive Funktion	47
Abbildung 14: Funktionsskalen	48
Abbildung 15: Symptomskalen Appetitlosigkeit und Diarrhoe	51
Abbildung 16: Symptomskalen Dyspnoe und Finanzielle Probleme	52
Abbildung 17: Symptomskalen Gesamtüberblick	53
Abbildung 18: Symptomskalen Stomatherapie	57
Abbildung 19: Symptomskalen Chemotherapie	58

Tabellen:

Tabelle 1: Child-Turcotte-Pugh Score [17, 18].	5
Tabelle 2: BCLC- Klassifikation nach Llovet et al. [52]. * WHO Performance Status von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot)	14
Tabelle 3: Klassifikation der Klatskintumore nach Bismuth - Corlette [70, 72]	17
Tabelle 4: Resektionsausmaß erweiterte Hemihepatektomie [82]	22
Tabelle 5: Verwendete Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität	31
Tabelle 6: Übersicht der verwendeten Datensätze	42
Tabelle 7: statistische Signifikanz der präoperativen zu postoperativen Symptomskalen im Gesamtkollektiv	49
Tabelle 8: statistische Signifikanz der präoperativen zu Verlaufskontrolle Symptomskalen im Gesamtkollektiv	50
Tabelle 9: p-Werte spezifische Fragebögen Gruppe 1	54
Tabelle 10: p-Werte spezifische Fragebögen Gruppe 2	56

III. Anhänge

I. Verwendete Fragebögen

a. Verfügbare Sprachen der EORTC Fragebögen

List of translations available by language – validated modules and C30

Languages	C30	BIL21	BM22	BN20	BR23	CR29	CX24	ELD14	EN24	FA12	GINET21	HCC18	H&N35	INFO25	IN-PATSA132	LC13	LMC21	MY20	OES18	OG25	OH15	OV28	PR25	STO22	
Afrikaans	T			T	T	T	T				T	T	T			T		T	T			T	T	T	
Albanian	T																								
Amharic	T				T		T																		
Arabic	T		T	T	T	T			T						T	T		T							T
Arabic (Egypt)													T							T					
Arabic (Israel)												T	T						T			T	T		
Arabic (Lebanon)														T											
Azeri	T																								
Bengali	T	T			T	T	T						T			T		T					T	T	T
Bosnian	T				T												T								
Bulgarian	T			T	T			T			T		T			T		T					T	T	T
Burmese	T																								
Catalan	T																								T
Cebuano	T				T							T	T			T			T						T
Chinese Mandarin (China)	T	T	T	T	T	T	T		T		T	T	T	T	T	T		T	T				T	T	T
Chinese Mandarin (Malaysia)	T				T							T	T	T		T		T	T				T	T	T
Chinese Mandarin (Singapore)	T			T	T	T						T	T			T		T	T				T	T	T
Chinese Cantonese (HK)	T		T	T	T	T	T					T	T			T		T	T					T	T
Chinese Mandarin (Taiwan)	T		T	T	T	T	T	T	T	T		T	T	T	T	T		T	T				T	T	T
Croatian	T				T		T	T	T		T	T	T	T	T	T		T					T	T	T
Czech	T			T	T	T	T		T		T	T	T			T	T	T	T				T	T	T
Danish	T	T		T	T	T	T	T	T		T	T	T	T	T	T		T	T	T			T	T	T
Dutch	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Estonian	T			T	T							T	T			T			T				T	T	T
Finnish	T			T	T	T						T	T			T		T	T				T	T	T
French (Europe)	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
French (Canada)	T		T	T	T	T	T					T	T	T		T		T	T				T	T	T
Ganda	T																								
Georgian	T				T								T			T									
German	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Greek	T		T	T	T			T				T	T	T		T		T				T	T	T	T
Greenlandic	T																								
Gujarati	T				T								T				T		T						T
Hebrew	T			T	T	T						T	T	T		T		T	T			T	T	T	T
Hiligaynon	T																T								
Hindi	T		T	T	T		T					T	T	T		T		T	T				T	T	T
Hungarian	T			T	T	T						T	T	T		T		T	T				T	T	T
Icelandic	T					T										T									
Iloko	T						T						T												
Indonesian	T			T																					T
Italian	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Japanese	T	T	T	T	T	T	T			T	T	T	T	T		T		T	T	T	T	T	T	T	T

List of translations available by language – validated modules and C30

Language	Q-Q-C30	BIL21	BM22	BN20	BR23	CR29	CX24	ELD14	EN24	FA12	GINET21	HCC18	H8/N35	INFO25	INPAT32	LCL3	LMC21	MY20	OES18	OIG25	OH15	OV28	PR25	STO22	
Kannada	T				T								T			T		T						T	
Kazakh	T			T																					
Khmer	T																								
Kiswahili	T																								
Korean	T	T	T	T	T	T	T	T				T	T			T		T	T	T			T	T	T
Latvian	T				T						T	T	T			T			T				T	T	T
Lithuanian	T			T	T			T				T	T			T		T					T	T	T
Macedonian	T			T	T																				T
Malay (Malaysia)	T				T						T	T	T	T		T		T	T				T	T	T
Malay (Singapore)	T			T	T	T							T			T		T					T	T	T
Malayalam	T	T			T	T							T			T		T	T	T					T
Maltese	T				T										T										
Marathi	T	T	T	T			T				T		T			T		T					T	T	T
Norwegian	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Pangasinan	T						T						T												
Persian	T	T	T	T	T								T			T		T	T						
Polish	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Portuguese (Portugal)	T	T	T	T	T	T	T				T	T	T	T	T	T		T	T	T			T	T	T
Portuguese (Brazil)	T	T	T	T	T	T	T				T	T	T	T	T	T		T	T			T	T	T	T
Punjabi	T				T								T			T			T	T					
Romanian	T			T	T	T					T	T	T			T		T					T	T	T
Russian	T			T	T	T					T	T	T			T		T	T				T	T	T
Russian (Belarus)	T				T											T		T							
Russian (Georgia)	T												T			T		T							
Sepedi	T																								
Serbian	T				T						T		T			T		T	T				T	T	
Sinhala	T				T	T	T						T			T		T				T			
Slovak	T			T	T	T					T		T			T		T					T	T	
Slovenian	T				T	T							T			T							T	T	
Sotho	T				T	T	T					T	T			T		T	T				T	T	T
Spanish (Spain)	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T		T	T	T			T	T	T
Spanish (Argentina)	T		T									T	T			T		T	T				T	T	T
Spanish (Chile)	T	T			T		T	T				T	T	T		T		T					T	T	T
Spanish (Colombia)	T				T	T						T	T			T		T	T				T	T	T
Spanish (Costa Rica)	T				T																				T
Spanish (Ecuador)	T				T																				
Spanish (Guatemala)	T				T															T			T	T	
Spanish (Mexico)	T				T	T	T			T	T	T	T	T	T	T		T	T	T			T	T	T
Spanish (Panama)	T				T																				T
Spanish (Peru)	T				T								T			T		T	T						T
Spanish (Puerto Rico)	T				T							T	T			T		T							T
Spanish (Uruguay)	T				T																				
Spanish (US)	T	T	T	T	T	T	T			T	T	T				T		T	T				T	T	T
Spanish (Venezuela)	T																								

Updated as of August 2017

List of translations available by language – validated modules and C30

Language	QLQ-C30	BLI21	BM22	BN20	BR23	CR29	OX24	ELD14	END4	FA12	GINET21	HCC18	H8/N35	INFO25	INPATSAF22	LC13	LMC21	MY20	OE518	O625	OH15	OV28	PR25	STO22
Swedish	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Tagalog	T			T		T					T	T				T		T					T	T
Tamil (India)	T			T								T	T			T		T						T
Tamil (Malaysia)	T			T								T	T			T		T	T				T	
Tamil (Singapore)	T			T								T				T							T	
Tamil (Sri Lanka)	T			T																				
Telugu	T			T							T	T				T		T						T
Thai	T	T		T	T							T	T			T		T	T				T	T
Tswana	T					T																		
Turkish	T		T	T	T	T	T				T	T	T		T	T		T	T			T	T	T
Ukrainian	T			T							T		T			T		T	T				T	T
Urdu (India)	T			T														T						T
Urdu (Pakistan)	T															T								
Vietnamese	T			T								T	T			T								T
Welsh	T																							T
Xhosa	T			T	T	T						T	T			T		T					T	T
Yoruba	T			T																				
Zulu	T			T	T	T						T	T			T		T					T	T

As the QLQ-C15-PAL is an abbreviated version of the QLQ-C30, translations of the QLQ-C15-PAL are available for all languages in which the QLQ-C30 is available. Please contact the QoL Department if you need the QLQ-C15-PAL in one of these language versions.

b. Teilnehmerinformation, soziodemographische Aspekte und
Einwilligungserklärung

Universitätsklinikum Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts - Zentrum Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-,
Gefäß- und Kinderchirurgie, Oberdürrbacher Straße 8 - 97080 Würzburg



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir würden gerne Ihr Interesse für eine Studie wecken, die wir derzeit durchführen.

***Es soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach
Leberoperationen untersucht werden.***

Wozu diese Studie?

Ein chirurgischer Eingriff kann ein Prozess sein, der die Lebensqualität nachhaltig beeinflusst. Durch eine stetige Verbesserung der Operationsmethoden und der stationären Behandlung um eine solche Operation hat sich in den vergangenen Jahren die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus stark verkürzt. Um zukünftige Patienten hinsichtlich der kurz- und langfristigen Beeinträchtigung der Lebenszufriedenheit besser beraten zu können, wollen wir mit Ihrer Hilfe herausfinden, wie sich Ihre persönliche gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer Leberoperation verändert.

Worum geht es bei dieser Studie?

Aufgrund der Weiterentwicklung und der immer größeren Vielfalt medizinischer Möglichkeiten, rückt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zunehmend in den Fokus der Beurteilung jeglicher Handlungsmethoden. Eine Leberoperation ist ein großer Eingriff. Deshalb interessiert uns, ob eine solche Operation neben den rein gesundheitlichen Ergebnissen auch gute Ergebnisse bezüglich Ihrer selbstempfundenen Lebenszufriedenheit liefert. Wir sind somit auf Sie angewiesen, denn nur Sie können uns berichten, wie Sie sich sowohl körperlich als auch seelisch fühlen und wie somit Ihr Lebensgefühl einzuschätzen ist. Wir verwenden dazu etablierte Fragebögen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgreich erfasst.

Wie läuft die Studie ab?

1. Wir bitten Sie, Fragebögen auszufüllen.

Nachdem wir Ihr Einverständnis erhalten haben, stellen wir Ihnen Fragen zu Ihrem Alltagsleben, Ihrer Gesundheit und Behandlung. Möglicherweise gehört zu solchen Fragebögen auch die Beantwortung von persönlichen Fragen, welche zur Einschätzung der empfundenen Lebensqualität jedoch erforderlich sind.

Falls Sie einzelne Fragen dennoch nicht beantworten möchten, vermerken Sie bitte „keine Angabe“.

Zur Bearbeitung der Fragebögen brauchen Sie ca. 15 Minuten.

Insgesamt werden Sie dreimal befragt. Wir bitten Sie den Fragebogen am Tag Ihrer stationären Aufnahme vor der geplanten OP auszufüllen, der gleiche Fragebogen wird Ihnen am Tag vor der Entlassung aus dem Krankenhaus und ein dritter ca. 6 Monate nach der Operation bei einem der regulären Kontrolltermine ausgehändigt. Die Auswertung wird pseudonymisiert durchgeführt, d.h. Ihr Name bzw. persönlich-identifizierende Angaben erscheinen nicht auf den Fragebögen.

2. Wir dokumentieren einige medizinische Daten.

Um Ihre Angaben besser bewerten zu können, benötigen wir zusätzlich einige medizinische Daten, die im Rahmen der Behandlung hinterlegt werden. Wir bitten Sie, diese Daten nutzen zu dürfen (siehe Einwilligungserklärung). Bei diesen Daten handelt es sich um Ihre Diagnose, den Zeitpunkt der Operation, um Schweregrad und Behandlung Ihrer Erkrankung und den Verlauf nach der Operation.

3. Wir garantieren Ihnen Datenschutz.

Ihre personenbezogenen Daten werden selbstverständlich geschützt. Die Studie sieht eine Pseudonymisierung Ihrer Daten vor. Dies bedeutet, alle Angaben aus Ihren Fragebögen und den medizinischen Informationen werden nicht mit Ihrem Namen, sondern nur mit einer Forschungsnummer versehen. Es wird eine Zuordnungsliste geben, auf der Ihre Kontaktdaten (Name, Geburtsdatum, Telefonnummer) der Forschungsnummer zugeordnet werden können. Diese benötigen wir für die Sammlung der Daten in der Klinik und zur Identifizierung Ihrer Fragebögen. Im Zeitraum dieser Zuordnung gelten die Forschungsdaten als „personenbeziehbar“ und die entsprechenden Datenschutzgesetze werden selbstverständlich beachtet. Die Zuordnungsliste ist deshalb ausschließlich den zuständigen Forschungsmitarbeitern der Klinik zugänglich, die die Fragebögen verteilen und auswerten. Die Zuordnungsliste wird nie mit den Forschungsdaten zusammengeführt und zum Studierend vernichtet. Außerdem wird diese Liste auf keinem allgemein zugänglichen Datenträger gespeichert, vor unberechtigtem Zugriff geschützt und sicher in der Universitätsklinik Würzburg aufbewahrt. Sie wird auf keinem Fall an Dritte weitergegeben. Es kann deshalb für andere kein Bezug mehr zu Ihrer Person hergestellt werden.

Die Fragebögen müssen gemäß den Richtlinien einer guten wissenschaftlichen Arbeit 10 Jahre aufbewahrt werden. Im Falle eines Widerrufs werden Ihre Daten sofort gelöscht.

4. Ihre Teilnahme ist freiwillig.
Ihre Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig. Ihre Daten werden nur verwendet, wenn Sie uns Ihre Einwilligung geben. Wenn Sie nicht teilnehmen wollen, unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nicht. Sie müssen Ihre Entscheidung nicht begründen. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Teilnahme widerrufen. Ihnen entstehen dadurch keine Nachteile.

5. Wir bitten um Ihr Einverständnis.
Wenn Sie an unserer Studie teilnehmen wollen, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung und geben diese gemeinsam mit dem ausgefüllten Fragebogen am Tag Ihrer stationären Aufnahme bei Frau Hirster bzw. Frau Bischof ab. Die Teilnehmerinformation und eine Kopie der Einwilligungserklärung sind für Ihre Unterlagen bestimmt.
Mit Ihrer Teilnahme können Sie einen wertvollen Beitrag für die Versorgung zukünftiger Patienten leisten.

6. Ihr Ansprechpartner, falls Sie Fragen haben:
Prof. Dr. med. Ingo Klein
Leiter Hepatobiliäre- und Transplantationschirurgie, Koordinator Pankreaszentrum
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Zentrum Operative Medizin
Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacherstr. 6, 97080 Würzburg
<http://www.leberzentrum-wuerzburg.de>
<http://www.som-wuerzburg.de>
Tel: +49 (0) 931 201 31 053
Fax: +49 (0) 931 201 631 053
E-Mail: klein_i@chirurgie.uni-wuerzburg.de

***Wir freuen uns sehr, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen und danken
recht herzlich für Ihr Interesse.***

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

**„ gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach
Leberoperation“**

Name:

— Vorname:

Ich bin über den Inhalt und Zweck der Studie „ gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach Leberoperation“ aufgeklärt worden und alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich hatte genügend Zeit meine Entscheidung zur Teilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Die Studie wird in Verantwortung von Prof. Dr. med. Ingo Klein der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt.

— Mir wurde eine schriftliche Teilnehmerinformation ausgehändigt, in der mir folgende Aspekte versichert werden:

- Die Teilnahme ist absolut freiwillig
- Ich kann die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen
- Keine personenbezogenen Angaben (Name, Geburtsdatum, ..) werden an Dritte weitergegeben
- Meine Angaben werden pseudonymisiert ausgewertet
- Die geltenden Datenschutzrichtlinien werden eingehalten und eine unbefugte Weitergabe oder Veröffentlichung meiner persönlichen Daten ist nicht zulässig

— Ich bin damit einverstanden, dass meine medizinischen Daten, wie in der Teilnehmerinformation erläutert, aus der Klinikakte entnommen werden.

Ich willige hiermit in die Teilnahme ein und möchte die Studie unterstützen.

Ort, Datum

Unterschrift



Wir haben einige Fragen zu Ihrer Person:

Familienstand:

<input type="radio"/> ledig	<input type="radio"/> verheiratet	<input type="radio"/> feste Partnerschaft
<input type="radio"/> geschieden	<input type="radio"/> verwitwet	

In welchem sozialen Umfeld leben Sie?

<input type="radio"/> alleine	<input type="radio"/> mit Familienangehörigen oder nahestehenden Personen in der gleichen Wohnung / Haus
-------------------------------	--

**Welchen höchsten Schulabschluss
besitzen Sie?**

<input type="radio"/> Abitur/ allgemeine Hochschulreife	<input type="radio"/> Mittlere Reife
<input type="radio"/> Hauptschule/ Volksschule	<input type="radio"/> Fachhochschulreife
<input type="radio"/> anderen	<input type="radio"/> keinen

**Welche Berufsausbildung haben
Sie abgeschlossen?**

<input type="radio"/> Lehre (berufliche- betriebliche Ausbildung)	
<input type="radio"/> Fachschule (Meister-, Techniker-, Berufsschule,...)	
<input type="radio"/> Universität/ Hochschule	<input type="radio"/> Fachhochschule
<input type="radio"/> andere Berufsausbildung	<input type="radio"/> keine Berufsausbildung

**Wie war Ihr Erwerbsstatus
zum Zeitpunkt der Erkrankung?**

<input type="radio"/> Vollzeit	<input type="radio"/> Teilzeit	<input type="radio"/> Hausfrau/-mann
<input type="radio"/> in Ausbildung	<input type="radio"/> arbeitslos	<input type="radio"/> Rentner/-in
	<input type="radio"/> selbständig	<input type="radio"/> andere

Haben Sie an Krebsvorsorgeuntersuchungen teilgenommen?

<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
----------------------------	--------------------------

Falls ja, welche: _____

c. Fragebogen für Personen mit primären Leberräumforderungen

Universitätsklinikum Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts - Zentrum Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer



Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Oberröhrbacher Straße 6 - 97080 Würzburg

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortsetzen

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Waren Sie durstig?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
33. Hat sich Ihre Arm- oder Beinmuskulatur verringert?	1	2	3	4
34. Sind bei Ihnen Schwellungen im Bauchbereich aufgetreten?	1	2	3	4
35. Waren Sie über das Aussehen Ihres Bauches beunruhigt?	1	2	3	4
36. Waren Sie aufgrund von Gelbsucht über gelbe Haut oder gelbe Augen beunruhigt?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Juckreiz?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schmerzen in der Schulter?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Fieber?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Fröstein?	1	2	3	4
42. Waren Sie beunruhigt darüber, ausreichend Nahrung zu sich zu nehmen?	1	2	3	4
43. Hatten Sie schnell ein Völlegefühl, unmittelbar nachdem Sie zu essen begonnen haben?	1	2	3	4
44. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig sei?	1	2	3	4
45. Waren Sie weniger aktiv als Sie eigentlich gerne wollten?	1	2	3	4
46. Fiel es Ihnen schwer bestimmte Dinge zu Ende zu führen?	1	2	3	4
47. Haben Sie tagsüber Schlaf gebraucht?	1	2	3	4
Während der letzten <u>vier</u> Wochen:				
48. Hat die Krankheit oder Behandlung Ihr Sexualleben beeinflusst?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortsetzen

Seit der Diagnose Ihrer Erkrankung:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
49. Waren Sie mit der Aufklärung über Ihre Krankheit und mögliche Therapieoptionen insgesamt zufrieden?	1	2	3	4
50. Waren die Informationen, die Sie bekommen haben hilfreich?	1	2	3	4
51. War die Menge an Informationen, die Sie erhalten haben für Sie ausreichend?	1	2	3	4
52. Versuchen Sie aktiv gegen Ihre Krankheit vorzugehen?	1	2	3	4
53. Haben Sie Angst, dass die Krankheit schlimmer wird oder zurückkehrt?	1	2	3	4
54. Fühlen Sie sich, als hätten Sie keine Kontrolle über Ihr Leben?	1	2	3	4
55. Fällt es Ihnen schwer positiv in die Zukunft zu blicken?	1	2	3	4

Vielen Dank für Ihre Zeit und Mühen.

d. Fragebögen für Personen mit sekundären
Leberräumforderungen

Universitätsklinikum Würzburg

Anstalt des öffentlichen Rechts - Zentrum Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-,
Gefäß- und Kinderchirurgie, Oberröhrbacher Straße 6 - 97080 Würzburg



	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortsetzen

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
32.	Hatten Sie schnell ein Völlegefühl, unmittelbar nachdem Sie zu essen begonnen hatten?	1	2	3	4
33.	Haben Sie sich Sorgen gemacht, weil Sie Gewicht verloren haben?	1	2	3	4
34.	Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
35.	Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
36.	War Ihr Mund oder Ihre Zunge wund?	1	2	3	4
37.	Waren Sie weniger aktiv als Sie eigentlich gerne wollten?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie kribbelnde Hände oder Füße?	1	2	3	4
39.	Hatten Sie Schmerzen im Magenbereich?	1	2	3	4
40.	Hatten Sie Beschwerden im Magenbereich?	1	2	3	4
41.	Waren Ihre Haut oder Ihre Augen gelb (Gelbsucht)?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie Rückenschmerzen?	1	2	3	4
43.	Fühlten Sie sich verlangsamt?	1	2	3	4
44.	Fehlte es Ihnen an Energie?	1	2	3	4
45.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?	1	2	3	4
46.	Hatten Sie Schwierigkeiten mit Ihrer Familie oder Ihren Freunden über Ihre Gefühle zu sprechen?	1	2	3	4
47.	Fühlten Sie sich gestresst?	1	2	3	4
48.	Hatten Sie das Gefühl, das Leben weniger genießen zu können?	1	2	3	4
49.	Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
50.	Haben Sie sich über die Zukunft Ihrer Familie Sorgen gemacht?	1	2	3	4
Im Laufe der letzten <u>vier</u> Wochen:					
51.	Hatte die Krankheit oder Behandlung negative Auswirkungen auf Ihr Sexualleben?	1	2	3	4

Bitte auf der nächsten Seite fortsetzen

Seit der Diagnose Ihrer Erkrankung:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
52.	Waren Sie mit der Aufklärung über Ihre Krankheit und mögliche Therapieoptionen insgesamt zufrieden?	1	2	3	4
53.	Waren die Informationen, die Sie bekommen haben hilfreich?	1	2	3	4
54.	War die Menge an Informationen, die Sie erhalten haben für Sie ausreichend?	1	2	3	4
55.	Versuchen Sie aktiv gegen Ihre Krankheit vorzugehen?	1	2	3	4
56.	Haben Sie Angst, dass die Krankheit schlimmer wird oder zurückkehrt?	1	2	3	4
57.	Fühlen Sie sich, als hätten Sie keine Kontrolle über Ihr Leben?	1	2	3	4
58.	Fällt es Ihnen schwer positiv in die Zukunft zu blicken?	1	2	3	4
Beantworten Sie folgende Fragen bitte <u>NUR</u>, wenn Sie bereits eine <u>CHEMOTHERAPIE</u> erhalten haben:					
59.	Hatten Sie aufgrund Ihrer Behandlung Haarausfall?	1	2	3	4
60.	Hatten Sie Taubheitsgefühle in Ihren Händen oder Füßen?	1	2	3	4
61.	Hatten Sie Probleme mit Übelkeit oder Erbrechen?	1	2	3	4
62.	Wie sehr hat die Chemotherapie bzw. die Nebenwirkungen Ihr Leben beeinflusst?	1	2	3	4
63.	Hatten Sie ein Pfeifen oder Summen im Ohr?	1	2	3	4
Beantworten Sie folgende Fragen bitte <u>NUR</u>, wenn Sie einen <u>KÜNSTLICHEN DARMAUSGANG</u> haben:					
64.	Hatten Sie unfreiwillige Blähungen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
65.	Hatten Sie ungewollt Stuhlabgang aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
66.	War die Haut um Ihr Stoma gereizt?	1	2	3	4
67.	Mussten Sie nachts den Beutel häufig wechseln?	1	2	3	4
68.	Ist es Ihnen peinlich ein Stoma zu tragen?	1	2	3	4
69.	Hatten Sie Probleme mit der Stomapflege?	1	2	3	4

Vielen Dank für Ihre Zeit und Mühen.

II. Auswertungsmanual

a. Auswertung des QLQ C30 Version 3.0 [92]

	Skala	Anzahl Items	Item Range	QLQ-C30 Item Nummer
Globaler Gesundheitszustand	QL2	2	6	29, 30
Funktionelle Skalen				
Körperliche Funktion	PF2	5	3	1-5
Rollenfunktion	RF2	2	3	6, 7
Emotionale Funktion	EF	4	3	21-24
Kognitive Funktion	CF	2	3	20, 25
Soziale Funktion	SF	2	3	26, 27
Symptom Skalen/ Items				
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18
Übelkeit/Erbrechen	NV	2	3	14, 15
Schmerz	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlaflosigkeit	SL	1	3	11
Appetitverlust	AP	1	3	13
Verstopfungen	CO	1	3	16
Diarrhoe	DI	1	3	17
Finanzielle Probleme	FI	1	3	28

b. Auswertung des QLQ LMC21 Fragebogens [89, 90]

	Skala	Anzahl Items	Item Range	QLQ LMC 21 Item Nummer
Symptom Skalen				
Essen	LMCNutri	2	3	31, 32
Aktivität/Energie	LMCActVig	3	3	37, 43, 44
Schmerz	LMCPa	3	3	39, 40, 42
Emotionale Probleme	LMCEp	4	3	47-50
Gewichtsverlust	LMCWL	1	3	33
Geschmackssinn	LMCTA	1	3	34
Trockener Mund	LMCDM	1	3	35
Wunde Zunge/Mund	LMCSM	1	3	36
Periphere Neuropathie	LMCPN	1	3	38
Ikterus	LMCJ	1	3	41
Kontakt mit Freunden	LMCFr	1	3	45
Gefühlsprobleme	LMCFeelings	1	3	46
Sexleben	LMCSx	1	3	51

c. Auswertung des QLQ CR29 Fragebogens [91]

	Skala	Anzahl Items	Item Range	QLQ-CR29 Item Nummer
Symptom Skalen				
Stuhlfrequenz	CRSF	1	3	67
Flatulenz	CRFL	1	3	64
Inkontinenz	CRFI	1	3	65
Hautprobleme	CRSS	1	3	66
Peinlichkeit	CREMB	1	3	68
Stomapflege	CRSTO	1	3	69

d. Auswertung des QLQ- HCC18 Fragebogens [88, 89]

	Skala	Anzahl Items	Item Range	QLQ-HCC18 Item Nummer
Symptom Skalen/Items				
Fatigue	HCCFA	3	3	45-47
Körperbild	HCCBI	2	3	33, 35
Ikterus	HCCJ	2	3	36-37
Ernährung	HCCNutri	5	3	31, 32, 42-44
Schmerz	HCCPain	2	3	38, 39
Fieber	HCCFev	2	3	40, 41
Bauchschwellung	HCCAb	1	3	34
Sexleben	HCCSx	1	3	48

III. Fallzahlplanung



Biometrisches Gutachten für das Versuchsvorhaben "Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach Leberresektion"

Im genannten Projekt soll mittels des EORTC QLQ C30 Fragebogens der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach Leberresektion erfasst werden. Dieser Fragebogen kann in drei Teile untergliedert werden: es finden sich (zweck unterschiedlich viele) Fragen zum Global Health Status, zur Funktionsfähigkeit, und zu Symptomen.

Als Hauptzielgröße wird der Score des Global Health Status herangezogen. Der untransformierte Global Health Status Score S eines Patienten ergibt sich aus dem Mittelwert der Antworten zu den beiden zugehörigen Fragen 29 und 30 des Fragebogens. Mögliche Antworten können dabei ganzzahlige Werte zwischen 1 (Bedeutung "sehr schlecht") bis 7 (Bedeutung "ausgezeichnet") annehmen. Damit liegt auch der Wertebereich dieses untransformierten Scores zwischen 1 und 7. Dieser Score wird standardmäßig so transformiert, dass er Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert für eine bessere globale Lebensqualität steht. Der transformierte Score S' ergibt sich dann wie folgt:

$$S' = \frac{S-1}{6} \cdot 100.$$

Die Angaben zur Lebensqualität sollen in der genannten Studie zu drei Zeitpunkten erfasst werden:

1. T_0 - Am Tag der Aufnahme in das Krankenhaus
2. T_1 - Am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus
3. T_2 - Nach mindestens 1 und maximal 8 Monaten nach Entlassung.

Es ist nun von besonderem Interesse, den Grad des Verlustes an Lebensqualität zum Zeitpunkt T_1 und den darauf folgenden Anstieg bis zum Zeitpunkt T_2 nachzuverfolgen und zu modellieren. Für ebendiese Fragestellung wird im Folgenden die benötigte Fallzahl berechnet.

In der Arbeit von Rees et al.¹ wurde bereits der Verlauf der Lebensqualität nach Leberresektion anhand des EORTC QLQ C30 Fragebogens vor der OP, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach der OP erfasst. Dort wird für 241 Patienten zur Zeit T_0 ein mittlerer Global Health Status Score von 76,3 (KI 73,5 - 78,7) Punkten angegeben. Für die Messung drei Monate nach der OP beträgt der Mittelwert des Global Health Status Scores 69,1 (KI 66,2 - 72,0) Punkte. Das entspricht einem Abfall von 7,2 Punkten innerhalb dieser Zeit.¹

¹ Rees et al., "Patient-Reported Outcomes After Hepatic Resection of Colorectal Cancer Metastases," Journal of Clinical Oncology, Volume 30, Number 12 (2012): 1364-1370.

Geht man von einer im Wesentlichen gleichen Populationsstruktur in der geplanten Studie aus, so kann man für die Fallzahlplanung folgende Annahmen treffen:

- Der Global Health Status Score beträgt zum Zeitpunkt T_0 im Mittel etwa 76 Punkte. Die Standardabweichung lässt sich aus dem angegebenen Konfidenzintervall berechnen und beträgt etwa 19 Punkte.
- Zum Zeitpunkt T_2 verhält sich der Global Health Status Score ähnlich, wie in der Studie von Rees et.al. zum Zeitpunkt drei Monate nach OP. Damit wird für den Zeitpunkt T_2 im Mittel ein Score von etwa 69 Punkten mit einer Standardabweichung von etwa 23 Punkten angenommen.
- Nun muss eine Annahme zum Verhalten des Scores zum Zeitpunkt T_1 getroffen werden, da hierfür noch keine Ergebnisse oder Daten vorliegen. Man kann davon ausgehen, dass der Global Health Status Score bei Entlassung aus dem Krankenhaus weit geringer ist als zu den Zeitpunkten T_0 und T_1 .
 Unter der Annahme, dass der Score von T_0 zu T_1 etwa doppelt so weit sinkt, wie er es in der Arbeit von Rees et.al. von vor der OP bis zu drei Monaten nach der OP tut (Verlust um 7 Punkte), so ergibt sich als Annahme für einen mittleren Global Health Status Score zum Zeitpunkt T_1 ein Mittelwert von 62 Punkten (Verlust um 14 Punkte). Als Standardabweichung werden, genau wie zu T_2 , 23 Punkte angenommen.
- Es wird von einer seriellen Korrelation von 0,5 ausgegangen.

Ausgehend von der Verwendung eines t -Tests für gepaarte Stichproben zur Auswertung der gestellten Frage, bei dem ein Fehler 1. Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% und ein Fehler 2. Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% zugelassen wird (die Power liegt dementsprechend bei 80%), ergibt sich eine benötigte Fallzahl von 87 Patienten. Bei einer voraussichtlichen Drop-Out-Rate von etwa 15% muss diese Fallzahl auf 103 Patienten erhöht werden.

Möchte man die zu erwartenden Effekte mit einer Power von 90% (unter ansonsten gleichbleibenden Annahmen) nachweisen, so ergibt sich eine benötigte Fallzahl von 116 Patienten, und nach Einberechnung der Drop-Out-Rate von 15% von 137 Patienten.

Für die Fallzahlplanung wurde die Software PASS, Version 11, verwendet.

IV. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. C.-T. Germer, der den nötigen Druck aufgebracht hat, diese Arbeit zu Ende zu bringen.

Ebenfalls möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Ingo Klein bedanken, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenfalls möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Imad Maatouk bedanken sowie bei Frau Katrin Bischoff. Des Weiteren bedanke ich mich selbstverständlich bei allen mitwirkenden Personen, die mit großer Geduld die nötigen Fragebögen ausgefüllt haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie, welche mich immer tatkräftig unterstützt und hinter mir steht. Vielen Dank für Alles.

V. Lebenslauf