

Springer Reference Medizin



Matthias Ebert · Nicolai Härtel  
Ulrich Wedding *Hrsg.*

# Geriatrische Onkologie

 Springer

---

# Springer Reference Medizin

---

Matthias Ebert • Nicolai Härtel  
Ulrich Wedding  
Herausgeber

# Geriatrische Onkologie

mit 83 Abbildungen und 70 Tabellen

 Springer

*Herausgeber*

Matthias Ebert  
II. Medizinische Klinik  
Universitätsmedizin Mannheim  
Mannheim, Deutschland

Nicolai Härtel  
II. Medizinische Klinik  
Universitätsmedizin Mannheim  
Mannheim, Deutschland

Ulrich Wedding  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Jena  
Jena, Deutschland

Springer Reference Medizin

ISBN 978-3-662-48726-6

ISBN 978-3-662-48727-3 (eBook)

ISBN 978-3-662-48728-0 (Bundle)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-48727-3>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © Conny Hagen / fotolia.com

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

---

## Vorwort

Die letzten Jahre und Jahrzehnte sind und waren geprägt von einer raschen Entwicklung neuartiger Therapieoptionen in der Onkologie. Wir verstehen die Entstehung und die Progression onkologischer Erkrankungen immer besser, wir setzen neue zielgerichtete Therapien ein, wir kategorisieren und behandeln Malignome auf der Grundlage molekularer Charakterisierung und spezifischer Subtypen und erweitern unsere Behandlungsspektren über die multimodale Therapie bis hin zu neuen immunonkologischen Therapieansätzen. Vor dem Hintergrund dieser Dynamik der medizinischen und therapeutischen Innovation bleibt die Berücksichtigung der funktionellen, psychosozialen und weiterer medizinischer Aspekte des Patienten dagegen weit zurück. Während wir eine personalisierte Behandlung für den Tumor entwickeln, haben wir diese Personalisierung oder Präzisierung unserer Therapiemodalitäten nicht auf den gesamten Patienten ausgerichtet. Dieses Defizit wird umso größer wenn wir uns vor Augen führen, dass onkologische Erkrankungen bevorzugt im Alter auftreten und aufgrund der demografischen Entwicklung mit der zunehmenden Alterung diese Erkrankungen weiter zunehmen werden. Damit werden wir zukünftig nicht nur mehr Menschen im höheren Lebensalter behandeln, sondern wir stehen auch vor der Herausforderung, dass diese Menschen ganz spezielle funktionelle, psychosoziale oder medizinische Einschränkungen und Komorbiditäten aufweisen, die wir bei der Wahl der Behandlung ganz speziell diagnostizieren und klassifizieren müssen, damit wir eine präzise Therapie gegen den Tumor und für den (alternden) Patienten einsetzen können.

Mit diesem Buch wollen wir versuchen diese Defizite in der dualen Betrachtung der Personalisierten Medizin des Tumors und des gesamten Patienten zu adressieren. Renommierete Autorinnen und Autoren nehmen dazu zu allen wesentlichen Aspekten der geriatrischen Onkologie Stellung und bauen darauf spezifische Behandlungsoptionen auf.

Wir danken allen Autoren sehr herzlich, dem Verlag und Lektorinnen für die fruchtbare und exzellente Zusammenarbeit und hoffen hiermit vor allem für unsere Patienten einen Beitrag zu einer erfolgreichen und abgewogenen Behandlung ihrer onkologischen Erkrankung leisten zu können.

Abschließend danken wir auch dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg für die kontinuierliche Förderung und Unterstützung im Rahmen der Perspektivförderung und der Sonderlinie Medi-

zin, die es uns erlauben für die Metropolregion Rhein-Neckar ein standortübergreifendes Zentrum für Geriatrische Onkologie und Biologie aufzubauen und damit die Versorgung unserer Patienten zu verbessern und wissenschaftlich zu begleiten.

Mit besten Grüßen aus Mannheim und Jena  
Prof. Dr. M. Ebert, Dr. N. Härtel, PD Dr. U. Wedding

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Teil I Allgemeine geriatrische Onkologie</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Biologie des Alterns</b> .....	<b>3</b>
Matthias Ebert	
<b>2 Pharmakologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des geriatrischen Patienten</b> .....	<b>11</b>
Martin Wehling	
<b>3 Komorbidität unter geriatrischen Aspekten</b> .....	<b>27</b>
Ulrich Wedding und Thomas Schäffer	
<b>4 Geriatrisches Assessment – ein wichtiges Tool für die Therapieselektion in der Onkologie</b> .....	<b>37</b>
Heinrich Burkhardt	
<b>5 Geriatrische Syndrome</b> .....	<b>53</b>
Heinrich Burkhardt	
<b>6 Zytostatika-assoziierte Toxizitäten in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>69</b>
Henning Schulze-Bergkamen	
<b>7 Supportive Therapie in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>89</b>
Hartmut Link	
<b>8 Spezielle Aspekte der Strahlentherapie bei älteren Patienten</b> .....	<b>103</b>
Frederik Wenz	
<b>9 Allogene Stammzelltransplantation bei älteren komorbiden Patienten</b> .....	<b>113</b>
Daniela Heidenreich und Stefan Klein	
<b>10 Sicherheit und Effektivität der Tumorchirurgie im Alter</b> ...	<b>125</b>
Ulrich Ronellenfitsch und Stefan Post	

- 11 Palliativmedizin in der geriatrischen Onkologie** ..... 137  
Mathias Pfisterer und Fabian Schneider
- 12 Psychosoziale Faktoren geriatrischer Krebspatienten** ..... 155  
Andreas Kruse und Eric Schmitt
- 13 Patientenpräferenzen, Entscheidungen und Ethik in der geriatrischen Onkologie** ..... 175  
Eva Winkler und Stefanie Zschäbitz

**Teil II Hämatologische Neoplasien beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 181

- 14 Myelodysplastische Syndrome** ..... 183  
Franziska La Meir, Tobias Boch, Daniel Nowak, Georgia Metzgeroth und Wolf-Karsten Hofmann
- 15 Myeloproliferative Syndrome und chronisch myeloische Leukämie beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 199  
Juliana Schwaab, Susanne Sauße, Georgia Metzgeroth und Andreas Reiter
- 16 Akute myeloische Leukämie beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 213  
Utz Krug, Eva Lengfelder und Tim Sauer
- 17 Akute lymphatische Leukämie des älteren Patienten** ..... 229  
Anne Wilke und Nicola Gökbüget
- 18 Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 241  
Manfred Hensel und Mathias Witzens-Harig
- 19 Chronische lymphatische Leukämie beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 249  
Valentin Goede, Michael Hallek und Barbara Eichhorst
- 20 Multiples Myelom beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 261  
Christoph Kahl
- 21 Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 271  
Christian Meyer zum Büschenfelde
- 22 Das Hodgkin-Lymphom beim alten und geriatrischen Patienten** ..... 285  
Boris Böll



---

<b>Teil III Kopf-Hals-Tumoren in der geriatrischen Onkologie</b> ...	297
<b>23 Kopf-Hals-Tumoren beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	299
Stefan Kasper	
<b>Teil IV Gastrointestinale Malignome in der geriatrischen Onkologie</b> .....	311
<b>24 Ösophaguskarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	313
Florian Lordick, Ines Gockel und Joachim Mössner	
<b>25 Magenkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	325
Nadine Schulte und Matthias Ebert	
<b>26 Pankreaskarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	333
Nicolai Härtel und Felix Rückert	
<b>27 Hepatozelluläres Karzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	343
Jörg Trojan und Oliver Waidmann	
<b>28 Cholangiozelluläres Karzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	351
Sebastian Belle	
<b>29 Colorektales Karzinom – Besondere Aspekte in der Versorgung alter und geriatrischer Patienten</b> .....	359
Nicolai Härtel, Gunther Klautke und Ulrich Ronellenfisch	
<b>30 Seltene Tumoren des Gastrointestinaltraktes beim alten und geriatrischen Patienten (NET, GIST)</b> .....	381
Michael Rassner, Harald Lahner, Nikolas von Bubnoff und Frank Lammert	
<b>Teil V Gynäkologische Tumoren und Mammakarzinom in der geriatrischen Onkologie</b> .....	399
<b>31 Mammakarzinom bei der alten und geriatrischen Patientin</b> .....	401
Nadia Harbeck, Rachel Würstlein und Maximiliane Burgmann	
<b>32 Ovarialkarzinom bei der alten und geriatrischen Patientin</b> .....	417
Frederik Marmé, Felix Hilpert und Dominik Denschlag	

<b>33</b>	<b>Endometriumkarzinom bei der alten und geriatrischen Patientin</b> .....	429
	Atanas Ignatov und Serban Dan Costa	
<b>34</b>	<b>Zervixkarzinom bei der alten und geriatrischen Patientin</b> ...	437
	Atanas Ignatov und Serban Dan Costa	
<b>Teil VI</b>	<b>Urogenitale Tumoren in der geriatrischen Onkologie</b> ...	445
<b>35</b>	<b>Nierenzellkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	447
	Nina Wagener	
<b>36</b>	<b>Harnblasenkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	461
	Dirk Jäger und Stefanie Zschäbitz	
<b>37</b>	<b>Prostatakarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	473
	Charlotte Schubert und Maurice Stephan Michel	
<b>Teil VII</b>	<b>Malignome der Atemwege in der geriatrischen Onkologie</b> .....	481
<b>38</b>	<b>Lungenkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	483
	Martin Steins, Jonas Kuon und Michael Thomas	
<b>39</b>	<b>Pleuramesotheliom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	497
	Martin Steins, Martin Eichhorn und Michael Thomas	
<b>Teil VIII</b>	<b>Hauttumoren in der geriatrischen Onkologie</b> .....	503
<b>40</b>	<b>Basalzellkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	505
	Laurenz Schmitt und Martin Leverkus	
<b>41</b>	<b>Kutanes Plattenepithelkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	521
	Miriam Linke und Azadeh Orouji	
<b>42</b>	<b>Malignes Melanom beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	527
	Raphael Reinhard, Christoffer Gebhardt und Jochen Utikal	
<b>43</b>	<b>Kutane Lymphome beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	535
	Jan P. Nicolay und Sergij Goerd	

---

<b>Teil IX Sarkome in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>545</b>
<b>44 Sarkome beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	<b>547</b>
Bernd Kasper, Jens Jakob und Peter Hohenberger	
<b>Teil X Hirntumoren in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>561</b>
<b>45 Besondere Aspekte in der Versorgung alter und geriatrischer Patienten mit Gehirntumoren</b> .....	<b>563</b>
Frank A. Giordano und Frederik Wenz	
<b>Teil XI Tumoren endokriner Organe in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>573</b>
<b>46 Tumoren endokriner Organe beim alten und geriatrischen Patienten</b> .....	<b>575</b>
Dagmar Führer und Harald Lahner	
<b>Teil XII Das CUP-Syndrom in der geriatrischen Onkologie</b> .....	<b>581</b>
<b>47 CUP-Syndrom: Besondere Aspekte bei der Therapie alter und geriatrischer Patienten</b> .....	<b>583</b>
Christian Lorentz	
<b>Sachverzeichnis</b> .....	<b>589</b>

---

## Die Herausgeber



**Matthias Ebert** Lehrstuhl für Innere Medizin/Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Direktor der II. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin Mannheim, Sprecher des Zentrums für Geriatrische Onkologie und Biologie in der Metropolregion Rhein-Neckar

Studium der Humanmedizin an den Universitäten Regensburg, Ulm und München, 1995 Promotion Dr. med. Universität Ulm und Post Doc, University of California, Irvine, USA, 2002 Facharzt für Innere Medizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, 2002 Habilitation/Lehrbefugnis für Innere Medizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, 2002 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 2002 und 2005 Research Fellow bei der Fa. Epigenomics in Berlin und Seattle, 2006 W2-Professor für Innere Medizin/Klinische und Molekulare Gastroenterologie, TU München, 2009 Gründungsdirektor des Roman-Herzog-Krebszentrums München, seit 2011 Direktor der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim, Lehrstuhl für Innere Medizin/Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Gastrointestinale Onkologie, Geriatrische Onkologie, Translationale Onkologie



**Nicolai Härtel** Chefarzt der Abteilung für Onkologie des Heilig-Geist Hospital Bensheim.

Studium an den Universitäten München (LMU), Ulm und Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim). Facharztausbildung am Universitätsklinikum Mannheim. Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Schwerpunkt Gastroenterologie, Zusatzweiterbildung Notfallmedizin, Zusatzweiterbildung Palliativmedizin.

Koordinator des Zentrums für geriatrische Onkologie und Biologie in der Metropolregion Rhein-Neckar (ZOBEL), Sekretär der Arbeitsgemeinschaft gastrointestinale Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Geriatrische Onkologie, klinische Studien, translationale Forschung



**Ulrich Wedding** Chefarzt der Abteilung für Palliativmedizin der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena. Sprecher der Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Studium an den Universitäten Innsbruck, Bochum und Heidelberg. Facharztausbildung am Universitätsklinikum Heidelberg und Jena. Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Zusatzweiterbildung Palliativmedizin. Habilitation im Fach Innere Medizin über Geriatrisches Assessment bei alten Patienten mit Krebserkrankungen.

---

Koordinator der Klinischen Forschungsgruppe Geriatrische Onkologie, Sprecher der *Task Force Cancer in the Elderly* (ETF) der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 2005–2008, später Sekretär und Schatzmeister.

Vizepräsident der Landesärztekammer Thüringen.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Geriatrische Onkologie, Lebensqualität, Ethik

---

## Mitarbeiterverzeichnis

**Sebastian Belle** ZIE, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Tobias Boch** III. Medizinische Klinik, Hämatologie/Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

**Boris Böll** Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) Klinik I für Innere Medizin-Hämatologie-Onkologie, Internistische Intensivmedizin, Köln, Deutschland

**Maximiliane Burgmann** Brustzentrum der Universität München, München, Deutschland

**Heinrich Burkhardt** IV. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Serban Dan Costa** Frauenklinik, Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

**Dominik Denschlag** Brust- und Gynäkologisches Krebszentrum (DKG), Hochtaunuskliniken Bad Homburg, Bad Homburg, Deutschland

**Matthias Ebert** II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Martin Eichhorn** Thoraxklinik, Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Barbara Eichhorst** Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

**Dagmar Führer** Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

**Christoffer Gebhardt** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Mannheim, Deutschland

**Frank A. Giordano** Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Ines Gockel** Klinik und Poliklinik für Visceral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

**Valentin Goede** Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln und Sektion für Onkologische Geriatrie, Klinik für Geriatrie, St. Marien-Hospital, Köln, Deutschland

**Sergij Goerdt** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Nicola Gökbuget** Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

**Michael Hallek** Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

**Nadia Harbeck** Brustzentrum der Universität München, München, Deutschland

**Nicolai Härtel** II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim und Abt. Gastroenterologie und Onkologie, Heilig-Geist Hospital Bensheim, Bensheim, Deutschland

**Daniela Heidenreich** III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Manfred Hensel** Mannheimer Onkologie Praxis, Mannheim, Deutschland

**Felix Hilpert** Onkologisches Therapiezentrum Hamburg, Krankenhaus Jerusalem, Hamburg, Deutschland

**Wolf-Karsten Hofmann** III. Medizinische Klinik, Hämatologie/Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

**Peter Hohenberger** Chirurgische Onkologie und Thoraxchirurgie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Atanas Ignatov** Universitätsfrauenklinik, Magdeburg, Deutschland

**Dirk Jäger** Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Abt. Medizinische Onkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Jens Jakob** Chirurgische Universitätsklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Christoph Kahl** Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum Magdeburg gGmbH, Magdeburg, Deutschland

**Bernd Kasper** Sarkom Zentrum, Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM), Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Stefan Kasper** Westdeutsches Tumorzentrum/Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland



**Gunther Klautke** Klinik und Praxis für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Deutschland

**Stefan Klein** III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Utz Krug** Medizinische Klinik 3, Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland

**Andreas Kruse** Institut für Gerontologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Jonas Kuon** Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Franziska La Meir** III. Medizinische Klinik, Hämatologie/Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

**Harald Lahner** Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

**Frank Lammert** Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

**Eva Lengfelder** III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Martin Leverkus** Aachen, Deutschland

**Hartmut Link** Praxis Hämatologie, internistische Onkologie, Kaiserslautern, Deutschland

**Miriam Linke** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Florian Lordick** University Cancer Center Leipzig (UCCL), University Medicine Leipzig, Leipzig, Deutschland

**Christian Lorentz** Onkologische Gemeinschaftspraxis, Worms, Deutschland

**Frederik Marmé** Translationale Gynäkologische Onkologie, Universitätsfrauenklinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Georgia Metzgeroth** Hämatologie und Internistische Onkologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Christian Meyer zum Büschenfelde** Medizinische Klinik 2 – Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, St.-Vincentius-Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

**Maurice Stephan Michel** Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Joachim Mössner** Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

**Jan P. Nicolay** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Daniel Nowak** III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Azadeh Orouji** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Mathias Pfisterer** AGAPLESION ELISABETHENSTIFT Evangelisches Krankenhaus, Darmstadt, Deutschland

**Stefan Post** Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Michael Rassner** Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

**Raphael Reinhard** Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Mannheim, Deutschland

**Andreas Reiter** Hämatologie und Internistische Onkologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Ulrich Ronellenfitsch** Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Felix Rückert** Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Susanne Saubele** Hämatologie und Internistische Onkologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Tim Sauer** Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

**Thomas Schäffer** Klinik Eilenburg, Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Delitzsch GmbH, Eilenburg, Deutschland

**Eric Schmitt** Institut für Gerontologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Laurenz Schmitt** Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

**Fabian Schneider** AGAPLESION ELISABETHENSTIFT Klinik für Geriatrische Medizin, Darmstadt, Deutschland

**Charlotte Schubert** Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim und Zentrum für Urologie, Heilig-Geist Hospital Bensheim, Bensheim, Deutschland

**Nadine Schulte** II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Henning Schulze-Bergkamen** Klinik für Innere Medizin 2, Marien-Hospital, Wesel, Deutschland

**Juliana Schwaab** Hämatologie und Internistische Onkologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Martin Steins** Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Michael Thomas** Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Jörg Trojan** Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

**Jochen Utikal** Klinische Kooperationseinheit Dermatookologie, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Mannheim, Deutschland

**Nikolas von Bubnoff** Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

**Nina Wagener** Zentrum für Urologische Tumorerkrankungen, Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Oliver Waidmann** Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

**Ulrich Wedding** Abteilung für Palliativmedizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

**Martin Wehling** Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

**Frederik Wenz** Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

**Anne Wilke** Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

**Eva Winkler** Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Abt. Medizinische Onkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Mathias Witzens-Harig** Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Rachel Würstlein** Brustzentrum der Universität München, München, Deutschland

**Stefanie Zschäbitz** Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Abt. Medizinische Onkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

---

**Teil I**

**Allgemeine geriatrische Onkologie**

Matthias Ebert

## 1 Einleitung

Der Alterungsprozess ist ein komplexer Vorgang, dem eine Vielzahl pathophysiologischer Veränderungen zugrunde liegt. Diese biochemischen, genetischen, epigenetischen und metabolischen Veränderungen sind sehr komplex, zeigen einen hohen Grad an Interaktion und sind derzeit im Fokus zahlreicher Untersuchungen. Die prognostizierte Zunahme des Anteils der alternden Bevölkerung in den nächsten Dekaden, die besonderen Herausforderungen der Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe, unter Berücksichtigung ihrer Komorbiditäten und Funktionalitäten, die Zunahme der altersabhängigen Tumorerkrankungen und der Einsatz neuer Therapieverfahren erfordern eine detaillierte Kenntnis dieser biologischen Grundlagen für die Entwicklung differenzierter Interventionen. Vor diesem Hintergrund ist eine Übersicht über das aktuelle Verständnis der Biologie des Alterns und der geriatrischen Onkologie im Speziellen von besonderer Bedeutung. Auf der Grundlage der aktuellen Diskussion werden 7 verschiedene Säulen der Biologie des Alterns diskutiert (s. Abb. 1), die im Weiteren ausführlich dargestellt werden.

Alterungsprozesse zeichnen sich durch einen kontinuierlichen Verlust morphologischer und physiologischer Funktionen aus und gehen parallel mit einer Zunahme altersabhängiger molekularer Veränderungen einher. Hinsichtlich der Biologie des Alterns werden verschiedene Theorien diskutiert (s. Tab. 1).

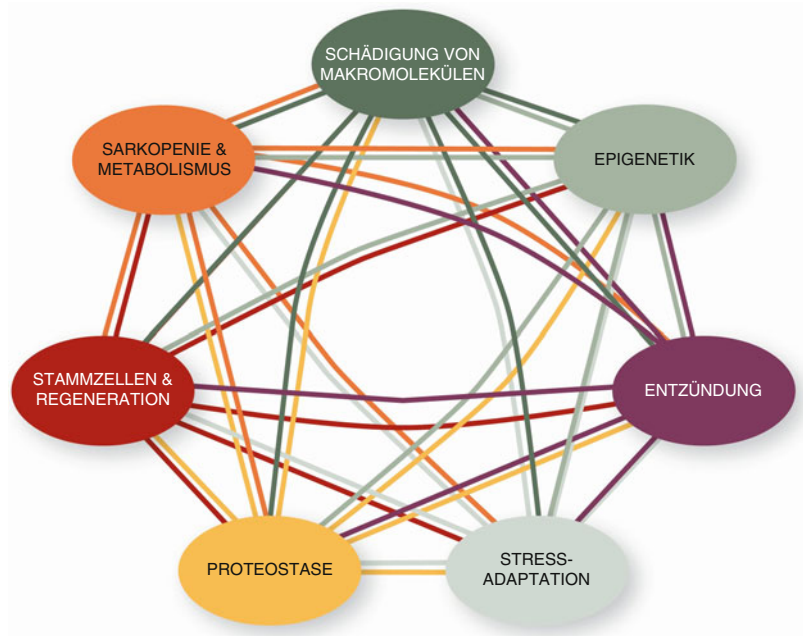
## 2 Akkumulation von Mutationen und Genetik der Tumorbilogie

Die Theorie der Akkumulation von Genmutationen beruht auf der Beobachtung, dass Mutationen von Genen mit dem Alter zunehmen und wiederum aufgrund veränderter Funktion oder Funktionsverlust zum Altern selbst beitragen. Mit dieser Akkumulation von Genmutationen sind verschiedene zelluläre Prozesse betroffen, die über die Änderung der Proliferation, der Immortalisierung von Zellen, Telomerase-Aktivierung, Apoptoseresistenz, Invasivität, Angiogenese und Veränderung der Immunsurveillance zur malignen Transformation beitragen können. Neben der Aktivierung von Onkogenen, wie z. B. Ras, myc, B-raf, treten auch *loss-of-function* Mutationen von Tumorsuppressoren auf, darunter beispielsweise p53 und p16, die beide eine zentrale Rolle in der Induktion von Seneszenz spielen. p53 ist dabei von zentraler Bedeutung, indem es in viele verschiedene Signalwege eingreift und u. a. das Zellwachstum über IGF-1 und den mTOR Signalweg hemmt (s. Abb. 2).

---

M. Ebert (✉)  
II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim,  
Mannheim, Deutschland  
E-Mail: [matthias.ebert@umm.de](mailto:matthias.ebert@umm.de)

**Abb. 1** Die 7 Säulen der Biologie des Alterns. (Nach Kennedy et al. 2014)



Die Veränderungen in der Tumorgenetik können aber auch indirekt zur Zunahme von Metaboliten des oxidativen Stresses führen, umfassen aber auch die Ausbildung einer generellen Hypomethylierung, der Hypermethylierung von CpG Inseln und der Akkumulation bzw. Desintegration des Heterochromatins. Diese Veränderungen werden durch Induktion einer *DNA damage response* (DDR) bezeichneten Reaktion beantwortet, die die Integrität von Genom und Epigenom erhalten soll. Diese DDR-Response wiederum kann jedoch auch zum programmierten Zelltod beitragen oder Zellzyklus Arrest induzieren, und damit indirekt deletäre Effekte nach sich ziehen (s. Abb. 2).

Die Summe der verschiedenen genetischen Alterationen erzeugt insgesamt einen Wachstumsvorteil für eine Subgruppe von Zellen und damit eine klonale Expansion der Tumorzellen, die in enger Interaktion mit dem Mikromilieu die Tumorprogression unterstützen. An diesem Prozess sind neben Zytokinen und Wachstumsfaktoren auch Hormone beteiligt. Die Zytokin-vermittelte Änderung des Mikromilieus fördert indirekt auch die mit der Tumorprogression einhergehende Entzündungsreaktion, sodass auch die Inflammation, beim älteren Menschen als

Inflammaging bezeichnet, der Tumorentstehung Vorschub leistet (s. Tab. 2).

### 3 Theorie der antagonistischen Pleiotropie

Die Theorie der antagonistischen Pleiotropie begründet sich auf dem Verständnis, dass bestimmte Gene die Reproduktion unterstützen, auch wenn dies im späteren Verlauf des Lebens eine negative Konsequenz mit sich führen kann. Sowohl p53 als auch p16, die beide auch in der Seneszenz aktiv sind, sind hierbei interessante Kandidaten, da diese Gene tumorprotektiv wirken und als Tumorsuppressoren agieren, ihre Expression wird jedoch im Alter induziert und dadurch werden sie auch selbst zum Ziel entsprechender genetischer Veränderungen, die dann damit zum Funktionsverlust und Verlust ihrer protektiven Wirkung führen.

### 4 Disposable Soma Theorie

Die Grundlage der Theorie des „Disposable Soma“ beruht auf der Hypothese, dass die Allokation von Ressourcen eine Balance zwischen

**Tab. 1** Theorien des Alterns

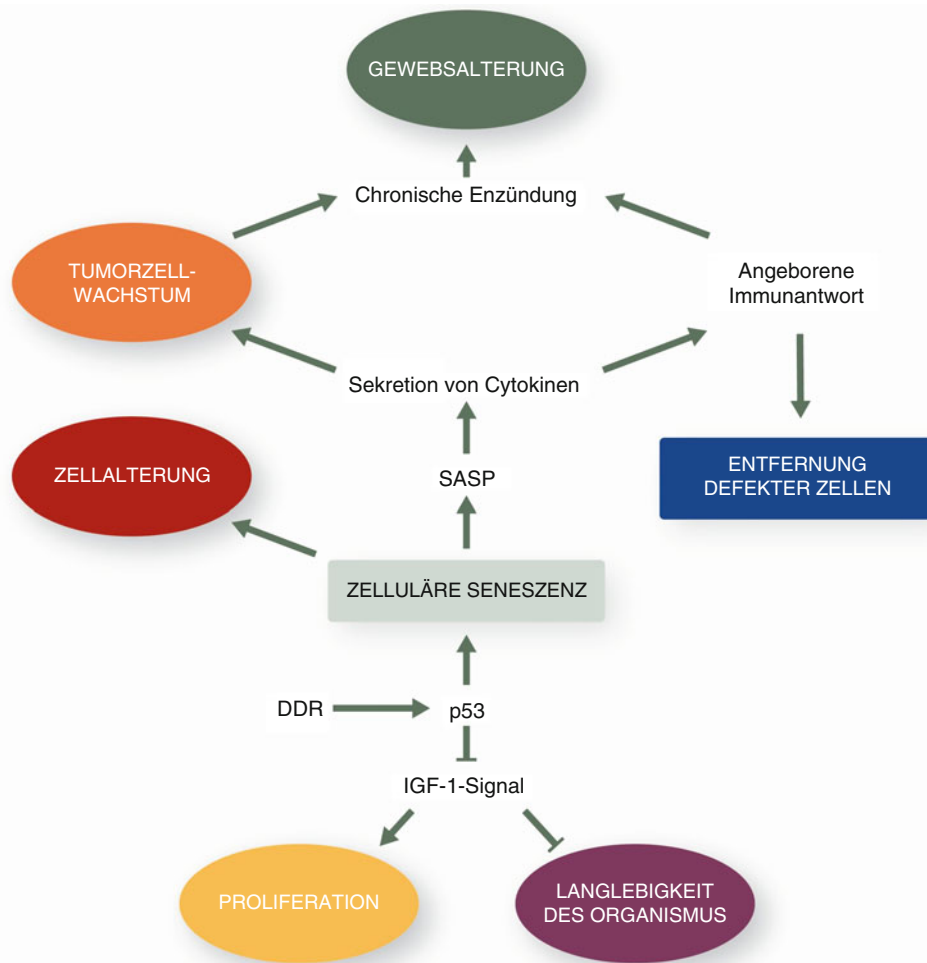
Name	Kurze Beschreibung	Auswirkung auf die Krebsentstehung
Mutations-Akkumulations-Theorie	Genomveränderungen häufen sich im Laufe des Lebens an (Hintergrundstrahlung, Oxidativer Stress). Mutationen, die einen schädlichen Einfluss erst in späteren Lebensabschnitten entfalten, werden nicht durch die natürliche Selektion eliminiert. Sie häufen sich im Laufe des Lebens an und fördern den Alterungsprozess	Das Alter fördert die Krebsentstehung mittels genomischer und epigenetischer Instabilität
Antagonistische Pleiotropie	Die natürliche Selektion bevorzugt Gene, welche die Reproduktion fördern, selbst wenn diese in einem späteren Lebensabschnitt einen Nachteil (Alterung) hervorrufen	Die Hauptregulatoren von Apoptose und Seneszenz, wie z. B. P53 oder p16INK4A, sind Tumorsuppressoren. Sie wirken der Krebsentstehung während des ganzen Lebens entgegen, was aber letztlich in einer Auszehrung der Gewebe und in einer Verkürzung der Lebensdauer resultiert. Ihre Inaktivierung kann jedoch zu Krebs führen
Disposable Soma Theorie	Höhere Organismen haben in somatischen und Keimbahnzellen unterschiedliche Werkzeuge zur Aufrechterhaltung der Fehlerfreiheit und zum Korrekturlesen (der DNA) entwickelt. In somatischen Zellen führt eine Reduktion dieser Fehlerfreiheit zu einer Energieeinsparung und zu einer beschleunigten Entwicklung und Reproduktion, letztendlich aber ist die Konsequenz davon Verfall und Tod. Im Gegensatz dazu wird in Keimbahnzellen ein hohes Maß an Fehlerfreiheit aufrechterhalten	Das Alter fördert die Krebsentstehung auf unterschiedlichen Wegen: 1. In somatischen Zellen wirkt die Seneszenz mittels zellulärer autonomer und nicht-autonomer Signalkaskaden sowohl anti- als auch pro-onkogen 2. Eine krankhafte Verlängerung der Telomere (durch Telomerase Genaktivierung oder alternative Signalwege) kann zur Zellimmortalisierung und Karzinogenese beitragen 3. Bei den Stammzellen führt die systematische Eliminierung von schadhafte Keimzellen während des Alterns zur Gewebsauszehrung, schließlich zu einem Verlust der proliferativen Selektion und letztendlich zu einer klonalen Selektion
Hyperfunktionstheorie	Alterung wird induziert durch Überstimulation physiologischer Prozesse nach abgeschlossener Entwicklung	Alterung wird durch 2 Mechanismen induziert: 1. Überstimulation ist mit einem Verlust der Homöostase verbunden 2. Überaktivierung des DNA Reparaturmechanismus (DDR) erleichtert Mutationen und Epimutationen

somatischer Erhaltung, Wachstum und Reproduktion erfordert. Höhere Organismen entwickeln verschiedene Kontrollmechanismen in ihrer Entwicklung, die in somatischen Zellen und in der Keimbahn unterschiedlich aktiv sind. In somatischen Zellen entsteht mit dem Altern ein Verlust dieser Kontroll- und Korrekturmechanismen, die Wachstum und Reproduktion zunehmend reduzieren, während in der Keimbahn diese Mechanismen langfristig erhalten sind und bleiben. In dieser Theorie lassen sich die biologischen Grundlagen der Seneszenz, die Telomere und

Stammzellen integrieren, die unterschiedliche Einflüsse auf somatische Zellen und die Keimbahn ausüben (s. Tab. 2).

## 5 Seneszenz und Telomerbiologie

Eine herausragende Rolle in der Biologie des Alterns spielen die Telomere, die eng mit der Ausbildung von Seneszenz verbunden sind. Die replikative Seneszenz bezeichnet einen Wachstumsstopp



**Abb. 2** Interaktion der verschiedenen Signalwege und zellulären Prozesse in der Biologie des Alterns

von Zellen nach einer bestimmten Zellteilungsrate. Dieser Seneszenzmechanismus schützt vor der malignen Transformation von Zellen und steigt mit dem Alter an. Dieser Vorgang ist dabei eng mit der Biologie der Telomere verknüpft. Telomere sind repetitive DNA Sequenzen an den Chromosomenenden, jede Zellteilung ist mit einem Telomerverlust verbunden. Der Verlust einer kritischen Telomerlänge führt dann zu einem Replikationsstopp mit Induktion von Seneszenz oder Apoptose. Telomerasen können diesen Telomerverlust ausgleichen und tragen so zur Tumorgenese bei. Hinsichtlich der Induktion von Seneszenz und Kontrolle der Zellteilung spielen verschiedene Gene, wie beispielsweise RB1, p53, und p16 eine besondere Rolle.

Die Rolle von Seneszenz in der Biologie des Alterns und der Tumorbologie wird von 2 Seiten interpretiert. In präneoplastischen Läsionen wird in einem hohen Maße Seneszenz nachgewiesen, und als protektiver Mechanismus interpretiert, der eine maligne Transformation der Zellen verhindert. Im Gegenzug weisen andere experimentelle Daten daraufhin, dass Seneszenz verschiedene Signalwege induzieren kann, die auch onkogen wirksam sein können (s. Abb. 2). Hierbei spielen reaktive oxidative Metabolite eine besondere Rolle, da diese mit dem Alter gehäuft auftreten und einen Progress der seneszenten Zellen in eine maligne Transformation induzieren können. Zudem führt die Seneszenz zu einer Aktivierung



**Tab. 2** Bedeutsame Säulen der Altersforschung und deren wichtige Ziele

Säulen der Altersforschung	Ziele
Stress-Adaptation	Brückenschlag vom psychologischen bis zum molekularen Stress Bessere Angleichung von Human- und Tierstudien
Epigenetik	Biomarker Entwicklung: chronologisches vs. biologisches Altern Verknüpfung von altersbedingten Umwelteinflüssen mit epigenetischen Signaturen Testung von „ <i>Small molecules</i> “, die epigenetisch wirkende Kontroll-Enzyme regulieren
Entzündung	Unterscheidung von adaptiver und fehlangepasster Entzündungsantwort Bestimmung von altersbedingten Entzündungsquellen und ihrer systemischen Effekte Bestimmung wie Adipositas und metabolische Fehlfunktion zu einer Veränderung der Entzündungsreaktion im Alter führen
Makromolekül Schädigung	Verständnis über die Typen der Schädigung von Makromolekülen auf Systemebene Verständnis darüber wie stochastische Schädigungen die Variabilität des Alterns beeinflussen
Metabolismus	Die Rolle der mit dem Metabolismus verknüpften Signalkaskaden im Alterungsprozess Verständnis über den Beitrag des zirkadianen Rhythmus zu Alterung und Metabolismus Verknüpfung von metabolischer Dysfunktion und gewebspezifischem Verfall während des Alterns
Proteostase	Identifikation von Proteostase-Signalwegen, die in spezifischen chronischen Erkrankungszuständen negativ beeinflusst werden Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Proteostase-Maschinerien Verständnis über die Nicht-Zell-Autonome Signalübertragung und die Aktivierung von Proteostase-Signalkaskaden
Stammzellen und Regeneration	Abnahme der Stammzellfunktion im Erwachsenenalter und Einfluss auf die Alterung und chronische Erkrankungen Einfluss von Alterung und damit assoziierte Erkrankungen hinsichtlich Verminderung der Stammzellfunktion Akkumulation von Makromolekülen in alternden adulten Stammzellpools

proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren. Diese Zytokinaktivierung kann wiederum parakrin zu einer Störung und Alteration des Tumormikromilieus beitragen, die epithelial-mesenchymale Transition induzieren und die Invasion maligner Zellen fördern kann.

## 6 Stammzellen

Eine besondere Rolle in der Biologie des Alterns spielen Stammzellen, denn Stammzellen sind für die Erhaltung der Gewebshomöostase, Zellerneuerung und Zelldifferenzierung von großer Bedeutung. Mit dem Alterungsprozess nimmt der Stammzellpool ab und dies geht sowohl mit einem quantitativen aber auch qualitativen Funktionsverlust einher. Dieser Funktionsverlust und der quantitative Verlust an Stammzellen im Alter führen insgesamt zu einem Verlust an Rekonstitution von Zellen und Gewebe und stellen somit

einen wichtigen Mechanismus der altersbedingten zellulären Alterung dar. Diese Balance von Proliferation, Zellarrest, Selbsterneuerung und Differenzierung wird durch die Akkumulation von genetischen Veränderungen und Mutationen während der Alterung empfindlich gestört, indirekt spielen jedoch auch andere biologische Veränderungen in die Störung der altersabhängigen Stammzellbiologie hinein (s. Abb. 1; Tab. 2). Dabei sind Stammzellen u. a. dem Einfluss des Mikromilieus ausgesetzt. Hierbei kann es zu bedeutsamen onkogenen Veränderungen kommen, u. a. dem Verlust der Zellproliferation und Zellerneuerung und dem Verlust der immunabhängigen Clearance seneszenten Zellen.

Weitere molekulare, genetische und epigenetische Veränderungen tragen zusätzlich zur aberranten Steuerung der Stammzellen bei. Hier sind insbesondere methylierungsabhängige Veränderungen und Alterationen in der Expression von Mikro-RNAs von besonderer Bedeutung. Dies

sind nicht proteincodierende RNA-Moleküle, die mittels Kontrolle der Translation von mRNAs an der Steuerung von Proliferation, Apoptose und Seneszenz beteiligt sind. So werden z. B. die Mikro-RNA-Spezies miRNA-146a und 146b in seneszenten Zellen exprimiert und sind an der Regulation der Entzündung beteiligt. Zudem sind methylierungsbedingte Veränderungen bei Tumoren in älteren Menschen nachweisbar. Die Methylierung von Tumorsuppressoren wie z. B. TUSC3 nimmt mit dem zunehmenden Alter zu, und führt damit zur methylierungsbedingten Inaktivierung der Expression, zudem wurden epigenetisch regulierte Gene bei Patientinnen mit Mammakarzinom identifiziert, die u. a. an der Apoptose (*hoxas*), an der DNA Reparatur (*brca1*) und an metabolischen Veränderungen (*gstp1*) beteiligt sind, und damit zur Tumorprogression und Therapieresistenz beitragen.

---

## 7 Immunologie

Eine besondere Rolle in der Biologie des Alterns spielt auch die Inflammation, im Zusammenhang mit dem Aging als Inflammaging bezeichnet. So wird Altern häufig als chronische Inflammation interpretiert, die damit auch die Grundlage einer Vielzahl altersabhängiger Erkrankungen und funktioneller Einschränkungen sein könnte. Diese Inflammation zeigt sich häufig in einer Erhöhung entzündungsrelevanter Biomarker wie z. B. IL-6 oder dem CRP und ist oft Ausdruck einer Imbalance in der Immunabwehr, Seneszenz, Metabolismus und anderen physiologischen Prozessen und deren Einschränkungen im Alter. Die biologischen Grundlagen der chronischen Inflammation im Alter sind nicht bekannt. Es existieren verschiedene Hypothesen, die i) auf die Bildung reaktiver Metabolite von infiltrierenden Leukozyten deuten, die zur einer Schädigung struktureller und zellulärer Elemente der Gewebe führen, ii) Schädigung durch Zytokine, die durch die Immunzellen sezerniert werden, oder iii) der Einfluss der Zytokine auf den Metabolismus und Hormonstoffwechsel, indem IL-6 und TNF- $\alpha$  in die Regulation und Wirkung von Insulin und *Insulin-like growth factor-1*, aber auch Erythropoetin und andere eingreifen. Die

Aktivierung dieser Immunzellen im Rahmen der chronischen Inflammation ist vermutlich ebenfalls ein multifaktorieller Prozess. In Anlehnung an das Modell von Kennedy et al. (s. Abb. 1) werden Makromoleküle und auch Zellreste als möglicher Auslöser einer chronischen Entzündungsreaktion diskutiert. Des Weiteren können das Mikrobiom oder einzelne Mikroben eine chronische Inflammation auslösen, die zu den biologischen Alterungsprozessen beitragen. Die Induktion von oxidativem Stress und die Rolle der Mitochondrien in Bezug auf das Inflammaging werden bei der Aktivierung des Nlrp3 Inflammasoms intensiv untersucht. Aber auch die bereits beschriebenen molekularen Mechanismen der Seneszenz können Entzündungsreaktionen induzieren. Der *senescence associated secretory* Phänotyp (SASP) führt zu einer Alteration des Mikromilieus, die wiederum mit einer Immunreaktion verbunden sind. Schließlich ist auch eine altersabhängige Veränderung der Immunreaktion im Sinne einer Immunseneszenz denkbar. So könnte die erworbene Immunität mit dem Alter abnehmen, während die angeborene Immunität mit einer progredienten Hyperaktivität im Alter reagiert.

Letztlich sind diese in den verschiedenen 7 Säulen des Alterns beschriebenen biologischen Veränderungen hochgradig miteinander verwoben und unterstützen damit die Hypothese, dass Alterung ein komplexer biologischer Vorgang ist, der individuell unterschiedlich schnell voranschreitet und sich klinisch damit nur schwierig vorhersagen lässt (s. Abb. 1).

---

## 8 Implikationen der Biologie des Alterns für die Therapie in der geriatrischen Onkologie

Chemotherapie induziert verschiedene zelluläre und molekulare Veränderungen, die überwiegend erwünscht, teilweise jedoch als Nebenwirkungen toleriert werden müssen. Insbesondere können Chemotherapeutika zellulären Stress induzieren, die somit auch zu physiologischen Alterungsprozessen beitragen können. Diese können Schäden durch freie Radikale, direkte Schädigung der DNA, Telomerverlust und Störungen in der

Immunreaktion umfassen. Ein wesentlicher Aspekt in Zusammenhang mit der Alterung ist dabei die Induktion von Seneszenz, die wiederum eng mit der Aktivierung von p16 und ARF verbunden ist. Diese beiden Proteine sind wichtig für die Seneszenzkontrolle indem sie RB und p53 kontrollieren. Entsprechend zeigen erste Studien, dass p16 und ARF durch Chemotherapie induziert werden können und andererseits den Alterungsprozess erheblich beschleunigen. Chemotherapie kann aber auch in die Telomerbiologie eingreifen, sodass die Therapie nicht nur vor dem Hintergrund der Funktionalität des Patienten individuell angepasst werden muss um Tumorkontrolle zu erreichen, sondern umgekehrt auch Alterung induzieren und beschleunigen kann.

---

## 9 Biomarker und Therapieentscheidungen in der geriatrischen Onkologie

Die Therapieauswahl in der geriatrischen Population beruht nicht nur auf den Aspekten der Tumorbiologie, des Tumorstadiums und des individuellen Therapieziels, sondern muss auch die Funktionalität des Patienten berücksichtigen. Bezüglich der Funktionalität des Patienten stehen verschiedene Werkzeuge für das geriatrische Assessment zur Verfügung. Aus vielerlei Hinsicht wären zudem Biomarker wünschenswert, die den Prozess der biologischen Alterung widerspiegeln und damit zur individualisierten Therapie beitragen könnten. Aufgrund der Komplexität der Alterungsprozesse sind bislang nur wenige Biomarker evaluiert worden, die zudem oft nur Teilaspekte der Biologie abdecken können. Ein idealer Biomarker sollte das biologische Alter des Patienten und seine funktionellen Reserven widerspiegeln, das Monitoring der individuellen Biologie des Patienten und des Tumors erlauben, das Ansprechen und die Tolerabilität einer Therapie vorherzusagen, sollte wiederholt und reproduzierbar messbar sein und idealerweise auch bereits funktionell charakterisiert sein. Das geriatrische Assessment deckt in dieser Hinsicht bereits viele verschiedene Dimensionen ab, erlaubt jedoch keine tumorspezifische Aussage hinsichtlich Prognose, Therapie-

prädiktion und Toxizität. Zudem ist das geriatrische Assessment zeitaufwändig und hat sich in der klinischen Routine der Therapie von Tumorerkrankungen bislang nicht etabliert. Ein weiterer Ansatz sind Screening-Werkzeuge, die in kurzer Zeit eine erste Einschätzung der Funktionalität des Patienten erlauben, und dann ein ausgedehnteres geriatrisches Assessment nach sich ziehen. Diese sind jedoch auch bislang unzureichend charakterisiert und besonders in der Population der onkologischen Patienten mit ihren spezifischen Bedürfnissen nicht validiert.

Verschiedene Biomarker wurden bereits in unterschiedlichen Patientengruppen und verschiedenen Zusammenhängen untersucht (s. Tab. 3). Biomarker der chronischen Inflammation zeigen eine enge Korrelation mit klinischen Kriterien der Frailty, der funktionellen Einschränkung und Mortalität. Zudem besteht im Alter häufig eine prothrombotische Konstitution, die teilweise auch auf inflammatorische Prozesse zurückgeführt werden kann. Bedeutsame Zytokine wie TNF- $\alpha$  und Interleukin 6 (IL-6) können den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Fibrinogen aktivieren. Zudem werden Adhäsionsmoleküle wie VCAM durch TNF- $\alpha$  und IL-6 aktiviert. Insgesamt zeigen verschiedene Untersuchungen, dass die proinflammatorischen Mediatoren IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1 und das D-Dimer mit dem Alter und chronischen Alterungsprozessen korrelieren und sich damit als Biomarker anbieten. So korreliert die Erhöhung der Biomarker TNF- $\alpha$ , IL-6 und des C-reaktiven Proteins mit den klinischen Kriterien der Gebrechlichkeit. In der *Women's Health and Aging* Studie waren hohe IL-6 Spiegel mit funktionellen Einschränkungen, verminderter Mobilität und anderen Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden. Der Zusammenhang von Zytokinen im Rahmen chronischer Inflammation und der funktionellen Einschränkung von Patienten ist bislang Gegenstand intensiver Untersuchungen. Es wird vermutet, dass die vielfältigen Interaktionen von ZNS, Hormonen und dem muskulo-skeletalen System zu dieser Assoziation beitragen. Die Rolle von Zytokinen in der Beurteilung tumorspezifischer Kriterien der Progression und des Therapieansprechens sind jedoch weitgehend noch nicht untersucht und

**Tab. 3** Vor- und Nachteile potenzieller Biomarker in der Prädiktion von Therapieerfolg und Toxizität

Biomarker	Vorteil	Nachteil
Proinflammatorische Marker (IL-6, CRP)	Einfache und reproduzierbare Messbarkeit, mögliche Aussage über Aging Phänotyp	Unspezifisch, oft auch erhöht infolge chronischer Erkrankungen unabhängig vom Alter, keine kausale Beziehung zum Alterungsprozess
<i>Advanced glycation end products</i>	Assoziiert mit erhöhter Mortalität im fortgeschrittenen Alter, Messung in Blut und Urin einfach möglich	Keine kausale Beziehung zum Alterungsprozess
Seneszenz assoziierte Beta-Galactosidase	Direkter Nachweis im Gewebe möglich, gut reproduzierbar	Keine kausale Beziehung zum Alterungsprozess
Telomerlänge	Invers korreliert mit chronologischem Alter, kann im peripheren Blut bestimmt werden	Hohe interindividuelle Variabilität, Bestimmung aufwendig und teuer
p16INK4 mRNA in T-Lymphozyten	Korreliert eng mit dem chronologischen Alter, validiert in verschiedenen Modellsystemen	Im klinischen Setting Bestimmung schwierig da T-Zellen sortiert und eingesetzt werden müssen

spielen aufgrund der grundlegenden Bedeutung der chronischen Inflammation in Bezug zur Biologie der Tumoren vermutlich eher einer untergeordneten Rolle.

Die zelluläre Seneszenz trägt signifikant zu dem Alterungsprozess bei, insofern ist die Analyse relevanter Mediatoren und Kandidaten in diesem Zusammenhang als möglicher Biomarker des biologischen Alterns von großem Interesse. Seneszenz wird durch DNA Schädigung induziert, hierbei tragen Telomerverkürzung, zellulärer Stress und die Aktivierung bestimmter Onkogene zur Seneszenzinduktion bei. Zudem ist die chronische Inflammation eng mit der Ausbildung von Seneszenz verbunden. Die Sekretion proinflammatorischer Proteine, bekannt als *senescence-associated secretory phenotype*, induziert Inflammation im umgebenden Gewebe, führt zur Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und trägt somit zur Alterung bei. Im Hinblick auf die Biologie der Seneszenzinduktion wurden bislang vor allem p16 und Telomere näher untersucht und deren Rolle als potenzielle Biomarker untersucht. So zeigt sich in einer Studie von Cawthon et al. 2003, dass kurze Telomere mit Alter und Mortalität korrelieren. Ebenso sollen verkürzte Telomere, meist in peripheren Leukozyten gemessen, mit einer schlechten Prognose beim kolorektalen Karzinom, Sarkomen und dem Mammakarzinom verbunden sein. Die Analyse von Telomeren zeigt allerdings eine hohe Variabilität, sodass diese sich als Biomar-

ker bislang nicht durchgesetzt hat. Die Rolle von p16 wird ebenfalls intensiv untersucht, u. a. geht p16 Überexpression mit einem Anstieg von IL-6 einher, und weist auf eine mögliche Interaktion mit chronischen Inflammationsprozessen hin. p16 ist zudem in Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen erhöht, inwiefern damit Therapieprädiktion und Toxizität vorhergesagt werden können, wird derzeit untersucht. Allerdings ist die Analyse in der RNA von T-Lymphozyten aus dem peripheren Blut sehr aufwendig.

Weitere potenzielle Biomarker werden intensiv untersucht, dies umfasst auch die Analyse von Sarkopenie auf der Grundlage neuerer Imaging-techniken, aber auch genomischer Veränderungen wie die Analyse von bestimmten SNPs, und weiteren Markern des oxidativen Stresses. Bislang haben sich diese Marker und Instrumente in der klinischen Routine (noch) nicht etabliert.

---

## Literatur

- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA (2003) Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 361(9355):393–395
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F (2014) Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 159:709–713

# Pharmakologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des geriatrischen Patienten

# 2

Martin Wehling

## 1 Einleitung

Die Arzneimittelanwendung beim älteren Patienten erfordert eine besondere Umsicht, da durch Multimorbidität häufig zahlreiche Arzneimittel verabreicht werden („Polypharmazie“) und diese größere Zahl von Arzneimitteln auf einen Organismus mit eingeschränkten Funktionen praktisch aller wichtigen Organe trifft.

Die hieraus resultierende komplexe Therapie-situation lässt sich leider nicht einfach durch die additive Anwendung von Leitlinien beherrschen, da diese nicht für die Sondersituationen des älteren Patienten erstellt werden, sondern erfordert eine detaillierte Individualisierung unter Berücksichtigung aller für die Therapie wichtigen Parameter. Für die Arzneitherapie sind daher besondere Betrachtungen der beiden Hauptparameter der Anwendung von Pharmaka notwendig: die der Pharmakokinetik (beschreibt das Schicksal

der Substanz im Körper) und der Pharmakodynamik (beschreibt die Wirkungen/Nebenwirkungen einer Substanz). Diese Betrachtungen sind angesichts der teilweise hohen Toxizität und engen therapeutischen Breite onkologischer Arzneimittel für ältere Tumorpatienten von besonderer Bedeutung. Hier sollen aber weniger die spezifischen Altersprobleme der Onkologika dargestellt werden, die in den krankheitsbezogenen Kapiteln behandelt werden, sondern die allgemeinen Arzneitherapieprobleme älterer Patienten, die aufgrund ihrer Multimorbidität gerade auch die älteren onkologischen Patienten betreffen. Soll z. B. ein Lungenkarzinom beim älteren Patienten behandelt werden, werden andere Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Hypertonie und Demenz sehr häufig in das therapeutische Gesamtkonzept einzubeziehen sein.

## 2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Gesetzmäßigkeiten des Verhaltens eines Arzneimittels im Organismus bezüglich seiner(s)

- **Absorption** (englisch, deutsch Resorption),
- **Distribution**,
- **Metabolismus** und
- **Elimination** (ADME-Regel).

adaptiert aus Wehling M, Burkhard, H (Hrsg.).  
Arzneitherapie für Ältere. Springer-Verlag Berlin  
Heidelberg 3. Auflage 2013. ISBN 978-3-642-34872-3,  
Kapitel 1.3, Autor: M. Wehling

M. Wehling (✉)  
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie  
und Toxikologie der Medizinischen Fakultät Mannheim,  
Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland  
E-Mail: [martin.wehling@medma.uni-heidelberg.de](mailto:martin.wehling@medma.uni-heidelberg.de)

Die Summe dieser Teilfunktionen der Pharmakokinetik bestimmt den zeitlichen Verlauf der Plasma-(oder auch Liquor/Urin) Konzentration eines Arzneimittels. Dosis, Intervall, Zubereitungsform und Applikationsweg können gewählt werden, alle anderen Einflussgrößen sind variabel durch den individuellen Patienten vorgegeben und in ihrer Auswirkung oft nur schwer vorhersehbar. Komplexe mathematische Modelle werden zur Analyse der Pharmakokinetik verwendet, um eine gesetzmäßige Vorhersehbarkeit von Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen. Eine sichere Vorhersagbarkeit von Unverträglichkeitsreaktionen z. B. durch zu hohe Plasmakonzentrationen kann aber auch mit den Methoden der molekularen Analyse z. B. von abbauenden Enzymen nicht erreicht werden, da die Variationsbreite der Plasmakonzentration von Arzneimitteln nur zu 30–50 % genetisch bedingt ist, also der größere Teil der Variabilität aus erworbenen Einflussgrößen resultiert.

► Daher ist trotz der Individualisierung aufgrund von Vorhersageverfahren (z. B. über genetische Untersuchungen oder Plasmaspiegelbestimmungen) jede Arzneimittelanwendung ein Individualexperiment. Dieses kann wie jedes Experiment nur bei genauer Beobachtung (des Patienten!) gelingen.

Dies trifft in besonderem Umfang für ältere Patienten zu, da die noch zu beschreibenden Veränderungen z. B. der ausscheidenden Organe interindividuell sehr verschieden sind.

Die Kombination aus Konzentrationsbestimmung im Plasma und sorgsamer klinischer Beobachtung, einschließlich der anamnestischen Erhebung typischer Symptome wie z. B. Muskelschmerzen bei Statinen oder epigastrischen Beschwerden bei nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen, können zu einer erhöhten Sicherheit einer Arzneimitteltherapie beitragen. Dass dies eine anspruchsvolle Aufgabe ist, ist offensichtlich. Wer aber „scharfe“ Messer – und das sind viele der hochwirksamen modernen Medikamente aufgrund einer engen therapeutischen Breite gerade bei Onkologika – führen will, muss ihre Handhabung erlernen und sich der möglichen Gefahren bewusst sein.

## 2.1 Besonderheiten der geriatrischen Pharmakokinetik: Veränderungen der Physiologie, insbesondere der Nierenfunktion

Altersassoziierte physiologische Veränderungen sind individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Darüber hinaus sind viele chronische Erkrankungen altersassoziiert („Alterskrankheiten“, wie die Alzheimerdemenz oder Atherosklerose mit ihren unterschiedlichen Organmanifestationen) und führen zu einer zunehmenden Inzidenz struktureller und funktioneller Veränderungen. Diese bedingen letztlich funktionelle Einschränkungen und Behinderungen mit, die z. T. für die Pharmakokinetik direkt bedeutsam sind. Aus diesem Grund ist es oft nicht möglich, zwischen rein altersbedingten und solchen Veränderungen zu unterscheiden, die auf dem Boden einer zunehmenden Inzidenz chronischer Erkrankungen entstanden sind (z. B. Diabetes mellitus Typ II). Zum Beispiel ist im Mittel eine altersabhängige Abnahme der glomerulären Filtrationsrate als Ausdruck des zunehmenden Ausfalls von Nephronen eindeutig nachweisbar, die bei 80-Jährigen etwa zum Verlust der Hälfte der Nierenfunktion jüngerer Erwachsener führt. Bei einer genaueren Analyse der individuellen Verläufe anhand der Daten der *Baltimore Longitudinal Study* zeigen sich aber verschiedene Muster im zeitlichen Verlauf der Nierenfunktion (Lindeman 1993). Einige Menschen weisen über lange Zeit eine konstante glomeruläre Filtrationsrate auf, andere wieder einen langsamen, nahezu linearen Abfall über die Lebensdekaden; schließlich gibt es eine dritte Gruppe mit einem deutlich stärker progredienten Abfall der glomerulären Filtrationsrate, der diese Patienten als nierenkrank erscheinen lässt. Allerdings wird kontrovers diskutiert, ob tatsächlich eine rein altersassoziierte und nicht als pathologisch aufzufassende Abnahme der Nierenfunktion existiert, da der schädigende Einfluss von z. B. arterieller Hypertonie und/oder Diabetes mellitus schwer auszuschließen ist.

Ähnliches gilt auch für andere Veränderungen der Organfunktionen, die als typische altersassoziierte Veränderungen angesprochen werden können. Tab. 1 gibt hier einen Überblick und stellt