

Wissenschaftliche Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A dark blue rectangular box is overlaid on the bar, containing the text 'VORLÄUFIGER RAPID REPORT' in white, bold, uppercase letters.

VORLÄUFIGER RAPID REPORT

Projekt: A26-24

Version: 1.0

Stand: 15.10.2026

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Wissenschaftliche Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.03.2026

Interne Projektnummer

A26-24

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Altersfaktoren, Altern, Methoden

Keywords

Age Factors, Aging, Methods

Dieser vorläufige Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die beratende Funktion der externen Sachverständigen beinhaltet die Beantwortung von Fragen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten im Rahmen eines Videomeetings.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Bericht ist ein vorläufiger Rapid Report. Er wird zur Anhörung gestellt, und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Rapid Reports führen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Informationsbeschaffung.....	4
4.2 Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Einleitung	5
5.2 Operationalisierung des biologischen Alters	6
5.2.1 Methodische Anforderungen an Operationalisierungen des biologischen Alters.....	7
5.2.2 Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters	12
5.2.2.1 Zellbiologisches Altern.....	15
5.2.2.1.1 Telomerlängen	15
5.2.2.1.2 Molekulare Age Clocks	16
5.2.2.2 Phänotypisches Altern	21
5.2.2.2.1 Phänotypisches Alter.....	21
5.2.2.2.2 Inflamm-Aging.....	23
5.2.2.3 Funktionelles Altern.....	24
5.2.2.3.1 Frailty.....	24
5.2.3 Langzeitverläufe und Korrelation unterschiedlicher Instrumente mit dem chronologischen Alter	28
5.3 Beurteilung der Anwendbarkeit der verschiedenen Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung	30
5.3.1 Instrumente zur Abbildung des zellbiologischen Alterns.....	31
5.3.2 Instrumente zur Abbildung des phänotypischen Alterns.....	32
5.3.3 Instrumente zur Abbildung des funktionellen Alterns.....	33
5.3.3.1 Frailty als Subgruppenmerkmal in klinischen Studien.....	35

5.3.3.2	Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung.....	36
6	Diskussion	38
7	Fazit	48
8	Literatur	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters.....	xiii
Tabelle 2: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters.....	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ausprägungen des biologischen Alters: zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles Altern	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Activity of Daily Living
CCI	Charlson Comorbidity Index
CFS	Clinical Frailty Scale
CGA	Comprehensive geriatric Assessment (umfassendes geriatrisches Assessment)
CHS	Cardiovascular Health Study
CpG	Cytidin-Phosphat-Guanin
CRP	C-reaktives Protein
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FHS	Framingham Heart Study
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HRS	Health and Retirement Study
HTA	Health Technology Assessment
IADL	Instrumental Activity of Daily Living
IMWG	International Myeloma Working Group
InCHIANTI	Invecchiare in Chianti
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LTL	Leukocyte Telomere Length (Länge der Telomere in Leukozyten)
NHANES	National Health and Nutritional Survey
NHS	National Health Service
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction (quantitative Polymerase Kettenreaktion)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SATSA	Swedish Adoption / Twin Study of Aging
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRI	Systemic Inflammation Response Index

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat am 05.03.2026 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Berichts ist eine wissenschaftliche Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Hierfür soll zunächst eine orientierende Recherche nach geeigneter Literatur durchgeführt werden. Darauf basierend sollen Operationalisierungen des biologischen Alters dargestellt und hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V beurteilt werden.

Der Rapid Report betrachtet ausdrücklich die Lebensphase des höheren Alters mit dem Ziel, potenzielle Effektmodifikationen, die sich durch den Alterungsprozess und damit verbundene Einschränkungen ergeben, zu untersuchen. Eine Betrachtung des gesamten Altersspektrums, wie beispielsweise unterschiedliche Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports.

Methoden

Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung zur Identifikation geeigneter Literatur zu Operationalisierungen des biologischen Alters umfasste eine orientierende Recherche in MEDLINE und der International Health Technology Database (HTA) Database, eine Website-Suche nach methodischen Dokumenten der Zulassungsbehörden sowie eine ergänzende Websuche. Zusätzlich wurden ausgehend von zuvor identifizierten Dokumenten und Übersichtsarbeiten Referenzlisten gesichtet sowie die „Similar Articles“- und „Cited-by“-Funktionen in PubMed angewendet.

Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters

Auf Basis der Ergebnisse der orientierenden Recherche wurden zunächst Anforderungen an Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln definiert. Anhand dieser Anforderungen wurden exemplarisch Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters beschrieben und ihre Eignung für den Einsatz als Subgruppenmerkmal in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln eingeschätzt. Des Weiteren wurde die Anwendbarkeit potenziell relevanter

Instrumente im Rahmen sowohl zukünftiger als auch bereits durchgeführter klinischer Studien untersucht und die Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung geprüft.

Ergebnisse

Altern und **Alter** sind Begriffe, die sich in ihrer Bedeutung voneinander unterscheiden. Der Prozess des **Alterns** bezeichnet den zeitabhängigen, fortschreitenden Verlust der physiologischen Fähigkeiten eines Organismus, der zu Funktionsbeeinträchtigungen und einer erhöhten Anfälligkeit und letztlich zum Tod führt. Der Begriff des **Alters** ist nicht eindeutig definiert und es existieren unterschiedliche Operationalisierungen. Im Alltag wird das **Alter** üblicherweise über das chronologische (kalendarische) Alter beschrieben, das die seit der Geburt verstrichene Zeit abbildet. Das **Altern** schreitet aber nicht bei allen Menschen im gleichen Tempo voran, sondern manifestiert sich individuell unterschiedlich. Mit fortschreitendem chronologischen Alter können sich bei Menschen eines vergleichbaren chronologischen Alters zum Teil deutliche Unterschiede zeigen, die sich beispielsweise in körperlichen, physiologischen und / oder kognitiven Beeinträchtigungen, Multimorbidität, Komorbiditäten und / oder Frailty äußern. Diese funktionellen Unterschiede bildet das chronologische Alter nicht ab. Im Gegensatz zum chronologischen Alter zielt die Bestimmung eines biologischen Alters darauf ab, die biologischen Veränderungen, die sich individuell durch das Altern ergeben und über die Zeit akkumulieren, sowie die sich daraus ableitenden altersbedingten Schäden und deren Konsequenzen zu einem bestimmten Zeitpunkt vorherzusagen. Im vorliegenden Rapid Report werden unterschiedliche Konzepte zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Fachliteratur untersucht.

Operationalisierung des biologischen Alters

Das **Altern** des Menschen bildet sich in hierarchischen Ebenen ab. Für den vorliegenden Bericht werden diese Ebenen kategorisiert als das zellbiologische, das phänotypische sowie das funktionelle **Altern** dargestellt. Alle 3 Kategorien werden für den vorliegenden Bericht als unterschiedliche Ausprägungen des biologischen Alters verstanden. Die Kategorie des zellbiologischen Alterns umfasst Prozesse, die in der Literatur üblicherweise dem biologischen **Altern** zugeordnet werden. Um für den vorliegenden Bericht die Lesbarkeit zu erhöhen und den Begriff sprachlich von dem des biologischen **Alters** unterscheidbar zu machen, wird nachfolgend die Bezeichnung des zellbiologischen Alterns verwendet.

Das zellbiologische Altern fasst fortschreitende molekulare und zelluläre Veränderungen zusammen. Das phänotypische Altern umfasst Veränderungen in der Körperstruktur, im Energiehaushalt, in homöostatischen Kontrollmechanismen sowie der neuronalen und funktionellen Plastizität des Körpers, die in jedem alternden Menschen zu beobachten sind und unter bestimmten Umständen zum Auftreten von Erkrankungen führen können. Das funktionelle Altern schließlich beschreibt den altersbedingten Abbau physischer, kognitiver,

emotionaler und sozialer Funktionen, die die Einschränkung grundlegender Aktivitäten des Alltags bis zum Verlust der Selbstständigkeit umfassen.

Die zugrunde liegenden Mechanismen des Alterns sind nicht über alle Zeiträume, Zelltypen, Organsysteme, Individuen oder Populationen hinweg einheitlich. Dies macht die Definition eines einzelnen, einheitlichen und verallgemeinerbaren Instruments zur Messung des Alterns schwierig. In der Literatur ist eine Vielzahl von Definitionen des biologischen Alters sowie damit einhergehend eine große Anzahl an Instrumenten zu dessen Bestimmung zu finden. Unterschiedliche Instrumente bilden dabei verschiedene Aspekte des Alterns ab und sind somit gegebenenfalls nicht für die Beantwortung aller Fragestellungen geeignet. Eine sorgsame Bewertung der Instrumente für den Einsatz zur Beantwortung einer Fragestellung ist somit erforderlich.

Methodische Anforderungen an Operationalisierungen des biologischen Alters

Für die 3 Ebenen des biologischen **Alters** (zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles **Altern**) liegt jeweils eine Vielzahl von verschiedenen Operationalisierungen in Form von Instrumenten beruhend u. a. auf Laborwerten, bildgebenden Verfahren, funktionellen Tests oder auch patientenberichteten Fragen vor, die sich inhaltlich und methodisch voneinander unterscheiden. Damit ein Instrument potenziell zur Bestimmung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen werden kann, müssen zunächst grundsätzliche Anforderungen an die Validität und Reliabilität erfüllt sein. Das bedeutet, dass hinreichend sichergestellt ist, dass ein Instrument verlässlich einen Aspekt des biologischen Alters bestimmen kann und somit geeignet ist, Subgruppen zur Untersuchung potenzieller altersassoziierter Effektmodifikationen zu definieren.

Anforderungen an Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung

Unter Berücksichtigung eines von Moqri et al. ausformulierten Rahmenwerks zur Bewertung und Validierung von Biomarkern des Alterns werden für die Bewertung von Instrumenten zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung Kriterien zur Bewertung der Validität und Reliabilität festgelegt, anhand derer exemplarisch identifizierte Instrumente als Operationalisierung des biologischen Alters dargestellt und auf ihre Eignung als Subgruppenmerkmal für das Alter hin bewertet werden (zu Details der Bewertungskriterien sowie den untersuchten Instrumenten siehe Tabelle 1). Zur Abgrenzung unterschiedlicher Patientengruppen zum Zwecke der Bildung von Subgruppen zur Untersuchung potenzieller altersassoziierter Effektmodifikationen wird in Ermangelung einer allgemeingültigen Definition von „biologisch jung“ versus „biologisch alt“ die Abgrenzung über Unterschiede im Risiko für Morbidität und Mortalität herangezogen. Neben diesen essenziellen Kriterien wird betrachtet, in wieweit sich die beschriebenen Instrumente zur Bestimmung des biologischen Alters aus Daten ermitteln lassen, die bereits routinemäßig in klinischen Studien erhoben

werden bzw. wie hoch der Aufwand zur Bestimmung des biologischen Alters für jedes Instrument ist.

Tabelle 1: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters (mehrseitige Tabelle)

Kategorie Instrument	Validität						Reliabilität	Daten- verfügbarkeit
	Zugrunde liegendes alters- spezifisches Merkmal	Korrelation mit alters- assoziierten Merkmalen / Funktionen	Prognostischer Risikofaktor für Mortalität / Morbidität	Validierung an longitudinalen Daten ≥ 10 Jahre	Abgrenzung von Patienten- gruppen unter besonderem Risiko	Generisch einsetzbar	Standardisierte Methodik zur Erhebung	Berechenbar aus routinemäßig erhobenen Daten
Zellbiologisches Altern								
Telomerlängen	●	○	○	(○)	○	○	○	○
Epigenetische Clocks								
Hannum	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
Horvath	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
DNAm PhenoAge	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
GrimAge / GrimAge 2	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
DunedinPACE	●	●	(●)	(●)	○	○	○	○
Phänotypisches Altern								
Phänotypisches Alter								
Klemera-Doubal- Methode	●	●	(●)	(○)	○	●	○	●
PhenoAge	●	●	(●)	(○)	○	(○)	●	●
Inflamm-Aging								
SIRI	(●)	●	(●)	○	○	○	●	●

Tabelle 1: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters (mehrseitige Tabelle)

Kategorie Instrument	Validität						Reliabilität	Daten- verfügbarkeit
	Zugrunde liegendes alters- spezifisches Merkmal	Korrelation mit alters- assoziierten Merkmalen / Funktionen	Prognostischer Risikofaktor für Mortalität / Morbidität	Validierung an longitudinalen Daten ≥ 10 Jahre	Abgrenzung von Patienten- gruppen unter besonderem Risiko	Generisch einsetzbar	Standardisierte Methodik zur Erhebung	Berechenbar aus routinemäßig erhobenen Daten
Funktionelles Altern								
Frailty								
Frailty Index	●	●	(●)	(●)	(●)	●	○	(●)
Physischer Frailty-Phänotyp nach Fried	●	●	(●)	(●)	●	●	(●)	○
Clinical Frailty Scale	●	(●)	(●)	○	(●)	●	(●)	○
●: erfüllt; (●): teilweise erfüllt; ○: nur im Ansatz erfüllt; o: nicht erfüllt DNAm: methylierte DNA; SIRI: Systemic Inflammation Response Index								

Beurteilung der Anwendbarkeit der verschiedenen Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung

Zur Einschätzung der Eignung eines Instruments zur Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung wird geprüft, ob ein potenziell relevantes Instrument einen bedeutenden Aspekt des Alterns beim Menschen hinreichend sicher abbildet, die Prognose zukünftiger Ereignisse wie das Eintreten von Morbidität oder der Mortalität ermöglicht, in unterschiedlichen Populationen über einen ausreichend langen Zeitraum untersucht ist und die trennsichere Differenzierung von Patientengruppen, die sich in ihrem Risiko für Morbidität und Mortalität unterscheiden, ermöglicht. Zusätzlich wird untersucht, ob die Erhebung des Instruments standardisiert ist und die Ergebnisse unabhängig von Erhebungszeitpunkt und erhebender Person verlässlich sind.

Die praktische Anwendbarkeit eines potenziell relevanten Instruments in klinischen Studien wird eingeschätzt über die Art der benötigten Daten sowie den Aufwand, der für die Datenerhebung sowie -auswertung benötigt wird. Dabei wird berücksichtigt, ob die benötigten Daten bereits routinemäßig in klinischen Studien erhoben werden und somit auch in bereits durchgeführten klinischen Studien grundsätzlich verfügbar wären oder ob die Erhebung für zukünftige klinische Studien prospektiv geplant werden müsste.

Keines der in Tabelle 1 beschriebenen Instrumente erfüllt alle Kriterien der Validität und Reliabilität. Übergreifend gilt für die meisten der beschriebenen Instrumente, dass eine ausreichende Validierung an longitudinalen Daten über einen ausreichend langen Zeitraum fehlt. Es lässt sich jedoch sagen, dass Instrumente, die das funktionelle Altern des Menschen über das Konzept der Frailty abbilden, einer relevanten Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung am nächsten kommen. Im Folgenden wird die Bewertung der Anwendbarkeit der dargestellten Instrumente für die Kategorien zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles Altern sowie eine mögliche Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung zusammengefasst.

Instrumente zur Abbildung des zellbiologischen Alterns

Die zum zellbiologischen Altern dargestellten Instrumente sind nicht geeignet, um als Merkmal für Subgruppenanalysen zum Alter in der Nutzenbewertung eingesetzt zu werden, da sie nicht als hinreichend validiert und reliabel eingeschätzt werden. Die dargestellten Instrumente bestimmen ein biologisches Alter und betrachten dieses jeweils in Relation zum chronologischen Alter. Es ist bislang nicht sicher untersucht, wie groß eine Abweichung zwischen dem über Telomerlängen oder epigenetische Clocks bestimmten biologischen Alter und dem chronologischen Alter sein muss, um sich in einem abgrenzbar unterschiedlichen Risiko für Morbidität oder Mortalität niederzuschlagen.

Darüber hinaus können für die entsprechenden Instrumente auch keine Grenzwerte zur Definition von Subgruppen für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikation durch das biologische Alter festgelegt werden, weil für die Ergebnisse der Instrumente nicht untersucht ist, wie das jeweils bestimmte biologische Alter zur Risikostratifizierung von Patientenpopulationen eingesetzt werden kann. Eine Anwendbarkeit für die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen durch das biologische Alter ist für die Telomerlänge wie für die epigenetischen Clocks somit insgesamt nicht gegeben.

Instrumente zur Abbildung des phänotypischen Alterns

Die zum phänotypischen Altern dargestellten Instrumente nutzen ähnlich wie die des zellbiologischen Alterns das chronologische Alter als Referenz, um das jeweils ermittelte biologische Alter einzuordnen. Für keines der Instrumente zur Bestimmung des phänotypischen Alterns wurde untersucht, wie groß eine Abweichung zwischen biologischem und chronologischem Alter sein muss, um sich in einem abgrenzbar unterschiedlichen Risiko für Morbidität oder Mortalität niederzuschlagen. Eine Bestimmung von Grenzwerten zur Definition von Subgruppen ist nicht möglich, da nicht untersucht ist, wie das über die dargestellten Instrumente zum phänotypischen Altern bestimmte biologische Alter zur Risikostratifizierung von Patientenpopulationen genutzt werden kann. Darüber hinaus liegen weitere Einschränkungen bei der Validität und Reliabilität, beispielsweise zur generischen Anwendbarkeit oder einer standardisierten Erhebungsmethodik, vor. Zusammenfassend sind die identifizierten Instrumente zur Bestimmung des phänotypischen Alterns nicht geeignet, um potenzielle Effektmodifikationen durch das biologische Alter im Rahmen der Nutzenbewertung zu untersuchen.

Instrumente zur Abbildung des funktionellen Alterns

Frailty

Das Konzept der Frailty wird grundsätzlich als potenziell relevant eingeschätzt, um ein biologisches Alter zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu bestimmen. Es ist hinreichend sicher, dass der Zustand der Frailty eine Manifestation von Alterungsprozessen darstellt, unabhängig davon, welcher biologische Alterungsprozess zur Entstehung von Frailty führt. Frailty korreliert mit altersassoziiert eingeschränkten Funktionen, ermöglicht die Prognose des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und ist in unterschiedlichen Populationen und Settings (häusliches Umfeld, gesund / krank, niedergelassenes oder stationäres klinisches Setting) gut untersucht. Frailty ist ein prognostischer Risikofaktor für Mortalität und Morbidität. Je nach gewähltem Instrument ist eine Erhebung grundsätzlich auch retrospektiv aus Daten möglich, die routinemäßig in klinischen Studien erhoben werden.

Der Frailty Index, basierend auf dem Konzept der Akkumulation von altersassoziierten Defiziten, erscheint als grundsätzlich geeignet für den (auch retrospektiven) Einsatz in

klinischen Studien. Die Anwendbarkeit des Frailty Index im Versorgungsalltag jenseits klinischer Studien erscheint in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt als unrealistisch, da die Konstruktion eines Frailty Index sowie die Erhebung der erforderlichen Daten mit großem Aufwand verbunden sind und bislang keine für Deutschland validierte elektronische Standardversion vorliegt. Darüber hinaus liegen bislang keine validierten Grenzwerte für die Definition von Subgruppen vor.

Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried besteht aus 5 definierten Kriterien. Die zu bewertenden Kriterien sind dabei fest definiert und die Grenzwerte für die Kategorisierung in frail und nicht frail vorgegeben. Allerdings liegen die Informationen, die für die Erhebung des physischen Frailty-Phänotyps nach Fried benötigt werden, nicht routinemäßig im Datensatz klinischer Studien vor (Gehgeschwindigkeit, Handkraft) und können auch nicht aus erhobenen Daten abgeleitet werden, wodurch eine retrospektive Erhebung nicht möglich ist. Eine Datenerhebung für zukünftige klinische Studien kann prospektiv geplant werden. Die Erhebung im klinischen Alltag erscheint prinzipiell machbar, ist aber zeitaufwändig.

Die Clinical Frailty Scale (CFS) erfordert die Fremdeinschätzung einer Patientin oder eines Patienten und Abwägungsentscheidungen durch geschultes Personal basierend auf einer definierten Skala aus 9 Kategorien. Ist die Erhebung von Frailty mittels CFS nicht in einer Studie geplant, so erscheint eine verlässliche Erhebung der für die Skala benötigten Informationen aus dem Routinedatensatz bereits durchgeführter klinischer Studien nicht realistisch. Die variable Inter-Rater-Reliabilität aufgrund der zugrunde liegenden Fremdeinschätzung schränkt die Vergleichbarkeit von Studiendaten darüber hinaus ein.

Für indikationsspezifische Instrumente, wie beispielsweise den International Myeloma Working Group (IMWG) Frailty-Score in der Indikation des multiplen Myeloms, gelten aufgrund der fehlenden Standardisierung sowie fehlender validierter Grenzwerte die gleichen Schwierigkeiten, wie sie für die zuvor beschriebenen generisch einsetzbaren Instrumente bekannt sind.

Potenzielle Effektmodifikationen durch Frailty wurden bereits in randomisierten klinischen Studien (RCTs) untersucht. Dabei kamen verschiedene Instrumente zum Einsatz, darunter am häufigsten der physische Frailty-Phänotyp nach Fried und der Frailty Index, aber auch studien- oder indikationsspezifische Instrumente. Aufgrund der fehlenden Standardisierung bei der Verwendung der Instrumente unterschieden sich bspw. die eingesetzten Frailty Indices deutlich. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Grenzwerte zur Kategorisierung der Frailty herangezogen bzw. unterschiedlich viele Subgruppen betrachtet. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien untereinander oder eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenpopulationen sowie die klinische Versorgung ist daher zurzeit nicht möglich.

Es bestehen somit Einschränkungen, die der Anwendbarkeit von Frailty als Merkmal zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen durch das biologische Alter im Rahmen der Nutzenbewertung zum jetzigen Zeitpunkt entgegenstehen. Der größte Hinderungsgrund liegt im Fehlen eines allgemein akzeptierten, gut validierten Goldstandards zur Erhebung von Frailty, der sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag angewendet werden kann, da eine Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen unterschiedlichen Instrumenten zur Bestimmung von Frailty in der Regel nicht möglich ist. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass die Einteilung von Patientinnen und Patienten als frail oder nicht frail abhängig ist vom eingesetzten Instrument, dessen Operationalisierung und der zugrunde liegenden Fragestellung.

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikation im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln hat die Identifikation abweichender Effekte von neuen Arzneimitteln zwischen Patientengruppen, die sich beispielsweise durch ihr Alter unterscheiden, zum Ziel. Dies dient letztlich dem zielgerichteten Einsatz neuer Arzneimittel, indem gegebenenfalls Patientengruppen definiert werden können, für die eine Intervention einen Nutzen hat, und solche, in denen dieselbe Intervention diesen Nutzen nicht aufweist oder sogar eher schadet als nutzt. Dies bedeutet zum einen, dass ein Subgruppenmerkmal in klinischen Studien bestimmbar sein muss, damit im Rahmen der Nutzenbewertung eine potenzielle Effektmodifikation untersucht werden kann. Zum anderen müssen diese Informationen in den klinischen Alltag übertragbar sein, damit Therapieentscheidungen auf Basis der Informationen der Nutzenbewertung getroffen werden können. Dies ist für das Konzept der Frailty im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben. Für den Einsatz in klinischen Studien (ggf. auch retrospektiv) erscheint die Anwendung eines Frailty Index – eine Einigung auf einen Goldstandard sowie validierte Grenzwerte vorausgesetzt – durchführbar. Die Anwendung im klinischen Alltag scheint aufgrund der zeitaufwändigen Erhebung aller benötigten Informationen bzw. eines fehlenden elektronischen Instruments für den deutschen Versorgungsalltag momentan unrealistisch. Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried oder die CFS hingegen erscheinen bei ausreichend geschultem Personal im klinischen Alltag anwendbar, sind jedoch aus bereits durchgeführten klinischen Studien in der Regel nicht verfügbar und somit nur prospektiv für zukünftige Studien denkbar.

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass Ergebnisse aus klinischen Studien für eine im dortigen Rahmen als frail eingestufte Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die im klinischen Versorgungsalltag unter Verwendung der dort verfügbaren anderen Instrumente als frail eingestuft werden. Die Einigung auf einen Goldstandard sowie Kriterien zur Standardisierung der Erhebung von Frailty sind Grundvoraussetzungen, damit zukünftig aus Subgruppenanalysen nach Frailty belastbare Informationen gewonnen werden können, um klinische Entscheidungen im Versorgungsalltag zu informieren. Nur so kann Frailty routinemäßig und

standardisiert sowohl in klinischen Studien als auch nach denselben Kriterien in der Versorgung erhoben werden, um eine Interpretierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Gleichzeitig muss zukünftig durch adäquate Designs pivotaler Studien sichergestellt werden, dass Ältere und Patientinnen und Patienten mit Frailty in ausreichendem Umfang in klinische Studien rekrutiert werden, damit Subgruppenanalysen nach Frailty überhaupt sinnvoll durchführbar sind.

Fazit

Eine einzelne, feststehende Definition bzw. ein einzelnes Instrument zur Bestimmung des biologischen Alters, das als Goldstandard bezeichnet werden kann, existiert nicht. Gleichzeitig gibt es keine validierte und allgemeingültige Definition von biologisch jung bzw. alt. Vielmehr kann das biologische Alter über unterschiedliche Instrumente bestimmt werden, die jeweils einen anderen Aspekt des hochkomplexen Prozesses des Alterns abbilden.

Anhand der im Bericht dargestellten Kriterien für die Bewertung der Validität und Reliabilität von Instrumenten zur Bestimmung des biologischen Alters zeigt sich, dass Instrumente aus den Kategorien des zellbiologischen (Bestimmung der Telomerlängen, epigenetische Clocks) sowie des phänotypischen Alterns (Klemera-Doubal Methode, PhenoAge, Inflamm-Aging [SIRI]) nicht geeignet sind, um als Subgruppenmerkmal in der Nutzenbewertung eingesetzt zu werden. Es existieren keine etablierten Grenzwerte, über die sich Subgruppen sinnvoll definieren ließen, um potenzielle Effektmodifikationen bei biologisch jungen versus biologisch alten Patientinnen und Patienten zu untersuchen.

Für die Kategorie des funktionellen Alterns wird das Konzept der Frailty als grundsätzlich geeignet eingeschätzt, um das biologische Alter für die Fragestellung der Nutzenbewertung abzubilden. Einem Einsatz von Frailty als Merkmal zur Untersuchung von Effektmodifikationen durch das biologische Alter stehen allerdings aktuell folgende Faktoren entgegen: ein fehlender Goldstandard für ein Instrument zur Erhebung von Frailty, eine fehlende Standardisierung der Erhebung, sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag, sowie fehlende validierte gemeinsame Grenzwerte.

Subgruppenanalysen anhand des Merkmals Frailty würden perspektivisch eine Untersuchung von Effektmodifikationen ermöglichen, die alterungsbedingte Einschränkungen besser abbilden als eine Gruppenbildung allein anhand des chronologischen Alters. Damit aus diesen Analysen belastbare Informationen gewonnen werden können, um klinische Entscheidungen im Versorgungsalltag zu informieren, müssen zukünftig allerdings 2 Voraussetzungen erfüllt werden: Zum einen muss Frailty routinemäßig und standardisiert in klinischen Studien erhoben werden, zum anderen ist eine routinemäßige Erhebung von Frailty nach denselben Kriterien in der Versorgung erforderlich. Darüber hinaus müssen ältere Patientinnen und

Patienten in ausreichendem Umfang in klinischen Studien repräsentiert sein, da die Inzidenz von Frailty mit dem Verlauf des Alters ansteigt.

Das chronologische Alter ist kein optimales Maß, um unterschiedliche Risiken für Morbidität und Mortalität, die sich vor allem mit steigendem chronologischem Alter zeigen und aus den individuell unterschiedlich ablaufenden Alterungsprozessen ergeben, abzubilden. In Ermangelung eines standardisierten, validierten und sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag etablierten Instruments zur Erhebung des biologischen Alters erscheint es aber bis zur Etablierung einer besseren Alternative weiterhin sachgerecht, das chronologische Alter für die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen und auf Basis der etablierten und präspezifizierten Trennwerte heranzuziehen. Dabei sollten Effektmodifikationen durch das chronologische Alter, die sich im Endpunkt Gesamtüberleben oder konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zeigen, als Hinweise verstanden werden, dass das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt eines Arzneimittels hat und diese Informationen in der Versorgung in die jeweils individuelle Therapieentscheidung einbezogen werden.

1 Hintergrund

Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird regelhaft die Durchführung von Subgruppenanalysen für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren gefordert, unter anderem für den Faktor Alter. Für Subgruppenanalysen nach Alter wird in den Auswertungen zu klinischen Studien in der Regel der Trennwert 65 Jahre (< 65 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre) verwendet. In den Nutzenbewertungsdossiers der pharmazeutischen Unternehmen werden die Subgruppenanalysen nach Alter mit diesem Trennwert entsprechend dargestellt.

In zurückliegenden Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden mehrmals statistisch belastbare Effektmodifikationen durch den Faktor Alter festgestellt. In den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA), den Stellungnahmen zu den jeweiligen Nutzenbewertungen wie auch in den mündlichen Anhörungen von pharmazeutischen Unternehmen und klinischen Experten wurden Diskussionen dazu geführt, inwieweit das chronologische Alter mit einem Trennwert von 65 Jahren als geeignetes Kriterium angesehen werden kann, um Beurteilungen und Aussagen für Subgruppen nach Alter in der Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Dabei wurde adressiert, dass anstelle des chronologischen Alters ein biologisches Alter besser geeignet wäre, für das weitere Aspekte, wie der allgemeine Gesundheitszustand und / oder krankheitsbedingte Zustand der Patientinnen und Patienten, berücksichtigt werden könnten.

2 Fragestellung

Ziel des vorliegenden Berichts ist eine wissenschaftliche Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Hierfür soll zunächst eine orientierende Recherche nach geeigneter Literatur durchgeführt werden. Darauf basierend sollen Operationalisierungen des biologischen Alters dargestellt und hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V beurteilt werden.

Der Rapid Report betrachtet ausdrücklich die Lebensphase des höheren Alters mit dem Ziel, potenzielle Effektmodifikationen, die sich durch den Alterungsprozess und damit verbundene Einschränkungen ergeben, zu untersuchen. Eine Betrachtung des gesamten Altersspektrums, wie beispielsweise unterschiedliche Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports.

3 Projektverlauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat für den GBA gemäß 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 3 Buchstabe a) Verfahrensordnung in seiner Sitzung am 10.02.2026 beschlossen, das IQWiG mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V zu beauftragen. Die Beauftragung erfolgte am 05.03.2026.

In die Bearbeitung des Projekts wurde eine externe Sachverständige (eine Beraterin zu methodischen / inhaltlichen Fragen) eingebunden.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Operationalisierung des biologischen Alters durchgeführt. Des Weiteren fand eine Einschätzung hinsichtlich der Anwendbarkeit der identifizierten Konzepte im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V statt. Die Ergebnisse werden in einem vorläufigen Rapid Report veröffentlicht und auftragsgemäß zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an die Anhörung erstellt das IQWiG einen finalen Rapid Report. Dieser Bericht wird an den GBA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report veröffentlicht.

4 Methoden

Der vorliegende Auftrag des GBA umfasst eine wissenschaftliche Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Der Rapid Report betrachtet ausdrücklich die Lebensphase des höheren Alters mit dem Ziel, potenzielle Effektmodifikationen, die sich durch den Alterungsprozess und damit verbundenen Einschränkungen ergeben, zu untersuchen. Eine Betrachtung des gesamten Altersspektrums, wie beispielsweise unterschiedliche Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports.

4.1 Informationsbeschaffung

Die orientierende Recherche zur Identifikation geeigneter Literatur zu Operationalisierungen des biologischen Alters umfasste:

- eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten in MEDLINE und der International Health Technology Assessment (HTA) Database
- weitere Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten der identifizierten methodischen Dokumente und Übersichtsarbeiten
 - Verwendung der „Similar Articles“- und „Cited-by“-Funktionen in PubMed ausgehend von zuvor identifizierten Publikationen
- eine Website-Suche nach methodischen Dokumenten der Zulassungsbehörden (European Medicines Agency [EMA] und Food and Drug Administration [FDA])
- eine ergänzende Websuche

Die Darstellung im Bericht beschränkt sich auf die konkreten Ergebnisse.

4.2 Ausarbeitung zur Operationalisierung des biologischen Alters

Auf Basis der Ergebnisse der orientierenden Recherche wurden zunächst Anforderungen an Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln definiert. Anhand dieser Anforderungen wurden exemplarisch Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters beschrieben und ihre Eignung für den Einsatz als Subgruppenmerkmal in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, u. a. auch hinsichtlich des Vorliegens sinnvoller Trennwerte für Subgruppenanalysen nach biologischem Alter, eingeschätzt. Des Weiteren wurde die Anwendbarkeit potenziell relevanter Instrumente im Rahmen sowohl zukünftiger als auch bereits durchgeführter klinischer Studien untersucht und die Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung geprüft.

5 Ergebnisse

5.1 Einleitung

Altern und **Alter** sind Begriffe, die sich in ihrer Bedeutung voneinander unterscheiden. Der Prozess des **Alterns** bezeichnet den zeitabhängigen, fortschreitenden Verlust der physiologischen Fähigkeiten eines Organismus, der zu Funktionsbeeinträchtigungen und einer erhöhten Anfälligkeit und letztlich zum Tod führt [1]. Diese Kaskade wird ausgelöst durch die Ansammlung altersbedingter Schäden auf molekularer und zellulärer Ebene, denen der Körper als Antwort kompensatorische Prozesse entgegenstellt, um möglichst lange ein physiologisches Gleichgewicht aufrechtzuerhalten [1]. Diese grundlegenden, miteinander verknüpften Prozesse des Alterns werden in der Literatur in einem Rahmenwerk der Hallmarks of Aging (Kennzeichen des Alterns) beschrieben [1,2]. Dieses Rahmenwerk umfasst folgende 12 Kennzeichen des Alterns, welche in 3 Kategorien eingeteilt werden: primäre Kennzeichen des Alterns (Genominstabilität, Verkürzung der Telomere, epigenetische Veränderungen, Verlust der Proteostase, gestörte Makroautophagie), antagonistische Kennzeichen (deregulierte Nährstoffsensoren, mitochondriale Dysfunktion, zelluläre Seneszenz) sowie integrative Kennzeichen (Stammzellerschöpfung, veränderte interzelluläre Kommunikation, chronische Entzündung und Dysbiose). Die primären Kennzeichen beschreiben die eigentlichen Schäden, die das Altern im Organismus hinterlässt. Antagonistische Kennzeichen umfassen die kompensatorischen Reaktionen, die kurzfristig schützen, langfristig jedoch das Altern vorantreiben. Die integrativen Kennzeichen schließlich stellen die systemischen Konsequenzen des Alterns dar, die sich zeigen, wenn die durch die primären und antagonistischen Kennzeichen des Alterns angesammelten Schäden nicht mehr kompensiert werden können. Dieses Rahmenwerk macht deutlich, dass das Altern ein sehr komplexer Prozess ist.

Der Begriff des **Alters** ist nicht eindeutig definiert und es existieren unterschiedliche Operationalisierungen. Im Alltag wird das Alter üblicherweise über das chronologische (kalendarische) Alter beschrieben, das die seit der Geburt verstrichene Zeit abbildet. Das chronologische Alter schreitet unaufhaltsam voran und kann nicht durch äußere Ereignisse beeinflusst werden. Das Alter des Menschen ist dabei ein bedeutender Risikofaktor für chronische Krankheiten, funktionelle Einschränkungen und Mortalität [3,4] und dient im medizinischen Kontext als einfach zu erhebender Standardindikator für das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Das **Altern** schreitet aber nicht bei allen Menschen im gleichen Tempo voran, sondern manifestiert sich individuell unterschiedlich [3]. Mit fortschreitendem chronologischen Alter können sich bei Menschen des gleichen chronologischen Alters zum Teil deutliche Unterschiede zeigen, die sich beispielsweise in körperlichen, physiologischen und / oder kognitiven Beeinträchtigungen, Multimorbidität, Komorbiditäten und / oder Frailty äußern [5,6]. Diese funktionellen Unterschiede bildet das chronologische Alter nicht ab. Im Gegensatz zum chronologischen Alter zielt die Bestimmung eines biologischen Alters darauf

ab, die biologischen Veränderungen, die sich individuell durch das Altern ergeben und über die Zeit akkumulieren, sowie die sich daraus ableitenden altersbedingten Schäden und deren Konsequenzen zu einem bestimmten Zeitpunkt vorherzusagen [7]. Eng gefasste Definitionen konzentrieren sich dabei auf die Bestimmung des Ausmaßes der biologischen Veränderungen, beispielsweise über klassische Biomarker wie Gene, Proteine oder Moleküle, weiter gefasste Definitionen des biologischen Alters stellen altersbedingte Schäden und Funktionseinschränkungen in den Mittelpunkt. Insgesamt ist das Ziel der verschiedenen Definitionen des biologischen Alters den tatsächlichen Zustand des Körpers zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beschreiben. Im vorliegenden Rapid Report werden unterschiedliche Konzepte zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Fachliteratur untersucht.

5.2 Operationalisierung des biologischen Alters

Das **Altern** des Menschen bildet sich in hierarchischen Ebenen ab. Für den vorliegenden Bericht werden diese Ebenen angelehnt an eine Arbeit von Ferrucci et al. [8] dargestellt. Dabei werden die 3 Kategorien des zellbiologischen, des phänotypischen und des funktionellen **Alterns** voneinander unterschieden. Alle 3 Kategorien werden für den vorliegenden Bericht als unterschiedliche Ausprägungen des biologischen Alters verstanden (Abbildung 1). Die Kategorie des zellbiologischen Alterns umfasst Prozesse, die in der Literatur üblicherweise dem biologischen **Altern** zugeordnet werden. Um für den vorliegenden Bericht die Lesbarkeit zu erhöhen und den Begriff sprachlich von dem des biologischen **Alterns** unterscheidbar zu machen, wird nachfolgend die Bezeichnung des zellbiologischen Alterns verwendet.

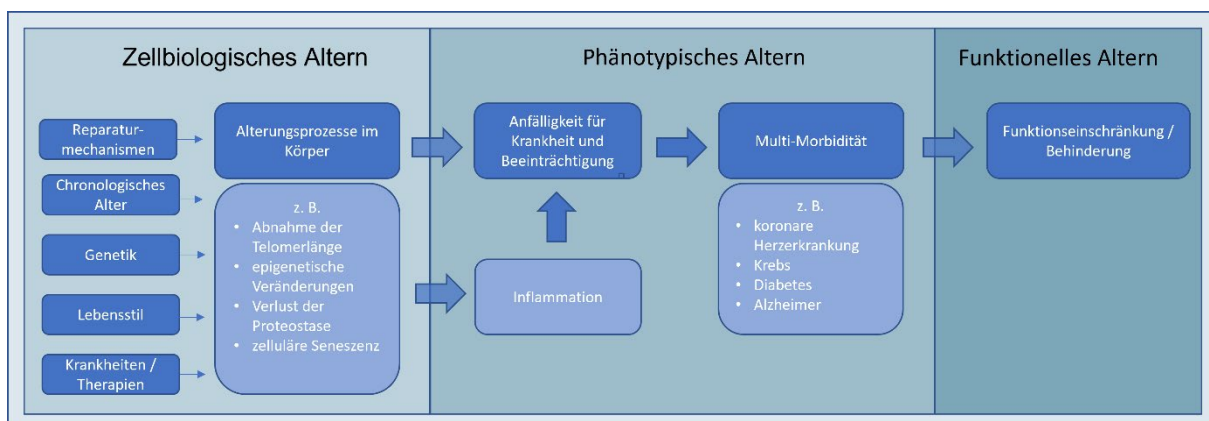


Abbildung 1: Ausprägungen des biologischen Alters: zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles Altern, adaptiert von [8,9]

Das zellbiologische Altern fasst fortschreitende molekulare und zelluläre Veränderungen zusammen. Das phänotypische Altern umfasst Veränderungen in der Körperstruktur, im Energiehaushalt, in homöostatischen Kontrollmechanismen sowie der neuronalen und funktionellen Plastizität des Körpers, die in jedem alternden Menschen zu beobachten sind und unter bestimmten Umständen zum Auftreten von Erkrankungen führen können. Das

funktionelle Altern schließlich beschreibt den altersbedingten Abbau physischer, kognitiver, emotionaler und sozialer Funktionen, die die Einschränkung grundlegender Aktivitäten des Alltags bis zum Verlust der Selbstständigkeit umfassen [8]. Innerhalb jeder Ebene federn ausgleichende und reparierende Mechanismen (Resilienzmechanismen) die Auswirkungen des Alterns ab, sodass sich ein entstandener Schaden zunächst nicht in der folgenden Ebene manifestiert. Erreichen die Veränderungen ein bestimmtes Ausmaß, so zeigen sich sukzessive Auswirkungen auf den Phänotyp sowie die körperliche Funktion [8]. Dabei können umweltbedingte, verhaltensbezogene und gesellschaftliche kompensatorische Mechanismen den grundlegenden funktionellen Alterungsprozess beeinflussen und abfedern. Insgesamt ist Altern somit ein fortschreitender Rückgang der Leistungsfähigkeit aufgrund zunehmender Schädigungen über verschiedene physiologische Systeme hinweg [10].

Die zugrunde liegenden Mechanismen des Alterns sind nicht über alle Zeiträume, Zelltypen, Organsysteme, Individuen oder Populationen hinweg einheitlich. Dies macht die Definition eines einzelnen, einheitlichen und verallgemeinerbaren Instruments zur Messung des Alterns schwierig [11]. In der Literatur ist eine Vielzahl von Definitionen des biologischen Alters sowie damit einhergehend eine große Anzahl an Instrumenten zu dessen Bestimmung zu finden. Unterschiedliche Instrumente bilden dabei verschiedene Aspekte des Alterns ab und sind somit gegebenenfalls nicht für die Beantwortung aller Fragestellungen geeignet [11]. Eine sorgsame Bewertung der Instrumente für den Einsatz zur Beantwortung einer Fragestellung ist somit erforderlich.

5.2.1 Methodische Anforderungen an Operationalisierungen des biologischen Alters

Der vorliegende Bericht soll herausarbeiten, ob eine Operationalisierung des biologischen **Alters** vorliegt, die genutzt werden kann, um im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln potenzielle altersassoziierte Effektmodifikationen zu untersuchen. Für die 3 in Abschnitt 5.2 beschriebenen Ebenen des biologischen Alters (zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles **Altern**, siehe Abbildung 1) liegt jeweils eine Vielzahl von verschiedenen Operationalisierungen in Form von Instrumenten beruhend u. a. auf Laborwerten, bildgebenden Verfahren, funktionellen Tests oder auch patientenberichteten Fragen vor, die sich inhaltlich und methodisch voneinander unterscheiden. Damit ein Instrument potenziell zur Bestimmung des biologischen Alters im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen werden kann, müssen zunächst grundsätzliche Anforderungen an die Validität und Reliabilität erfüllt sein. Das bedeutet, dass hinreichend sichergestellt ist, dass ein Instrument verlässlich einen Aspekt des biologischen Alters bestimmen kann und somit geeignet ist, Subgruppen zur Untersuchung potenzieller altersassoziiierter Effektmodifikationen zu definieren.

Im Gegensatz zu Biomarkern zur Diagnose bestimmter Erkrankungen gibt es aus regulatorischer Sicht (EMA, FDA) keine Leitlinien für die Entwicklung, Messung oder

Validierung von Biomarkern des Alterns. Um dem zu begegnen haben zwei Arbeitsgruppen um Mahdi Moqri ein Rahmenwerk zur Bewertung und Validierung von Biomarkern des Alterns formuliert [7,11]. Im Mittelpunkt steht dabei die Entwicklung von neuen Biomarkern aus Blut auf der Grundlage von molekularbiologischen Datensätzen, die über Biochips (Microarrays) ermittelt werden (darunter Epigenomik, Transkriptomik, Proteomik). Jedoch umfassen die Empfehlungen dabei grundsätzliche Aspekte der Reliabilität und Validität, die auf Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters allgemein übertragen werden können. Im Folgenden werden zunächst die von Moqri et al. formulierten Empfehlungen zur Bewertung und Validierung von Biomarkern des Alterns beschrieben. Daraus abgeleitet werden im Anschluss Anforderungen beschrieben, die ein Instrument zur Operationalisierung des biologischen Alters erfüllen muss, damit es potenziell als Merkmal für Subgruppenanalysen nach dem Alter in der Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Bewertung und Validierung von Biomarkern des Alterns gemäß Moqri et al.

Die Empfehlungen von Moqri et al. basieren auf einem Rahmenwerk zur Bewertung von Biomarkern. Ein Biomarker des Alterns sollte demnach folgende Merkmale erfüllen: (1) nicht invasive und verlässliche Messbarkeit, (2) relevante Verknüpfung mit dem Altern, (3) der Biomarker sollte funktionelle Aspekte des Alterns, z. B. die Sterblichkeit, besser vorhersagen als das chronologische Alter, (4) der Biomarker soll im Idealfall auf Maßnahmen zur Verlängerung der Lebenserwartung ansprechen [11]. Anhand dieser Merkmale haben die Autoren Kriterien erarbeitet, über die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Biomarker des Alterns beurteilt werden können. Die Merkmale (1) bis (3) können dabei als Eckpfeiler zur Bewertung eines Instruments zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung dienen mit dem Ziel, verlässlich das biologische Alter abzubilden und Unterschiede im Alterszustand von Menschen eines vergleichbaren chronologischen Alters zu detektieren. Das von Moqri genannte Merkmal (4) spielt für die vorliegende Fragestellung keine Rolle, da das biologische Alter als potenzieller Effektmodifikator untersucht wird, nicht aber selbst als Endpunkt betrachtet werden soll.

Ein Biomarker des Alterns sollte laut Moqri et al. einen grundlegenden Prozess der Biologie des Alterns abbilden und alterssensitiv sein. Soll das biologische Altern (und nicht eine funktionelle Ausprägung des Alterns) abgebildet werden, so müsse ein Altersmarker zum einen unabhängig vom chronologischen Alter (d. h. nachdem für das chronologische Alter adjustiert wurde) mit altersassoziierten Aspekten über mehrere biologische Prozesse hinweg korrelieren. Zum anderen müsse er ein guter Prädiktor für die Gesamtmortalität sein. Soll eine funktionelle Ausprägung des Alterns abgebildet werden, so müsse der Biomarker altersangemessene physiologische, kognitive und physische Funktionen besser als das chronologische Alter vorhersagen. Unterschiede im Alterungsprozess zwischen Personen des gleichen chronologischen Alters können als Differenz zwischen dem chronologischen Alter und dem geschätzten biologischen Alter berechnet werden. Diese Unterschiede müssen dazu

laut Studienautoren mit altersabhängigen Outcomes wie Morbidität und Mortalität assoziiert sein. Das bedeutet, ein höheres geschätztes biologisches Alter muss mit einem erhöhten Risiko für Mortalität oder Morbidität einhergehen. Als zentralen Aspekt bei der Beurteilung von Biomarkern des Alterns für klinische Fragestellungen beschreiben Moqri et al. die Anwendbarkeit in unterschiedlichen Patientenpopulationen. Wird ein Biomarker anhand von Daten einer Population entwickelt und validiert, so sollte die Anwendbarkeit in weiteren Populationen mit abweichenden demografischen Charakteristika gezeigt werden. Responsekriterien sollten grundsätzlich sowohl ein beschleunigtes als auch ein verlangsamtes Altern abbilden können.

Um sicherzustellen, dass ein Biomarker des Alterns für den Einsatz in einer bestimmten Fragestellung geeignet ist, ist laut Moqri et al. eine umfassende Validierung erforderlich. Einen entsprechenden Validierungsprozess leiten die Studienautoren aus den beschriebenen Merkmalen zur Bewertung eines Biomarker des Alterns ab [7,11]. Sie unterteilen den Validierungsprozess in 5 grundlegende Schritte der Biomarkervalidierung:

- Die biologische Validierung stelle zunächst sicher, dass ein grundsätzlicher (kausaler) Prozess des Alterns betrachtet werde.
- Neben der biologischen Validierung bedarf es gemäß Studienautoren der analytischen Validierung zur Bestimmung der Präzision und Genauigkeit. Die Ergebnisse eines auf einem Biomarker des Alterns basierenden Tests müssen reproduzierbar sein und, sofern technische Analysemethoden wie beispielsweise Microarrays eingesetzt werden, ein geringes technisches Rauschen aufweisen. Sensitivität und Spezifität eines Biomarkers seien bislang jedoch häufig schwer zu überprüfen, da es laut Moqri et al. keine allgemeingültigen Grenzwerte für positive oder negative Ergebnisse bzw. für dichotome Kategorien wie biologisch alt versus jung gibt. Um eine klinische Anwendbarkeit zu ermöglichen, sollten Standards definiert werden für die Gewinnung und den Umgang mit Probenmaterial, die genutzte Analysemethode und die Methoden, die zur Interpretation der Ergebnisse angewendet werden.
- Im Hinblick auf eine klinische Validierung beschreiben Moqri et al., dass ermittelt werden müsse, ob der Biomarker in einer klinischen Fragestellung anwendbar sei und das zu untersuchende Outcome wirklich detektieren kann. Der Prozess der Validierung hänge dabei von dem Einsatzbereich des Biomarkers ab.
- Die prognostische Validierung sollte zeigen, dass die Schätzung des Risikos für die Entwicklung eines altersassoziierten Outcomes oder des Mortalitätsrisikos möglich ist.
- Als weitere Form der Validierung beschreiben Moqri et al. die artenübergreifende Validierung zur Untersuchung der Persistenz eines Biomarkers über unterschiedliche Spezies hinweg als Nachweis, dass ein Biomarker mit einer universellen Form des Alterungsprozesses zusammenhängt. Diese Qualität eines Biomarkers spielt für den

vorliegenden Bericht jedoch keine Rolle, da kein universelles Altersphänomen, sondern das biologische Alter als potenzieller Effektmodifikator untersucht werden soll.

Über diese Punkte hinaus betonen die Autoren die Bedeutung der populationsübergreifenden Validierung in großen Patientenpopulationen mit langer Nachbeobachtungszeit (> 10 Jahre) unter Berücksichtigung der Abstammung, des Geschlechts, des geografischen Kontexts, Umwelt- oder Lebensstilfaktoren, Lebensabschnitt sowie Gesundheits- und Krankheitszustand.

Anforderungen an Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung

Unter Berücksichtigung des von Moqri et al. [7,11] ausformulierten Rahmenwerks zur Bewertung und Validierung von Biomarkern des Alterns werden für die Bewertung von Instrumenten zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung die nachfolgend beschriebenen Kriterien zur Bewertung der Validität und Reliabilität festgelegt, anhand derer in Abschnitt 5.2.2 exemplarisch identifizierte Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters dargestellt und in Abschnitt 5.3 auf ihre Eignung als Subgruppenmerkmal für das Alter hin bewertet werden. Zur Abgrenzung unterschiedlicher Patientengruppen zum Zwecke der Bildung von Subgruppen zur Untersuchung potenzieller altersassoziierter Effektmodifikationen wird in Ermangelung einer allgemeingültigen Definition von „biologisch jung“ versus „biologisch alt“ die Abgrenzung über Unterschiede im Risiko für Morbidität und Mortalität herangezogen. Neben diesen essenziellen Kriterien wird betrachtet, in wieweit sich die beschriebenen Instrumente zur Bestimmung des biologischen Alters aus Daten ermitteln lassen, die bereits routinemäßig in klinischen Studien erhoben werden bzw. wie hoch der Aufwand zur Bestimmung des biologischen Alters für jedes Instrument ist.

Validität

- Zugrunde liegendes altersspezifisches Merkmal

Das Instrument bildet plausibel einen grundlegenden biologischen Prozess des Alterns ab.

- Korrelation mit altersassozierten Merkmalen / Funktionen

In Ermangelung eines Goldstandards zur Bestimmung des biologischen Alters kann keine Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Instrumente erfolgen. Ersatzweise wird geprüft, ob die über das Instrument ermittelten Werte mit bekannten altersassozierten Merkmalen oder einer altersassozierten Funktion korrelieren.

- Prognostischer Risikofaktor für Morbidität / Mortalität

Es wird geprüft, ob die über ein Instrument bestimmten Werte phänotypische oder funktionelle Aspekte des Alterns wie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen

oder die Sterblichkeit abbilden. Die Tatsache, dass eine Person als biologisch jünger oder älter als ihr chronologisches Alter eingeschätzt oder einer bestimmten Risikogruppe zugeordnet wird, muss sich somit in einem abweichenden Risiko für Morbidität oder Mortalität abbilden.

- Validierung an longitudinalen Daten (> 10 Jahre)

Um den zeitlichen Verlauf des über ein Instrument bestimmten biologischen Alters abzubilden und die populationsübergreifende Validität sicherzustellen, sollte ein Instrument in möglichst großen, diversen Kohorten bzw. Patientenpopulationen in longitudinalen Studien über einen langen Zeitraum (Nachbeobachtungszeit > 10 Jahre) untersucht sein.

- Abgrenzung von Patientengruppen unter besonderem Risiko

Damit verlässliche Aussagen zu Patientengruppen möglich sind, die sich in ihrem Risiko für Morbidität oder Mortalität unterscheiden, müssen validierte Grenzwerte für die Einteilung unterschiedlicher Risikogruppen vorliegen. Diese sollen als Trennwert für die Bildung von Subgruppen zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen herangezogen werden.

- Generisch einsetzbar

Der Einsatzbereich eines Instruments begründet sich aus den Populationen, in denen es validiert wurde. Im Idealfall gilt dies für verschiedene Populationen, die unterschiedliche Geschlechter, Abstammungen, vielfältige demografische Faktoren und unterschiedliche Indikationen abbilden. Idealerweise erfolgt dieser Nachweis anhand von Metaanalysen longitudinaler Studien.

Reliabilität

Um zu gewährleisten, dass ein Instrument präzise, verlässliche, fehlerfreie und reproduzierbare Ergebnisse liefert, muss ein Standard zur Erhebung definiert sein. Dies gilt, sofern für das Instrument erforderlich, für die Gewinnung, Lagerung und Verarbeitung von Probenmaterial, die Erhebung der benötigten Daten (Zeitpunkt, Microarray, Fragebogen) sowie deren Auswertung (z. B. Algorithmus, Berechnungsmethode). Darüber hinaus sollten die ermittelten Ergebnisse objektiv und unabhängig von der erhebenden Person sein, also eine geringe Inter-Rater-Variabilität aufweisen.

Datenverfügbarkeit

Um die Anwendbarkeit eines Instruments sowohl in bereits durchgeführten, als auch in zukünftigen klinischen Studien einschätzen zu können, wird über die Kriterien zur Validität und Reliabilität hinaus betrachtet, ob das über ein Instrument bestimmte biologische Alter aus Daten ermittelt werden kann, die in klinischen Studien routinemäßig erhoben werden bzw. wie hoch der Aufwand ist, die benötigten Daten zu erheben.

5.2.2 Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters

Wie in Abschnitt 5.2 dargestellt ist es nicht ausreichend, zur Operationalisierung des biologischen Alters den Fokus allein auf rein biomarkerbasierte Instrumente zu setzen, die primär molekularbiologische und zelluläre Prozesse betrachten. Vielmehr umfasst im vorliegenden Bericht die Operationalisierung des biologischen Alters zusätzlich Instrumente zur Ermittlung des phänotypischen sowie funktionellen, altersassoziierten Zustands. In den folgenden Abschnitten werden daher für die 3 Kategorien zellbiologisches, phänotypisches und funktionelles Altern (siehe Abbildung 1) exemplarisch Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters anhand der in Abschnitt 5.2.1 dargestellten Anforderungen kritisch beschrieben. Eine Übersicht der dargestellten Instrumente sowie der Bewertung der einzelnen Kriterien ist in Tabelle 2 abgebildet, die Beschreibung der einzelnen Instrumente erfolgt im Anschluss an die Tabelle. Die dargestellten Einschätzungen beziehen sich jeweils auf die Bewertung der einzelnen Instrumente im Kontext der vorliegenden Fragestellung.

Tabelle 2: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters (mehrseitige Tabelle)

Kategorie Instrument	Validität						Reliabilität	Daten- verfügbarkeit
	Zugrunde liegendes alters- spezifisches Merkmal	Korrelation mit alters- assoziierten Merkmalen / Funktionen	Prognostischer Risikofaktor für Mortalität / Morbidität	Validierung an longitudinalen Daten ≥ 10 Jahre	Abgrenzung von Patienten- gruppen unter besonderem Risiko	Generisch einsetzbar	Standardisierte Methodik zur Erhebung	Berechenbar aus routinemäßig erhobenen Daten
Zellbiologisches Altern								
Telomerlängen	●	○	○	(○)	○	○	○	○
Epigenetische Clocks								
Hannum [12]	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
Horvath [13]	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
DNAm PhenoAge [14]	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
GrimAge [15] / GrimAge 2 [16]	●	●	(●)	(○)	○	○	○	○
DunedinPACE [17]	●	●	(●)	(●)	○	○	○	○
Phänotypisches Altern								
Phänotypisches Alter								
Klemera-Doubal- Methode [18]	●	●	(●)	(○)	○	●	○	●
PhenoAge [14]	●	●	(●)	(○)	○	(○)	●	●
Inflamm-Aging								
SIRI [19]	(●)	●	(●)	○	○	○	●	●

Tabelle 2: Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters (mehrseitige Tabelle)

Kategorie Instrument	Validität						Reliabilität	Daten- verfügbarkeit
	Zugrunde liegendes alters- spezifisches Merkmal	Korrelation mit alters- assoziierten Merkmalen / Funktionen	Prognostischer Risikofaktor für Mortalität / Morbidität	Validierung an longitudinalen Daten ≥ 10 Jahre	Abgrenzung von Patienten- gruppen unter besonderem Risiko	Generisch einsetzbar	Standardisierte Methodik zur Erhebung	Berechenbar aus routinemäßig erhobenen Daten
Funktionelles Altern								
Frailty								
Frailty Index [20-22]	●	●	(●)	(●)	(●)	●	○	(●)
Physischer Frailty- Phänotyp nach Fried [23,24]	●	●	(●)	(●)	●	●	(●)	○
Clinical Frailty Scale [25,26]	●	(●)	(●)	○	(●)	●	(●)	○
●: erfüllt; (●): teilweise erfüllt; ○: nur im Ansatz erfüllt; o: nicht erfüllt DNAm: methylierte DNA; SIRI: Systemic Inflammation Response Index								

5.2.2.1 Zellbiologisches Altern

Das zellbiologische Altern umfasst die molekularen und zellulären biologischen Prozesse, die dem Altern zugrunde liegen (siehe Abschnitt 5.1). Das Ziel ist, mögliche Unterschiede zwischen dem chronologischen Alter eines Menschen und dem Ist-Zustand seines Körpers darzustellen. Diese werden häufig als Abweichung zwischen chronologischem und biologischem Alter berechnet und als verlangsamtes (biologisch jünger als das chronologische Alter) oder schnelleres Altern (biologisch älter als das chronologische Alter, auch als accelerated aging beschrieben) abgebildet [11].

5.2.2.1.1 Telomerlängen

Das Altern des Menschen lässt sich über die Länge der Telomere, die die Endkappen der Chromosomen darstellen, abbilden. Die Länge der menschlichen Telomere zum Zeitpunkt der Geburt ist hauptsächlich genetisch bestimmt, unterliegt aber einer altersabhängigen Verkürzung. Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere bis zum Erreichen einer kritischen Grenze, die dann den Eintritt der Zellen in die zelluläre Seneszenz und Apoptose, also den irreversiblen Wachstumsstopp bzw. Tod der Zelle, bedeutet (zusammengefasst in [27]).

Telomerlängen lassen sich aus Proben aller Gewebe des Körpers bestimmen. In den meisten klinischen Studien wird die Länge der Telomere aus Leukozyten bestimmt (Leukocyte Telomere Length [LTL] [28]). Dies hat den Grund, dass Blutproben im Vergleich zu Organgewebeproben leicht und wiederholt zu entnehmen sind. Zusätzlich wird die Bestimmung der LTL mit einer im Vergleich der Gewebe des Körpers mittleren Verkürzungsrate als gutes Surrogat für die Telomerlänge eines Organismus beschrieben [28]. Die Telomerlänge kann aus isolierter Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder intakten Zellen ermittelt werden. Als Standard gilt die Ermittlung aus isolierter DNA mittels Southern Blot [29] oder quantitativer Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction [qPCR]) [30], wobei die qPCR in den meisten Studien angewendet wird [31]. Jedoch ist die Probenentnahme sowie die Ermittlung der Telomerlängen (Aufarbeitung der DNA, Wahl der Methode zur Bestimmung der Telomerlänge) zwischen unterschiedlichen Laboren nicht standardisiert, gemeinsame Referenzbereiche liegen nicht vor [28,31,32].

Untersuchungen zur Korrelation zwischen der LTL und dem chronologischen Alter haben zunächst gezeigt, dass die LTL mit steigendem chronologischen Alter abnimmt [31]. Der Zusammenhang ist dabei jedoch nicht linear und die Korrelation zwischen LTL und dem chronologischen Alter ist bei Kindern stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen (z. B. Ye et al. 2023 [31]: $r = -0,41$ vs. $r = -0,15$). Aus diesem Grund liefern Schätzungen des biologischen Alters mittels LTL bei älteren Patientenpopulation weniger verlässliche Ergebnisse [33].

Ein Zusammenhang zwischen einer geringeren Telomerlänge und einem erhöhten Risiko für Krebssterblichkeit und die kardiovaskuläre Sterblichkeit konnte in verschiedenen Studien

gezeigt werden [3,28]. Aussagen zur Assoziation von kürzeren Telomeren und altersbedingten Erkrankungen sind jedoch nicht eindeutig. Während sich bei kardiovaskulären Erkrankungen [34] und Alzheimer-Krankheit [35] ein Zusammenhang zwischen kürzeren Telomeren und erhöhtem Erkrankungsrisiko zeigt, scheint bei Morbus Parkinson der Zusammenhang unklar [36]. Bei Krebs zeigen sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Während einzelne Studien einen Zusammenhang sehen zwischen kürzeren Telomeren und der Entstehung von Krebs im fortschreitenden Alter (z. B. [37]), konnte eine Metaanalyse diesen Zusammenhang nur für gastrointestinale Tumore sowie Tumore der Kopf- und Halsregion zeigen [38]. Methodische Aspekte scheinen einen großen Einfluss auf die Heterogenität der unterschiedlichen Studienergebnisse auszuüben. Sowohl die Wahl des Studiendesigns (Querschnitts- versus Längsschnittstudien) als auch unterschiedliche Methoden bei der Gewinnung des Probenmaterials und der Ermittlung der Telomerlängen scheinen dabei relevant [31].

Zusammenfassend zeigt sich bei der Schätzung des biologischen Alters und der damit assoziierten Einschätzung des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos über die Telomerlänge eine deutliche Heterogenität der Studienergebnisse, weshalb sich diese Methode zur Schätzung des biologischen Alters bislang nicht für den Einsatz in klinischen Fragestellungen eignet [32].

5.2.2.1.2 Molekulare Age Clocks

Bei molekularen Age Clocks handelt es sich um computergestützte Modelle, mittels derer aus molekularen Veränderungen in einem Zelltyp oder Gewebe ein biologisches Alter geschätzt werden soll. Dazu werden zunächst die molekularen Veränderungen bestimmt, die im Laufe der Zeit bei Personen unterschiedlichen Alters akkumulieren. Anschließend werden Machine Learning und statistische Modelle mit diesen Angaben trainiert, um die molekularen Muster mit dem chronologischen Alter zu korrelieren (Age Clocks der ersten Generation) oder gesundheitsbezogene Ereignisse vorherzusagen (Age Clocks der zweiten und dritten Generation) [39].

Die wichtigsten Arten molekularer Age Clocks sind solche, die auf Veränderungen der Epigenetik, Transkriptomik, Proteomik oder Metabolomik basieren. Epigenetische Clocks sind dabei Gegenstand vieler Studien. Beispielhaft werden häufig genutzte epigenetische Age Clocks in den folgenden Abschnitten beschrieben. Age Clocks, die auf Veränderungen der Genexpression (Transkriptomik [40]), auf der Analyse des Proteoms (Proteomik, z. B. PROAge [41,42] oder Proteomic aging clock [43,44]) oder von niedermolekularen Stoffwechselprodukten wie Aminosäuren oder Lipiden (Metabolomik [40]) basieren, sind nicht so umfangreich untersucht wie epigenetische Clocks. Daher werden sie in diesem Bericht nicht beschrieben.

Epigenetische Clocks

Epigenetische Clocks sind eine Methode zur Schätzung des biologischen Alters basierend auf den epigenetischen Veränderungen des Erbguts (DNA). Dabei handelt es sich um reversible Veränderungen, die die Aktivität von Genen steuern. Die DNA-Methylierung stellt dabei die wichtigste epigenetische Veränderung der DNA dar. Das Methylierungsmuster der DNA verändert sich sowohl mit dem Alter als auch durch Umwelteinflüsse [40,45]. Epigenetische Clocks berechnen aus dem Grad der Methylierung an bestimmten Stellen der DNA (Cytosin-Phosphat-Guanin [CpG] Dinukleotide) anhand von Algorithmen ein biologisches Alter (auch als DNAmAge bezeichnet). Das Methylierungsmuster der DNA kann dabei aus unterschiedlichen Gewebeproben bestimmt werden (z. B. Blut, Gewebeproben, Speichel). Zunächst wird die DNA isoliert und das Methylierungsmuster der Proben mittels Microarray ermittelt. Anschließend wird auf Basis von Trainingsdaten (meist retrospektive Daten aus Beobachtungskohorten) ein Algorithmus zur Bestimmung eines biologischen Altersmarkers kalibriert. Epigenetische Clocks können so anhand ihrer Zielsetzung in 3 Kategorien eingeteilt werden. Clocks der ersten Generation (z. B. Horvath [13], Hannum [12]) zielen auf die Schätzung des chronologischen Alters eines Menschen aus Gewebeproben ab, Clocks der zweiten Generation (z. B. PhenoAge [14], GrimAge [15]) fokussieren auf die Schätzung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und beziehen neben dem chronologischen Alter zusätzlich DNA-Methylierungswerte für klinische Parameter wie beispielsweise Blutmarker mit ein. Clocks der dritten Generation (z. B. DunedinPACE [17]) zielen nicht auf die Bestimmung des Alters oder Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrisikos einer Person ab, sondern schätzen das Tempo des Alterns. Im Folgenden werden beispielhaft epigenetische Clocks der 3 Generationen beschrieben.

Epigenetische Clocks – erste Generation

Hannum Clock, Horvath Clock

Die Hannum Clock [12] wurde basierend auf Blutproben von Menschen kaukasischer und hispanischer Herkunft im Alter von 19 bis 101 Jahren als Instrument zur Schätzung des chronologischen Alters aus biologischen Proben entwickelt. Die Bestimmung des Methylierungsmusters erfolgt über das Illumina 27 K sowie das Illumina 450 K Microarray. Das über die Hannum Clock geschätzte Alter zeigt eine hohe Korrelation mit dem chronologischen Alter ($r = 0,91$) und weicht im Median 3,9 Jahre vom chronologischen Alter ab. Auch aus anderen Gewebeproben gelingen Vorhersagewerte in ähnlicher Größenordnung zu Proben aus dem Vollblut. Analysen von Proben aus Tumorgewebe zeigen in der Hannum Clock ein deutlich höheres Alter im Vergleich zu Proben aus gesundem Gewebe desselben Spenders, was auf ein beschleunigtes Altern des Tumorgewebes hindeutet.

Die Horvath Clock [13] wurde basierend auf verfügbaren DNA-Methylierungsdaten aus unterschiedlichen gesunden Geweben (Tumorgewebe war aus der Analyse ausgeschlossen) entwickelt, die die gesamte Lebensspanne des Menschen abbilden. Das Methylierungsmuster

wurde über das Illumina 450 K Microarray bestimmt. Analog zur Hannum Clock wird das chronologische Alter des Spenders geschätzt. Das geschätzte Alter zeigt in den verwendeten Gewebeproben eine starke Korrelation zum chronologischen Alter ($r = 0,96$), weicht im Median 3,6 Jahre vom chronologischen Alter ab und ist über die meisten Gewebe hinweg konsistent. Für die Horvath Clock ist gezeigt, dass das geschätzte Alter in Krebsgewebeproben nur schwach mit dem chronologischen Alter korreliert ($r = 0,15$) und analog zur Hannum Clock im Vergleich zum chronologischen Alter der Gewebespende deutlich erhöht ist.

Die Korrelation zwischen den beiden epigenetischen Clocks zeigt in Abhängigkeit von der betrachteten Studie eine hohe Variabilität ($r = 0,37$ bis $0,76$) [3]. Das über beide Clocks ermittelte biologische Alter korreliert in mehreren unabhängigen Kohorten unterschiedlich stark mit dem chronologischen Alter ($r = 0,65$ bis $0,89$) [46].

Sowohl mit der Horvath als auch mit der Hannum Clock kann die Gesamtmortalität unabhängig von klassischen Risikofaktoren in bevölkerungsbasierten Kohorten vorhergesagt werden [46]. Evidenz zur funktionellen Rolle der DNA-Methylierung auf die Mortalität liegt allerdings nicht vor. Ob Veränderungen des Methylierungsmusters der DNA die Ursache für Alternerscheinungen sind oder andere Ursachen abbilden, bleibt unklar [3]. Darüber hinaus fehlen große Längsschnittstudien, um die prognostische Aussagekraft des mit epigenetischen Clocks ermittelten biologischen Alters für die vorliegende Fragestellung einzuordnen. Der Aussagewert der epigenetischen Clocks der ersten Generation zur funktionellen Manifestation des Alterungsprozesses ist somit nicht ausreichend geklärt [40,47,48]. Eine standardisierte Methodik zur Erhebung der Horvath oder Hannum Clock existiert bisher nicht. Darüber hinaus ist unklar, wie Patientengruppen unter besonderem Risiko voneinander abgegrenzt werden könnten.

Epigenetische Clocks – zweite Generation

DNAm PhenoAge

DNAm PhenoAge als epigenetischer Marker setzt nicht daran an, das chronologische Alter eines Menschen zu schätzen, sondern in Menschen gleichen chronologischen Alters das Risiko für Mortalität und Morbidität zu differenzieren [14]. Der Algorithmus für DNAm PhenoAge wurde in einem mehrstufigen Prozess entwickelt. Zunächst wurden 9 Blutwerte als Biomarker identifiziert, die zusammen mit dem chronologischen Alter in Daten einer Bevölkerungskohorte die stärkste Assoziation mit der Gesamtmortalität zeigen (PhenoAge, siehe Abschnitt 5.2.2.2.1). In einem 2. Schritt wurde das DNA-Methylierungsmuster bestimmt (genutzte Microarrays: Illumina 27 K, 450 K, Epik), das den 9 Blutwerten und dem chronologischen Alter am besten entspricht. Die Entwicklung des DNAm PhenoAge erfolgte an verfügbaren Querschnittsdaten aus 2 bevölkerungsbasierten Kohorten (National Health and Nutritional Survey [NHANES] und Invecchiare in Chianti [InCHIANTI]), die Validierung an Querschnittsdaten aus 5 weiteren Kohorten.

Die berechnete Korrelation des DNAm PhenoAge mit dem chronologischen Alter variierte zwischen den getesteten Kohorten ($r = 0,62$ bis $0,89$). Es konnten Assoziationen zwischen dem DNAm PhenoAge und dem Mortalitäts- sowie Morbiditätsrisiko gezeigt werden. Allerdings weisen die Autoren selbst darauf hin, dass das DNAm PhenoAge kein Ersatz für die Betrachtung herkömmlicher Biomarker im Rahmen von medizinischen und gesundheitsbezogenen Entscheidungen darstellt. Messgrößen für altersbedingte molekulare Veränderungen, wie DNAm PhenoAge, seien eher dazu geeignet die Mechanismen des Alterungsprozesses zu untersuchen [14].

GrimAge

Die epigenetische Clock GrimAge ermittelt ein epigenetisches Alter zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos basierend auf Schätzungen zu 7 Plasmaproteinen und der in Packungsjahren gemessenen Raucherbelastung [15]. Dazu wurde in einem ersten Schritt basierend auf Querschnittsdaten der Framingham Heart Study (FHS)-Kohorte das DNA-Methylierungsmuster bestimmt, dass die größte Näherung an die Blutplasmalevel von 12 Biomarkern sowie die Raucherbelastung darstellt. In einem 2. Schritt wurde das DNA-Methylierungsmuster ermittelt, das die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache in Abhängigkeit von den DNA-Methylierungsmarkern der Plasmaproteine, der Raucherbelastung, dem chronologischen Alter sowie dem weiblichen Geschlecht am besten darstellt. Aus diesem Muster wurde der Algorithmus für GrimAge zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos entwickelt. Eine weiterentwickelte zweite Version, GrimAge2, schließt zusätzlich Informationen zum DNA-Methylierungsmuster für 2 weitere Proteine (C-reaktives Protein [CRP] und Hämoglobin-A1c [HbA1c]) mit ein [16].

Basierend auf Querschnittsdaten der FHS-Kohorte wurde für beide Versionen des GrimAge eine starke Korrelation mit dem chronologischen Alter ermittelt (GrimAge: $r = 0,82$; GrimAge2: $r = 0,81$). Die Validierung der Vorhersage des Mortalitätsrisikos erfolgte für beide Clocks an Querschnittsdaten aus mehreren Kohorten. In Studien zu beiden Versionen des GrimAge konnten Assoziationen zum Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko gezeigt werden. Die Autoren beschreiben, dass GrimAge / GrimAge2 etablierte klinische Biomarker nicht ersetzen kann, jedoch zusätzliche Informationen zum Altern liefern könne [16].

Epigenetische Clocks – dritte Generation

DunedinPACE

Die epigenetische Clock DunedinPACE [17] wurde im Gegensatz zu den Clocks der ersten und zweiten Generation auf Basis longitudinaler Daten entwickelt. Datenbasis war die Geburtenkohorte der Jahrgänge 1972 und 1973 der neuseeländischen Stadt Dunedin. Die Entwicklung erfolgte in 2 Schritten. Zunächst wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren die Geschwindigkeit der physiologischen Veränderung über 19 Blutwerte ermittelt. Dazu wurden 19 Biomarker bei gesunden Personen jeweils zum Alter von 26, 32, 38 und 45 Jahren

bestimmt. In einem zweiten Schritt wurde dann das DNA-Methylierungsmuster am Ende dieses 20-Jahreszeitraums bestimmt (mittels Illumina EPIC Microarray), das diese Veränderungen am besten abbildet. Da die Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt der Publikation der DunedinPACE Clock etwa 50 Jahre alt waren, konnten keine Daten aus älteren Lebensabschnitten einbezogen werden. Die Validierung erfolgte an frei verfügbaren Microarraydaten (Illumina 450 K Array und Illumina EPIC Microarray) sowie an retrospektiven Daten weiterer Kohortenstudien.

Eine mittels DunedinPACE ermittelte erhöhte Alterungsgeschwindigkeit zeigt eine mäßige Korrelation zum chronologischen Alter (Understanding Society Kohorte: $r = 0,32$), es wurden Assoziationen mit dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko gezeigt. Die Autoren selbst beschreiben zum einen, dass die als Datenbasis genutzten Kohorten überwiegend Menschen europäischer Abstammung betrachten und eine Validierung über andere, nicht europäische Populationen erforderlich ist. Darüber hinaus basieren die durchgeführten Analysen auf einer relativ geringen Anzahl an Todesfällen mit eingeschränkter Nachbeobachtungsdauer und lassen keine Rückschlüsse auf spezifische Erkrankungen oder Todesursachen zu. Weitere Untersuchungen seien nötig, um DunedinPACE als Surrogat für gesundheitsbezogene Endpunkte zu etablieren.

Zusammenfassung epigenetische Clocks

Epigenetische Clocks werden häufig in der Altersforschung eingesetzt, um das biologische Alter zu berechnen oder ein Mortalitäts- oder Morbiditätsrisiko zu schätzen. Sie basieren alle auf der Grundannahme, dass sich das Altern des Menschen in typischen, messbaren epigenetischen Veränderungen widerspiegelt. Daraus wird abgeleitet, dass sich aus einem im Vergleich zum chronologischen Alter höheren oder niedrigeren epigenetischen Alter das Risiko für die allgemeine oder krankheitsspezifische Mortalität oder für die Entwicklung von altersassoziierten Erkrankungen bestimmen lässt. Die Anwendbarkeit der epigenetischen Clocks für den klinischen Einsatz ist jedoch nicht gegeben [49]. Dies hat unterschiedliche Gründe. Zum einen unterscheiden sich die unterschiedlichen epigenetischen Clocks in der jeweilig genutzten Kalibrierungsmethode während ihrer Entwicklung, beispielsweise in den genutzten Microarrays, der Gewebeherkunft oder den Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Kohorten. Daraus ergibt sich zum einen, dass die unterschiedlichen Clocks jeweils einen anderen Teilaspekt des Alterns abbilden [49]. Zum anderen folgt daraus zum Teil erhebliche Heterogenität zwischen den Studien, was zu Unterschieden bis hin zu widersprüchlichen Ergebnissen bei der Anwendung der Clocks führt [48]. Zusätzlich ist die Reliabilität der Microarrayergebnisse und somit der daraus berechneten Maße für das biologische Alter erheblich eingeschränkt, da sich sowohl biologische als auch technische Abweichungen zeigen. Die Wahl der untersuchten CpG-Stellen scheint genauso einen Effekt auf das resultierende epigenetische Alter zu haben wie Abweichungen aufgrund der Probenaufarbeitung oder unterschiedlicher Chargen der Microarrays [50]. Mit einer

Abweichung des epigenetischen Alters von 3 bis 9 Jahren zwischen wiederholten Messungen derselben Probe sowie einer Standardabweichung von 3 bis 5 Jahren bei der Bestimmung der Alterungsgeschwindigkeit mittels epigenetischer Clocks ist die Verlässlichkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Technisch optimierte Algorithmen [50] sowie Standards für die Probenaufbereitung sind notwendig, um den Einsatz von epigenetischen Clocks in der Klinik grundsätzlich zu ermöglichen. Darüber hinaus basiert die Entwicklung der epigenetischen Clocks zum Großteil auf Daten aus Querschnittstudien. Es wurden einzelne Längsschnittstudien mit wiederholten Messungen aus retrospektiven Daten publiziert [51]. Hochwertige Längsschnitt-Kohortenstudien mit großen Datensätzen sowie qualitativ hochwertige Metaanalysen sind essentiell, um den Stellenwert der epigenetischen Clocks außerhalb der Forschung zu bestimmen [48,52].

Epigenetische Clocks schätzen ein biologisches Alter in Jahren und stellen somit analog zum chronologischen Alter eine stetige Skala dar. Grenzwerte für eine Risikostratifizierung von Patientenpopulationen (beispielsweise ab welchem biologischen Alter oder ab welcher Abweichung zwischen biologischem und chronologischem Alter das Risiko für Morbidität und Mortalität erhöht ist) sind nicht beschrieben.

5.2.2.2 Phänotypisches Altern

5.2.2.2.1 Phänotypisches Alter

Das phänotypische Alter ist ein Alterungsmaß, das aus routinemäßig erhobenen klinischen Biomarkern bestimmt wird. Dazu zählen Ergebnisse physischer Untersuchungen wie beispielsweise der Blutdruck oder Blutwerte. Es wird genutzt um die internen, altersabhängigen Körperfunktionen abzuschätzen. Zur Bestimmung des phänotypischen Alters existieren unterschiedliche Algorithmen. Im Folgenden werden exemplarisch 2 Methoden dargestellt.

Klemera-Doubal-Methode

Ein häufig angewendeter Algorithmus zur Schätzung eines biologischen Alters in Jahren auf Basis von klinischen Biomarkern unter Einbeziehung des chronologischen Alters ist die Klemera-Doubal-Methode [18]. Mithilfe dieser Methode wird berechnet, wie sehr die individuell gemessenen klinischen Werte von den Durchschnittswerten einer Referenzpopulation abweichen und darüber das individuelle biologische Alter geschätzt. Die Methode basiert nicht auf einem definierten Set von Biomarkern, sondern für jedes Datenset wird flexibel eine Liste relevanter klinischer Biomarker bestimmt. Beispielhaft waren dies in einer Studie zur Untersuchung von Längsschnittverläufen unterschiedlicher biologischer Altersmaße [51] für Frauen Hüftumfang, Taillenumfang, systolischer Blutdruck, Glukosegehalt im Blut und Triglyceride im Blut bzw. für Männer Body-Mass-Index, Verhältnis von Taillen- zu

Hüftumfang, Gewicht, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie der Gehalt im Blut von Hämoglobin, Glukose, Cholesterol und Apolipoprotein B.

Die Klemmera-Doubal-Methode wurde in unterschiedlichsten Studien getestet und wird als validierter, präziser Schätzer für das biologische Alter und die Mortalität beschrieben [53]. Bisher existiert keine standardisierte Methodik zur Anwendung der Klemmera-Doubal-Methode und es fehlen Studien auf Basis longitudinaler Daten sowie Grenzwerte für eine Risikostratifizierung. Darüber hinaus sei eine weitergehende systematische Validierung im Vergleich zu anderen biologischen Altersmaßen erforderlich, um die Bedeutung der Klemmera-Doubal-Methode im Vergleich zu anderen Instrumenten zu ermitteln [53].

PhenoAge

Die Bestimmung eines biologischen Alters zur Mortalitätsprädiktion erfolgt beim PhenoAge über 9 Blutwerte aus dem routinemäßig erhobenen Blutbild sowie dem chronologischen Alter [14]. Die Entwicklung und primäre Validierung des Algorithmus erfolgte an Daten einer britischen Bevölkerungskohorte (NHANES). Eine Weiterentwicklung des Algorithmus führte unter Berücksichtigung von DNA-Methylierungsdaten zur Entwicklung des DNAm PhenoAge (siehe Abschnitt 5.2.2.1.2).

Das PhenoAge korreliert in der Primärstudie stark mit dem chronologischen Alter ($r = 0,94$), Assoziationen mit der Mortalität sowie Morbidität konnten gezeigt werden. In weiteren Studien wurde die Assoziation des PhenoAge mit dem Risiko für altersassoziierte Erkrankungen gezeigt, darunter die metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung [54] oder Krebs [55]. Es fehlen Studien auf Basis longitudinaler Daten sowie Untersuchungen dazu, ob das Instrument generisch einsetzbar ist. Grenzwerte für eine Risikostratifizierung von Patientenpopulationen sind nicht beschrieben.

Zusammenfassung Phänotypisches Alter

Die Bestimmung eines biologischen Alters über das phänotypische Altern erscheint attraktiv, da routinemäßig erhobene Blutwerte oder klinische Biomarker eingesetzt werden. Über die Klemmera-Doubal-Methode lässt sich ein Schätzer für das biologische Alter aus einem Datensatz berechnen, eine Vergleichbarkeit zwischen auf unterschiedlichen Datensätzen basierenden Schätzern sowie zu anderen Instrumenten zur Bestimmung des biologischen Alters ist nicht gezeigt. Studien an longitudinalen Daten zur Untersuchung der Langzeitverläufe des phänotypischen Alters fehlen. Weiterhin ist bislang nicht untersucht, welche klinische Bedeutung einer Abweichung des phänotypischen Alters im Vergleich zum chronologischen Alter zuzumessen ist. Grenzwerte für eine Risikostratifizierung von Patientenpopulationen – beispielsweise ab welchem biologischen Alter oder ab welcher Abweichung zwischen biologischem und chronologischem Alter das Risiko für Morbidität und Mortalität erhöht ist –

sind nicht beschrieben. Somit ist es nicht möglich, Patientengruppen zu definieren, die sich in ihrem Risiko für Morbidität und Mortalität unterscheiden.

5.2.2.2.2 Inflamm-Aging

Das Konzept des Inflamm-Agings beschreibt den Prozess des fortschreitenden pro-inflammatorischen Zustands des menschlichen Körpers, der ein wesentliches Merkmal des Alterns darstellt. Dieser Zustand ist charakterisiert durch leichte chronische Entzündungen ohne erkennbare Infektionen, auch in Abwesenheit von Risikofaktoren für oder der klinischen Manifestation von altersbedingten Erkrankungen [56,57]. Eine umfassende Liste altersassoziierter pro-inflammatorischer Marker wurde bislang nicht definiert. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Inflamm-Aging ein Risikofaktor für viele altersbedingte Erkrankungen darstellt, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs. Auch als Risikofaktor für einen grundsätzlich verschlechterten Gesundheitszustand, markiert durch Multimorbidität oder Frailty, wird Inflamm-Aging diskutiert. Dabei ist bislang unklar, ob Entzündungen die mit dem Altern assoziierten Erkrankungen verursachen oder vielmehr ein Biomarker für das zellbiologische Altern darstellen [58].

Systemic Inflammation Response Index (SIRI)

Mit dem Systemic Inflammation Response Index (SIRI) wird aus dem Verhältnis von Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten im peripheren Blut das Mortalitätsrisiko der Patientinnen und Patienten geschätzt ($\text{SIRI} = [\text{Anzahl Neutrophile} \times \text{Anzahl Monozyten}] / \text{Anzahl Lymphozyten}$). Ursprünglich an Daten von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom entwickelt, um das Mortalitätsrisiko nach palliativer Therapie mit Gemcitabin zu schätzen [19], wurde das Instrument nachfolgend in unterschiedlichen Erkrankungen getestet, darunter unterschiedliche Krebsentitäten (z. B. [59]), Schlaganfall [60] oder Herzinfarkt [61]. Es wurden Assoziationen zwischen SIRI und dem Risiko für Frailty (siehe Abschnitt 5.2.2.3) beobachtet [62]. Untersuchungen dazu, ob das Instrument generisch einsetzbar ist, liegen bisher nicht vor [63]. Validierte oder etablierte Grenzwerte für die Abgrenzung von Patientengruppen, die unter besonderem Risiko für schlechte Gesundheitsergebnisse stehen, sind nicht beschrieben. In mehreren Studien betonen die Autoren [60,61], dass sie großes Potenzial sehen, SIRI als prognostisches Instrument zur klinischen Entscheidungsfindung zu nutzen, es aber Langzeituntersuchungen in großen klinischen Studien brauche, um den Zusammenhang zwischen SIRI und klinischen Outcomes besser zu verstehen.

Zusammenfassend erscheint die Erhebung des pro-inflammatorischen Zustands des Körpers über Blutwerte einfach durchführbar. Jedoch ist bislang nicht klar, welche Marker dafür relevant sind, wie sich der inflammatorische Zustand in unterschiedlichen Populationen verhält und welche Grenzwerte zur Bestimmung von Patientenpopulation mit unterschiedlichem Risiko für Morbidität und Mortalität relevant sind.

5.2.2.3 Funktionelles Altern

Das funktionelle Altern beschreibt den tatsächlichen Gesundheits- und Leistungszustand des menschlichen Körpers unabhängig vom chronologischen Alter.

5.2.2.3.1 Frailty

Das Konzept der Frailty (Gebrechlichkeit) beschreibt einen funktionell-klinischen Ansatz, um ein biologisches Alter des älteren Menschen abzubilden [64]. Frailty wird durch den Verlust von individuellen körperlichen Reserven sowie eine erhöhte Anfälligkeit für innere und äußere Stressoren bzw. die mangelnde Fähigkeit, diese zu kompensieren, verursacht. Das bedeutet beispielsweise, dass Betroffene ein erhöhtes Sturzrisiko haben, von einer objektiv als banal erscheinenden Krankheit weniger gut oder nicht vollständig genesen oder mit deutlicheren Nebenwirkungen auf eine Therapie reagieren [65]. Das Konzept geht davon aus, dass Beeinträchtigungen mehrerer Organsysteme zur Entstehung von Frailty führen. Frailty ist somit ein Zustand, der durch ein Zusammenspiel von Alterungsprozessen und den daraus resultierenden Folgen die Wahrscheinlichkeit für negative Gesundheitsereignisse erhöht. Dieser Zustand ist prinzipiell reversibel, verläuft jedoch häufig progredient und mündet letztlich durch den Verlust der Eigenständigkeit in eine Pflegebedürftigkeit [64]. In einer ganzheitlichen Definition stellt Frailty ein mehrdimensionales Konstrukt dar, das neben den physischen auch psycho-soziale Komponenten umfasst [64]. Für die klinische Implementierung wird eine multidimensionale Betrachtung als aufwendig beschrieben und Instrumente zur Erhebung von Frailty wie beispielsweise der Physische Frailty-Phänotyp nach Fried betrachten primär physische bzw. funktionelle Aspekte. Sofern die eingesetzten Instrumente die beschriebenen Kriterien erfüllen ist dies für die vorliegende Fragestellung sachgerecht.

Es gibt eine Vielzahl von Modellen um Frailty zu erheben, ein Goldstandard zur Bestimmung von Frailty existiert bislang nicht [21,64]. Grundsätzlich kann jedoch unterschieden werden zwischen dem Konzept, Frailty als die Ansammlung von klinischen Defiziten zu beschreiben oder als einen Phänotyp [66]. Die häufigsten in der Forschung sowie in der klinischen Anwendung genutzten generischen Instrumente sind der Frailty Index, der physiologische Frailty-Phänotyp nach Fried und die Clinical Frailty Skala (CFS) [21], die in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben werden. Neben diesen generisch einsetzbaren Instrumenten gibt es Bestrebungen, Frailty indikationsspezifisch zu erheben, beispielsweise in den Indikationen multiples Myelom oder Lebererkrankungen [67,68]. Die Anwendung der zugehörigen Instrumente ist mit ähnlichen Herausforderungen verknüpft, wie sie für die generischen Instrumente beschrieben sind (Details siehe Kapitel 6). Aus diesem Grund erfolgt an dieser Stelle keine Darstellung indikationsspezifischer Instrumente zur Erhebung von Frailty.

Frailty Index

Der Frailty Index berücksichtigt die multidimensionale Rationale der Entstehung von Frailty und basiert auf dem Konzept der Akkumulation von altersassoziierten Defiziten [20]. Der Index wird aus einer Liste von Variablen berechnet, die, wenn vorhanden, ein klinisch manifestes Defizit (Symptome, abweichende Laborwerte, Aktivitäten des täglichen Lebens, Krankheiten, Behinderungen) abbilden. Jede Variable der Liste wird mit einem Wert von 0 oder 1 bewertet, wobei 0 kein Defizit und 1 das vollständige Vorliegen des Defizits bedeutet. Anschließend wird der Index gebildet, indem der Quotient aus der Summe an individuell vorhandenen Defiziten und der Summe aller in einem Datensatz erfassten Variablen der Liste berechnet wird [20,22]. Der Index kann Werte zwischen 0 (kein Defizit) und 1 (alle in den Index eingehenden Defizite vorhanden) annehmen [69]. Die Liste der Variablen ist dabei nicht fix, es liegen vielmehr Regeln vor, nach denen relevante Variablen ausgewählt werden und eine Liste zur Bestimmung des Frailty Index definiert wird. Searle et al. [22] definieren 5 Kriterien die erfüllt sein sollten, damit ein Defizit als relevante Variable in einen Frailty Index eingeschlossen wird: Die Variable muss mit dem Gesundheitsstatus und nicht dem Alter per se assoziiert sein (1), die Prävalenz des Defizits muss mit dem Alter steigen (2), darf aber keine frühen Deckeneffekte zeigen (3) und die Variablen müssen eine Reihe von physiologischen Systemen abdecken (z. B. nicht ausschließlich kognitive Defizite) (4). In longitudinalen Studien mit wiederholten Erhebungen des Frailty Index dürfen die eingehenden Variablen nicht verändert werden (5) [22]. Die Anzahl der Variablen, die den Frailty Index bilden, sollte bei 30 bis 40 liegen [22,69]. Der Frailty Index kann aus bestehenden Datensätzen (Umfragen, Interviews, Krankenakten, klinische Studien, repräsentativen Stichproben) konstruiert werden. Da es sich bei der Entscheidung, welche Variablen in den Frailty Index einfließen, zu einem gewissen Grad um Ermessensentscheidungen handelt, sollten Forschende den Prozess explizit beschreiben [69]. Eine Expertengruppe um Theou et al. [69] entwickelte auf Basis umfangreicher longitudinaler Daten (Daten von 19 022 Individuen aus den Erhebungswellen 5 bis 12 der Jahre 2000 bis 2014 der Health and Retirement Study [HRS]) einen 10-schrittigen Leitfaden für die Erstellung eines validen und zuverlässigen Frailty Index retrospektiv aus existierenden Datensets [69].

Der Frailty Index wurde ursprünglich an einer Kohorte kanadischer älterer Menschen der Canadian Study of Health and Aging (CSHA) entwickelt [20]. Mittlerweile ist der Frailty Index umfangreich untersucht und zeigt eine gute Reliabilität und Validität in unterschiedlichsten Indikationen und Settings (häuslich, hospitalisiert, pflegebedürftig, klinische Studien). Das Ergebnis des Frailty Index lässt unabhängig vom chronologischen Alter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit schließen. Darüber hinaus weist der Frailty Index prognostische Validität zur Vorhersage ungünstiger Krankheitsverläufe (einschließlich Mortalität) auf [21]. Dabei waren im Rahmen der Studie die Ergebnisse des Frailty Index unabhängig von den konkret in den jeweiligen Index einbezogenen Variablen (Defiziten) [22].

Patientengruppen werden mit dem Frailty Index in 3 Kategorien eingeteilt: robust / fit (Werte $\leq 0,10$), pre-frail (Werte $> 0,10$ bis $< 0,25$) und frail (Werte $\geq 0,25$). Ein Wert von 0,25 wird dabei als Grenzwert herangezogen, da er eine gute Validität zur Unterteilung älterer, im häuslichen Umfeld lebender Menschen in frail und nicht frail zeigte und mit Grenzwerten in 2 weiteren Frailty-Modellen (Physischer Frailty-Phänotyp nach Fried und Clinical Frailty Scale, siehe nachfolgende Abschnitte) korreliert [21,70]. In klinischen Studien werden jedoch auch andere Grenzwerte eingesetzt [68], wobei in klinischen Studien mit Patientinnen und Patienten mit Krebs häufig ein höherer Grenzwert von $\geq 0,35$ genutzt wird. Dieser Grenzwert ist in dieser Indikation bislang nicht validiert, und die inhaltliche Begründung zur Wahl dieses spezifischen Grenzwerts bleibt unklar [71]. Validierte Grenzwerte für die Anwendung in klinischen Studien, generisch oder indikationsspezifisch, liegen damit nicht vor [71].

In England kann eine validierte Version des Frailty Index aus den vom National Health Service (NHS) routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten berechnet werden. Eine für Deutschland validierte elektronische Erfassung zur Berechnung des Frailty Index aus routinemäßig erhobenen klinischen Daten existiert bislang nicht [64].

Der breiten Anwendbarkeit des Frailty Index in der Routinepraxis stehen neben der fehlenden Standardisierung die aufwendige Datenerhebung entgegen, bspw. liegen oft nicht alle der in den Frailty Index eingehenden Variablen (mindestens 30) vor [21].

Physischer Frailty-Phänotyp nach Fried

Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried [23,24], auch Cardiovascular Health Study (CHS) Index genannt, beruht auf dem Konzept, dass aus der mangelhaften Regulation mehrerer physiologischer Regelkreise bei älteren Erwachsenen Frailty entsteht. Diese äußert sich in einem Phänotyp bestehend aus mindestens 3 der 5 folgenden Kriterien, jeweils binär (ja / nein) bewertet: ungewollter Gewichtsverlust, reduzierte Handkraft, selbstberichtete allgemeine Erschöpfung, verlangsamtes Gehen, mangelnde Aktivität. Die Erhebung erfordert patientenberichtete Angaben, die Ermittlung der habituellen Gehgeschwindigkeit sowie der Handkraft über ein Dynamometer, Parameter, die in klinischen Studien und der Versorgung in der Regel nicht routinemäßig erhoben werden [64].

Ursprünglich an der CHS-Kohorte auf Basis longitudinaler Erhebungen entwickelt und validiert [23] wurde der physische Frailty-Phänotyp in weiteren epidemiologischen Studien getestet und über unterschiedliche Indikationen und Settings (häuslich, hospitalisiert, pflegebedürftig) untersucht [21,24]. Es zeigt sich, dass Personen, die als frail eingestuft werden, durchschnittlich ein höheres chronologisches Alter, einen schlechteren Gesundheitszustand sowie mehr Komorbiditäten aufweisen [23]. Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried zeigt prognostische Validität für das Mortalitätsrisiko, das Sturzrisiko, den Verlust der Unabhängigkeit im Alltag sowie für Hospitalisierung [23,24].

Der physische Frailty-Phänotyp ist ein kategorielles Maß und unterteilt Patientengruppen in 3 Kategorien: nicht frail (0 Frailty Komponenten erfüllt), pre-frail (Risiko, Frailty zu entwickeln; 1 oder 2 Frailty Komponenten erfüllt) und frail (≥ 3 Frailty Komponenten erfüllt) [23].

Dem breiten Einsatz des Instruments steht entgegen, dass die Erhebung des physischen Frailty-Phänotyps nach Fried zeitaufwändig ist und sich nicht aus Routinedaten vornehmen lässt. Zudem ist für die Bestimmung der Handkraft ein Dynamometer erforderlich [21,64].

Clinical Frailty Scale (CFS)

Die CFS ist eine Skala zur Beurteilung von Frailty bei älteren Erwachsenen (ursprüngliche Version mit 7 Kategorien [25], aktuelle Version 2.0 mit 9 Kategorien [26]). Sie basiert nicht auf einem Fragebogen oder einer Checkliste, sondern auf der Fremdeinschätzung des allgemeinen Gesundheitsstatus einer Person durch geschultes Personal. Ein Online-Instrument und eine App sind verfügbar [64]. Die CFS umfasst die Kategorien 1 (sehr fit) bis 9 (terminal erkrankt). Jede Kategorie beinhaltet für die Bewertung ein Piktogramm sowie eine schriftliche Beschreibung des zugehörigen Gesundheitszustands. Zu bewertende Aspekte umfassen die Mobilität, die körperliche Aktivität, die Selbstständigkeit im Alltag sowie die Kognition [26,64]. Die Anwendung der CFS bei Patientinnen und Patienten erfordert Abwägungsentscheidungen der bewertenden Person. Aufgrund dessen ist die Inter-Rater-Reliabilität variabel (mäßig bis hoch) [21,72]. In akuten Krankheitssituationen sollte retrospektiv der grundlegende Gesundheitszustand 14 Tage vor dem aktuellen Ereignis der Bestimmung des CFS zugrunde gelegt werden.

Die CFS zeigt Validität für die Prognose eines erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [25,73] und wird sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungskontext eingesetzt, mehrheitlich zur Risikostratifizierung. Überwiegend basieren publizierte Ergebnisse auf Daten aus Nordamerika und Großbritannien, aber auch Ergebnisse aus Asien, Südamerika und Europa sind verfügbar.

Die CFS umfasst die Kategorien 1 bis 9. Für die ursprüngliche CFS werden Patientinnen und Patienten ab der Kategorie 5 als frail bezeichnet, für die aktuelle Version 2.0 stellt schon Kategorie 4 den Übergang in eine frühe Frailty dar [25,26]. Publizierte Daten zeigen, dass Werte zwischen 3 und 6 als Grenzwerte für Frailty eingesetzt werden, wobei 5 der häufigste verwendete Grenzwert ist [73].

Zusammenfassung Frailty

Das Konzept der Frailty ist in klinischen Studien gut untersucht und ist grundsätzlich dazu geeignet, Patientinnen und Patienten bezogen auf ihr Alter, operationalisiert als funktionelles Alter, zu differenzieren [64]. Alle 3 dargestellten Instrumente zur Ermittlung von Frailty zeigen allerdings Schwächen hinsichtlich der Reliabilität. Der Frailty Index ist im Vergleich zur CFS und des Physischen Frailty-Phänotyps nach Fried weniger standardisiert, da nicht festgelegt ist,

welche Variablen in den Index einfließen. Für die CFS und den physischen Frailty-Phänotyp nach Fried bestehen Unsicherheiten, da sich die jeweils benötigte Fremdeinschätzung durch medizinisches Personal auf die Inter-Rater- Reliabilität niederschlägt. Für den Frailty Index und die CFS fehlt die Etablierung validierter klinischer Grenzwerte für die Kategorisierung in frail und nicht frail. Die Erhebung aller Instrumente erfordert entweder geschultes Personal (Physischer Frailty-Phänotyp nach Fried und CFS) oder die Konstruktion eines Index (Frailty Index) und ist aus routinemäßig in klinischen Studienerhobenen Daten nur für den Frailty Index möglich, sofern alle erforderlichen Variablen verfügbar sind. Für alle 3 Instrumente fehlt die Validierung auf Basis langfristiger longitudinaler Daten.

5.2.3 Langzeitverläufe und Korrelation unterschiedlicher Instrumente mit dem chronologischen Alter

Das chronologische Alter bildet den zeitlichen Verlauf der Lebensspanne ab. Für viele der in Abschnitt 5.2.2 dargestellten Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters wurde bereits in den Primärstudien eine Korrelation mit dem chronologischen Alter berichtet. Die Länge der Telomere korreliert dabei negativ mit dem chronologischen Alter [31], nimmt also mit steigendem Lebensalter ab. Das über epigenetische Clocks bestimmte biologische Alter zeigt positive Korrelationen zum chronologischen Alter, die bei den Clocks der ersten Generation bedingt durch deren Konzept (Schätzung eines chronologischen Alters über biologische Prozesse mit dem chronologischen Alter als Referenz) sehr stark ausgeprägt sind (siehe Abschnitt 5.2.2.1.2). Auch für das PhenoAge (siehe Abschnitt 5.2.2.2.1) sowie den Frailty Index [20] wurden starke Korrelationen mit dem chronologischen Alter gezeigt. Diesen Berechnungen liegen jedoch jeweils Querschnittsdaten aus unterschiedlichen Populationen zugrunde, die keine Aussage über den zeitlichen Verlauf der bestimmten Maße oder die Vergleichbarkeit der Instrumente untereinander zulassen.

Eine Studie von Li et al. [51] hat an einer schwedischen Bevölkerungsstudie (Swedish Adoption / Twin Study of Aging [SATSA]) an älteren Erwachsenen (mittleres chronologisches Alter: 63,6 Jahre) parallel die Langzeitverläufe von 9 unterschiedlichen biologischen Altersmaßen, deren Verhältnis untereinander sowie deren Assoziationen zur Gesamtmortalität untersucht. Darunter waren auch die im vorliegenden Bericht beschriebenen Instrumente zur Bestimmung der Telomerlänge, epigenetische Clocks, ein mittels der Klemmer-Doubal-Methode bestimmtes physiologisches Alter sowie der Frailty Index. Über einen Zeitraum von 20 Jahren wurde zu 9 Zeitpunkten mindestens eines der Instrumente erhoben. In die Studie wurden 845 Personen mit mindestens 1 Bestimmung eines Instruments eingeschlossen. Für 288 Personen lagen zu mindestens 1 Erhebungszeitpunkt Ergebnisse für alle 9 Instrumente vor. Die Daten zeigen für alle Instrumente außer den Telomerlängen und der kognitiven Funktion eine Zunahme des jeweils ermittelten biologischen Alters bzw. der Funktionseinschränkung über die Zeit. Die Telomerlängen sowie die kognitive Funktion hingegen nahmen wie erwartet mit steigendem Alter ab. Für die Instrumente zur Bestimmung

eines funktionellen biologischen Alters, darunter der Frailty Index, zeigte sich jeweils ein kurvenförmiger Verlauf des biologischen Alters über die Zeit, aus dem eine deutliche Zunahme ab etwa dem 70. Lebensjahr abgelesen werden kann. Daraus lässt sich ableiten, dass sich funktionelle Einschränkungen im Verlauf des Alterns verstärken, dieser Zusammenhang aber nicht linear ist. Insbesondere ab einem chronologischen Alter von etwa 70 Jahren nehmen die untersuchten Einschränkungen deutlich zu, wie auch die Varianz. Interindividuelle Unterschiede des körperlichen Funktionsstatus werden damit mit steigendem Alter deutlicher. Das über die anderen Instrumente bestimmte biologische Alter zeigte jeweils in etwa einen linearen Verlauf.

Die stärkste Korrelation mit dem chronologischen Alter zeigten die epigenetische Clock GrimAge sowie das mittels Klemmera-Doubal-Methode bestimmte physiologische Alter. Obwohl in beiden Maßen das chronologische Alter nur eine von vielen berücksichtigten Variablen darstellt, liegen in diesen Daten für beide Maße biologisches und chronologisches Alter relativ eng beieinander. Dies zeigt wie wichtig es für die Interpretation des biologischen Alters ist, die klinische Relevanz einer Abweichung zwischen biologischem und chronologischem Alter zu kennen. Für Instrumente zur Bestimmung des biologischen oder phänotypischen Alterns ist dies nicht gegeben (siehe Abschnitte 5.2.2.1 und 5.2.2.2). Für die anderen Instrumente mit Ausnahme der Telomerlängen wurden unterschiedlich starke positive Korrelationen mit dem chronologischen Alter ermittelt. Dabei zeigt die Betrachtung der Daten zum Frailty Index, dass als robust / fit eingeschätzte Menschen auch in den Alterskategorien der 80- und 90-jährigen vertreten sind und anders herum, ungeachtet des Fehlens eines als valide eingeschätzten Grenzwerts, hohe Werte im Frailty Index auch bereits bei den 60- bis 70-Jährigen gemessen werden. Für den Frailty Index bestätigen die Daten der Studie die Annahme, dass sich Menschen eines vergleichbaren chronologischen Alters in Bezug auf ihren Funktionsstatus deutlich unterscheiden können.

Die einzelnen Instrumente zeigten über eine Korrelation mit dem chronologischen Alter hinaus unterschiedlich starke Korrelationen untereinander. Dies unterstreicht die Vermutung, dass die einzelnen Instrumente einen jeweils anderen Aspekt des Alterns abbilden. Ein großer Anteil der Korrelation zwischen den meisten Instrumenten basiert laut Studienautoren dabei auf dem Einfluss des chronologischen Alters. Dies zeigte sich daran, dass, nachdem der Einfluss des chronologischen Alters aus den bestimmten Altersmaßen herausgerechnet wurde, für die meisten Instrumente keine Korrelation mehr untereinander bestand. Lediglich für die Instrumente zur Bestimmung des funktionellen Alterns, darunter der Frailty Index, beschreiben die Studienautoren, dass sie ähnliche Korrelationen zwischen den Instrumenten beobachteten, unabhängig davon, ob der Einfluss des chronologischen Alters einberechnet wurde oder nicht. Daraus schließen sie, dass die Korrelationen zwischen diesen Instrumenten nicht überwiegend durch das chronologische Alter begründet sind. Weitere Untersuchungen dazu seien jedoch erforderlich.

In den Studiendaten zeigte sich darüber hinaus die stärkste Assoziation zwischen biologischem Alter und Mortalität für die Instrumente GrimAge und Frailty Index, was die Bedeutung des Frailty Index bei der Bestimmung des Mortalitätsrisikos unabhängig vom chronologischen Alter unterstreicht.

Zusammenfassend unterstreicht diese Untersuchung die Annahme, dass die unterschiedlichen Konzepte und Instrumente zur Bestimmung des biologischen Alters einen jeweils anderen Aspekt des komplexen, multifaktoriellen Prozesses des Alterns im Menschen abbilden. Die Aussagekraft der einzelnen Instrumente ist unterschiedlich, vor allem im Informationsgewinn über das chronologische Alter hinaus sowie in der Darstellung der Unterschiede im Funktionsstatus älterer Menschen und der Prognose des Mortalitätsrisikos. Allerdings sollte nach Ansicht der Studienautoren in weiteren Längsschnittstudien untersucht werden, ob sich die Ergebnisse auf andere Populationen übertragen lassen und was die Mechanismen sind, die der Korrelation zwischen den biologischen Altersmaßen zugrunde liegen.

Die Bedeutung der Erhebung des biologischen Alters an longitudinalen Daten verdeutlicht eine Arbeit von Sluiskes et al. [74]. Demnach können mit Instrumenten zur Erhebung des biologischen Alters, die lediglich auf Basis von Querschnittsdaten entwickelt und validiert wurden, keine Aussagen darüber getroffen werden, wie schnell ein Mensch altert, sondern nur dazu, ob ein Mensch mit höherem chronologischen Alter höhere Werte des gemessenen biologischen Alters zeigt. Das bedeutet: Nur weil ein biologisches Alter, das basierend auf einem an Querschnittsdaten entwickelten Instrument erhoben wurde, mit dem chronologischen Alter korreliert, folgt daraus nicht zwangsläufig, dass der ermittelte Wert mehr abbildet als das chronologische Alter allein. An einem einzelnen Messpunkt aus Querschnittsdaten zeigt sich somit nur, wie sich Menschen eines vergleichbaren chronologischen Alters unterscheiden, eine klinische Bedeutung des Alterns kann daraus nicht abgeleitet werden. Dies gelingt nur über die Betrachtung von Langzeitdaten.

5.3 Beurteilung der Anwendbarkeit der verschiedenen Instrumente zur Operationalisierung des biologischen Alters in der Nutzenbewertung

Die Einschätzung der Eignung eines Instruments zur Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung basiert auf den in Abschnitt 5.2.1 dargestellten Anforderungen an die Validität und Reliabilität. Daraus folgt, dass ein relevantes Instrument einen bedeutenden Aspekt des Alterns beim Menschen hinreichend sicher abbildet, die Prognose zukünftiger Ereignisse wie das Eintreten von Morbidität oder der Mortalität ermöglicht, in unterschiedlichen Populationen über einen ausreichend langen Zeitraum untersucht ist und die trennsichere Differenzierung von Patientengruppen, die sich in ihrem Risiko für Morbidität und Mortalität unterscheiden, ermöglicht. Die Erhebung des Instruments

ist standardisiert und die Ergebnisse sind unabhängig von Erhebungszeitpunkt und erhebender Person verlässlich.

Die praktische Anwendbarkeit eines potenziell relevanten Instruments in klinischen Studien wird eingeschätzt über die Art der benötigten Daten sowie den Aufwand, der für die Datenerhebung sowie -auswertung benötigt wird. Dabei wird berücksichtigt, ob die benötigten Daten bereits routinemäßig in klinischen Studien erhoben werden und somit auch in bereits durchgeführten klinischen Studien grundsätzlich verfügbar wären oder ob die Erhebung für zukünftige klinische Studien prospektiv geplant werden müsste.

Keines der in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Instrumente erfüllt alle Kriterien der Validität und Reliabilität. Übergreifend gilt für die meisten der beschriebenen Instrumente, dass eine ausreichende Validierung an longitudinalen Daten über einen ausreichenden langen Zeitraum fehlt. Es lässt sich jedoch sagen, dass Instrumente, die das funktionelle Altern des Menschen über das Konzept der Frailty abbilden, einer relevanten Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung am nächsten kommen. Im Folgenden wird die Bewertung der Anwendbarkeit der dargestellten Instrumente für die Kategorien zellbiologisches (Abschnitt 5.2.2.1), phänotypisches (Abschnitt 5.2.2.2) und funktionelles Altern (Abschnitt 5.2.2.3) sowie eine mögliche Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung (Abschnitt 5.3.3.2) dargestellt.

5.3.1 Instrumente zur Abbildung des zellbiologischen Alterns

Die zum zellbiologischen Altern dargestellten Instrumente sind nicht geeignet, um als Merkmal für Subgruppenanalysen zum Alter in der Nutzenbewertung eingesetzt zu werden. Zwar beruhen alle Instrumente jeweils auf einem zugrunde liegenden altersspezifischen Merkmal (auf der Telomerlänge bzw. altersassoziierten epigenetischen Veränderungen der DNA), werden aber nicht als hinreichend validiert und reliabel eingeschätzt. Die Bestimmung der Telomerlängen ist in der Forschung umfangreich untersucht, zeigt aber eine große Heterogenität der Studienergebnisse in Bezug auf die Korrelation mit altersassoziierten Merkmalen, insbesondere zwischen unterschiedlichen Erkrankungen sowie im Verlauf des Alterns, sowie der Vorhersagekraft für zukünftige altersassoziierte Ereignisse. Die Bedeutung als prognostischer Risikofaktor bleibt somit unklar. Somit kann aus der Bestimmung der Telomerlängen auch kein Grenzwert abgeleitet werden, der eine Zuordnung von Patientinnen und Patienten zu unterschiedlichen Risikokategorien für Morbidität oder Mortalität zuließe. Da bislang keine standardisierte Methodik für die Bestimmung der Telomerlängen festgelegt wurde, sind bereits die Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien häufig nicht miteinander vergleichbar.

Für die Bestimmung des biologischen Alters über epigenetische Clocks zeigen sich ähnliche Schwierigkeiten. Zwar korrelieren die Ergebnisse der Clocks unterschiedlich stark mit dem chronologischen Alter und zeigen Assoziationen zum Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, die

Verlässlichkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse jedoch sind aufgrund fehlender Standards, technischer Aspekte sowie durch Unterschiede bei der Kalibrierung der Algorithmen nicht gegeben. Es ist bislang nicht sicher untersucht, wie groß eine Abweichung zwischen dem über epigenetische Clocks bestimmten biologischen Alter und dem chronologischen Alter sein muss, um sich in einem abgrenzbar unterschiedlichen Risiko für Morbidität oder Mortalität niederzuschlagen. Darüber hinaus können keine Grenzwerte zur Definition von Subgruppen für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikation durch das biologische Alter festgelegt werden, weil nicht untersucht ist, wie sich Patientinnen und Patienten anhand des über epigenetische Clocks bestimmten biologischen Alters in unterschiedliche Risikokategorien einteilen lassen.

Eine Anwendbarkeit für die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen durch das biologische Alter ist für die Telomerlänge wie für die epigenetischen Clocks somit insgesamt nicht gegeben.

5.3.2 Instrumente zur Abbildung des phänotypischen Alterns

Instrumente zur Bestimmung des phänotypischen Alterns wie die Klemmera-Doubal-Methode, das PhenoAge oder der SIRI schätzen den Einfluss altersabhängiger Körperfunktionen anhand von klinischen Biomarkern. Das phänotypische Alter korreliert dabei mit dem chronologischen Alter und zeigt Assoziationen mit dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, ist aber für keines der beschriebenen Instrumente über ausreichend lange Zeiträume hinweg validiert. Für das PhenoAge und den SIRI existiert jeweils eine standardisierte Methodik zur Erhebung des Instruments. Die Klemmera-Doubal-Methode ist zwar ein häufig angewendeter Algorithmus zur Bestimmung des biologischen Alters anhand von phänotypischen Merkmalen, ein Standard für die einzubeziehenden klinischen Biomarker wurde bislang jedoch nicht festgelegt. Für keines der Instrumente wurde untersucht, wie groß eine Abweichung zwischen biologischem und chronologischem Alter sein muss, um sich in einem abgrenzbar unterschiedlichen Risiko für Morbidität oder Mortalität niederzuschlagen. Grenzwerte für eine Risikostratifizierung von Patientenpopulationen, beispielsweise ab welchem biologischen Alter das Risiko für Morbidität und Mortalität erhöht ist, sind nicht beschrieben. Darüber hinaus ist aus Sicht der Entwickler bislang nicht ausreichend geklärt, ob die Veränderungen der klinischen Biomarker, die in die Berechnung des phänotypischen Alters oder des SIRI eingehen, ein Grund oder eine Folge des Alterns darstellen. Zusammenfassend sind die identifizierten Instrumente zur Bestimmung des phänotypischen Alterns nicht geeignet, um potenzielle Effektmodifikationen durch das biologische Alter im Rahmen der Nutzenbewertung zu untersuchen.

5.3.3 Instrumente zur Abbildung des funktionellen Alterns

Frailty

Das Konzept der Frailty wird grundsätzlich als potenziell relevant eingeschätzt, um ein biologisches Alter zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu bestimmen. Es ist hinreichend sicher, dass der Zustand der Frailty eine Manifestation von Alterungsprozessen darstellt, unabhängig davon, welcher biologische Alterungsprozess zur Entstehung von Frailty führt. Frailty korreliert mit altersassoziiert eingeschränkten Funktionen, ermöglicht die Prognose des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und ist in unterschiedlichen Populationen und Settings (häusliches Umfeld, gesund / krank, niedergelassenes oder stationäres klinisches Setting) gut untersucht. Frailty ist ein prognostischer Risikofaktor für Mortalität und Morbidität. Es bestehen jedoch Einschränkungen, die der Anwendbarkeit von Frailty als Merkmal zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen durch das biologische Alter im Rahmen der Nutzenbewertung zum jetzigen Zeitpunkt entgegenstehen.

Der größte Hinderungsgrund liegt im Fehlen eines Standards zur Erhebung von Frailty. In der Literatur ist eine Vielzahl von Instrumenten beschrieben, die auch bereits in klinischen Studien Anwendung finden (siehe nachfolgender Abschnitt 5.3.3.1), sich aber zum Teil erheblich unterscheiden. Dabei kann grundsätzlich unterschieden werden zwischen Instrumenten zur Bestimmung von Frailty basierend auf der Akkumulation von altersbedingten, physiologischen Defiziten (z. B. über den Frailty Index) oder basierend auf einem physiologischen Phänotyp (z. B. physischer Frailty-Phänotyp nach Fried, bzw. CFS) [66]. Es existiert kein Konsens über einen generischen oder fragestellungsspezifischen Goldstandard zur Bestimmung von Frailty. Eine Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen unterschiedlichen Instrumenten zur Bestimmung von Frailty ist daher in der Regel nicht möglich. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass die Einteilung von Patientinnen und Patienten als frail oder nicht frail abhängig ist vom eingesetzten Instrument, dessen Operationalisierung und der zugrunde liegenden Fragestellung [67].

Der Frailty Index, basierend auf dem Konzept der Akkumulation von altersassoziierten Defiziten, erscheint als grundsätzlich geeignet für den (auch retrospektiven) Einsatz in klinischen Studien, da die in den Frailty Index einfließenden Variablen in der Regel im Basisdatensatz klinischer Studien verfügbar sind. Die Einschätzung für jede einzelne Variable erfolgt weitgehend ohne subjektive Abwägungsentscheidungen (Defizit vorhanden ja / nein). Nachteilig ist, dass die Konstruktion und Auswertung eines Frailty Index mit erheblichem Aufwand verbunden ist (Festlegung und Bewertung für jede einzelne Variable, Konstruktion eines breit gefächerten Frailty Index). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass sich abweichende Ergebnisse zeigen, wenn der Frailty Index nicht standardisiert erhoben wird, sondern auf unterschiedlichen Variablen basiert [67,68]. Eine für Deutschland validierte elektronische Standardversion liegt bislang nicht vor [64]. Die Anwendbarkeit des Frailty Index im

Versorgungsalltag jenseits klinischer Studien erscheint in Deutschland somit zurzeit unrealistisch. Darüber hinaus liegen bislang keine validierten Grenzwerte für die Definition von Subgruppen vor. In klinischen Studien werden unterschiedliche Grenzwerte eingesetzt, um Patientinnen und Patienten mittels eines Frailty Index als frail oder nicht frail einzustufen (häufig 0,25, in onkologischen Studien auch 0,35). Diese Grenzwerte sind jedoch nicht oder nur ansatzweise validiert und häufig lediglich argumentativ begründet [71]. Voraussetzung für eine verlässliche und vergleichbare Anwendbarkeit des Frailty Index in klinischen Studien ist eine standardisierte Erhebung sowie die Validierung geeigneter Grenzwerte.

Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried, bestehend aus 5 definierten Kriterien, ist dem Phänotyp-Konzept der Frailty zuzuordnen. Die zu bewertenden Kriterien sind dabei fest definiert und die Grenzwerte für die Kategorisierung in frail und nicht frail vorgegeben. Allerdings liegen die Informationen, die für die Erhebung des physischen Frailty-Phänotyps nach Fried benötigt werden, nicht routinemäßig im Datensatz klinischer Studien vor (Gehgeschwindigkeit, Handkraft) und können auch nicht aus erhobenen Daten abgeleitet werden, wodurch eine retrospektive Erhebung nicht möglich ist. Eine Datenerhebung für zukünftige klinische Studien kann prospektiv geplant werden. Die Erhebung im klinischen Alltag erscheint prinzipiell machbar, ist aber zeitaufwändig.

Die Clinical Frailty Scale (CFS) ist, wie der physische Frailty-Phänotyp nach Fried, ebenfalls dem Phänotyp-Konzept der Frailty zuzuordnen. Die CFS erfordert die Fremdeinschätzung einer Patientin oder eines Patienten und Abwägungsentscheidungen durch geschultes Personal basierend auf einer definierten Skala aus 9 Kategorien. Ist die Erhebung von Frailty mittels CFS nicht in einer Studie geplant, so erscheint eine verlässliche Erhebung der für die Skala benötigten Informationen aus dem Routinedatensatz bereits durchgeführter klinischer Studien nicht realistisch. Die variable Inter-Rater-Reliabilität schränkt die Vergleichbarkeit von Studiendaten darüber hinaus ein. Die Anwendbarkeit im Versorgungsalltag durch geschultes Personal wird als gut handhabbar beschrieben [64]. Mit dem CFS ist die Abgrenzung von Patientengruppen prinzipiell möglich, aufgrund der zugrunde liegenden Fremdeinschätzung jedoch mit einer Unsicherheit hinsichtlich der Inter-Rater-Reliabilität behaftet.

Für indikationsspezifische Instrumente, wie beispielsweise den International Myeloma Working Group (IMWG) Frailty-Score [75] in der Indikation des multiplen Myeloms, gelten aufgrund der fehlenden Standardisierung sowie fehlender validierter Grenzwerte die gleichen Schwierigkeiten, wie sie für die generisch einsetzbaren Instrumente beschrieben sind.

Zusammenfassend ist die Anwendbarkeit der verschiedenen Instrumente zur Bestimmung von Frailty als Operationalisierung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben.

5.3.3.1 Frailty als Subgruppenmerkmal in klinischen Studien

Obwohl bislang kein Goldstandard definiert wurde und es auch keinen Konsens für ein Instrument oder validierte Grenzwerte zur Abgrenzung von Patientengruppen gibt, findet die Bestimmung von Frailty bereits in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) im klinischen Kontext Einsatz. Die Ziele, für die Frailty in den Studien bestimmt wird, sind dabei unterschiedlich. Frailty dient beispielsweise zur Definition der Patientenpopulationen, als Zielgröße für einen Therapieerfolg oder wird als Endpunkt erhoben [67]. In einer wachsenden Anzahl von RCTs wird Frailty auch als Merkmal für Subgruppenanalysen eingesetzt [67,68]. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden bis 2023 61 RCTs identifiziert, die Subgruppenanalysen oder eine potenzielle Effektmodifikation durch Frailty auf pharmakologische (26 RCTs [43 %], einschließlich Impfstoffe) oder nicht pharmakologische Interventionen (35 RCTs [57 %]) untersuchen [68]. Die betrachteten Indikationen umfassen überwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen sowie das multiple Myelom. Die Bestimmung von Frailty war dabei für einige der RCTs als Baseline-Charakteristikum a priori geplant, für andere Auswertungen erfolgte die Erhebung des Frailty-Instruments post hoc auf Basis der vorhandenen Daten. In 14 RCTs zu pharmakologischen Interventionen wurde zur Bestimmung der Frailty ein für die jeweilige Studie konstruierter Frailty Index eingesetzt. Diese Frailty Indizes unterscheiden sich deutlich in der Anzahl der umfassten Variablen (32 bis 60). Darüber hinaus zeigen sich Unterschiede zwischen den Studien in der Anzahl der betrachteten Subgruppen und der herangezogenen Grenzwerte. In 5 weiteren RCTs wurde der physische Frailty-Phänotyp nach Fried eingesetzt. In 7 RCTs, davon 5 RCTs in der Indikation multiples Myelom, wurde der Frailty-Status über andere, zum Teil indikationsspezifische Instrumente bestimmt. Auch für den physischen Frailty-Phänotyp nach Fried sowie für die indikationsspezifischen Instrumente unterscheiden sich die Anzahl der betrachteten Subgruppen nach Frailty-Status sowie die eingesetzten Grenzwerte zur Differenzierung einzelnen Subgruppen zum Teil deutlich zwischen den Studien.

Unabhängig von der eingesetzten Methode zur Bestimmung von Frailty zeigen viele der untersuchten Arzneimittel konsistente Effekt über die jeweils betrachteten Frailty-Subgruppen hinweg [68]. Für einige Arzneimittel wurden unterschiedliche Effekte abhängig vom Frailty-Status der Patientinnen und Patienten berichtet. Edoxaban (Antikoagulanz [76]) und Chemotherapie in der Indikation multiples Myelom [77] zeigten in der jeweiligen Studie einen Vorteil für robuste Patientinnen und Patienten (ohne Frailty) und jeweils keinen für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Frailty. Studiendaten zu Prasugrel (Thrombozytenaggregationshemmer [78]) deuten auf einen Nachteil für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frailty hin (pre-frail), während sich dies für Patientinnen und Patienten ohne oder mit Frailty nicht zeigt. Studiendaten zu Sacubitril/Valsartan [79] deuteten dagegen auf einen Vorteil bei Patientinnen und Patienten mit Frailty hin, während solche ohne Frailty von der Behandlung nicht profitierten. Die

Betrachtung des Behandlungseffekts nach Frailty-Status könne somit laut Studienautoren genutzt werden, um Therapieentscheidungen bei älteren Erwachsenen zu informieren und beispielsweise eine Unter- oder Überbehandlung von Patientengruppen mit Frailty zu verhindern. Gleichzeitig betonen die Studienautoren, dass die Entwicklung eines standardisierten, validierten Frailty-Instruments essenziell sei um die Vergleichbarkeit von Studiendaten zu erhöhen, Fehlmessungen in Form von fehlsklassifizierten Frailty-Einschätzungen zu minimieren und die Übertragbarkeit von Frailty-basierten Ergebnissen aus RCTs in die klinische Praxis zu verbessern [68].

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit spiegeln die Herausforderungen wider, die sich aus der Betrachtung der Literatur zu Instrumenten zur Bestimmung von Frailty ergeben. Aufgrund eines fehlenden Standards, sowohl was die Auswahl eines Instruments zur Bestimmung von Frailty angeht als auch die einheitliche Operationalisierung der einzelnen Instrumente oder das Zuschneiden der Subgruppen, ergibt sich eine große Heterogenität zwischen Studien. Ergebnisse einer Studie sind somit abhängig von der jeweils genutzten Methode zur Bestimmung und Klassifikation von Frailty und lassen sich nicht ohne Weiteres auf anderweitig generierte Ergebnisse übertragen oder in Metaanalysen zusammenfassen [67]. Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Tatsache, dass der Frailty Index häufig post hoc aus dem in einer Studie verfügbaren Datensatz generiert wird und daher auf diesen spezifischen Datensatz zugeschnitten ist, anstatt die umfassende Definition von Frailty gemäß den publizierten Vorgaben zum Design eines Frailty Index zu erfüllen [67].

5.3.3.2 Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikation im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln hat die Identifikation abweichender Effekte von neuen Arzneimitteln zwischen Patientengruppen, die sich beispielsweise durch ihr Alter unterscheiden, zum Ziel. Dies dient letztlich dem zielgerichteten Einsatz neuer Arzneimittel, indem gegebenenfalls Patientengruppen definiert werden können, für die eine Intervention einen Nutzen hat, und solche, denen dieselbe Intervention eher keinen Nutzen bringt oder gegebenenfalls sogar schadet [80]. Dies bedeutet zum einen, dass ein Subgruppenmerkmal in klinischen Studien bestimmbar sein muss, damit im Rahmen der Nutzenbewertung eine potenzielle Effektmodifikation untersucht werden kann. Zum anderen müssen diese Informationen in den klinischen Alltag übertragbar sein, damit Therapieentscheidungen auf Basis der Informationen der Nutzenbewertung getroffen werden können. Für die vorliegende Fragestellung bedeutet dies, dass das biologische Alter entweder über ein standardisiertes Instrument in der klinischen Studie sowie im klinischen Alltag, unabhängig vom Setting, bestimmt werden kann oder dass die Vergleichbarkeit von Ergebnissen basierend auf unterschiedlichen Instrumenten gewährleistet ist.

Beides ist für das Konzept der Frailty im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben. Für den Einsatz in klinischen Studien (ggf. auch retrospektiv) erscheint die Anwendung eines Frailty Index – eine Einigung auf einen Goldstandard sowie validierte Grenzwerte vorausgesetzt – durchführbar. Die Anwendung im klinischen Alltag scheint aufgrund der zeitaufwändigen Erhebung aller benötigten Informationen bzw. eines fehlenden elektronischen Instruments für den deutschen Versorgungsalltag momentan unrealistisch. Der physische Frailty-Phänotyp nach Fried oder die CFS hingegen erscheinen bei ausreichend geschultem Personal im klinischen Alltag anwendbar, sind jedoch aus bereits durchgeführten klinischen Studien in der Regel nicht verfügbar und somit nur prospektiv für zukünftige Studien denkbar. Bislang ist noch unklar, wie Ergebnisse, die über unterschiedliche Instrumente ermittelt wurden, aufeinander abbildbar sind [67,81]. Dies gibt Grund zur Befürchtung, dass Patientinnen und Patienten, sollten Therapieentscheidungen basierend auf einer Frailty-Beurteilung getroffen werden, unterschiedlich behandelt würden, je nachdem welches Instrument zur Beurteilung angewendet wurde.

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass Ergebnisse aus klinischen Studien für eine im dortigen Rahmen als frail eingestufte Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die im klinischen Versorgungsalltag unter Verwendung der dort verfügbaren anderen Instrumente als frail eingestuft werden.

6 Diskussion

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird vom GBA die Untersuchung der Studienergebnisse auf potenzielle Effektmodifikationen, unter anderem durch das Alter, gefordert [82]. Das Ziel der Untersuchung einer Effektmodifikation durch das Alter ist zu prüfen, ob ein Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten verschiedener Altersgruppen einen unterschiedlichen Nutzen oder Schaden zeigt. Ein chronologisches Alter von 65 Jahre ist dabei ein häufig verwendeter Trennwert, der regelhaft in Studien als Trennwert für Subgruppenanalysen präspezifiziert ist und zugleich den Übertritt von der aktiven (beruflichen) Lebensphase des Menschen in die inaktive Lebensphase beschreibt [83]. Altern ist jedoch ein sehr komplexer, multidimensionaler Prozess [2], der in jedem Menschen unterschiedlich schnell und in unterschiedlichen Ausprägungen abläuft [11]. Diese Unterschiede werden über das chronologische Alter alleine nur unzureichend abgebildet. Somit ist das chronologische Alter kein optimales Maß zur Darstellung des körperlichen und funktionellen Zustands älterer Menschen [84]. Dies steht im Zentrum der Diskussionen im GBA wie in den Stellungnahmen und Anhörungen zu den Verfahren der Dossierbewertung, die um die Verwendung eines starren Grenzwerts bei der Betrachtung des chronologischen Alters als potenziellem Effektmodifikator entstehen. Gleichzeitig ist das chronologische Alter ein Merkmal, dass sich einfach und messsicher erheben lässt. Darüber hinaus zeigt sich für viele Instrumente eine Korrelation zwischen dem chronologischen und biologischen Alter und das chronologische Alter ist grundsätzlich mit dem Risiko für altersassoziierte Morbidität sowie Mortalität verknüpft.

Im Zeitraum zwischen 2015 und 2025 wurde in 12 von 871 vom IQWiG durchgeführten Dossierbewertungen eine Effektmodifikation durch das chronologische Alter festgestellt, die in einer Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Alterskategorie resultierte [85-99]. Dabei lag der Trennwert zwischen den Altersgruppen in den meisten Fällen (N = 8) bei 65 Jahren. In 2 Drittel der Fälle (N = 8) zeigte sich die Effektmodifikation durch das Alter in einer Krebs-Indikation (3-mal nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, 2-mal Mammakarzinom, je 1-mal multiples Myelom, B-Zell Lymphom und Nierenzellkarzinom), meistens (N = 6) ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben. In den 2 verbleibenden Fällen zeigte sich die Effektmodifikation jeweils über mehrere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen hinweg. Jeweils 1 fazitrelevante Effektmodifikation durch das Alter für Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigt sich in den Indikationen multiple Sklerose (Krankheitsschübe), Psoriasis Arthritis (Hautsymptomatik), Herzinsuffizienz (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und atopische Dermatitis (patientenberichtete Symptomatik), davon in einem Fall zusätzlich noch für einen Endpunkt in der Kategorie Nebenwirkungen.

In den auf die Nutzenbewertung folgenden Stellungnahmen und in den mündlichen Anhörungen wurde aus Fachkreisen wiederholt angeführt, dass eine starre Altersgrenze kein

Kriterium dafür sein dürfe, ob eine Patientin oder ein Patient eine Therapie erhalte oder nicht. Vielmehr sei es wichtig beispielsweise vorliegende Komorbiditäten bei Therapieentscheidungen zu berücksichtigen [100,101]. Der GBA hat in seinen Beschlüssen die Effektmodifikationen durch das Alter bisher nicht berücksichtigt. In den tragenden Gründen zu seinen Beschlüssen schätzt der GBA die beobachteten Subgruppenergebnisse zwar als relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung ein, jedoch als nicht hinreichend um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen abzuleiten [97,98].

Dieses Spannungsfeld findet sich an weiteren Stellen im Gesundheitssystem. Therapieentscheidungen, beispielsweise im Kontext der Hochdosischemotherapie oder der Stammzelltransplantation, wurden früher basierend auf dem chronologischen Alter getroffen. Mittlerweile hat sich aus Studiendaten gezeigt, dass das chronologische Alter in diesem Kontext kein gutes Entscheidungskriterium für geeignete Therapieoptionen bei älteren Menschen ist, da auch chronologisch ältere Patientinnen und Patienten mit guter körperlicher Verfassung von aggressiven Therapieformen profitieren können. Daher empfiehlt beispielsweise die S3-Leitlinie zum multiplen Myelom die Berücksichtigung des biologischen statt des chronologischen Alters im Rahmen der Diagnostik und Therapiesteuerung [102]. In der Leitlinie finden sich jedoch keine über die Empfehlung zur Berücksichtigung beispielsweise der Faktoren Allgemeinzustand, Komorbidität, funktioneller Status und soziale Einbindung hinausgehenden Kriterien oder Grenzwerte für das biologische Alter.

Vor diesem Hintergrund und um zu prüfen, ob ein biologisches Alter besser als das chronologische Alter geeignet ist um Effektmodifikationen durch das Alter zu untersuchen, wurde das IQWiG mit der vorliegenden wissenschaftlichen Ausarbeitung zu Operationalisierungen des biologischen Alters beauftragt.

Biologisches Alter kein feststehender Begriff

Das biologische Alter ist über die Definition als Indikator für altersbedingte physiologische Veränderungen [84] hinaus kein feststehender Begriff und soll den altersbedingten Ist-Zustand des Körpers, unabhängig vom chronologischen Alter, beschreiben. Das Altern ist ein multifaktorieller Prozess [1,2], der zunächst von biologischen Veränderungen auf molekularer Ebene ausgeht und sich im Verlauf in Veränderungen auf zellulärer und systemischer Ebene niederschlägt und schließlich zu Funktionseinschränkungen führt, die im Tod münden [8]. Daraus ergibt sich, dass das biologische Alter auf unterschiedliche Weise abgebildet werden kann, indem die unterschiedlichen Aspekte des Alterns betrachtet werden [3,51]. Daraus folgt zum einen, dass verschiedene Konzepte existieren, um ein biologisches Alter zu bestimmen, beispielsweise über die Betrachtung der zellbiologischen, phänotypischen oder funktionellen Veränderungen, die sich aus dem Altern ergeben. Zum anderen können diese Konzepte über vielfältige Instrumente realisiert werden, die jeweils einen anderen Aspekt des zellbiologischen, phänotypischen oder funktionellen Alterns abbilden. Die Relevanz sowohl

der einzelnen Konzepte als auch der einzelnen Instrumente hängt dabei neben grundsätzlichen Fragen der Validität und Reliabilität eines Instruments maßgeblich von der zu untersuchenden Fragestellung ab [7]. Der vorliegende Rapid Report betrachtet dabei die Frage nach einer geeigneten Operationalisierung des biologischen Alters, die alternativ oder zusätzlich zum chronologischen Alter genutzt werden kann, um im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln anhand von Subgruppenanalysen eine potenzielle Effektmodifikation durch das Alter zu untersuchen. Dies bedeutet, dass zum einen ein validiertes und verlässliches Instrument vorliegen muss, über das in klinischen Studien biologisch ältere von biologisch jüngeren Patientinnen und Patienten abgrenzbar sind, um Effekte der Studienmedikation in diesen Subgruppen zu betrachten. Zum anderen müssen die in klinischen Studien operationalisierten Subgruppen verlässlich in der klinischen Versorgung identifizierbar sein, damit Informationen zum therapeutischen Effekt eines Arzneimittels in den klinischen Alltag übertragbar sind.

Noch kein anwendungsreifes Instrument zur Bestimmung des biologischen Alters für die Nutzenbewertung vorhanden

Für die Untersuchung einer potenziellen Effektmodifikation durch das biologische Alter wird in Ermangelung einer validierten Definition von biologisch jung versus alt im vorliegenden Bericht eine Näherung über ein unterschiedliches Risiko für Morbidität und Mortalität herangezogen, um Subgruppen voneinander zu unterscheiden. Das bedeutet, ein potenziell relevantes Instrument zur Bestimmung des biologischen Alters muss Patientengruppen voneinander abgrenzen können, die unter einem unterschiedlichen Risiko für Morbidität oder Mortalität stehen. Als Basis muss in jedem Fall ein validiertes und verlässliches Instrument zur Bestimmung eines biologischen Alters dienen, damit sichergestellt ist, dass ein Aspekt des Alterns abgebildet wird, der eine Prognose des Risikos für Morbidität und Mortalität erlaubt und unabhängig von der Situation (klinische Studie, Versorgung) und der erhebenden Person verlässliche Ergebnisse liefert. Eine Validierung über longitudinale Daten ermittelt den zeitlichen Verlauf des biologischen Altersmaßes und ermöglicht Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem gemessenen Maß, dem Alterungsprozess und gesundheitsbezogenen Outcomes, die über das chronologische Alter hinausgehen.

Anhand dieser Kriterien wird zum jetzigen Zeitpunkt keines der in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Instrumente als anwendbar eingeschätzt, um direkt alternativ oder zusätzlich zum chronologischen Alter als Merkmal zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikation durch das Alter eingesetzt zu werden. Die grundsätzliche Eignung der verschiedenen Konzepte wird dabei unterschiedlich eingeschätzt. Die dargestellten Instrumente, die ein zellbiologisches Altern abbilden – Bestimmung der Telomerlängen und epigenetische Clocks – werden abgesehen von Mängeln bei der Validierung und der Reliabilität vorwiegend aus dem Grund als nicht geeignet eingeschätzt, dass die klinische Bedeutung eines vom chronologischen Alter abweichenden biologischen Alters, also die Tatsache, dass ein Mensch

als schneller oder langsamer gealtert eingeschätzt wird, nicht ausreichend geklärt ist. Es ist zwar belegt, dass ein schnelleres zellbiologisches Altern mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität einhergeht. Wie groß diese Abweichung sein muss, um als Grenzwert für die Einschätzung als biologisch alt im Sinne eines abgrenzbar unterschiedlichen Risikos für Morbidität oder Mortalität zu dienen und zur Definition von Subgruppen eingesetzt zu werden, ist bislang nicht untersucht [49]. Ebenso wenig sind Grenzwerte für das über die jeweiligen Instrumente ermittelte biologische Alter beschrieben, die zur Risikostratifizierung von Patientenpopulationen herangezogen werden können. Gleiches gilt für die in der Kategorie phänotypisches Altern beschriebenen Instrumente (Klemera-Doubal-Methode, PhenoAge und SIRI). Alle beschriebenen Instrumente können einen Stellenwert bei der Beantwortung von Fragestellungen in der (klinischen) Forschung haben, für den Einsatz als Subgruppenmerkmal in der Nutzenbewertung sind sie jedoch nicht geeignet.

Das Konzept Frailty hingegen wird als Operationalisierung des funktionellen Alters als potenziell relevant eingeschätzt, um das biologische Alter als Merkmal für Subgruppenanalysen zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen durch das Alter in der Nutzenbewertung abzubilden. Jedoch stehen einer derzeitigen Anwendung einige Hinderungsgründe entgegen (siehe nachfolgende Abschnitte).

Ein vom Konzept der Frailty abzugrenzendes Konzept ist der in klinischen Studien häufig zum Einsatz kommende Performance Status. Dabei handelt es sich um ein Konzept zur Messung eines funktionellen Status von Patientinnen und Patienten, häufig erhoben über den Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status [103] oder den Karnofsky-Performance Status [104]. Der Performance Status per se ist jedoch kein Konzept zur Bestimmung eines Alterszustands, sondern dient dazu, einen krankheitsassoziierten Zustand zu ermitteln. Dabei ist sowohl der ECOG-Performance Status als auch der Karnofsky-Performance Status zur Einschätzung des Risikos für Morbidität und Mortalität von Krebspatientinnen und -patienten und darüber zur Therapiesteuerung sowie zur Definition von Patientenpopulationen in klinischen Studien etabliert. In unterschiedlichen Studien ist die Korrelation eines geringen Performance Status (ECOG-Performance Status ≥ 2 bzw. Karnofsky-Performance Status ≤ 70) mit einem schlechteren Gesamtüberleben über unterschiedliche Krebsentitäten hinweg gezeigt [105-107]. Für beide Instrumente ist allerdings unklar, ob eine Übertragbarkeit auf einen krankheitsunabhängigen, altersbezogenen Funktionsstatus möglich ist. Daher wird der Performance Status als nicht geeignet eingeschätzt, um das funktionelle Altern des Menschen abzubilden.

Frailty als Konzept grundsätzlich geeignet, allerdings derzeit noch nicht ausreichend standardisiert und übertragbar

Das Konzept von Frailty beruht darauf den Funktionsstatus des Körpers abzubilden, der sich aus Alterungsprozessen unabhängig von deren biologischer Ursache ergibt und das Risiko für

Mortalität und Morbidität beeinflusst [64]. Frailty umfasst damit alle Alterungsprozesse, die sich individuell sehr unterschiedlich darstellen können [11]. Gleichzeitig können über Frailty Unterschiede im Funktionsstatus dargestellt werden, die das chronologische Alter nicht abbildet. Ungeachtet der Vielzahl von Instrumenten die vorliegt um Frailty zu erheben, fehlt ein allgemein akzeptierter, gut validierter Goldstandard.

Eine Unterteilung von Patientinnen und Patienten in frail oder nicht frail ist möglich, woraus ein abgrenzbar unterschiedliches Risiko für Morbidität und Mortalität resultiert. Frailty kann bestimmt werden, unabhängig davon, ob sich Patientinnen und Patienten in der ambulanten oder stationären Versorgung befinden. Je nach gewähltem Instrument ist eine Erhebung grundsätzlich auch retrospektiv aus Daten möglich, die routinemäßig in klinischen Studien erhoben werden. Es ist somit zunächst grundlegend möglich, Patientengruppen zu definieren, über die im Rahmen der Nutzenbewertung in Subgruppenanalysen eine potenzielle Effektmodifikation durch das biologische Alter, operationalisiert als Frailty, untersucht werden kann.

Subgruppenanalysen nach Frailty

In einer steigenden Anzahl von Publikationen wird Frailty als potenzieller Effektmodifikator in klinischen Studien untersucht [67,68] (siehe Abschnitt 5.3.3.1). In RCTs zu pharmakologischen Interventionen zeigten sich sowohl konsistente Effekte über Frailty-Subgruppen hinweg als auch unterschiedliche Effekte zum Vor- oder Nachteil von Patientengruppen mit Frailty. Dabei kamen verschiedene Instrumente zum Einsatz, darunter am häufigsten der physische Frailty-Phänotyp nach Fried und der Frailty Index, aber auch studien- oder indikationsspezifische Instrumente [67]. Aufgrund der fehlenden Standardisierung bei der Verwendung der Instrumente unterschieden sich bspw. die eingesetzten Frailty Indices deutlich (Anzahl der umfassten Variablen reicht von 32 bis 60). Darüber hinaus wurden unterschiedliche Grenzwerte zur Kategorisierung der Frailty herangezogen bzw. unterschiedlich viele Subgruppen betrachtet [68]. Somit spiegeln die Studien, die Frailty als Effektmodifikator untersuchen, genau die Aspekte wider, die einer Anwendung im Rahmen der Nutzenbewertung entgegenstehen – ein fehlender Goldstandard, eine fehlende Standardisierung sowie fehlende validierte Grenzwerte. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien untereinander oder eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenpopulationen sowie die klinische Versorgung ist daher zurzeit nicht möglich.

Frailty in der Versorgung

Ungeachtet dessen, dass für die Anwendbarkeit im Rahmen der Nutzenbewertung zurzeit noch kein geeignetes Instrument vorliegt, hat das Konzept von Frailty bereits Relevanz in der Versorgung von Patientinnen und Patienten. Die S3-Leitlinie zum umfassenden geriatrischen Assessment (comprehensive geriatric Assessment [CGA]) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten [108] empfiehlt für Risikogruppen ein Screening auf Frailty für verschiedene

Settings (z. B. onkologisches oder chirurgisches Setting) mit dem Ziel, diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem chronologischen Alter von ≥ 65 Jahren zu identifizieren, die bei Hospitalisierung von umfassenden, CGA-basierten Interventionen profitieren können. Die Empfehlungen zu den zu verwendenden Screening-Instrumenten umfassen unter anderem Frailty-Instrumente (darunter für die Notaufnahme oder chirurgische Settings die CFS). Bei einem positiven Wert im Screening soll eine Einschätzung sowie die Erstellung eines Behandlungsplans durch ein interprofessionelles Team erfolgen, um eine optimale Therapiesteuerung zu erreichen. Die Frailty-Instrumente werden in diesem Fall jedoch zum Screening genutzt und nicht, um direkt über einen ermittelten Wert Therapieentscheidungen zu steuern.

Indikationsspezifische Erhebung von Frailty

Die Problematik der fehlenden Standardisierung zeigt sich auch bei indikationsspezifisch entwickelten Instrumenten zur Erhebung von Frailty. Im Folgenden wird dies beispielhaft für das multiple Myelom erläutert. Das multiple Myelom ist vor allem eine Erkrankung des höheren Alters [75]. Ein Beispiel für ein indikationsspezifisches Instrument zur Erhebung von Frailty ist der IMWG Frailty-Score [75]. Die Ergebnisse des Scores sollen bei der Einschätzung helfen, ob eine Person mit multiplem Myelom eine intensive Therapie vertragen wird. Der Score differenziert Patientinnen und Patienten in fit, intermediär und frail. Die Autoren stellen heraus, dass weitergehende Untersuchungen zur Validierung des Scores erforderlich sind. Darüber hinaus existiert eine vereinfachte Version des IMWG Frailty-Scores (Simplified Frailty-Score). Zusätzlich gibt es Bestrebungen, Frailty aus patientenberichteten Daten zu erheben, die in klinischen Studien routinemäßig erhoben werden: der patientenberichtete Frailty-Phänotyp. Dieser nutzt Items des Lebensqualitätsfragebogens der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) als Ersatzkriterien für den physischen Frailty-Phänotyp nach Fried [109,110]. Eine systematische Übersichtsarbeit zur Untersuchung der Prävalenz von Frailty bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in klinischen Studien sowie der Behandlungsergebnisse bei als frail eingestuften Patientinnen und Patienten bestätigt die zuvor schon beschriebene Problematik bei der Erhebung von Frailty: Es zeigten sich große Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Frailty Instrumente und der Definition und Kategorisierung von Frailty. Diese Unterschiede schränken die Bewertung der potenziellen Auswirkungen von Frailty auf die Behandlungsergebnisse ein, da Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Frailty-Instrumenten unterschiedlich eingestuft werden können [111].

Standardisierte Erhebung von Frailty: elektronischer Frailty Index

Dass die standardisierte Erhebung von Frailty grundsätzlich möglich ist, zeigt folgendes Beispiel aus dem öffentlichen Gesundheitssystem in Großbritannien (National Health Service [NHS]). Im NHS soll für Personen ab einem chronologischen Alter von 65 Jahren ein Screening auf Frailty durchgeführt werden. Gemäß des Best Practice Leitfadens [112] soll dies systemweit

mit dem elektronischen Frailty Index [113] erfolgen. Dieser wird aus routinemäßig erhobenen Daten, die in der in Großbritannien genutzten elektronischen Patientenakte der Primärversorgung verfügbar sind, standardisiert berechnet. Der elektronische Frailty Index wird über ein verfügbares Softwarepaket ermittelt und liegt mittlerweile bereits in einer 2. Version vor [114]. Der Index ist ein Instrument zur Risikostratifizierung der Bevölkerung, mit dem Ziel Personen mit einem erhöhten Risiko für Frailty zu identifizieren [115]. Personen, die über den elektronischen Frailty Index als frail identifiziert werden, sollten im Anschluss zur Diagnosesicherung klinisch eingeschätzt werden, da der elektronische Frailty Index eine relativ hohe Sensitivität und niedrige Spezifität besitzt [115]. Die Kritik am elektronischen Frailty Index bezieht sich dabei häufig auf diesen Aspekt. Der elektronische Frailty Index identifiziere ältere Menschen zu häufig als frail [116] und die genutzten Grenzwerte stimmten nicht mit denen anderer Instrumente zur Identifikation von Menschen mit Frailty, beispielsweise die der CFS, überein [117].

Um Therapieentscheidungen im Versorgungsalltag basierend auf Frailty durch Ergebnisse aus klinischen Studien informieren zu können, braucht es 2 Voraussetzungen: gute klinische Evidenz sowie eine systematische Erhebung von Frailty im Versorgungsalltag, die auf Kriterien basiert, die denen der klinischen Studien entsprechen [118]. Das Beispiel des elektronischen Frailty Index aus Großbritannien stellt damit kein optimales Instrument dar, das auf internationale klinische Studien bzw. einen internationalen oder deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Gründe dafür sind die Entwicklung und Validierung speziell für den Einsatz als automatisches Screening-Instrument für die Primärversorgung in Großbritannien. Es kann somit nicht eingesetzt werden, um in internationalen klinischen Studien Effektmodifikationen durch Frailty zu untersuchen und diese Ergebnisse in den Versorgungskontext anderer Länder zu übertragen. Jedoch zeigt es einen Ansatz auf, die Erhebung von Frailty zu standardisieren sowie den damit verbundenen Arbeitsaufwand im klinischen Alltag zu reduzieren.

Ältere und Menschen mit Frailty in pivotalen klinischen Studien unterrepräsentiert

Selbst wenn ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Frailty vorliegen würde, das in klinischen Studien anwendbar wäre und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse in den Versorgungsalltag ermöglichen würde, ist ein weiteres Problem zu berücksichtigen: Vulnerable Patientengruppen wie Ältere und Menschen mit Frailty sind in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert, dies zeigt sich insbesondere für Krebsindikationen [119-123].

Dabei wird das biologische Alter als wichtiges Entscheidungskriterium beispielsweise für die Anwendung intensiver Therapieschemata benannt. In der S3-Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge des multiplen Myeloms [102] wird explizit beschrieben, dass statt des kalendarischen Alters das biologische Alter zur Therapieentscheidung und -steuerung

herangezogen werden soll. Gleichzeitig wird in der Leitlinie adressiert, dass in klinischen Studien ältere Patientinnen und Patienten unterrepräsentiert seien. Dies führe dazu, dass ihnen moderne Therapieoptionen möglicherweise oft rein aus Altersgründen vorenthalten würden, ohne dass es belastbare Evidenz für diese Entscheidung gebe.

Auch für die Indikation Brustkrebs ist das Problem bekannt, dass ältere und fragile Patientinnen und Patienten in pivotalen klinischen Studien unterrepräsentiert sind. Neue, intensive Therapieschemata werden dadurch in der Versorgung bei vulnerablen Patientengruppen häufig nicht eingesetzt, weil das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund fehlender Evidenz für diese Patientinnen nur schwer abgeschätzt werden kann [122,124].

Fehlende Evidenz zu Therapieeffekten bei biologisch älteren Patientinnen und Patienten führt potenziell zu Über- oder Untertherapie, da allgemein häufig angenommen wird, dass ältere Menschen aufgrund angenommener verringerter physiologischer Resilienz weniger von intensiven Therapieformen profitieren könnten, ohne dass dies in Studien untersucht wurde [68,119].

Die EMA empfiehlt in der ICH E7-Leitlinie für Studien zu Arzneimitteln in geriatrischen Populationen [125] seit 1994, dass sich die Zulassung von Arzneimitteln nicht ausschließlich auf Daten jüngerer Patientinnen und Patienten stützen, sondern all diejenigen Patientinnen und Patienten in relevantem Umfang umfassen solle, die später mit dem Arzneimittel behandelt werden. Somit sollten ältere Menschen in angemessener Zahl in der Studienpopulation der Phase-III-Studien eingeschlossen werden. Zu den älteren Patientinnen und Patienten zählt die EMA vor allem Menschen mit einem chronologischen Alter von ≥ 65 Jahren, aber auch die Population der Menschen ≥ 75 Jahren solle ausreichend untersucht werden. Dies gelte insbesondere dann, wenn es sich um eine charakteristische Erkrankung des Alterns handelt oder wenn die Patientenpopulation in der Versorgung einen relevanten Anteil an geriatrischen Personen umfasst. Bevorzugt sollten jüngere und ältere Patientinnen und Patienten in denselben Studien untersucht und kein grundlegender Studienausschluss für Menschen mit Begleiterkrankungen definiert werden. Somit sollen Aussagen dazu möglich sein, wie sich die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels für ältere im Vergleich zu jüngeren Patientinnen und Patienten darstellt. Aus den so gewonnenen Informationen könne dann abgeleitet werden, ob und unter welchen Bedingungen die Therapie aufgrund des Alters oder altersbedingter Konditionen von Patientinnen und Patienten angepasste werden muss.

Die Gründe für den geringen Anteil älterer Patientinnen und Patienten in klinischen Studien liegen jedoch nicht notwendigerweise in zu restriktiven Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Dies zeigte eine Untersuchung pivotaler klinischer Studien zu Arzneimitteln gegen Krebs. Im Zeitraum zwischen 2012 und 2023 umfassten beinahe alle Zulassungsstudien Patientinnen und Patienten mit einem chronologischen Alter von ≥ 65 Jahren, jedoch häufig nur in einem geringen Umfang und nicht entsprechend ihrem Anteil am Patientenkollektiv im

Versorgungsalltag. Somit können häufig keine belastbaren Aussagen zum Effekt der Arzneimittel in dieser Population abgeleitet werden. Aus Sicht der Autoren liegen die Gründe für den niedrigen Anteil chronologisch alter Patientinnen und Patienten in klinischen Studien nicht in zu restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien, sondern eher in der tatsächlichen Studiendurchführung und Rekrutierung [123].

Anpassung des Designs klinischer Studien

Um die klinische Evidenz zu Älteren und Patientenpopulationen mit Frailty zu verbessern, müssen diese zunächst in relevantem Umfang in klinische Studien eingeschlossen werden [126]. Dabei genügt es nicht, keine obere Grenze für das chronologische Alter als Ausschlusskriterium zu definieren. Vielmehr muss das Design klinischer Studien angepasst werden, um ältere Patientinnen und Patienten gezielt in die Studienplanung einzuschließen und tatsächlich zu rekrutieren [125]. Dazu kann, wenn es für die Indikation relevant ist, Frailty als Einschlusskriterium definiert werden [126]. Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Frailty sollten nicht aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden. Da sich gezeigt hat, dass Ältere und Patientinnen und Patienten mit Frailty nicht nur wegen zu restriktiver Ein- und Ausschlusskriterien in pivotalen klinischen Studien unterrepräsentiert sind [122,123], scheinen weitere Faktoren zu verhindern, dass diese Patientenpopulationen tatsächlich rekrutiert werden. Therapieziele älterer Patientinnen und Patienten können von denen jüngerer Erwachsener abweichen. So sind Ältere häufig nicht bereit, ausgeprägte Nebenwirkungen zu tolerieren, um eine kurze Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen, vor allem, wenn sie dadurch Einschränkungen ihrer Lebensqualität erwarten [127]. Weiterhin muss bedacht werden, dass Ältere und vor allem Menschen mit Frailty mitunter betreut leben. Somit ist zum einen ihr Zugang zu Ärztinnen und Ärzten, die Patientinnen und Patienten für klinische Studien rekrutieren, eingeschränkt. Zum anderen ist für diese Patientinnen und Patienten eine Teilnahme an klinischen Studien schwierig, wenn die Studienvisiten ausschließlich in Kliniken oder Praxen durchgeführt werden. Ältere und Patientinnen und Patienten mit Frailty müssen zunächst gezielt rekrutiert werden. Das Studiendesign muss dann Strategien vorsehen, die Studienadhärenz betreut lebender Personen zu erhöhen, beispielsweise durch Visiten zu Hause.

Neben der Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl Älterer sowie von Patientinnen und Patienten mit Frailty müssen klinische Studien so geplant sein, dass Frailty nach einem standardisierten Verfahren zu Studienbeginn erhoben wird und Subgruppenanalysen nach präspezifizierten Grenzwerten für Frailty a priori im Studienprotokoll festgelegt sind. Die Erhebung von Frailty sowie die Auswertung der Ergebnisse muss sich dabei an Standards orientieren, die im Versorgungsalltag umsetzbar sind, damit die klinische Evidenz verlässlich Therapieentscheidungen des Versorgungsalltags informieren kann.

Nutzung des chronologischen Alters als Subgruppenmerkmal im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Das chronologische Alter ist ein Hauptrisikofaktor für funktionale Einschränkungen, chronische Erkrankungen und Mortalität [3]. Allerdings können unterschiedliche Risiken für Morbidität und Mortalität, die sich vor allem mit steigendem chronologischem Alter zeigen und aus den individuell unterschiedlich ablaufenden Alterungsprozessen ergeben, nicht präzise allein über das chronologische Alter abgebildet werden [3,128,129]. Grenzwerte für jung versus alt, die auf dem chronologischen Alter basieren (z. B. 65 Jahre), beruhen auf einer soziologischen Einteilung der Lebensphasen des Menschen [83], nicht auf den biologischen Prozessen des Alterns oder empirisch ermittelten unterschiedlichen Risiken für Morbidität oder Mortalität. Allerdings ist die messsichere Erhebung des chronologischen Alters sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag einfach, etabliert, immer verfügbar und generisch anwendbar. Jedoch ist insbesondere für ältere Patientenpopulationen das chronologische Alter wenig präzise. In Ermangelung eines standardisierten, validierten und sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag etablierten Instruments zur Erhebung des biologischen Alters erscheint es aber bis zur Etablierung einer besseren Alternative weiterhin sachgerecht, das chronologische Alter für die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen und auf Basis der etablierten und präspezifizierten Trennwerte heranzuziehen. Wird im Rahmen von Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation durch das chronologische Alter festgestellt, beispielsweise mit deutlichen Unterschieden im Endpunkt Gesamtüberleben oder über mehrere Endpunkte hinweg, so lässt sich daraus zunächst einmal ein Einfluss des Alters auf den Behandlungseffekt ableiten, ohne weitere biologische Kriterien dafür präzise bestimmen zu können. Für den Versorgungsalltag bedeutet dies, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte aus klinischen Studien einen Hinweis darauf erhalten, ob jüngere oder ältere Patientinnen und Patienten tendenziell anders von einer Therapie profitieren, ohne dabei eine starre Altersgrenze zu berücksichtigen. Diese Information kann in die jeweils individuelle Therapieentscheidung einbezogen werden.

7 Fazit

Eine einzelne, feststehende Definition bzw. ein einzelnes Instrument zur Bestimmung des biologischen Alters, das als Goldstandard bezeichnet werden kann, existiert nicht. Gleichzeitig gibt es keine validierte und allgemeingültige Definition von biologisch jung bzw. alt. Vielmehr kann das biologische Alter über unterschiedliche Instrumente bestimmt werden, die jeweils einen anderen Aspekt des hochkomplexen Prozesses des Alterns abbilden.

Anhand der im Bericht dargestellten Kriterien für die Bewertung der Validität und Reliabilität von Instrumenten zur Bestimmung des biologischen Alters zeigt sich, dass Instrumente aus den Kategorien des zellbiologischen (Bestimmung der Telomerlängen, epigenetische Clocks) sowie des phänotypischen Alterns (Klemera-Doubal Methode, PhenoAge, Inflamm-Aging [SIRI]) nicht geeignet sind, um als Subgruppenmerkmal in der Nutzenbewertung eingesetzt zu werden. Es existieren keine etablierten Grenzwerte, über die sich Subgruppen sinnvoll definieren ließen, um potenzielle Effektmodifikationen bei biologisch jungen versus biologisch alten Patientinnen und Patienten zu untersuchen.

Für die Kategorie des funktionellen Alterns wird das Konzept der Frailty als grundsätzlich geeignet eingeschätzt, um das biologische Alter für die Fragestellung der Nutzenbewertung abzubilden. Einem Einsatz von Frailty als Merkmal zur Untersuchung von Effektmodifikationen durch das biologische Alter stehen allerdings aktuell folgende Faktoren entgegen: ein fehlender Goldstandard für ein Instrument zur Erhebung von Frailty, eine fehlende Standardisierung der Erhebung, sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag, sowie fehlende validierte gemeinsame Grenzwerte.

Subgruppenanalysen anhand des Merkmals Frailty würden perspektivisch eine Untersuchung von Effektmodifikationen ermöglichen, die alterungsbedingte Einschränkungen besser abbilden als eine Gruppenbildung allein anhand des chronologischen Alters. Damit aus diesen Analysen belastbare Informationen gewonnen werden können, um klinische Entscheidungen im Versorgungsalltag zu informieren, müssen zukünftig allerdings 2 Voraussetzungen erfüllt werden: Zum einen muss Frailty routinemäßig und standardisiert in klinischen Studien erhoben werden, zum anderen ist eine routinemäßige Erhebung von Frailty nach denselben Kriterien in der Versorgung erforderlich. Darüber hinaus müssen ältere Patientinnen und Patienten in ausreichendem Umfang in klinischen Studien repräsentiert sein, da die Inzidenz von Frailty mit dem Verlauf des Alters ansteigt.

Das chronologische Alter ist kein optimales Maß, um unterschiedliche Risiken für Morbidität und Mortalität, die sich vor allem mit steigendem chronologischem Alter zeigen und aus den individuell unterschiedlich ablaufenden Alterungsprozessen ergeben, abzubilden. In Ermangelung eines standardisierten, validierten und sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag etablierten Instruments zur Erhebung des biologischen Alters erscheint es

aber bis zur Etablierung einer besseren Alternative weiterhin sachgerecht, das chronologische Alter für die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikationen und auf Basis der etablierten und präspezifizierten Trennwerte heranzuziehen. Dabei sollten Effektmodifikationen durch das chronologische Alter, die sich im Endpunkt Gesamtüberleben oder konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zeigen, als Hinweise verstanden werden, dass das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt eines Arzneimittels hat und diese Informationen in der Versorgung in die jeweils individuelle Therapieentscheidung einbezogen werden.

8 Literatur

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153(6): 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
2. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023; 186(2): 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
3. Jylhava J, Pedersen NL, Hagg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine* 2017; 21: 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>.
4. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>.
5. Ji L, Jazwinski SM, Kim S. Frailty and Biological Age. *Ann Geriatr Med Res* 2021; 25(3): 141-149. <https://doi.org/10.4235/agmr.21.0080>.
6. European Medicines Agency. Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf.
7. Moqri M, Herzog C, Poganik JR et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat Med* 2024; 30(2): 360-372. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02784-9>.
8. Ferrucci L, Levine ME, Kuo PL et al. Time and the Metrics of Aging. *Circ Res* 2018; 123(7): 740-744. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312816>.
9. Zampino M, Polidori MC, Ferrucci L et al. Biomarkers of aging in real life: three questions on aging and the comprehensive geriatric assessment. *Geroscience* 2022; 44(6): 2611-2622. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00613-4>.
10. Gladyshev VN. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell* 2016; 15(4): 594-602. <https://doi.org/10.1111/accel.12480>.
11. Moqri M, Herzog C, Poganik JR et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell* 2023; 186(18): 3758-3775. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.003>.
12. Hannum G, Guinney J, Zhao L et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013; 49(2): 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>.
13. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013; 14(10): R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.

14. Levine ME, Lu AT, Quach A et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(4): 573-591. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
15. Lu AT, Quach A, Wilson JG et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(2): 303-327. <https://doi.org/10.18632/aging.101684>.
16. Lu AT, Binder AM, Zhang J et al. DNA methylation GrimAge version 2. *Aging (Albany NY)* 2022; 14(23): 9484-9549. <https://doi.org/10.18632/aging.204434>.
17. Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife* 2022; 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.73420>.
18. Klemmera P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(3): 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.10.004>.
19. Qi Q, Zhuang L, Shen Y et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016; 122(14): 2158-2167. <https://doi.org/10.1002/cncr.30057>.
20. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001; 1: 323-336. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.58>.
21. Dent E, Hanlon P, Kowal P et al. Frailty measurement in research and clinical practice: An updated review. *Eur J Intern Med* 2026; 144: 106595. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106595>.
22. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8: 24. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>.
23. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>.
24. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(3): 262-266. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.3.262>.
25. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5): 489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
26. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J* 2020; 23(3): 210-215. <https://doi.org/10.5770/cgj.23.463>.
27. Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer Res* 2005; 25(4): 3011-3021.
28. Herrmann M, Pusceddu I, Marz W et al. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(8): 1210-1222. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0870>.

29. Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol* 2005; 40(5): 363-368. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.02.008>.
30. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30(10): e47. <https://doi.org/10.1093/nar/30.10.e47>.
31. Ye Q, Apsley AT, Etzel L et al. Telomere length and chronological age across the human lifespan: A systematic review and meta-analysis of 414 study samples including 743,019 individuals. *Ageing Res Rev* 2023; 90: 102031. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102031>.
32. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front Genet* 2020; 11: 630186. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>.
33. Mathur A, Taurin S, Alshammary S. New insights into methods to measure biological age: a literature review. *Front Aging* 2024; 5: 1395649. <https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1395649>.
34. Willeit P, Willeit J, Brandstatter A et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(8): 1649-1656. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.205492>.
35. Forero DA, Gonzalez-Giraldo Y, Lopez-Quintero C et al. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(8): 1069-1073. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw053>.
36. Forero DA, Gonzalez-Giraldo Y, Lopez-Quintero C et al. Telomere length in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Exp Gerontol* 2016; 75: 53-55. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.01.002>.
37. Hou L, Joyce BT, Gao T et al. Blood Telomere Length Attrition and Cancer Development in the Normative Aging Study Cohort. *EBioMedicine* 2015; 2(6): 591-596. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.04.008>.
38. Zhu X, Han W, Xue W et al. The association between telomere length and cancer risk in population studies. *Sci Rep* 2016; 6: 22243. <https://doi.org/10.1038/srep22243>.
39. Ibanez de Opakua A, Conde R, de Diego A et al. Metabolomic-based aging clocks. *NPJ Metab Health Dis* 2025; 3(1): 35. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00078-x>.
40. Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet* 2022; 23(12): 715-727. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00511-7>.
41. Tanaka T, Basisty N, Fantoni G et al. Plasma proteomic biomarker signature of age predicts health and life span. *Elife* 2020; 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.61073>.
42. Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell* 2018; 17(5): e12799. <https://doi.org/10.1111/accel.12799>.

43. Kuo CL, Chen Z, Liu P et al. Proteomic aging clock (PAC) predicts age-related outcomes in middle-aged and older adults. *Aging Cell* 2024; 23(8): e14195.
<https://doi.org/10.1111/acer.14195>.
44. Johnson AA, Shokhirev MN, Wyss-Coray T et al. Systematic review and analysis of human proteomics aging studies unveils a novel proteomic aging clock and identifies key processes that change with age. *Ageing Res Rev* 2020; 60: 101070.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101070>.
45. Bocklandt S, Lin W, Sehl ME et al. Epigenetic predictor of age. *PLoS One* 2011; 6(6): e14821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014821>.
46. Chen BH, Marioni RE, Colicino E et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)* 2016; 8(9): 1844-1865.
<https://doi.org/10.18632/aging.101020>.
47. Oblak L, van der Zaag J, Higgins-Chen AT et al. A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev* 2021; 69: 101348. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101348>.
48. Duan R, Fu Q, Sun Y et al. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Res Rev* 2022; 81: 101743. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101743>.
49. Apsley AT, Etzel L, Ye Q et al. From population science to the clinic? Limits of epigenetic clocks as personal biomarkers. *Epigenomics* 2025; 17(18): 1447-1461.
<https://doi.org/10.1080/17501911.2025.2603880>.
50. Higgins-Chen AT, Thrush KL, Wang Y et al. A computational solution for bolstering reliability of epigenetic clocks: Implications for clinical trials and longitudinal tracking. *Nat Aging* 2022; 2(7): 644-661. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00248-2>.
51. Li X, Ploner A, Wang Y et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife* 2020; 9.
<https://doi.org/10.7554/eLife.51507>.
52. Mavrommatis C, Belsky DW, Ying K et al. An unbiased comparison of 14 epigenetic clocks in relation to 174 incident disease outcomes. *Nat Commun* 2025; 16(1): 11164.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-66106-y>.
53. Zurbuchen R, von Daniken A, Janka H et al. Methods for the assessment of biological age - A systematic review. *Maturitas* 2025; 195: 108215.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2025.108215>.
54. Ogbu CE, Ogbu SC, Ogbu CP et al. Biological aging across the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease spectrum: A systematic review. *ILIVER* 2026; 5(1): 100222.
<https://doi.org/10.1016/j.iliver.2026.100222>.

55. Mak JKL, McMurrin CE, Kuja-Halkola R et al. Clinical biomarker-based biological aging and risk of cancer in the UK Biobank. *Br J Cancer* 2023; 129(1): 94-103. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02288-w>.
56. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
57. Baechle JJ, Chen N, Makhijani P et al. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Metab* 2023; 74: 101755. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101755>.
58. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(9): 505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.
59. Zhou Q, Su S, You W et al. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response* 2021; 19(4): 15593258211064744. <https://doi.org/10.1177/15593258211064744>.
60. Huang YW, Zhang Y, Feng C et al. Systemic inflammation response index as a clinical outcome evaluating tool and prognostic indicator for hospitalized stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2023; 28(1): 474. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01446-3>.
61. Lei Y, Chen Y, Hua C et al. Prognostic value of systemic inflammation response index in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2026; 26(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-026-05633-y>.
62. Hu S, Lai X, Shi Y et al. Predictive Value of Inflammation Markers for Frailty in Older Patients with CVD. *Clin Interv Aging* 2025; 20: 435-447. <https://doi.org/10.2147/CIA.S502617>.
63. Hu X, Wu H, Liu T et al. Systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index as predictors of mortality in participants with and without cancer. *J Int Med Res* 2026; 54(1): 3000605251412972. <https://doi.org/10.1177/03000605251412972>.
64. Benzinger P, Eidam A, Bauer JM. [Frailty: Concept and Diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2024; 149(1-02): 30-37. <https://doi.org/10.1055/a-2033-4957>.
65. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381(9868): 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
66. Theou O, Walston J, Rockwood K. Operationalizing Frailty Using the Frailty Phenotype and Deficit Accumulation Approaches. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2015; 41: 66-73. <https://doi.org/10.1159/000381164>.

67. Sun Y, Witham MD, Clegg A et al. A scoping review of the measurement and analysis of frailty in randomised controlled trials. *Age Ageing* 2024; 53(11). <https://doi.org/10.1093/ageing/afae258>.
68. Yao A, Gao L, Zhang J et al. Frailty as an Effect Modifier in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *J Gen Intern Med* 2024; 39(8): 1452-1473. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08732-8>.
69. Theou O, Haviva C, Wallace L et al. How to construct a frailty index from an existing dataset in 10 steps. *Age Ageing* 2023; 52(12). <https://doi.org/10.1093/ageing/afad221>.
70. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 738-743. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.738>.
71. Fletcher JA, Logan B, Reid N et al. How frail is frail in oncology studies? A scoping review. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 498. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10933-z>.
72. Surkan M, Rajabali N, Bagshaw SM et al. Interrater Reliability of the Clinical Frailty Scale by Geriatrician and Intensivist in Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Can Geriatr J* 2020; 23(3): 235-241. <https://doi.org/10.5770/cgj.23.398>.
73. Church S, Rogers E, Rockwood K et al. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr* 2020; 20(1): 393. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01801-7>.
74. Sluiskes MH, Goeman JJ, Beekman M et al. Clarifying the biological and statistical assumptions of cross-sectional biological age predictors: an elaborate illustration using synthetic and real data. *BMC Med Res Methodol* 2024; 24(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12874-024-02181-x>.
75. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125(13): 2068-2074. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.
76. Wilkinson C, Wu J, Searle SD et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med* 2020; 18(1): 401. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01870-w>.
77. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* 2020; 34(1): 224-233. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0539-0>.

78. White HD, Westerhout CM, Alexander KP et al. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2016; 5(3): 231-242. <https://doi.org/10.1177/2048872615581502>.
79. Butt JH, Dewan P, Jhund PS et al. Sacubitril/Valsartan and Frailty in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2022; 80(12): 1130-1143. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.037>.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
81. Sison SDM, Shi SM, Kim KM et al. A crosswalk of commonly used frailty scales. J Am Geriatr Soc 2023; 71(10): 3189-3198. <https://doi.org/10.1111/jgs.18453>.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
83. Wurm S. Lebensalter, drittes und viertes [online]. 2019 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/lebensalter-drittes-und-viertes>.
84. Beltran-Sanchez H, Palloni A, Huangfu Y et al. Modeling biological age and its link with the aging process. PNAS Nexus 2022; 1(3): pgac135. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac135>.
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-32_nivolumab-neues-awg_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-38_carfilzomib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-41_pertuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom); Addendum zum Auftrag A17-38 [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-04_carfilzomib_addendum-zum-auftrag-a17-38_v1-1.pdf.

90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-80_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-120_vericiguat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-80_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Addendum zum Auftrag A22-06 [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-60_abrocitinib_addendum-zum-auftrag-a22-06_v1-0.pdf.

94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-06_abrocitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Addendum zum Projekt A23-48 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-98>.

97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belzutifan (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-45>.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-11>.
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Addendum zum Projekt A25-08 | A25-11 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-78>.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Trastuzumab-Deruxtecan (D-836 + D-837); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-864/2022-12-19_Wortprotokoll_Trastuzumab-Deruxtecan_D-836.pdf.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5§ 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 30.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf.
102. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-035OL>.
103. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6): 649-655.
104. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C (Ed). Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York: NY: Columbia University Press; 1949. S. 191-205.
105. Food and Drug Administration. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Performance Status; Guidance for Industry, IRBs, and Clinical Investigators [online]. 2026 [Zugriff: 07.09.2026]. URL: <https://www.fda.gov/media/178018/download>.
106. Song T, Wan Q, Yu W et al. Pretreatment nutritional risk scores and performance status are prognostic factors in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. Oncotarget 2017; 8(58): 98974-98984. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21940>.

107. Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38(5): 736-742. <https://doi.org/10.1002/hed.23947>.
108. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. Umfassendes Geriatisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten [online]. 2024 [Zugriff: 31.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/084-003I_S3_Umfassendes-Geriatisches-Assessment-Comprehensive-Geriatric-Assessment-CGA-bei-hospitalisierten-PatientInnen_2024-06.pdf.
109. Murugappan MN, King-Kallimanis BL, Bhatnagar V et al. Measuring Frailty Using Patient-Reported Outcomes (PRO) Data: A Feasibility Study in Patients with Multiple Myeloma. *Qual Life Res* 2023; 32(8): 2281-2292. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03390-5>.
110. Murugappan MN, King-Kallimanis BL, Bhatnagar V et al. Patient-reported frailty phenotype (PRFP) vs. International Myeloma Working Group frailty index (IMWG FI) proxy: A comparison between two approaches to measuring frailty. *J Geriatr Oncol* 2024; 15(2): 101681. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101681>.
111. Mian H, McCurdy A, Giri S et al. The prevalence and outcomes of frail older adults in clinical trials in multiple myeloma: A systematic review. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 6. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00779-2>.
112. NHS England. Best practice guide for NHS frailty pathways [online]. 2026 [Zugriff: 28.08.2026]. URL: <https://www.england.nhs.uk/long-read/best-practice-guide-for-nhs-frailty-pathways/>.
113. Clegg A, Bates C, Young J et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 2016; 45(3): 353-360. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw039>.
114. Best K, Shuweihdi F, Alvarez JCB et al. Development and external validation of the electronic frailty index 2 using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 2025; 54(4). <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf077>.
115. NHS England. Electronic Frailty Index [online]. [Zugriff: 28.08.2026]. URL: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/clinical-policy/older-people/frailty/efi/>.
116. Brack C, Kynn M, Murchie P et al. Validated frailty measures using electronic primary care records: a review of diagnostic test accuracy. *Age Ageing* 2023; 52(11). <https://doi.org/10.1093/ageing/afad173>.
117. Broad A, Carter B, McKelvie S et al. The Convergent Validity of the electronic Frailty Index (eFI) with the Clinical Frailty Scale (CFS). *Geriatrics (Basel)* 2020; 5(4). <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040088>.

118. Kim DH. Unleashing frailty from laboratory into real world: A critical step toward frailty-guided clinical care of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2024; 72(11): 3299-3314. <https://doi.org/10.1111/jgs.19151>.
119. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A et al. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol* 2017; 29(5): 315-321. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000395>.
120. Duma N, Azam T, Riaz IB et al. Representation of Minorities and Elderly Patients in Multiple Myeloma Clinical Trials. *Oncologist* 2018; 23(9): 1076-1078. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0592>.
121. Iannantuono GM, Giovagnoli T, Mastrantoni L et al. Impact of ECOG performance status 2 participants on outcomes of pivotal cancer clinical trials: a meta-analysis and meta-regression. *ESMO Open* 2026; 11(2): 106065. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.106065>.
122. Maltoni R, Ravaioli S, Bronte G et al. Chronological age or biological age: What drives the choice of adjuvant treatment in elderly breast cancer patients? *Transl Oncol* 2022; 15(1): 101300. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101300>.
123. Tenhunen O, Penttinen K, Voltz C et al. Age and frailty in anticancer drug regulatory assessment: a comprehensive cohort study of European marketing authorisations 2012-2023. *ESMO Real World Data Digit Oncol* 2026; 11: 100663. <https://doi.org/10.1016/j.esmorw.2025.100663>.
124. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021; 22(7): e327-e340. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5).
125. European Medicines Agency. ICH Topic E 7; Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [online]. 1994 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.
126. Denking M, Knol W, Cherubini A et al. Inclusion of functional measures and frailty in the development and evaluation of medicines for older adults. *Lancet Healthy Longev* 2023; 4(12): e724-e729. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00208-8](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00208-8).
127. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points? *Ann Oncol* 2014; 25(3): 675-681. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt592>.

128. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J et al. Heterogeneity in healthy aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69(6): 640-649. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt162>.
129. Shakeel H, Jin D, Jin K. Biological Age Should Anchor Age-Related Disease Research. Aging Dis 2026; 17(2): 601-604. <https://doi.org/10.14336/AD.2026.0108>.