

White Paper

Zukunft der Versorgung: Patientenzentrierung mit „Real World Predictive Analytics“

DR. MATTHÄUS RIMPLER, Vice President, Real World Solutions, IQVIA

DR. AGNIESZKA WOLK, Vice President, Data Science & Advanced Analytics, IQVIA



Inhalt

Executive Summary	3
Einleitung	4
Den digitalen Fußabdruck von Patienten nutzen	5
Prädiktive Analytik – das methodische Vorgehen	5
Ärzte profitieren vom Einsatz prädiktiver Analytik zur Unterstützung der Diagnosefindung	7
Prädiktive Analytik unterstützt Ärzte, die Krankheitsprogression vorherzusagen und bessere therapeutische Entscheidungen zu treffen	9
Prädiktive Analytik unterstützt Ärzte bei der Therapieauswahl	10
Prädiktive Analyse in der Praxis (1): „Clinical Decision Support“ Systeme	11
Prädiktive Analyse in der Praxis (2): Patientenzentriertes Arzt-Targeting bei der Markteinführung neuer Therapien	12
Fazit: Hürden überwinden – Algorithmen zum Wohle der Patienten einsetzen	14
Über die Autoren	15
Quellen und Literatur	15

Executive Summary

Seit Jahrhunderten nehmen Patienten ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn sie Beschwerden haben. Aber früher wie heute verursachen viele Krankheiten – sowohl bekannte Volkskrankheiten als auch seltene Leiden – zu Beginn kaum Symptome. Mancher Patient verlässt die Praxis auch mit einer falschen Diagnose. Hinzu kommt, dass Krankheiten individuell langsam oder schnell fortschreiten. Manchmal ist es sinnvoll, abzuwarten, in anderen Fällen sollten Erkrankte jedoch bereits früh intensiv therapiert werden. Solche komplexen, medizinischen Entscheidungen, im Kontext von stetig zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnissen, stellen Ärzte vor große Herausforderungen. Die Informationsflut kommt auf uns zu, aber im digitalen Format. Und somit eröffnet die Digitalisierung im Gesundheitswesen bislang ungeahnte Möglichkeiten, die Patientenversorgung datengestützt und nachhaltig zu verbessern.

Mit Technologien des maschinellen Lernens und der künstlichen Intelligenz gelingt es zum Beispiel, routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten wichtige Informationen zu entlocken: Wer leidet mit großer Wahrscheinlichkeit an einer bestimmten Krankheit – bleibt aber nicht diagnostiziert? Welcher Patient hat ein hohes Progressionsrisiko – und welche Patienten profitieren sehr wahrscheinlich von einer neuen Therapie?

In diesem Whitepaper stellen wir praktische Fallbeispiele für Anwendungen der künstlichen Intelligenz in der medizinischen Versorgung vor. Wir beschreiben wichtige methodische Ansätze für die Entwicklung sogenannter prädiktiver Algorithmen und zeigen Wege auf, wie diese Algorithmen schon heute in der Versorgungspraxis erfolgreich eingesetzt werden. Darüber hinaus diskutieren wir den weiteren Ausblick, aber auch potenzielle Hürden für den breiten Einsatz von prädiktiven Algorithmen in der medizinischen Praxis.

Einleitung

Das Institute of Medicine (IOM) definiert "Quality of Care" als das Ausmaß, in dem Gesundheitsdienstleistungen für Individuen oder Bevölkerungsgruppen die Wahrscheinlichkeit für erwünschte Ergebnisse erhöhen und konsistent sind mit dem aktuellen medizinischen Wissensstand.

Die korrekte und zeitnahe Diagnose von Erkrankungen ist eine der fundamentalen Herausforderungen der globalen Gesundheitssysteme. In den USA erhalten geschätzt ca. 5 % der Patienten im ambulanten Sektor eine falsche Diagnose – jedes Jahr. Die „Dunkelziffer“ liegt wahrscheinlich höher. Diese Diagnosefehler kommen besonders häufig vor bei Patienten, die schon im kritischen Gesundheitszustand sind, und nicht selten kommen dadurch Patienten zu Schaden.

Durch die zunehmende Generierung von Evidenz in der Versorgungsforschung können Mediziner heute sehr unterschiedliche Progressionsverläufe bei Patienten beobachten; aber die Faktoren, die diese Verläufe beeinflussen, bleiben häufig unklar.

Neue Therapieansätze greifen gezielt molekulare Signalwege an, die wiederum komplexen Regulationsmechanismen unterliegen. Diese Komplexität führt dazu, dass Patienten individuell unterschiedlich auf neue Ansätze aus dem Bereich der Präzisionsmedizin ansprechen. Die Identifizierung der Patientenpopulationen, die am wahrscheinlichsten von ausgewählten Therapien profitieren, kann in der Praxis schwierig sein; jedoch liegt genau hier, bei großen und komplexen Datenmengen, der „sweet spot“ für prädiktive analytische Methoden, unterstützt durch künstliche Intelligenz.

Abbildung 1: Herausforderungen des Healthcare Systems und Anwendungsbereiche für KI-gestützte analytische Methoden

DISEASE DETECTION

- 5 % estimated outpatients in US receive the wrong diagnosis every year
- Pulmonary embolism (PE) known as "great masquerader" is challenging to diagnose, has very mild symptoms, and it is an incidental finding in approximately 3 % of chest CTs
- Error rates in the tissue diagnosis of cancer are as high as 15 %
- Later diagnosis of Parkinsons disease results in shorter life expectancy. "The risk for early death increased by about 40 % for every 10-year increase in age at diagnosis"

DISEASE PROGRESSION

- For Parkinsons disease "There was a remarkable variability in time to death, ranging from 2 to 37 years after (motor symptoms began)"
- "In cardiology, most diseases are slow, heterogeneous, multimorbid, chronic processes where pathogenesis may begin decades before any ultimate disease manifestation"
- In CLL, 91 % of venetoclax (BCL2 inhibitor) treated CLL patients eventually acquire BCL2 mutations in resistance
- In Duchenne muscular dystrophy, 87.6-100 % patients have cardiomyopathy as a disease progression by age 25

TREATMENT SUPPORT

- CNN yields over 90 % accuracy on diagnosis and treatment suggestion of congenital Occular disease
- To evaluate performance of stroke treatment, interaction trees and subgroup analysis were used to get appropriate tPA dosage based on patient characteristics
- Cardiology is increasingly using AI for improving treatment support e. g. a study demonstrated the usefulness of Support Vector Machines, by predicting in-stent restenosis with 90 % accuracy from plasma metabolite levels

Quelle: eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefragt werden

Den digitalen Fußabdruck von Patienten nutzen

Heute erfassen Ärzte bei ihren Patienten routinemäßig eine Vielzahl an Daten. Algorithmen der künstlichen Intelligenz erkennen darin Muster. Sie leisten einen substanziellen Beitrag, um Erkrankungen rascher zu erkennen und besser zu behandeln.

Die Medizin ist digital geworden. Patienten hinterlassen routinemäßig an vielen Stellen elektronische Fußabdrücke, beispielsweise im Rahmen ihrer Versicherungsansprüche oder in elektronischen Patientenakten. Viele Erkrankungen entstehen über eine längere Zeit und beginnen häufig mit unspezifischen Symptomen. Zum Beispiel beträgt die Zeit bis zur Diagnose bei sogenannten seltenen Erkrankungen (rare diseases) durchschnittlich 4,8 Jahre. Während dieser Zeit akkumulieren viele Daten in der Patientenhistorie. In diesen Datensätzen kann man mit Algorithmen Muster finden, die z. B. auf eine seltene Erkrankung hindeuten. Auf diese Weise kann die lange Zeit bis zur korrekten Diagnose oft signifikant verkürzt werden. Letztlich kann die Verwendung von Daten aus der Vergangenheit für künftige Diagnosen dazu beitragen, dass eine größere Zahl von Patienten die richtige Behandlung erhält, wodurch die gesamten Gesundheitsausgaben optimiert, Medikationsfehler reduziert und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

In einigen Fällen sind Muster in Daten recht offensichtlich. So lässt sich beispielsweise das Risiko eines nicht diagnostizierten Typ-2-Diabetes anhand von Faktoren wie Alter, Größe, Body Mass Index (BMI), ethnischer Zugehörigkeit, Bluthochdruck, Familienanamnese, körperlicher Betätigung usw. mit angemessener Genauigkeit berechnen. Die American Diabetes Association hat sogar einen Risikorechner auf der Grundlage einiger weniger Parameter entwickelt¹.

Bei vielen Krankheiten fehlen jedoch klare, bekannte Assoziationen dieser Art. Teilweise sind in der wissenschaftlichen Literatur Anhaltspunkte zu finden, aber sie werden in der Versorgung nicht routinemäßig erfasst. In anderen Fällen, speziell bei seltenen oder

komplexen Krankheiten, ist wenig über die Muster bekannt, die sich zur Diagnose eignen könnten.

Genau hier kommen künstliche Intelligenz (KI) und maschinelles Lernen (ML) als fortschrittliche, empirisch gestützte Analysemethoden ins Spiel. Sie erkennen komplizierte Muster in Daten, um – je nach Fragestellung – Antworten auf eine bestimmte Frage zu liefern: Wer leidet mit großer Wahrscheinlichkeit an einer bestimmten Krankheit? Wer könnte von einer frühen Therapie oder von neuen, innovativen Arzneistoffen profitieren?

Künstliche Intelligenz (KI) und maschinelles Lernen (ML) erkennen komplexe Muster in Daten, um – je nach Fragestellung – Antworten auf eine bestimmte Frage zu liefern: Wer leidet mit großer Wahrscheinlichkeit an einer bestimmten Krankheit? Wer könnte von einer frühen Therapie oder von einem neuen, innovativen Arzneistoff profitieren?

Prädiktive Analytik – das methodische Vorgehen

Mit prädiktiver Analytik gelingt es, die Versorgung zu verbessern.

In der medizinischen und pharmazeutischen Forschung prägen seit Jahren unterschiedliche Studiendesigns das Bild. Es gibt rein primäre Ansätze wie randomisierte, klinische Studien oder prospektive Registerstudien. Hinzu kommen sekundäre Ansätze wie Datenbankstudien. Dazwischen befinden sich Designs, die neue Datenquellen erschließen oder neue Technologien einsetzen, etwa die pragmatische Randomisierung oder Datenquellen aus der Versorgungsforschung. Großes Potential hat prädiktive Analytik, ein Bereich mit maschinellem Lernen und mit künstlicher Intelligenz.

Grundidee der prädiktiven Analytik in der medizinischen Versorgungsforschung ist es, auf Basis von routinemäßig in der Patientenversorgung erhobenen Daten Muster zu erkennen und Vorhersagen zu machen. Je reichhaltiger diese Daten sind, desto präziser können diese Vorhersagen mittels Algorithmen gemacht werden.

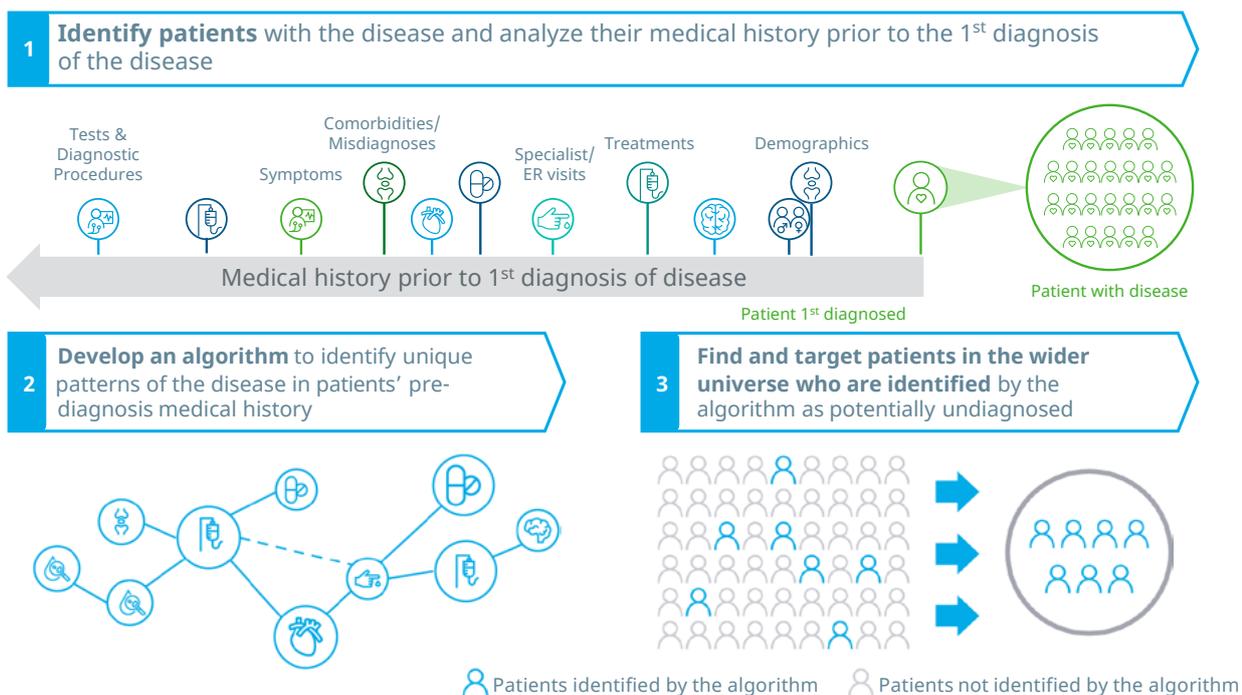
Im ersten Schritt geht es darum, Real World-Daten zu generieren. Beispielsweise sind in longitudinalen Verschreibungsdatensätzen oder in elektronischen Patientenakten wertvolle Informationen enthalten. Mit Hilfe von neuen Technologien zur Extraktion von anonymisierten Daten aus Systemen in der Arztpraxis oder im Krankenhaus ist es möglich, interessante Datenpunkte in der Behandlungshistorie zu nutzen. Ein Beispiel ist die Extraktion von Parametern aus Lungenfunktionstests, über eine dafür gebaute Schnittstelle zum Lungenfunktionsgerät in der Arztpraxis. Andere wertvolle Datenquellen sind Laborsysteme und z. B. Biobanken – je mehr und je „tiefer“ Daten, desto besser. Zusätzlich

stehen weitere neue Datenquellen zur Verfügung, z. B. aus der telemedizinischen Versorgung oder aus „wearables“ und digitalen Patienten-Tagebüchern. Selbstverständlich müssen gerade bei sensiblen Gesundheitsdaten die Regeln des Datenschutzes zu aller Zeit gewahrt bleiben.

In einer Population befinden sich Patienten, bei denen Ärzte eine bestimmte Diagnose gestellt haben. Ihre Krankheitsgeschichte wird retrospektiv betrachtet, um charakteristische Muster zu erkennen. Das können grundsätzliche Charakteristika, frühere Symptome, Diagnosen oder Verordnungen sein. Dies gelingt über die Mustererkennung in longitudinalen, anonymisierten Patientendaten, wobei Algorithmen der künstlichen Intelligenz beziehungsweise des maschinellen Lernens zum Einsatz kommen.

Solche Muster wendet IQVIA auf große Datensätze an, um gezielte Vorhersagen zu treffen. Algorithmen zur Mustererkennung prognostizieren mit großer Wahrscheinlichkeit, wer undiagnostiziert an einer Krankheit leidet, wer für eine spezielle Behandlung

Abbildung 2: Nutzung des digitalen Fußabdrucks diagnostizierter Patienten zur Entwicklung von KI/ML für die Risikobewertung bei potenziell undiagnostizierten Patienten



Quelle: IQVIA, 2019: White Paper, "Finding undiagnosed patients: Applying Artificial Intelligence and Machine Learning to drive earlier diagnosis."
 Online unter: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/applying-artificial-intelligence-and-machine-learning-to-drive-earlier-diagnosis>

infrage kommt oder wer ein hohes Risiko hat, dass das Leiden rasch voranschreitet. Generell handelt es sich um anonymisierte Patientenprofile unter Einhaltung aller Datenschutzbestimmungen. Solche Algorithmen werden auf große Datensätze angewendet. So deckt die LRx-Datenbank von IQVIA ca. 80 % der deutschen Bevölkerung ab. In den folgenden Kapiteln zeigen wir ausgewählte Beispiele aus der Pulmologie, Erbkrankheiten, Lebererkrankungen und der Hämato-Onkologie.

Ärzte können profitieren vom Einsatz prädiktiver Analytik zur Unterstützung der Diagnosefindung

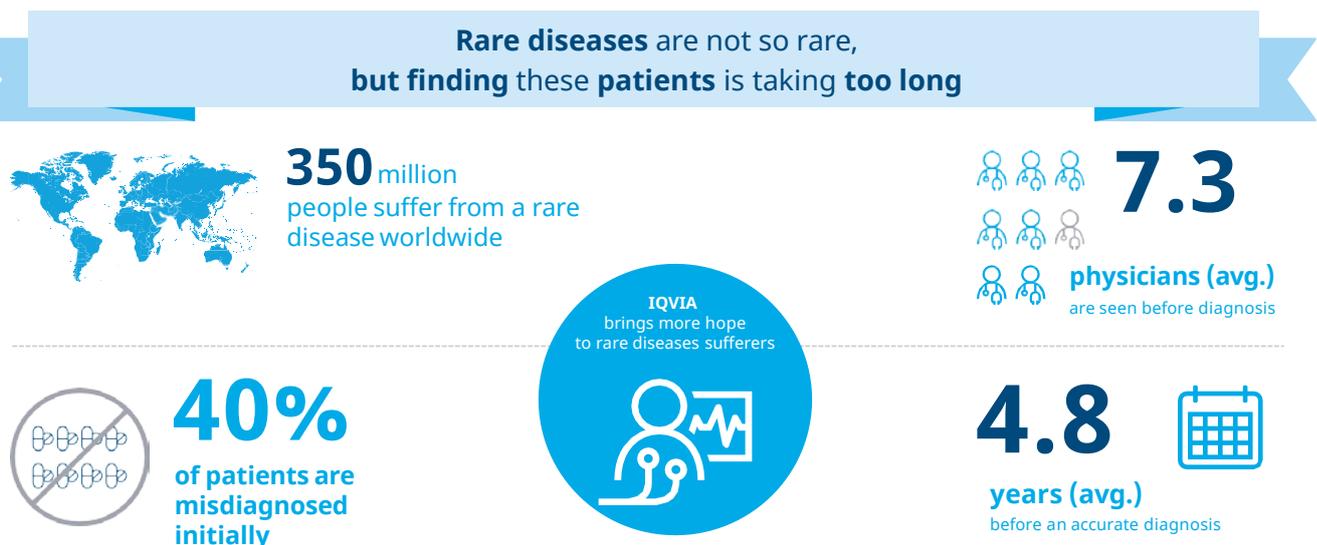
Manche Erkrankungen verursachen zu Beginn kaum Beschwerden – und bis zur Diagnostik vergeht viel Zeit. Algorithmen der künstlichen

Intelligenz und des maschinellen Lernens unterstützen Ärzte dabei.

Weltweit kämpfen sich viele Patienten auf der Suche nach einer korrekten Diagnose durch Gesundheitssysteme. Sie erleben aber stattdessen mitunter Fehldiagnosen und werden mit falschen Medikamenten behandelt. Erkrankte verlieren oft die Hoffnung, jemals eine richtige Diagnose und Behandlung zu erhalten. Was besonders frustrierend ist: In vielen Fällen gibt es wirksame Therapien, die nicht zum Einsatz kommen, weil Ärzte keine richtige Diagnose stellen.

Die Gründe sind vielfältig. Manche Leiden verursachen keine – oder nur unspezifische – Symptome. Vielleicht denken Ärzte auch an häufigere Erkrankungen, obwohl es sich um ein seltenes Leiden handelt. Möglicherweise fehlen Labortests, und nur Ausschlussdiagnosen führen zum Ziel. Das kostet Zeit, die Ärzte häufig nicht haben. Einige Zahlen bringen das grundlegende Problem auf den Punkt (Abb. 2 und 3).

Abbildung 3: Beispiel „Seltene Krankheiten“ – gar nicht so selten, aber langwierige Suche nach betroffenen Patienten



Quelle: IQVIA White Paper (2019): Finding Undiagnosed Patients: Applying Artificial Intelligence and Machine Learning to drive earlier diagnosis, S. 8
Online unter: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/applying-artificial-intelligence-and-machine-learning-to-drive-earlier-diagnosis>

Dazu zwei Beispiele aus der Praxis:

Die **idiopathische Lungenfibrose (IPF)**² tritt typischerweise bei älteren Patienten auf. Sie führt meist zu unspezifischen Beschwerden wie Atemnot, Schmerzen und Müdigkeit. Patienten denken vielleicht, dass ihre Symptome einfach zum Älterwerden dazugehören und suchen keine medizinische Hilfe. Eindeutige, schnelle Tests für IPF sucht man vergebens. Ärzten bleibt nur die Ausschlussdiagnose. Die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit IPF beträgt lediglich 2,5 Jahre; es gibt allerdings Hinweise darauf, dass Patienten, die frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden, länger leben. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, nach Möglichkeiten zu suchen, um IPF früher zu erkennen.

Beim **Alport-Syndrom**³, einer vererbaren Krankheit, sind die geringe Bekanntheit und das frühe Erkrankungsalter wichtige Faktoren für falsche oder späte Diagnosen. Erste Beschwerden setzen typischerweise in der frühen Kindheit ein. Meist kommt es zu unerklärlichem Hörverlust, zu hohem Blutdruck und nephrologischen Beschwerden. Der fortschreitende Verlust der Nierenfunktion wird unter Umständen erst in den späteren Stadien der Krankheit erkannt und bedroht das Überleben der Patienten. Auch wenn es derzeit keine kurative Therapie gibt, kann eine frühzeitige Diagnose dazu beitragen, die Nierenfunktion länger zu erhalten.

Die Lösung: Algorithmen helfen Ärzten einerseits, anhand von elektronischen Patientenakten Personen zu identifizieren, bei denen eine bestimmte Erkrankung noch nicht diagnostiziert worden ist. Andererseits unterstützen sie Ärzte, bestmögliche Therapien auszuwählen. Forschungsergebnisse fließen schneller in die klinische Praxis ein.

FALLBEISPIEL: UNTERDIAGNOSE BEI DER NICHTALKOHOLISCHEN STEATOHEPATITIS (NASH)

Welche Möglichkeiten die prädiktive, KI-gestützte Analytik bietet, hat IQVIA am Beispiel der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) gezeigt – der häufigsten chronisch-fortschreitenden Lebererkrankung in Europa mit einer Prävalenz von etwa 3 %. Therapien gibt es derzeit nicht. Gerade in frühen Stadien bereitet die Erkrankung kaum Beschwerden, was zu einer hohen Dunkelziffer an undiagnostizierten Fällen führt. Ein forschender pharmazeutischer Hersteller, der gerade an einer Behandlungsmöglichkeit arbeitet und den Launch vorbereitet, benötigte Informationen zur tatsächlichen Epidemiologie – und nicht nur zur Zahl an Erstdiagnosen.

Grundlage des Projekts waren anonymisierte elektronische Daten von rund 2.500 Arztpraxen in Deutschland. Dazu gehörten auch Angaben über demografische Merkmale, Symptome, Komorbiditäten, Diagnosen, Laborwerte und sonstige Risikofaktoren. Mit Technologien des maschinellen Lernens suchte IQVIA nach Mustern im Datensatz. Die so ermittelte Prävalenz in Deutschland liegt bei schätzungsweise 4,5 %, sprich, höher als erwartet. Diese Erkenntnis ist natürlich von Bedeutung bei der Quantifizierung des „unmet need“, und kann die Diskussionen bzgl. Marktzugang und Erstattung beeinflussen.

Die Stärke von prädiktiver Analytik liegt darin, Fälle zu erkennen, die in der Arztpraxis unerkannt geblieben wären. Die Methode unterstützt Diagnosen und Entscheidungen.

Prädiktive Analytik unterstützt Ärzte, die Krankheitsprogression vorherzusagen und bessere therapeutische Entscheidungen zu treffen

Patienten mit einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung leiden mit zunehmender Krankheitsdauer häufiger an Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen.

Durch die Anwendung von Methoden des maschinellen Lernens auf elektronische Patientenakten und Daten aus nationalen schwedischen Krankheitsregistern war es möglich, die imminente Exazerbation von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) mit einem Modell vorherzusagen. Die Erkenntnisse zu den treibenden Faktoren für eine Exazerbation werden bei der Entwicklung von klinischen Screening-Tools verwendet, um zukünftig die Hospitalisierung von Patienten zu verringern – durch frühzeitige Risikoerkennung und präventive therapeutische Intervention.

FALLBEISPIEL: THERAPIE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Um die Krankheitsprogression ging es auch bei einem weiteren Projekt von IQVIA. In Deutschland leiden rund 0,8 % (0,3-1 %) der erwachsenen Bevölkerung an rheumatoider Arthritis. Jährlich erkranken weitere 20 bis 40 Personen pro 100.000 Einwohner daran⁵. Ärzte therapieren Patienten leitliniengerecht mit unterschiedlichen Pharmaka. Eine zentrale Rolle spielt der bekannte Folsäure-Antagonist Methotrexat als Basistherapeutikum⁶. Für Rheumatologen bleibt als Herausforderung, geeignete Zweit- und Drittlinientherapien auszuwählen, sollte die Erstlinientherapie nicht zur Kontrolle der Krankheit führen. Zuvor wird oft Methotrexat hochtitriert.

Diese sogenannte Titrationsregel wurde anhand von Daten aus den medizinischen Angaben von IQVIA, die mit den längsschnittlichen Verschreibungsangaben verknüpft sind, auf ihre Genauigkeit geprüft⁷.

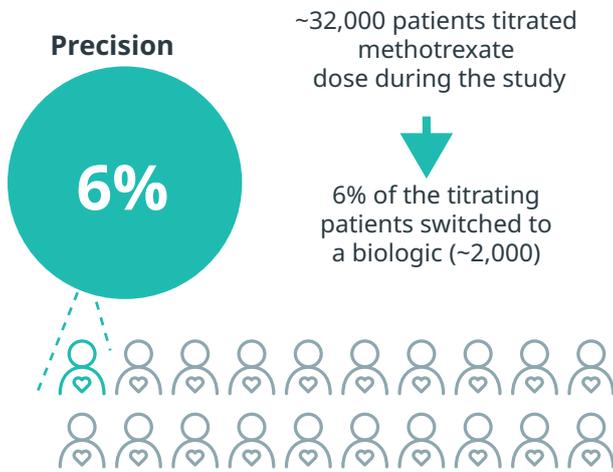
Es wurde eine Kohorte mit 393.000 Patienten, die nur Methotrexat eingenommen hatten, und mit 15.000 neuen Biologika-Patienten mit rheumatoider Arthritis gebildet. Während des 6-monatigen Studienzeitraums erhielten nur 6 % aller Patienten, deren Methotrexat-Dosis erhöht worden war, ein Biologikum – im Vergleich zu rund 13.000 Patienten ohne Dosisanpassung. Diese Titrationsregel eignete sich nicht für Prognosen.

IQVIA setzte deshalb künstliche Intelligenz ein, um sowohl Patienten zu identifizieren, bei denen eine Umstellung erfolgt, als auch Faktoren für das Fortschreiten der Krankheit zu bestimmen.

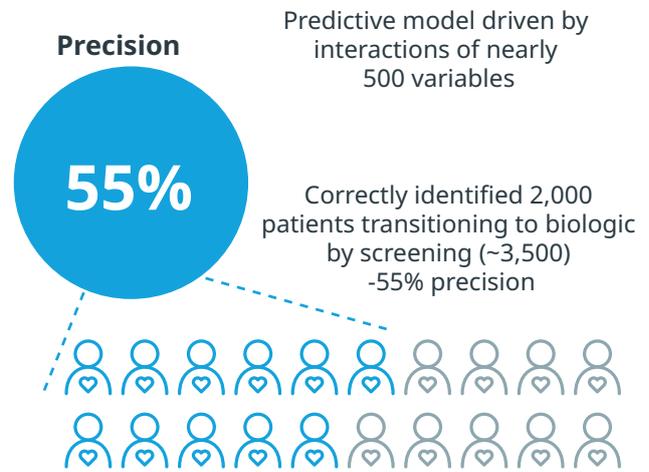
Unter Verwendung derselben Patientengruppen wurde ein KI-Modell entwickelt und seine Genauigkeit bei der Vorhersage des Beginns einer Biologika-Therapie bewertet. In einem iterativen Prozess wurde das Modell anhand von Hunderten klinischer Variablen darauf trainiert, Patienten zu identifizieren, die am ehesten von Methotrexat auf ein biologisches Medikament umgestellt werden sollten. Das KI-Modell war in seinen Vorhersagen fast zehnmal so genau wie die Titrationsregel. Es wurde so trainiert, dass es bevorstehende Therapieumstellungen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters vorhersagen kann. In diesem Fall wurde ein Wechsel zu einem Biologikum 30 Tage vor dem tatsächlichen Ereignis prognostiziert.

Abbildung 4: Rheumatoid arthritis case study. Comparing a rule-based prediction to advanced machine learning

Traditional business rule



Advanced machine learning



IQVIA White Paper (2020): Using Artificial Intelligence to Predict Disease Progression. Targeting therapy transition with precise HCP and patient engagement; S. 9 <https://www.iqvia.com/library/white-papers/using-artificial-intelligence-to-predict-disease-progression>

Prädiktive Analytik unterstützt Ärzte bei der Therapieauswahl

Die Entwicklung und Einführung von neuen Therapieoptionen in den Versorgungsalltag schreitet sehr schnell voran, vor allem im Bereich der Präzisionsmedizin nehmen Markteinführungen seit mehreren Jahren stetig zu. Diese Geschwindigkeit ist gut für Patienten, stellt aber gleichzeitig hohe Herausforderungen an Ärzte. Trotz konsequenter Ärztefortbildung in weit entwickelten Gesundheitssystemen (z. B. Deutschland) kann die Vielzahl an Therapieoptionen Ärzte überfordern. Prädiktive Analytik kann sie bei der richtigen Therapieauswahl unterstützen, wie im Folgenden am Beispiel des Multiplen Myeloms gezeigt wird.

Das neue Tool übertraf die Cox-Regression, das bekannteste Modell für die Überlebensanalyse, um 22 % und identifizierte die wichtigsten Prädiktoren für die Progression oder das Gesamtüberleben bei unterschiedlichen Therapien. Dies ermöglicht es den Ärzten, die Überlebenszeit auf der Grundlage von

Faktoren wie Alter, Therapielinie, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score, Zeit seit der Diagnose und früheren Therapien abzuschätzen. Alle Ergebnisse werden in intuitiver, leicht verständlicher Form ausgegeben. Basierend darauf können Ärzte mögliche Therapieschemata auswählen, unter Berücksichtigung der vorhergesagten Überlebenszeit.

FALLBEISPIEL: MULTIPLES MYELOM

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Therapie des multiplen Myeloms immense Fortschritte gemacht, beginnend mit der autologen Stammzelltransplantation und gefolgt von immunmodulatorischen Medikamenten, Proteasominhibitoren, monoklonalen Antikörpern und Histon-Deacetylase-Inhibitoren. Die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate ist deutlich gesunken. Dennoch erleiden

viele Patienten einen Rückfall, und die Behandlung des rezidierten beziehungsweise refraktären multiplen Myeloms stellt eine besondere Herausforderung dar. Patienten sprechen nicht auf herkömmliche Behandlungen an, haben kürzere Remissionszeiten, und ihre Erkrankung schreitet rasch fort.

Die Behandlungsergebnisse bei rezidiertem beziehungsweise refraktärem multiplen Myelom werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine große Rolle spielen das Alter bei der Diagnose, die altersbedingte Gebrechlichkeit, zytogenetische Anomalien, die klonale Evolution und Komorbiditäten. Für Ärzte bleibt als Herausforderung, individuell die richtige Behandlung auszuwählen. Gerade für neue Therapien gibt es oft nur Daten aus experimentellen Studien, in die meist keine repräsentativen Patientenkollektive eingeschlossen wurden. Rückschlüsse auf den generellen Versorgungsalltag sind schwierig.

Genau hier kommt eine neue Technologie aus dem Bereich des maschinellen Lernens ins Spiel. Ziel war es, Ärzten eine Entscheidungshilfe an die Hand zu geben, die ihnen leicht interpretierbare Empfehlungen liefert. Die programmierte Software liefert Prognosen für die Krankheitsprogression und für die Zeit bis zum Tod beim Einsatz verschiedener Therapieoptionen. Grundlage sind Daten von mehr als 6.000 Patienten aus acht verschiedenen EU-Ländern.

Prädiktive Analyse in der Praxis (1): „Clinical Decision Support“ Systeme

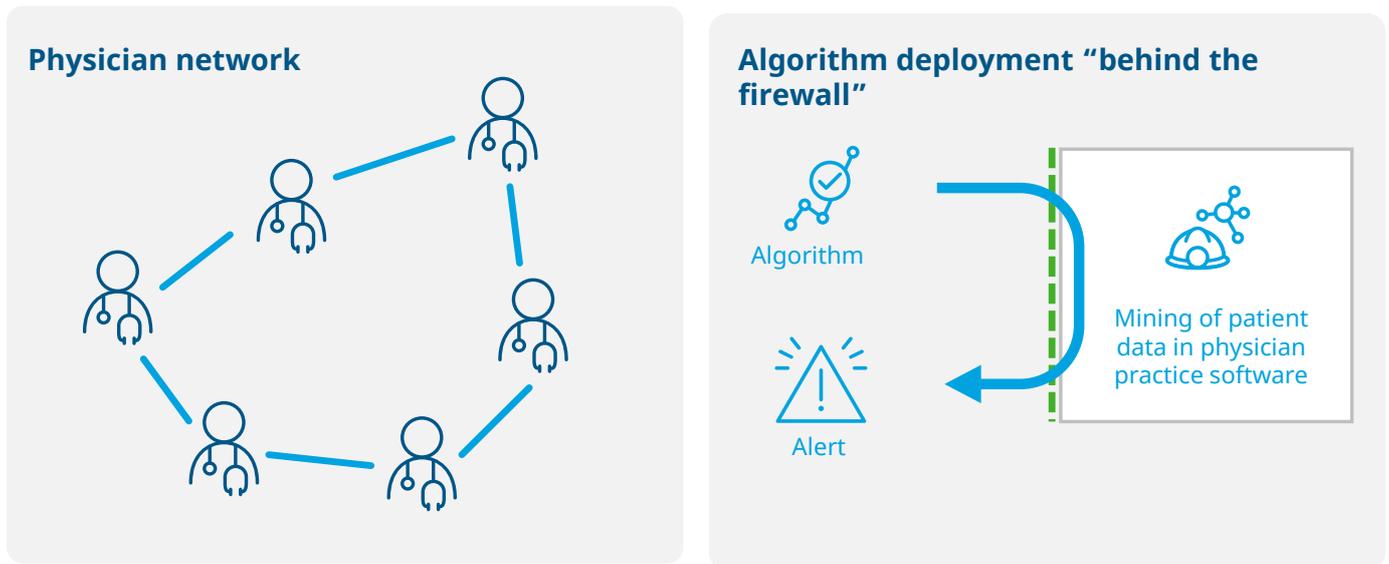
Wir haben in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt, dass KI-basierte Algorithmen zuverlässig sogenannte „patients of interest“ in großen anonymisierten Datensätzen identifizieren können. Dies geschieht durch Mustererkennung in longitudinalen, anonymisierten Patientenhistorien. Diese Ansätze liefern tiefe Einsichten zur Identifizierung von Risikofaktoren zu epidemiologischen Fragestellungen, z. B. durch Vorhersage der Anzahl nicht diagnostizierter Patienten in großen Populationen. Aber wie können Ärzte und Patienten individuell von KI-gestützter, prädiktiver Analytik profitieren?

Individuelle Gesundheitsdaten unterliegen strikten Regulierungen in Bezug auf Datenschutz, die selbstverständlich zu respektieren sind.

Den Zugang zu Behandlungsdaten hat nur der Arzt – und alle personenbezogenen Daten unterliegen grundsätzlich der ärztlichen Schweigepflicht.

IQVIA hat daher ein neues Konzept entwickelt und erfolgreich in Arztpraxen eingesetzt: das sogenannte „algorithm deployment behind the firewall“ (Abb. 5). Hierbei werden Algorithmen auf Basis anonymisierter Patientendaten entwickelt und danach in die Arztsoftware eingespielt. Der Algorithmus erkennt je nach Fragestellung Patienten mit unentdeckter Grunderkrankung, mit hohem Progressionsrisiko oder mit Potenzial für neue, innovative Therapien. Patientendaten selbst verlassen die Arztpraxis aber zu keinem Zeitpunkt. Dennoch ist es möglich, die gesuchten Patienten innerhalb der Arztpraxis nominativ (de-anonymisiert) zu identifizieren und dem Arzt z. B. in Form eines „alerts“ zu präsentieren. Der Arzt findet somit Unterstützung in seinem Praxisalltag und profitiert von der Analyse von Millionen Patientenhistorien sowie von (erfolgreichen und erfolglosen) Therapieentscheidungen anderer Ärzte bei ähnlichen Patienten. Diese sogenannten „Clinical Decision Support“ Systeme werden derzeit in vielen Therapiegebieten entwickelt und zunehmend erfolgreich eingesetzt.

Abbildung 5: „Algorithm deployment behind the firewall“ (Konzept)



Quelle: IQVIA

Prädiktive Analyse in der Praxis (2): Patientenzentriertes Arzt-Targeting bei der Markteinführung neuer Therapien

Prädiktive Analytik kann jedoch Ärzte auf eine weitere, indirekte Art, unterstützen: durch die effektive Identifizierung von geeigneten Patientengruppen für eine neu in den Markt eingeführte Therapie. Der traditionelle Ansatz der pharmazeutischen Industrie zur Identifizierung der relevanten Verschreiber ist der sogenannte volumetrische Ansatz. Hierbei analysieren Pharmaunternehmen (z. B. mit Unterstützung von IQVIA) das historische Verschreibungsverhalten von Ärzten in relevanten Therapieklassen. Aber bei neuen, patientenzentrierten Targeting-Ansätzen ist die Frage nicht „Welcher Arzt verschreibt häufig Medikament XYZ?“, sondern „Welcher Arzt hat viele Patienten, die von einer neu eingeführten Therapie profitieren werden?“. Auch hier geht es also um die relevanten Patienten und nicht um die relevanten Verschreibungen.

Solche Technologien haben sich etwa bei der Frage bewährt, welche Ärzte viele Patienten mit einer bestimmten Lungenerkrankung behandeln. Einem Kunden aus der pharmazeutischen Industrie war diese Fragestellung wichtig, um Patienten mit Asthma oder mit der COPD zu separieren, weil sich sein Produkt nur für eine enge Patientenpopulation mit Asthma eignet. Verordnungsdaten allein liefern diese Information nicht. Das bedeutet, der klassische Ansatz des volumetrischen Targetings von Ärzten reicht hier nicht aus.

Auch in diesem Beispiel können auf Basis von longitudinalen Patientenhistorien aus anonymisierten elektronischen Patientenakten prädiktive Algorithmen entwickelt werden. Diese Algorithmen werden dann auf Verschreibungsdatenbanken mit deutschlandweiter Abdeckung angewendet. Auf diese Weise können relevante „patients of interest“ unter vollständiger Einhaltung der Datenschutzrichtlinien identifiziert werden.

Mit dem erweiterten patientenzentrierten Ansatz ist es möglich, herauszufinden, welche Verordner vor allem Patienten mit Asthma – und nicht mit COPD – behandeln, um ihnen perspektivisch die neu eingeführte Therapie zur Verfügung zu stellen.

Auch konnten spezifisch Patienten mit unkontrolliertem Asthma identifiziert und einer geeigneten Therapie zugeführt werden.

Abbildung 6: Fallbeispiel Lungenerkrankungen, Unterscheidung zwischen Asthma und COPD

CASE EXAMPLE

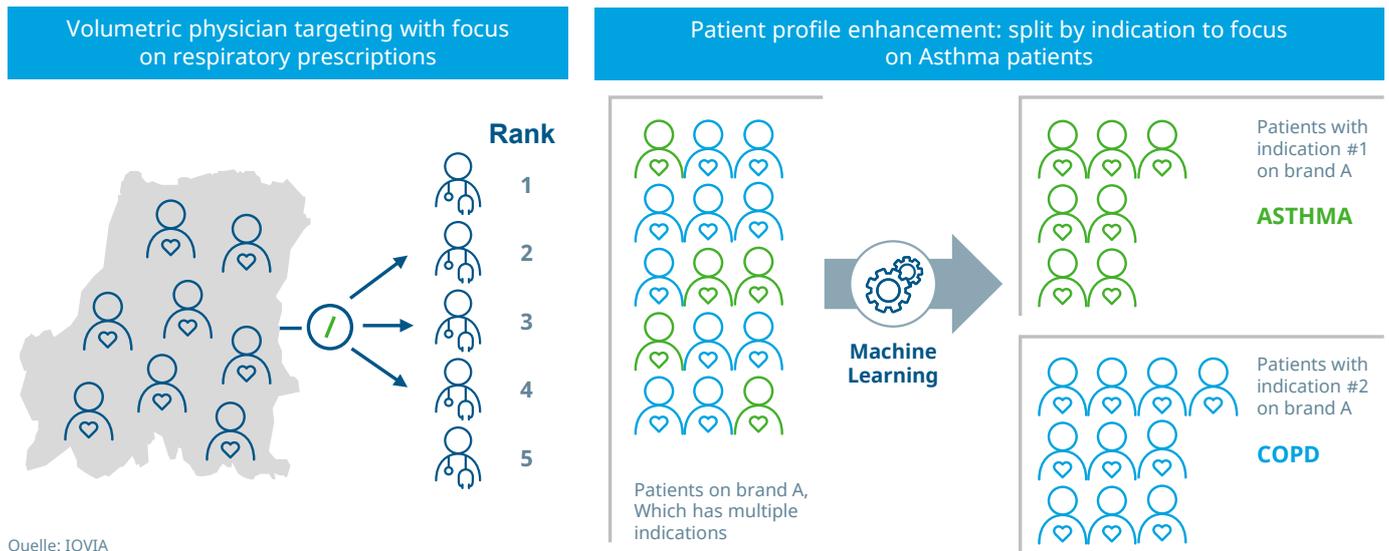
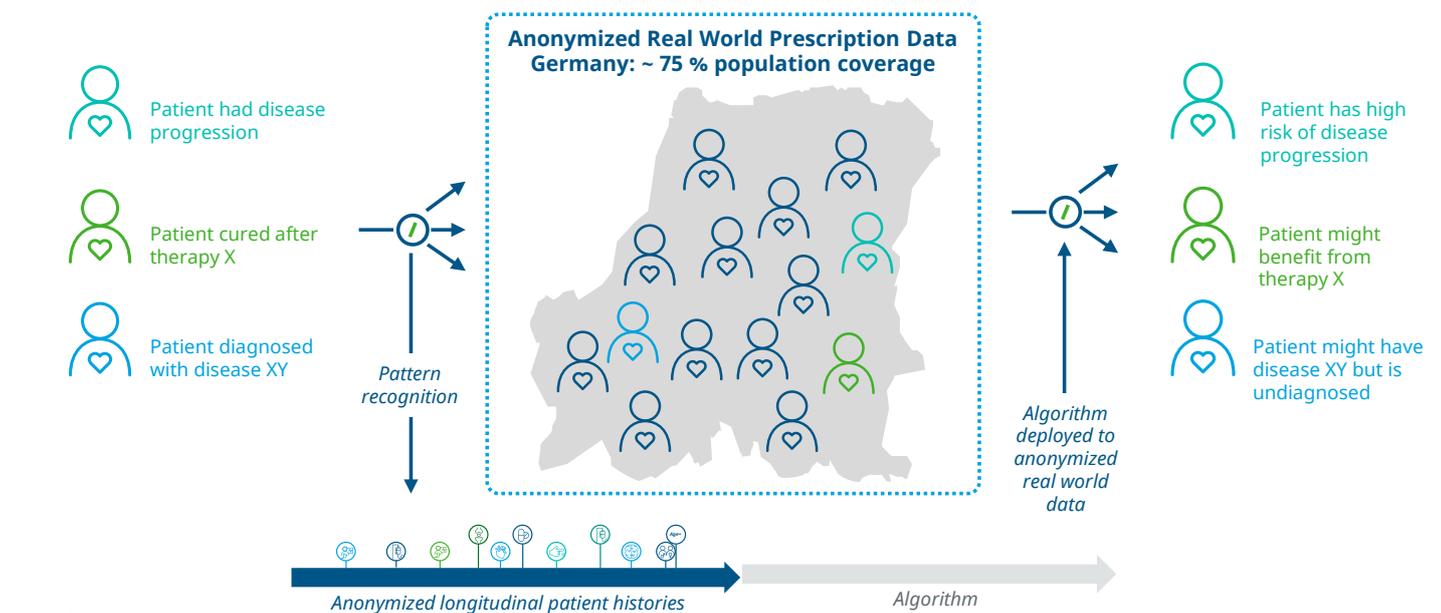


Abbildung 7: Zugrunde liegendes Konzept ist die KI/ML-gestützte Mustererkennung in realen anonymisierten Behandlungsdaten



Fazit: Hürden überwinden – Algorithmen zum Wohle der Patienten einsetzen

Das Potenzial für KI/ML-Anwendungen zur Krankheitserkennung ist immens, erfordert jedoch eine übergreifende Zusammenarbeit bei der Entwicklung.

Algorithmen können in der medizinischen Routine eingesetzt werden, um Krebs, seltene Krankheiten und viele andere Erkrankungen am Point of Care zu erkennen. Alternativ könnten die Algorithmen auch im Hintergrund laufen, und ein Praxismanager könnte auf Hochrisikopatienten hingewiesen werden – bis hin zu elektronisch gestützten Screening-Programmen in allen Praxen.

Mehrere Hürden sind dabei zu überwinden. Neue Lösungen sollten hochskalierbar sein, sprich für unterschiedliche Settings wie Arztpraxen, medizinische Versorgungszentren, Ambulanzen oder Krankenhäuser geeignet sein, ohne für jedes Setting neu entwickelt zu werden. Ansonsten werden neue Technologien kaum bezahlbar. Standards der Interoperabilität spielen eine wichtige Rolle, um den Datenaustausch zu gewährleisten.

Nicht zuletzt bleibt die Frage, welche Akzeptanz innovative Lösungen bei Ärzten und anderen Heilberuflern haben. Manche Organisationen stehen der Technologie eher kritisch gegenüber. Ihre Unterstützung ist entscheidend, um die Bereitschaft zu steigern, neue Lösungen einzusetzen.

Über die Autoren



DR. MATTHÄUS RIMPLER

ist Vice President und Leiter des Geschäftsbereichs Real World Solutions bei IQVIA. Er ist gelernter Onkologe und MBA. Einer seiner Interessens-

schwerpunkte ist die Entwicklung und der Einsatz von KI-gestützten, prädiktiven Algorithmen in der Versorgungsforschung.



DR. AGNIESZKA WOLK

ist Vice President Data Science & Advanced Analytics bei IQVIA. Sie verfügt über fundiertes Fachwissen in statistischer, ökonometrischer

und epidemiologischer Modellierung, künstlicher Intelligenz (KI) sowie maschinellem Lernen (ML) und hat große Erfahrung in der Entwicklung von KI/ML-Algorithmen für die Versorgungsforschung.

Quellen und Literatur

1. ADA Diabetes Risk Calculator, online unter: <https://www.diabetes.org/risk-test> (Seite 5)
2. Leitlinie Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose, online unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-016.html> (Seite 8)
3. Orphanet: Alport syndrome, online unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=630 (Seite 8)
4. Zitat zur ARCTIC Study: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Mar 16;16:677-688. doi: 10.2147/COPD.S293099. eCollection 2021. PMID: 3375850, online unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758504/> (Seite 9)
5. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2021): Rheuma in Zahlen, online unter <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html> (Seite 10)
6. AWMF (2018): Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“, online unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html> (Seite 10)
7. IQVIA White Paper (2020): Using Artificial Intelligence to Predict Disease Progression. Targeting therapy transition with precise HCP and patient engagement, online unter <https://www.iqvia.com/library/white-papers/using-artificial-intelligence-to-predict-disease-progression> (Seite 10)

ÜBER IQVIA

IQVIA (NYSE: IQV) ist ein führender, globaler Anbieter von zukunftsweisender Analytik, Technologielösungen und klinischer Auftragsforschung für Life Science Unternehmen. Mit modernen Analysemethoden, transformativen Technologien, Big Data und ausgewiesener Branchenexpertise stellt IQVIA intelligente Verbindungen her unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte des Gesundheitswesens. IQVIA Connected Intelligence™ ermöglicht einzigartige Erkenntnisse in hoher Umsetzungsgeschwindigkeit. Auf dieser Grundlage unterstützt das Unternehmen seine Kunden darin, die klinische Forschung zu beschleunigen sowie die Vermarktung innovativer medizinischer Behandlungen voranzutreiben, im Sinne besserer Ergebnisse in der Gesundheitsversorgung. Mit etwa 82.000 Mitarbeitern ist IQVIA in mehr als 100 Ländern tätig.

IQVIA ist weltweit führend in Datenschutz und -sicherheit. Das Unternehmen nutzt ein breites Spektrum an Technologien und Sicherheitsmaßnahmen bei der Generierung, Analyse und Verarbeitung von Informationen.

HERAUSGEBER:

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Registergericht Frankfurt am Main HR A 29291. Persönlich haftende Gesellschafter sind: IQVIA Beteiligungsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main, Registergericht Frankfurt am Main, HR B 46001

GESCHÄFTSFÜHRER:

Dr. Frank Wartenberg (Vorsitzender), Karsten Immel

KONTAKT

IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
Unterschweinstiege 2 - 14
60549 Frankfurt am Main
Tel. +49 69 6604-0

[iqvia.de](https://www.iqvia.de)

