

1 „Big Data“ und personalisierte Medizin in der Intensivmedizin

André Scherag

In kaum einem medizinischen Fach drängt sich der Begriff „Big Data“ so auf wie in der Intensivmedizin. Folgt man den üblichen Definitionen von „Big Data“, so sind hier die V-Kriterien in der Intensivmedizin allesamt erfüllt (17). Im Einzelnen sind dies große Datenmengen („volume“), die Geschwindigkeit, mit welcher diese generiert werden bzw. verfügbar sein müssen („velocity“) und sehr unterschiedliche, heterogene Daten(quellen) („variety“), die zudem eine unterschiedliche Gültigkeit oder Qualität haben können („veracity“). Als Beispiele aus der Intensivmedizin können dies Befunde aus der Bildgebung, mikrobiologische Befunde oder Laborwerte der klinischen Chemie in Kombination mit automatisierten Blutdruck- oder EKG-Messungen, Angaben zur Medikation und zur künstlichen Beatmung etc. sein.

Im Unterschied zur Onkologie werden Omic-Daten in der Intensivmedizin bisher selten und wenn, dann meist nur im Forschungskontext (15) erhoben. Es ist davon auszugehen, dass dieser Bereich wohl am schnellsten auf dem Gebiet der Pathogendiagnostik Einzug in die Routineversorgung finden wird. Hierbei sei angemerkt, dass Omic-Daten bezüglich der „Big Data“ Kriterien meist nur das des Datenvolumens erfüllen. Viele Omic-Daten, wie beispielsweise Genomsequenzdaten, sind klar strukturiert, zeitlich eher stabil und je nach Technologie mit (sehr) geringen Messfehlern behaftet. Natürlich ergeben sich aber auch hier Herausforderungen bezüglich der Datenvorverarbeitung, -analyse und Ergebnisinterpretation. Im Zuge der rasanten technischen Entwicklungen der Omic-Technologien wurden auch Begriffe wie „personalisierte Medizin“, „individualisierte“ Medizin, „Präzisionsmedizin“ oder „stratifizierte Medizin“ geprägt. Damit verbunden ist der Wunsch nach Präventionen, Diagnosen, Therapien und Prognosen, die auf die Patientin/den Patienten maßgeschneidert sind. Erfolgversprechende Beispiele finden sich ebenfalls meist in der Onkologie (z.B. 9).

Bezogen auf die Intensivmedizin ist für die Zukunft zu erwarten, dass es dort auch zu „Big Data“ Anwendungen kommen wird, die möglicherweise die Hoffnungen auf eine personalisierte Medizin erfüllen.

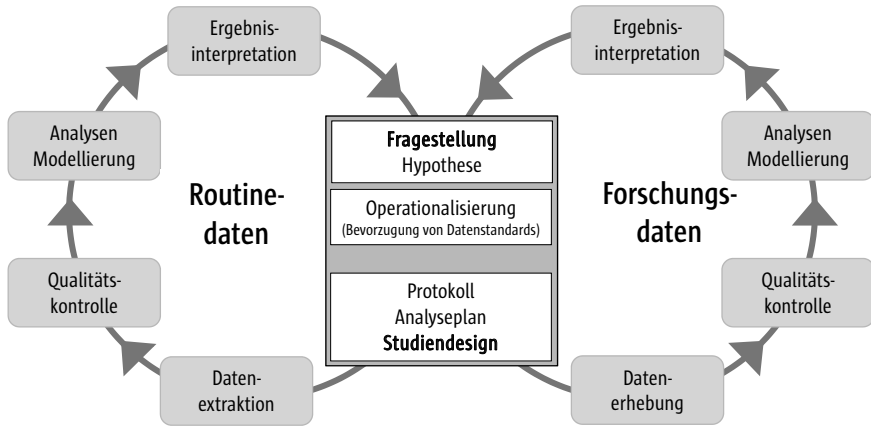


Abb. 1 Perspektiven von „Big Data“ und personalisierter Medizin durch die Integration „klassischer“, klinischer Forschung (rechter Kreis) in die datengetriebene Wissenschaft (linker Kreis, gelegentlich „data science loop“ genannt).

Der folgende Text soll aufzeigen, wie ein möglicher Weg aussehen kann, um solche Ziele zu erreichen und welche Herausforderungen dabei zu meistern sind (s. Abb. 1). Dabei erhebt die knappe Darstellung keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit. Sie ist geprägt von der Idee, die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin auf die neuen Anwendungsbereiche, die durch Digitalisierung entstehen, auszuweiten.

1.1 Voraussetzungen für den Umgang mit „Big Data“ in der Intensivmedizin

Auf vielen intensivmedizinischen Stationen sind umfangreiche, patientenbezogene Routinedaten in Form eines „Patientendatenmanagementsystems“ (PDMS) bereits jetzt digital verfügbar. Innerhalb der Krankenhäuser können diese Systeme im Rahmen des jeweiligen Krankenhausinformationssystems mit anderen Quellsystemen verbunden sein. Prinzipiell ist eine solche Verknüpfung mehrerer strukturierter Datenquellen möglich. Weitere Daten wie z. B. Informationen aus Arztbriefen müssen zunächst durch Methoden des „natural language processing“ so aufbereitet werden, dass sie weiterverarbeitet werden können. Hierbei ergeben sich u. a. die Fragen, was Rohdaten sind (kontinuierliche EKG-Kurven oder Aggregate), wie diese gemessen, dokumentiert und interpretiert werden und welche Angaben als „normal“ gelten können (12). Diese Angaben können selbst innerhalb eines Krankenhauses zwischen Stationen variieren. Über verschiedene Krankenhäuser (oder sogar über die Sektorengrenzen) hinweg sind diese Herausforderungen entsprechend größer. So ist das Thema „Interoperabilität“ ein Schlüssel, um im Gesundheitswesen überhaupt erst „Big Data“ Anwendungen zu ermöglichen. Es muss daher erreicht werden, dass Daten anhand international standardisierter und hochsicherer Kommunikations- und Speicherverfahren („Integrating the Healthcare Enterprise“; IHE) einrichtungübergreifend vorbereitet und organisiert werden. Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (www.medizininformatik-initiative.de/de/start) werden im Verbund „Smart Medical Information Techno-

logy for Healthcare“ (SMITH; www.smith.care) hierzu auf der Basis international standardisierter Formate (HL7 CDA, HL7 FHIR etc.) integrative Datenrepositorien (in Form „lebender“, lieferantenneutraler Archivsysteme) mit Metadatenverzeichnissen aufgesetzt und gepflegt. Die Themen Datenschutz, Datensicherheit sowie Beweiserhaltung und Revisionsicherheit, welchen im Krankenhaus besondere Bedeutung zukommt, haben dabei höchste Priorität. Ein Beispiel für die entstehenden Herausforderungen bei der konkreten Umsetzung solcher Standards ist im Bereich Notfallmedizin das Projekt AKTIN (<https://aktin.org/de-de/>), das im Rahmen dieses Jahrbuches noch ausführlicher diskutiert wird (s. Kap. I.2.4). Abschließend sei angemerkt, dass all diese Maßnahmen zwar zur Datenqualität beitragen, sie selbst aber keine notwendigen Bedingungen für Datenqualität sind. Ein aktuelles Beispiel aus der Intensivmedizin kann dies verdeutlichen. Rhee et al. (14) verglichen einfache epidemiologische Maßzahlen wie Inzidenz- oder Mortalitätsraten der Sepsis, wenn diese auf der Basis abrechnungsrelevanter oder klinischer Daten aus elektronischen Patientenakten verschiedener Krankenhäuser ermittelt wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass für das Monitoring einfacher epidemiologischer Maßzahlen der Sepsis klinische Daten objektivere Schätzungen liefern. Die Datenqualität der klinischen Daten aus elektronischen Patientenakten war für die zu beantwortende Fragestellung besser – auch wenn die oben angerissenen eher technischen Hintergründe für beide Datenquellen ähnlich waren.

1.2 Routinedaten und Forschungsdaten

Auch wenn die Herausforderungen im Bereich der routinemäßig erhobenen Patientendaten bereits erheblich sind, so ist dies nur ein Teil der Diskussion um „Big Data“. Der Mehrwert von „Big Data“ ergäbe sich insbesondere, wenn Daten aus sehr unterschiedlichen Datenquellen zusammengeführt würden. Als denkbare Datenquellen werden in der Literatur meist patienten-generierte Daten aus dem Bereich sozialer Medien oder mobiler Anwendungen oder Abrechnungsdaten der Krankenkassen (z.B. Diagnosen, Prozeduren und Medikamente) genannt. Selbst wenn man annehmen würde, dass die Frage der Einwilligung zur Verknüpfung mit solchen Datenquellen geklärt wäre, so fehlt es derzeit an entsprechenden Infrastrukturen, um die Daten zusammenzuführen und weiterzugeben. Viel naheliegender ist die bessere Integration von Routine- und Forschungsdaten. Fokussieren wir den Bereich der klinischen Studien, wo Datenqualität *die* Voraussetzung für Patientensicherheit und valide Schlussfolgerungen ist. Auch hier finden sich umfangreiche Bestrebungen, Datenstandards zum Austausch von Daten zu etablieren (z.B. CDISC; www.cdisc.org) – selbstverständlich auch verknüpft mit der Idee, Studien effektiver durchführen zu können. Es ist für die Zukunft wichtig, dass diese Bemühungen im Bereich der klinischen Studien mit den oben beschriebenen ähnlich angelegten Bestrebungen aus dem Bereich der Routinedaten in der Krankenversorgung stärker verknüpft werden. Fernziel ist ein „lernendes Gesundheitssystem“ (1); mittelfristige Ziele sind die Reduktion des Dokumentationsumfangs, Datenvalidierungsschritte bereits bei der Dateneingabe oder eine schnellere Identifikation von Patientinnen und Patienten, die für eine klinische Studie rekrutiert werden könnten; dies sind Beispiele für positive, konkrete Folgen eines solchen Zusammenspiels.

1.3 „Personalisierte“ Medizin und ihr Einfluss auf Studiendesigns

Bereits zum jetzigen Zeitpunkt sollte klar geworden sein, dass es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen „Big Data“ und anderen Daten gibt – Differenzen bestehen selbstverständlich aufseiten der Hard- und Software (11) und zwar in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung. Aktuell finden sich im Gesundheitsbereich nur wenige Beispiele für „Big Data“ Anwendungen (2, 5). Viel zitierte Erfolge wie von Gulshan et al. (8), die „deep learning“ Algorithmen für die Diagnose von diabetischer Retinopathie auf der Basis von Retinabildern einsetzen, basieren im Testdatensatz auf lediglich ~12.000 Bildern von etwa 6.000 Patientinnen und Patienten. Aber auch wenn alle Kriterien für „Big Data“ erfüllt sein sollten, so sind die Daten in den allermeisten Fällen reine Beobachtungsdaten. Die große Datenmenge führt zwar zu einer größeren Präzision der Schätzung; systematische Fehler, die zu verzerrten Schätzern führen können, werden hierdurch jedoch nicht adressiert. Häufig hört man dann als Reaktion, dass es bei „Big Data“ Anwendungen ohnehin nur um Korrelationen gehe; dass die Daten für sich selbst sprechen und dass mit einem genügend großen Datensatz ein Modell trainiert werden könne, das seine Validität dann zeige, wenn man es auf neue Testdaten anwende. Diese Einschätzung kann zutreffend sein, ist aber wiederum von der präzisen Fragestellung abhängig. Geht es beispielsweise um einen Wirksamkeitsnachweis, also um die Frage, ob ein bestimmtes therapeutisches Verfahren im Vergleich zu einer Kontrolltherapie bei einer bestimmten Indikation bezogen auf eine bestimmte Zielgröße wirksam ist, so sind Daten einer Beobachtungsstudie nicht geeignet, diese Frage zu beantworten. Es gibt zwar viele aktuelle methodische Entwicklungen zum Thema Kausalität aus Beobachtungsdaten (13); diese sind jedoch zum aktuellen Zeitpunkt und nach Meinung des Autors mehr als Ergänzung statt als Ersatz für randomisierte, klinische Studien zu sehen. Entsprechend rückt nach der Fragestellung und ihrer Operationalisierung das Thema „Studiendesign“ ins Zentrum der Betrachtungen. Durch das Thema „personalisierte“ Medizin werden aktuell neuartige Studiendesigns für Therapiestudien der Phase II propagiert (16). Erkenntnisse der Onkologie, dass sich beispielsweise Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Manifestation molekular oft stark unterscheiden, sind Treiber dieser Designüberlegungen. Ob sich diese Beobachtungen und die damit verbundenen Designs auch auf Fragestellungen der Intensivmedizin übertragen lassen, ist offen. Wenn die technischen Voraussetzungen für standortübergreifende Datensammlungen vorliegen, wird es in den nächsten Jahren sicher auch in der Intensivmedizin zu einer präziseren, datengetriebenen Charakterisierung von Patientenzuständen kommen.

In der Intensivmedizin ist die „Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)“ Studie (NCT02735707) ein erstes Beispiel für die Anwendung neuartiger „adaptiver“/„flexibler Studiendesigns“, deren gemeinsame Eigenschaft darin besteht, dass Charakteristiken der Studiendesigns während des Studienverlaufs adaptiert werden können (3, 4, 18). Hierzu gehören beispielsweise die Änderung der Fallzahl, das Beenden von Studienarmen bei mehrarmigen Studien oder das Fokussieren der Rekrutierung auf Patientensubgruppen in sogenannten „enrichment designs“. Mögliche Vorteile sind eine kürzere Studiendauer oder die Anpassung des Designs im Studienverlauf auf der Basis neuer Erkenntnisse. Demgegenüber stehen aber auch mögliche Nachteile wie eine schlechtere Interpretierbarkeit der Ergebnisse, praktische Herausforderungen bei der Stu-

diendurchführung oder eine möglicherweise geringe Datenbasis der Ergebnisse. Das konkrete Ziel von REMAP-CAP ist es, bei erwachsenen Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie, die auf Intensivstationen behandelt werden, verschiedene Behandlungsoptionen gegeneinander zu testen. Dies sind zum Beispiel unterschiedliche antibiotische Regime, zu deren in vivo Wirksamkeit wenig bekannt ist. In REMAP-CAP werden im randomisierten Vergleich mehrere solcher Behandlungsoptionen gleichzeitig untersucht (Details s. <http://prepare.ersnet.org/workpackages/workpackage-5.aspx>). Der primäre Endpunkt ist die Krankenhaussterblichkeit; es werden aber auch andere allgemeine oder behandlungsspezifische sekundäre Endpunkte ausgewertet.

1.4 Fazit

„Big Data“ und „personalisierte Medizin“ sind Themen, die die gesamte Medizin und so auch die Intensivmedizin in den nächsten Jahren beschäftigen werden. Es ist sicher realistisch anzunehmen, dass viele aktuelle, „vollmundige Heilsversprechen“ nicht realisierbar sein werden (10) – wie auch durch den aktuellen Fall IBM-Watson belegt. Dennoch wird es – ähnlich wie im Beispiel des Assistenzsystems zur Diagnose von diabetischer Retinopathie – zu innovativen digitalen Lösungen kommen. Neben technisch-methodischen Voraussetzungen, die hier kurz angerissen wurden, ist es essenziell, dass zukünftige Fragestellungen im Bereich „Big Data“ und personalisierter Medizin erfolgreich wohl nur durch multidisziplinäre Teams adressierbar sein werden, damit Risiken und Nebenwirkungen auch für digitale Anwendungen minimiert werden (6). Die konsequente Anwendung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, erweitert um eine Perspektive einer „Algorithmen-Ethik“ (7) ist hierbei notwendig, um die klinische, patientenorientierte biomedizinische Forschung voranzubringen.

Literatur

1. Angus, D.C. (2015). Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? *JAMA*, 314(8), 767–768. doi:10.1001/jama.2015.7762
2. Beam, A.L., & Kohane, I.S. (2018). Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*, 319(13), 1317–1318. doi:10.1001/jama.2017.18391
3. Berry, S.M., Connor, J.T., & Lewis, R.J. (2015). The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA*, 313(16), 1619–1620. doi:10.1001/jama.2015.2316
4. Bhatt, D.L., & Mehta, C. (2016). Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*, 375(1), 65–74. doi:10.1056/NEJMra1510061
5. Binder, H., & Blettner, M. (2015). Big data in medical science – a biostatistical view. *Dtsch Arztebl Int*, 112(9), 137–142. doi:10.3238/arztebl.2015.0137
6. Cabitza, F., Rasoini, R., & Gensini, G.F. (2017). Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine. *JAMA*, 318(6), 517–518. doi:10.1001/jama.2017.7797
7. Courtland, R. (2018). Bias detectives: the researchers striving to make algorithms fair. *Nature*, 558(7710), 357–360. doi:10.1038/d41586-018-05469-3
8. Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M.C., Wu, D., Narayanaswamy, A. et al. (2016). Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*, 316(22), 2402–2410. doi:10.1001/jama.2016.17216

9. Hyman, D.M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J.E., Chau, I., Blay, J.Y. et al. (2015). Vemurafenib in Multiple Non-melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*, 373(8), 726–736. doi:10.1056/NEJMoa1502309
10. Joyner, M.J., Paneth, N., & Ioannidis, J.P. (2016). What Happens When Underperforming Big Ideas in Research Become Entrenched? *JAMA*, 316(13), 1355–1356. doi:10.1001/jama.2016.11076
11. Kersting, K.M., U. (2018). From Big Data to Big Artificial Intelligence? *Künstliche Intelligenz*, 32, 3–8.
12. Manrai, A.K., Patel, C.J., & Ioannidis, J.P.A. (2018). In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who Is Normal? *JAMA*, 319(19), 1981–1982. doi:10.1001/jama.2018.2009
13. Pearl, J. & Mackenzie, D. (2018). *The Book of Why: The New Science of Cause and Effect: Basic Books*.
14. Rhee, C., Dantes, R., Epstein, L., Murphy, D.J., Seymour, C.W., Iwashyna, T.J. et al. (2017). Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014. *JAMA*, 318(13), 1241–1249. doi:10.1001/jama.2017.13836
15. Scherag, A., Schoeneweck, F., Kesselmeier, M., Taudien, S., Platzer, M., Felder, M. et al. (2016). Genetic Factors of the Disease Course after Sepsis: A Genome-Wide Study for 28Day Mortality. *EBioMedicine*, 12, 239–246. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.043
16. Simon, R. (2017). Critical Review of Umbrella, Basket, and Platform Designs for Oncology Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*, 102(6), 934–941. doi:10.1002/cpt.814
17. Weber, G.M., Mandl, K.D., & Kohane, I.S. (2014). Finding the missing link for big biomedical data. *JAMA*, 311(24), 2479–2480. doi:10.1001/jama.2014.4228
18. Woodcock, J., & LaVange, L.M. (2017). Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med*, 377(1), 62–70. doi:10.1056/NEJMra1510062

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),
FKZ 01E01502 und 01ZZ1803C gefördert.



Univ.-Prof. Dr. André Scherag

André Scherag ist Direktor des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften und Ko-Sprecher des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums „Center for Sepsis Control and Care“ (CSCC) am Universitätsklinikum Jena. Er leitet u.a. die Mitteldeutsche Sepsis Kohorte (MSC), die von 3.000 Patientinnen und Patienten Langzeitfolgen einer Sepsis erfasst. Zudem ist er Ko-Sprecher des Verbundes SMITH („Smart Medical Information Technology for Healthcare“) im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des BMBF. Die Integration von Krankenhausroutinedaten zur Verbesserung von Forschung und Versorgung ist hierbei im Fokus. Sein Hauptinteresse gilt dem Übergang zwischen molekularen, komplexen Daten und evidenzbasierter Medizin und dreht sich z.B. um die Frage, wie eine „personalisierte“ Medizin evidenzbasiert werden kann.