Herausforderungen der Medizinischen Informatik

am Beispiel der personalisierten Medizin

Wolfgang Dorda

Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme

Medizinische Universität Wien
&
Prof. Dorda – Consulting für Medizinische Informatik

Zentrum für Med. Statistik, Informatik & Intelligente Systeme der MedUni Wien

Univ. Zentrum mit 7 Instituten, ca. 100 Mitarbeitern

- Medizinisches Informationsmanagement und Bildverarbeitung
- Biosimulation und Bioinformatik
- Medizinische Experten- und Wissensbasierte Systeme
- Artificial Intelligence
- Klinische Biometrie
- Medizinische Statistik
- Wissenschaft Komplexer Systeme

Praxisbezogen, direkt im Wiener AKH lokalisiert

Systembetrieb & Eigenentwicklungen zur Unterstützung der klin. Forschung

Herausforderungen der Medizinischen Informatik
am Beispiel der personalisierten Medizin

1) Einleitung
2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung
3) Anwendung der Personalisierten Medizin
4) Anmerkungen & Zusammenfassung

1) Einleitung

1.1) Personalisierte Medizin (Wikipedia, gekürzt):

In der personalisierten Medizin soll jeder Patient unter weitgehender Einbeziehung **individueller Gegebenheiten**, über die funktionale Krankheitsdiagnose hinaus, behandelt werden……

- **Maßgeschneiderte Pharmakotherapie**, welche … die individuelle physiologische Konstitution und geschlechtsspezifische Wirkeigenschaften von Medikamenten berücksichtigt.
- … individuelle **molekularbiologische** Konstellationen berücksichtigt, … und unter denen die genetische Ausstattung (**Genom**) des Patienten eine besondere Rolle spielt.

1) Einleitung

Personalisierte Medizin

- Genom- oder Biomarker-basierte Medizin
- Stratifizierte Medizin

Auf Grund von molekularbiologischen/genetischen Eigenschaften

- für einen Patienten die „optimale“ Therapie finden
- Erkrankungswahrscheinlichkeiten => Prävention

1) Einleitung

1.2) Optimale Therapie: Klassische Fragestellung der medizinischen Forschung

Beitrag der IT: Detailliertere Informationen über den Patienten

- Laborautomaten
- Bildgebende Verfahren
- Medizin-Technikgeräte

⇨ *Mittlere UNI-Klinik: jährlich ca. 1,5 km Krankengeschichten*

Jetzt zusätzlich:

Genom-/molekularbiologische Daten als Entscheidungsgrundlage

1) Einleitung

Optimale Therapie:

Klassische Fragestellung der medizinischen Forschung

Beitrag der Statistik: Objektivierung des Medizinischen Handelns

Was bedeutet „optimale personalisierte Therapie“?

- Welche Therapie ist für diese Patienten „optimal“?
- Lässt sich Überlegenheit (in klinischen Studien) „statistisch beweisen“?
- Welche Therapie hat bei **diesem** Patientenkollektiv die beste Prognose?

1) Einleitung

1.3) Neue Aspekte

Wir haben viele neue Daten:

- Genomic-Daten
  - Genom-/molekularbiologische Daten
- Vom Bürger erhobene Gesundheitsdaten
  - Neue Methoden der Datenakquirierung
    (z.B. Kontaktlinsen für Diabetiker, Internet der Dinge, …)
  - Fitness-/Gesundheitsdaten („Selbstvermessung“ des eigenen Körpers)

Aber: Welche medizinische Bedeutung haben sie?

- Aufbau des entsprechenden Wissens steht erst am Beginn

1) Einleitung

Neue Aspekte

1. IT-Tendenzen unterstützen Datenanalysen
   - Rechenleistung (Terrabytes/Genomanalyse), Datenintegration, Methoden zur Analyse von „Big Data“
     ⇨ Erleichtern Suche nach „optimaler personalisierter Therapie“
2. A) Zunahme elektronisch verfügbarer Patientendaten
   - Mehr Informationen zum Patient durch (billige) genetische Analysen
   - Neue Methoden der Datenakquirierung (Smartphons, etc.), u.a.

   B) Spezialwissen im Routine-Arbeitsablauf verfügbar machen
   - Medizinische / Biologische Datenbanken & Wissensbasierte Systeme

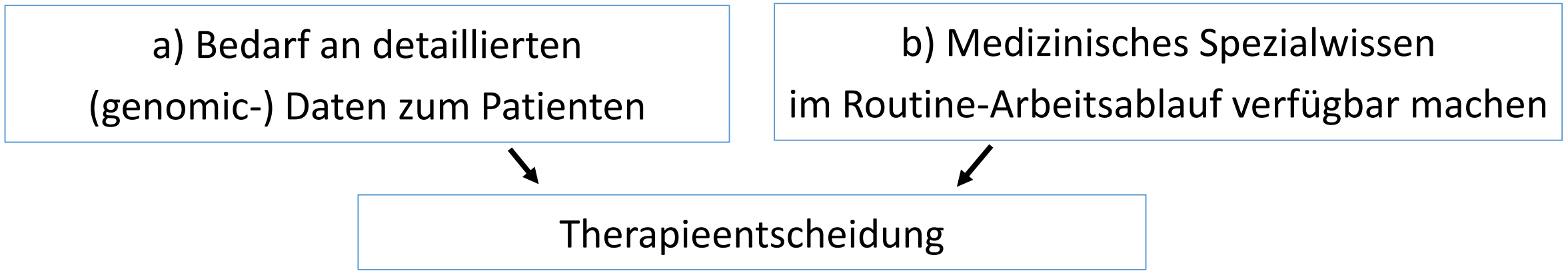
1) Einleitung

1.4) Aktuelle Herausforderungen

1. Welches Vorgehen ist bei „genau solchen Patienten“ sinnvoll?

   Notwendiges Spezialwissen durch medizinische Forschung

2. Anwendung der Personalisierten Medizin



2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

2.1) Thematik

Für („jede“) bestimmte Patientengruppen:

Welche Therapie ist ‚optimal‘?

- Welche Therapie ist für dieses (auch auf Grund von genomic Daten charakterisierte) ganz spezielle Patientenkollektiv ‚optimal‘?
- „Personalisierte Medizin“ suggeriert ja eine speziell angepasste Therapie

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

2.2) Lösungswege / Methoden

- Biologische, chemische, mathematische, …. Modelle, etc.
- Auswertungen der Therapieerfolge vergleichbarer Patientenkollektive mit Methoden der Statistik, der AI, komplexer Systeme, …

⇨ Bedarf an Daten vergleichbarer Patientenkollektive!

Daten vergleichbarer Patientenkollektive durch:

a) Daten für Fragestellung extra erfassen
b) Nutzung bereits vorhandener Daten (Secondary Use)

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

a) Daten für Fragestellung extra erfassen

Händische Datenerfassung und/oder elektronische Datenübernahmen

z.B. von MT-Geräten, von Genom-Analysegeräten

Im Rahmen von:

- Forschungsregistern
  - Für spezielle Krankheiten & Fragestellungen ⇨ Hypothesen generieren
- Geplante klinischen Studien
  - Schluss auf Grundgesamtheit ⇨ Statistisch beweisen

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

- Vom Bürger erhobene eigene Gesundheitsdaten

  Neue Erfassungsmethoden, neue Übermittlungsmethoden

  ⇨ Neue Daten über bisher nicht erfassbare Aspekte

  - Unter Anleitung (z.B. Diabetes-Tagebücher, …)
    - Ev. Motivation zur Dateneingabe durch Gamification
  - Aus eigenem Antrieb
    - „Selbstvermessung“ des eigenen Körpers

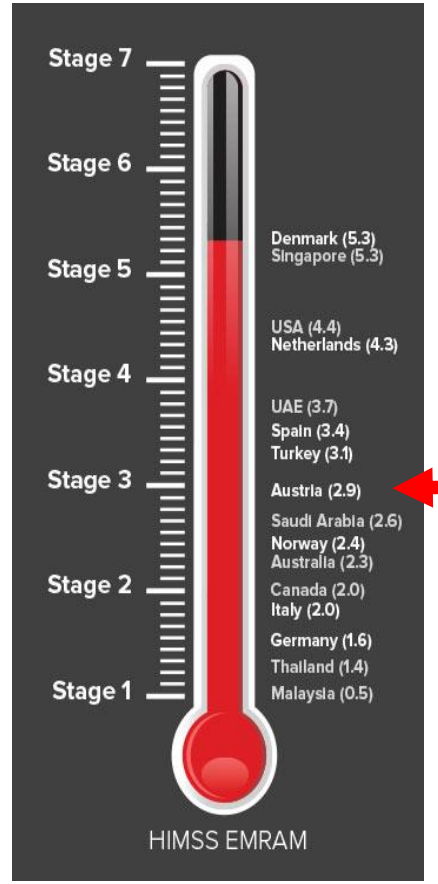
2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

b) Nutzung vorhandener Daten - Secondary Use

- Daten aus Patientenbehandlung
  - Aus KIS-/Ordinations-Systemen
- Vom Bürger hinterlassene „Spuren“
  - Internet-Suche nach Gesundheitsinformationen
- Leistungsdaten des Gesundheitswesens
  - z.B. Altersverteilung der Patienten mit Insulintherapie
- ……

HIMSS Global
EMRAM Barometer

Electronic **M**edical **R**ecord
Adoption **M**odel



hospitals they progressed towards becoming paperless

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

2.3) Probleme

a) Daten für Fragestellung extra erfassen
   - Teuer
   - Oft zu aufwendig

b) Secondary Use
   - Secondary Use daher oft einzige Möglichkeit
   - Wichtig zum Generieren neuer Erkenntnisse/Vermutungen
   - Probleme:

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Probleme - Secondary Use

- Datenschutz
  - Pseudo-/Anonymisierung (!)
    - Technische und organisatorische Aspekte
  - Berechtigung zur „Sekundären Datennutzung“ für die Forschung
    - Situation in Österreich
    - Situation in der Schweiz seit Anfang 2014
    - Geplante EU-Datenschutz-Grundverordnung?

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Probleme - Secondary Use

- Transparente Rahmenbedingungen & Qualitätskriterien
- Statistisch-wissenschaftliche Methodik
  - Auffinden von Hypothesen
    - Oft durch Secondary Use („Data sniffing“, Methoden der AI, komplexer Systeme)
  - Überprüfen von Hypothesen mittels davon unabhängigen Daten
    - Zumeist in klinischen Studien
    - „Statistisch bewiesen mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$“

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

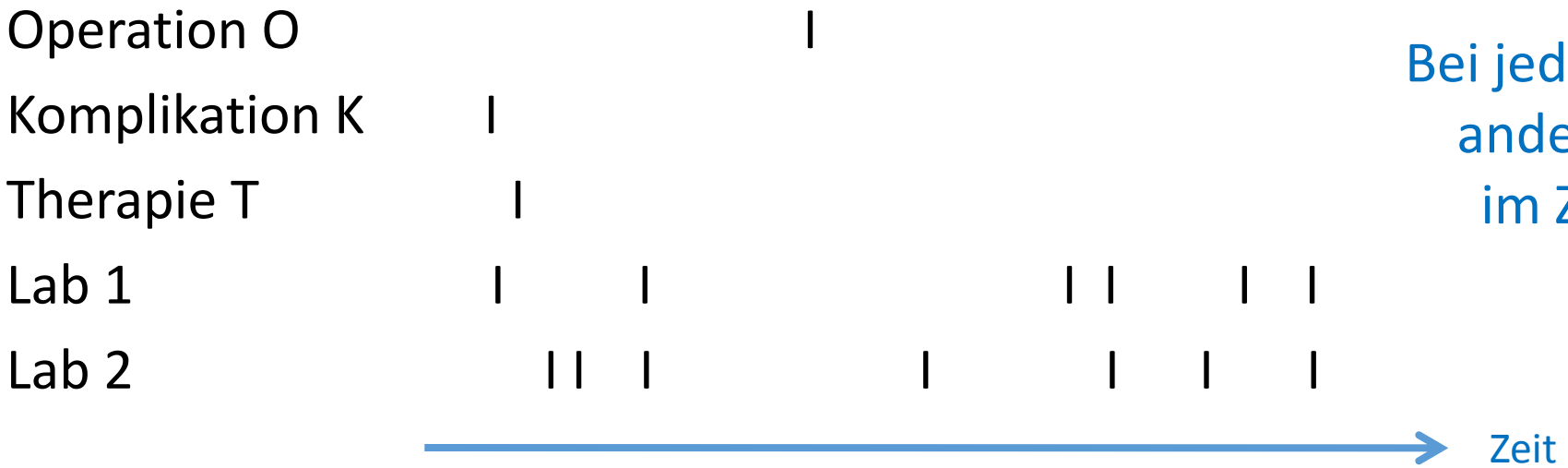
Secondary Use - Datenqualität

- Daten zur Beantwortung der Fragestellung geeignet?
  - Fehlen wichtige Informationen zu deren Beantwortung?
  - Was wissen wir über die Umstände der Datengewinnung?
- Bias durch „primäres Dokumentationsziel“?
  - z.B. Diagnosestatistiken aus Verrechnungsdaten
- Datenaufbereitung
  - Data Cleansing: Suche nach Datenproblemen & Korrekturversuche

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Secondary Use von Daten aus Routinebetrieb

- Krankengeschichten dokumentieren individuellen Krankheitsverlauf mit individuell unterschiedlichen Diagnostik- und Therapiemaßnahmen



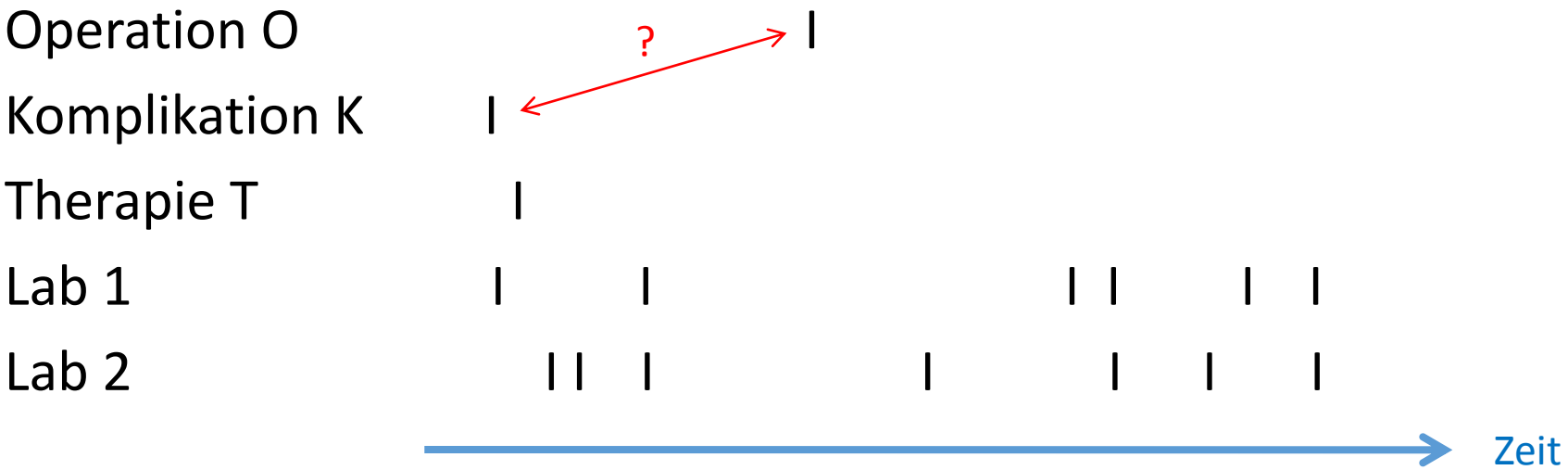
Bei jedem Patienten anderes Muster im Zeitverlauf

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs:

Suche Patienten mit Operation O & Komplikation K & Therapie T

Beispielspatient mit Komplikation K VOR Operation O



2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Unterschiedliche Zähleinheiten:

- Patientenzahlen — Anzahl Dialysepatienten in 2014
- Frequenzen — Anzahl durchgeführte Dialysen 2014
- Fallzahlen, ….

Auswahl spezieller Werte aus Zeitverlauf

Altersstatistik Dialysepatienten: Alter bei erster/letzter Dialyse?
Änderung des Laborwerts Y zwischen Aufnahme und Entlassung?

- Zeitlich erster, letzter Wert, ... — des Patienten, Aufenthalts, Tages, ...
- Min, Max, MW, Median, … — des Patienten, Aufenthalts, Tages, ...

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Daten aus „Selbstvermessung des Körpers“

- Bringen einen „neuen Blick auf die Wirklichkeit“
- Sind Daten repräsentativ? Wofür sind sie repräsentativ?

Genomic Daten

- Genomic-Daten: Terrabytes pro Analyse ⇨ Big Data
- Speicherung und Rechenleistung zur Vorverrechnung dieser Terrabytes
- Sehr hohe Anzahl an genomic-Variablen bei geringer Probandenanzahl: Neue Herausforderungen für die Biostatistik (**!**)
- Graphische 3-D Darstellung von Molekül-Modellen, …..

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Datenintegration

Routine-, Forschungs-, Sterbe-, Leistungsdaten, … ⇔ genomic Daten

Daten aus „Selbstvermessung des Körpers“, …

Daten werden oft uneinheitlich erhoben:

- in unterschiedlichen EDV-Systemen (Schnittstellenbedarf)
- mit unterschiedlichen Identifikatoren (Patienten-ID, etc.)
- mit unterschiedlichen med. Variablen (Gewicht ⇔ Körpergewicht, ...) und unterschiedlichen med. Ordnungssystemen

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

2.4) Erfahrungen & Lösungsbeispiele zu „Secondary Use“

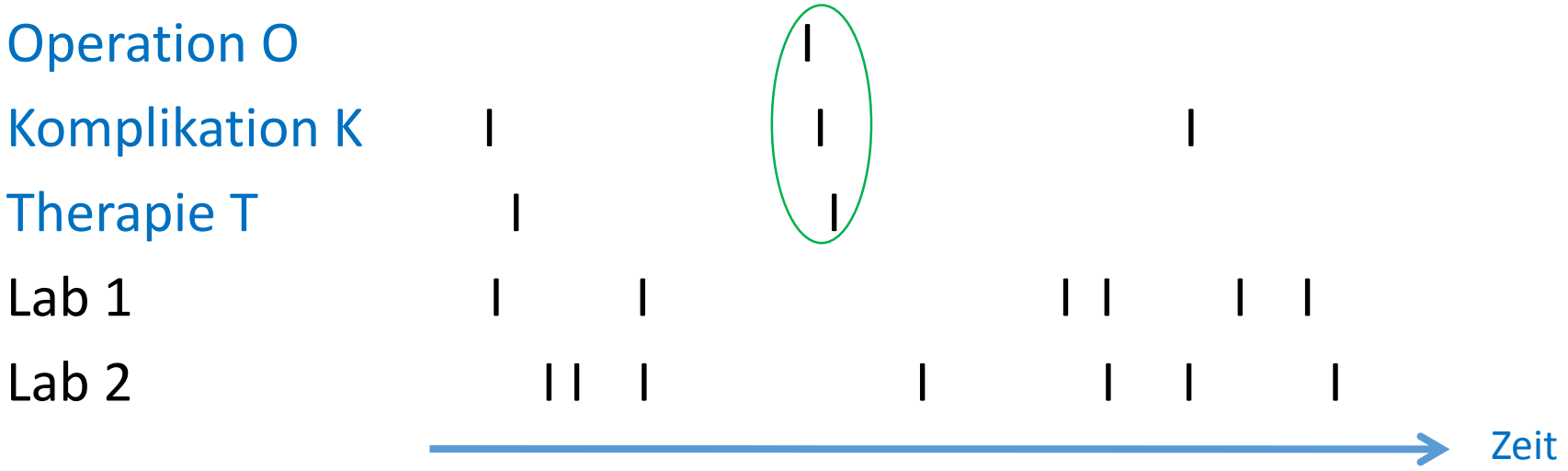
- WAMIS (Anfang der 1970er Jahre)
  - KIS-Entwicklung zwecks Daten für Secondary Use für med. Forschung
- WAMAS / WAMA (Dazu gehörige Auswertesysteme)
  - mit „Zeitlogik“ zur Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs: Zeitoperatoren ausprogrammiert und im Routineeinsatz ab 1975 [Lit.: Stat. Software Newsletter 1977]
  - Prognosemodelle, …

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Zeitoperatoren:

Suche Patienten mit

Operation O &dann i7d Komplikation K &dann i3d Therapie T



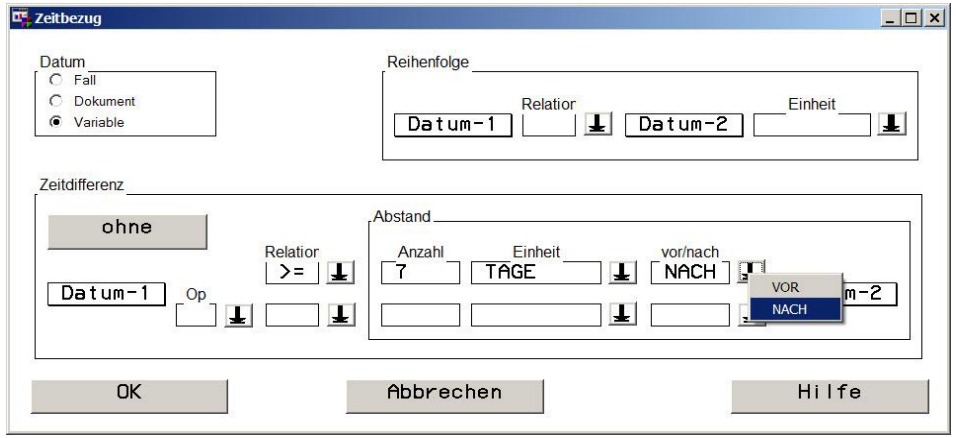
2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

- WAREL
  - Auswertesystem zum Secondary Use der Daten vom KIS/AKH
  - u.a. Zeitlogik, umfangreiche Tools zum Textretrieval, …
- ArchiMed
  - Forschungsdaten werden in einem KIS nicht flexibel genug erhoben
    ⇨ Flexible Datenerfassung in ArchiMed (Spezialambulanzen, Register)
  - Zahlreiche sehr umfangreiche Schnittstellen KIS/AKH => ArchiMed
  - Gemeinsame Auswertung der Routine- & Forschungsdaten, inkl. Zeitlogik
  - Seit 1998 auch an Grazer Uni-Kliniken

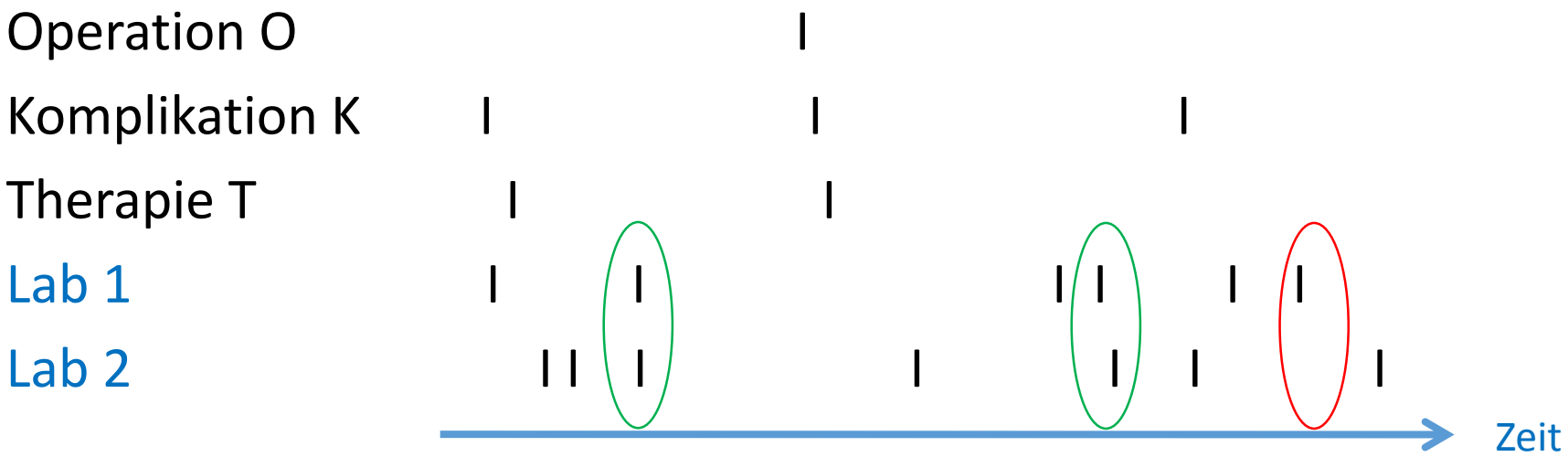
2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Zeitlogik in ArchiMed

- Benutzerführung bei Anfragenformulierung
- Zeitliche Bedingungen bei logischen, Vergleichs- & arithmetische Operatoren



Suche Patienten mit Lab1 /i12h Lab 2 > 5



2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

- RDA - Research Documentation- and Analysis
  - Basiert auf ArchiMed
    - Flexible Datenerfassung von Forschungsdaten als Ergänzung zu Routinedaten
    - Integration Routine-, Forschungs- & Sterbedaten und deren gemeinsame Auswertung (inkl. Zeitlogik)
    - Viele neue Funktionalitäten, z.B. direkter Aufruf aus KIS-System
  - Schnittstellen der RDA mit Genomic-Auswertesystemen

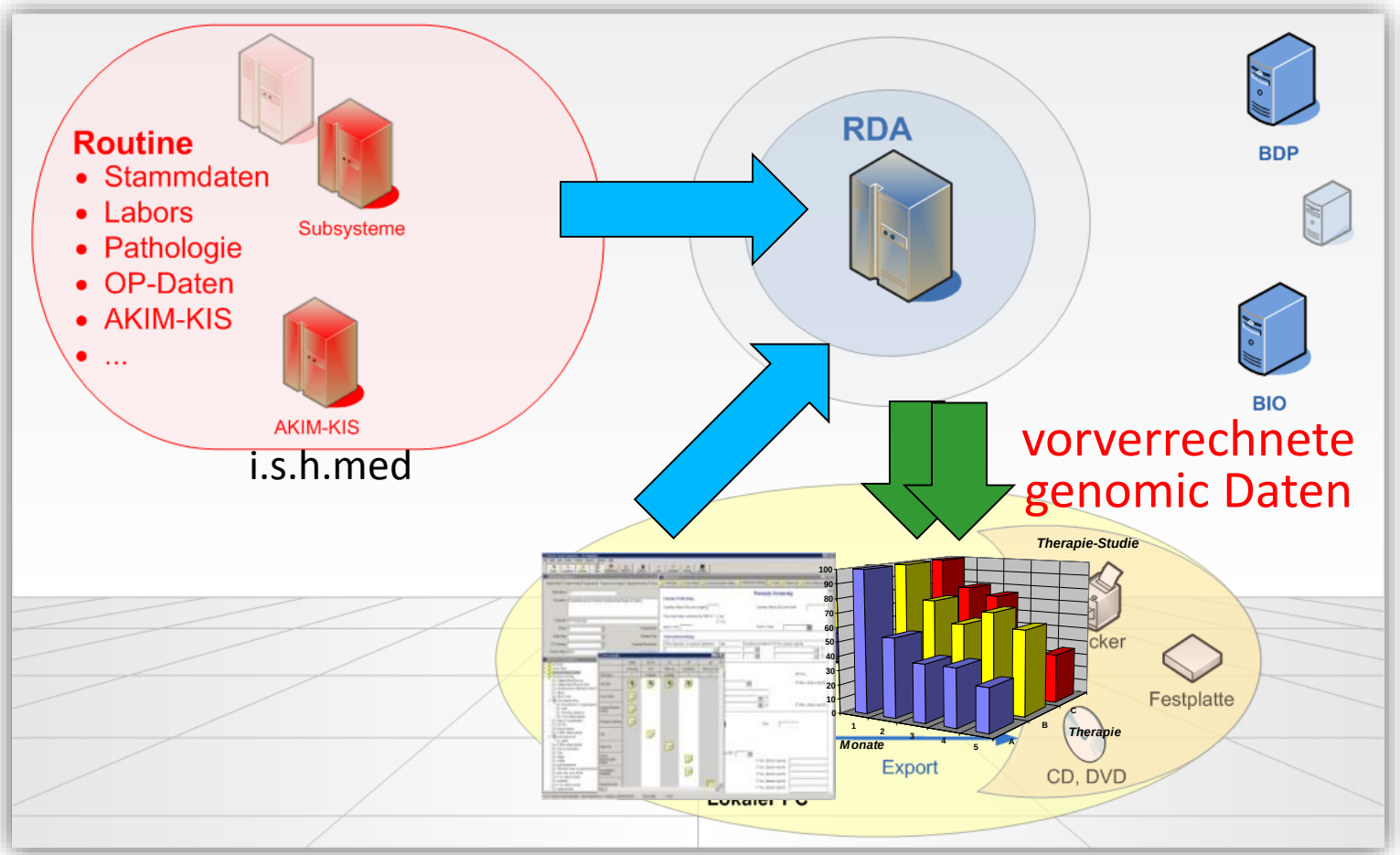
    ⇨ klinische & Forschungsdaten ⇔ Vorverrechnete genomic Daten

    ⇨ Klinische Bedeutung der genomic Daten (!)

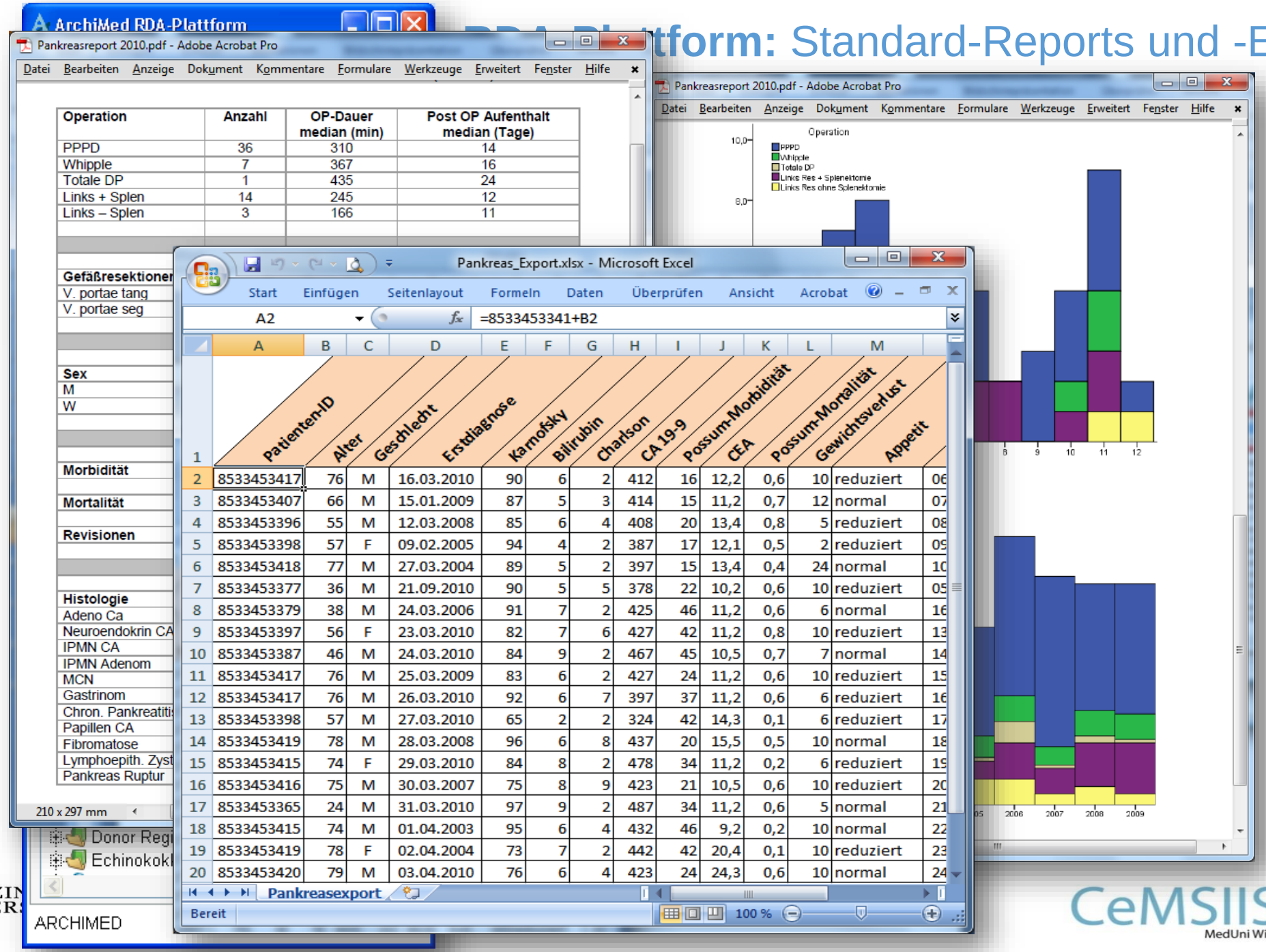
    - Handling von Terrabytes an Daten in der Praxis eine Herausforderung

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

RDA-Plattform



RDA-Plattform: Standard-Reports und -Exporte



Operation	Anzahl	OP-Dauer median (min)	Post OP Aufenthalt median (Tage)
PPPD	36	310	14
Whipple	7	367	16
Totale DP	1	435	24
Links + Splen	14	245	12
Links – Splen	3	166	11

	Patienten-ID	Alter	Geschlecht	Erstdiagnose	Karnofsky	Bilirubin	Charlson	CA 19-9	Possum-Morbidität	CEA	Possum-Mortalität	Gewichtsverlust	Appetit	
2	8533453417	76	M	16.03.2010	90	6	2	412	16	12,2	0,6	10	reduziert	06
3	8533453407	66	M	15.01.2009	87	5	3	414	15	11,2	0,7	12	normal	07
4	8533453396	55	M	12.03.2008	85	6	4	408	20	13,4	0,8	5	reduziert	08
5	8533453398	57	F	09.02.2005	94	4	2	387	17	12,1	0,5	2	reduziert	09
6	8533453418	77	M	27.03.2004	89	5	2	397	15	13,4	0,4	24	normal	10
7	8533453377	36	M	21.09.2010	90	5	5	378	22	10,2	0,6	10	reduziert	05
8	8533453379	38	M	24.03.2006	91	7	2	425	46	11,2	0,6	6	normal	16
9	8533453397	56	F	23.03.2010	82	7	6	427	42	11,2	0,8	10	reduziert	13
10	8533453387	46	M	24.03.2010	84	9	2	467	45	10,5	0,7	7	normal	14
11	8533453417	76	M	25.03.2009	83	6	2	427	24	11,2	0,6	10	reduziert	15
12	8533453417	76	M	26.03.2010	92	6	7	397	37	11,2	0,6	6	reduziert	16
13	8533453398	57	M	27.03.2010	65	2	2	324	42	14,3	0,1	6	reduziert	17
14	8533453419	78	M	28.03.2008	96	6	8	437	20	15,5	0,5	10	normal	18
15	8533453415	74	F	29.03.2010	84	8	2	478	34	11,2	0,2	6	reduziert	19
16	8533453416	75	M	30.03.2007	75	8	9	423	21	10,5	0,6	10	reduziert	20
17	8533453365	24	M	31.03.2010	97	9	2	487	34	11,2	0,6	5	normal	21
18	8533453415	74	M	01.04.2003	95	6	4	432	46	9,2	0,2	10	normal	22
19	8533453419	78	F	02.04.2004	73	7	2	442	42	20,4	0,1	10	reduziert	23
20	8533453420	79	M	03.04.2010	76	6	4	423	24	24,3	0,6	10	normal	24

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Weitere Beispiele zu „Secondary Use“

- Secondary Use von Leistungsdaten des HV (Dr. Endel)
  - Diabetes (Alters-, Geschlechts- und regionale Verteilung; Diabetes-Ätiologie)
  - Arzneimittelsicherheit (Adverse Drug Events => Hospitalisierung, etc.)
  - Analyse von Patientenströmen, Behandlungsnetzwerken und des Kommunikationsbedarfs zwischen den GDAs
- Forschungscluster „Process Mining“ (gemeinsam mit UNI Wien)

Strategische Forschungsschwerpunkte der 7 Institute des Zentrums

- Secondary Use — Koordinator & Ansprechpartner: Prof. G. Heinze
- Personalisierte Medizin — Koordinator & Ansprechpartner: Prof. G. Dorffner

Siehe: cemsiis.meduniwien.ac.at

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

2.5) Zusammenfassung

Forschung als notwendige Basis der Personalisierten Medizin

- Welche Therapie ist für dieses (auch auf Grund von genomic Daten charakterisierte) spezielle Patientenkollektiv ‚optimal'

Datenbedarf

⇨ Extra Datenerfassung
  - In KIS-Systemen meist nicht flexibel genug umsetzbar (technisch & organisatorisch!)

⇨ Secondary Use
  - Datenschutzaspekte
  - Transparente Rahmenbedingungen und Qualitätskriterien

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Datenqualität

- Vollständige und richtige Patientendaten? Kontext der Daten?
- Data Cleansing
- Verantwortungsbewusste Herangehensweise zur Vermeidung falscher Schlüsse notwendig

Datenintegration

- Routine-, Forschungs-, Sterbedaten ⇔ Vorverrechnete genomic Daten

Unterschied Data sniffing ⇔ Statistisches Beweisen

Erfahrungen

- Auswertung von AKH-Patientendaten und HV-Leistungsdaten

2) Schaffen der Basis: Medizinische Forschung

Anforderungen an IT-Forschungsunterstützung

1. Kollektivbildung

   Patienten/Aufenthalte/…, welche definierte Bedingungen erfüllen

   - Berücksichtigung des Zeitverlaufs, Synchronisationsoperatoren, etc.
   - Textretrieval

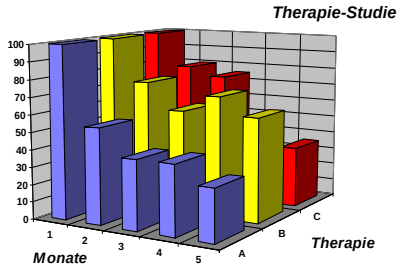
2. Variablen-Auswahl und Aufbereitung in Tabelle

   Auswahl von Daten des Kollektivs

   - Datenauswahl aus Zeitverlauf, Synchronisationsoperatoren, etc.
   - Speicherung in Tabellenform

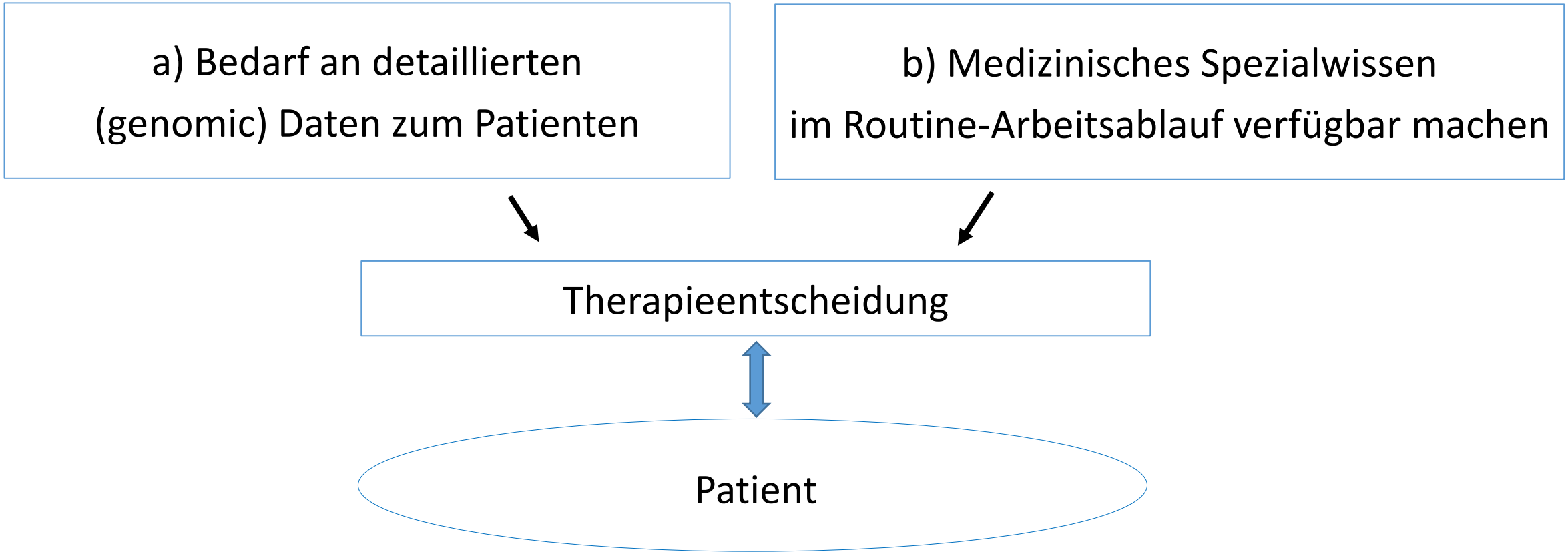
3. Statistische Analysen

   Durchführung deskriptiver Verfahren, AI-Methoden, etc



3) Anwendung der Personalisierten Medizin

3.1) Thematik, Zielsetzung



3) Anwendung der Personalisierten Medizin

3.2) Lösungswege, Methoden

a) Bedarf an (genomic-) Daten zum Patienten

⇨ Krankengeschichten elektronisch führen

⇨ Genomic Daten elektronisch führen

b) Fachliche Expertise vor Ort bringen

Spezialwissen im Routine-Arbeitsablauf verfügbar machen

⇨ Medizinisch/biologische Datenbanken

⇨ Wissensbasierte Systeme / Expertensysteme

- Expertensysteme zur computerunterstützte Diagnostik und Therapie

3) Anwendung der Personalisierten Medizin

3.3) Probleme

a) Verfügbarkeit der (elektronischen) Patientendaten

- Die Einführung elektronischer Krankengeschichten
  ist ein Großprojekt!
- Genomic Daten elektronisch führen?
- Einbindung der selbsterhobenen Daten aus „Selbstvermessung des eigenen Körpers“?

3) Anwendung der Personalisierten Medizin

Probleme

b) Fachliche Expertise vor Ort bringen

- Medizinisch/biologische Datenbanken
  - Qualität und Aktualität - ohne Bias aus kommerziellen Interessen!
- Wissensbasierte Systeme / Medizinische Expertensysteme
  - Ist das Wissen für „mein praktisches Problem“ adäquat?
  - Integration in Routinesystem
    - Integration in KIS / Ordinationssoftware in den Arbeitsablauf
    - Sonst müssen Patientendaten nochmals eingegeben werden
  - Medizinproduktegesetz (!)

3) Anwendung der Personalisierten Medizin

3.4) Erfahrungen & Lösungsbeispiele

a) Verfügbarkeit der Patientendaten

- Einführung Elektronischer Krankengeschichten
  - Einführung ist ein herausforderndes Organisationsprojekt
  - Es ist aber – in **interdisziplinärer Zusammenarbeit** – machbar!
- Genomic-Daten als QR-Code (Forschungsprojekt Dr. Samwald)
  - Medication Safety Code, a standardized barcode that captures data about essential pharmacogenomic markers and drug allergies for an individual patient
  - This barcode can be easily carried by patients or can be printed on lab reports, and can be interpreted with common smartphones or other devices

3) Anwendung der Personalisierten Medizin

Erfahrungen & Lösungsbeispiele

b) Fachliche Expertise vor Ort bringen

- Wissensdatenbanken (Medizinisch/biologische Datenbanken)
  - z.B.: Medizinische & molekularbiologische Datenbanken (Dr. König): sites.google.com/site/koenjomedlist/ *oder direkt:* www.meddb.info
- Computerunterstützte Diagnostik
  - Zwei Fachinstitute am Zentrum: EXP-Institut, AI-Institut
  - AKIM-Expertensystem: Aufruf integriert in KIS/AKH

3) Anwendung der Personalisierten Medizin

3.5) Zusammenfassung

a) Bedarf an detaillierten Patientendaten

- Krankengeschichten (inkl. genomic Daten) elektronisch führen

b)Forschungsresultate „vor Ort“ bringen

- Medizinisch/biologische Datenbanken
- Medizinische Expertensysteme
  - Integration in Routinesysteme notwendig
  - Medizinproduktgesetz

4) Anmerkungen und Zusammenfassung

4.1) Auswirkungen der personalisierten Medizin

Auf Bürger

Chancen

- auf besser angepasste Therapien
- Erkennen „meiner Risiken“

Risiken

- Will ich meine Risiken kennen?
- ‚Versicherer wollen Genalysen von Kunden sehen‘ (Presse vom 11.6.2015)
- Internet - Partnerbörsen mit genomic Daten

4) Anmerkungen und Zusammenfassung

Auswirkungen auf die Ärzteschaft

Organisatorische Voraussetzungen

- Macht Diagnostik und Therapeutik komplexer
- Setzt IT-Unterstützung voraus

  ⇨ Die personalisierte Medizin steigert die IT-Abhängigkeit

Auswirkungen der IT auf Arbeitsleben unserer Nutzer

- Informationen für unsere Nutzer von zentraler, wachsender Bedeutung
- Aber: IT-Einsatz in der Medizin oft „ein Krisenthema“
- Arbeitsleben durch IT angenehmer & effizienter?
- Wie sehr fördern wir die Qualität der Patientenbetreuung im Alltag wirklich?

4) Anmerkungen und Zusammenfassung

Auswirkungen auf das Gesundheitswesen

- Diagnostik und Therapie komplexer
- Organisatorisch im Alltag realisierbar?
- ‚Bessere' IT-Unterstützung notwendig
- Kosten – Finanzierbarkeit

4) Anmerkungen und Zusammenfassung

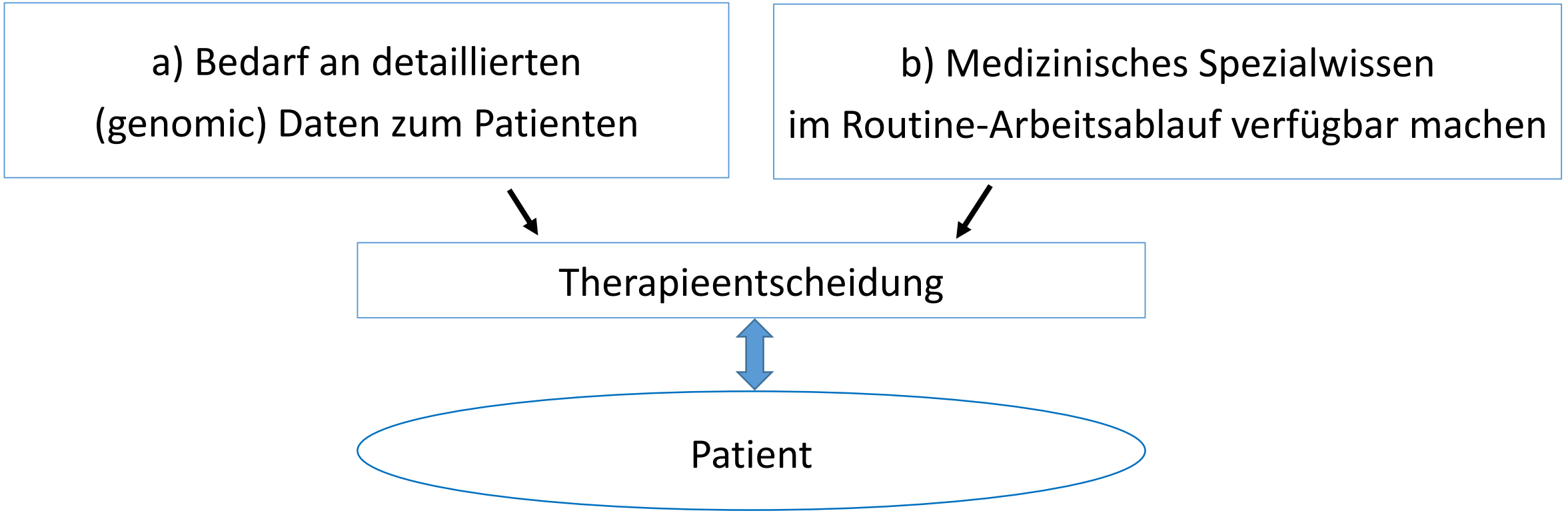
4.2) Zusammenfassung

Personalisierte Medizin setzt medizinische Forschung voraus

- Secondary Use von Patientendaten dafür notwendig - ist aber komplex
- International entstehen riesige Forschungsdatenbanken – Schlüssel für die moderne medizinische Forschung
  - Österreich müsste hier aktiv werden (!)
    Vorschlag für koordinierte österreichische Aktivitäten
    für „nationale / regionale“ Forschungsdatenbanken
  - Aufwände für die Datenintegration durch ELGA für die Forschung „verloren“ (!)

4) Anmerkungen und Zusammenfassung

Zusammenfassung: Anwendung der Personalisierten Medizin



4) Anmerkungen und Zusammenfassung

Zusammenfassung: Auswirkungen auf

- BürgerInnen
  - Chancen und Risiken von genomics - Analysen
- ÄrztInnen
  - Organisatorische Voraussetzungen - vgl. heutigen Arbeitsalltag im KH**!**
- Gesundheitswesen
  - Diagnostik & Therapeutik komplexer: org. & finanziell machbar?

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Bitte um Fragen oder Anmerkungen

Wolfgang Dorda

consulting@dorda.net
wolfgang.dorda@meduniwien.ac.at