

Florian Hartge  
Dr. sc. hum.

Kann Fallbasiertes Schließen helfen Unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erkennen?

Geboren am 1.3.1978 in Göttingen  
Diplom der Fachrichtung Medizinische Informatik am 9.1.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinischen Biometrie u. Informatik  
Doktorvater: Prof. Dr. Thomas Wetter

In den neunziger Jahren zeigten einige Studien aus den USA, dass Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ein wesentliches Risiko bei der Behandlung von Patienten darstellen. Es wurden daher Computersysteme eingeführt, um Fehler zu verhindern, die während des Medikationsprozesses auftreten können. Eine Methode, welche sich dabei als wirkungsvoll herausgestellt hat, ist, den Arzt während des Verordnungsprozesses mit relevanten Informationen und Entscheidungshilfen bei der medizinischen Therapie zu unterstützen. Leider arbeiten gegenwärtige Lösungen nicht immer zur Zufriedenheit der Benutzer. So geben herkömmliche Systeme viele falsche Warnungen heraus, die die Nutzer schließlich veranlassen, diese Systeme ganz zu ignorieren. Das Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist, eine neuartige Basis für ein späteres Entscheidungsunterstützungssystem zu finden, welches spezifischer und folglich passender warnt, um von den Benutzern ernster genommen zu werden.

Als Technologie wurde Fallbasiertes Schließen (FBS) gewählt, da es überzeugende Vorteile im Kontext der Arzneimitteltherapie und UAW hat. Es stellen sich jedoch zwei Fragen, bevor die Titelfrage beantwortet werden kann. Erstens, welche Anpassungen müssen an FBS gemacht werden, um den Anforderungen der Domäne der UAW zu entsprechen? Zweitens, wie kann ein FBS-System abgestimmt werden, um optimale Entscheidungsleistung zu erzielen?

Ähnlichkeit in medizinischen Fällen lässt sich meist durch Standardvergleiche von Attributwertpaaren wie Geschlecht, Alter oder Diagnosen beurteilen. Falls auch die Ähnlichkeit von Therapieverläufen beurteilt werden soll, besteht eine Herausforderung darin, dabei auch den zeitlichen Verlauf zu beachten. Es ist wichtig zu wissen, in welcher zeitlichen Konstellation die Medikation verabreicht wurde, da z.B. eine Interaktion zwischen zwei reagierenden Wirkstoffen nur abläuft, wenn beide gleichzeitig im Körper des Patienten vorhanden sind. Die Herausforderung ist folglich, eine Modellierung zu finden, die zwei unterschiedliche Behandlungsverläufe vergleicht und dabei auch in der Lage ist, die unterschiedlichen zeitlichen Abläufe in Betracht zu ziehen. Eine mögliche neuartige Lösung wurde hier basierend auf Kreuzkorrelation gefunden. Medizinische Dosierungsdaten werden hierbei als Reihen von Dosierungen zu bestimmten Zeitabständen dargestellt.

Um die zweite Frage zu beantworten, wurde eine Untergruppe der UAW in einem speziellen Szenario adressiert. Hier werden Informationen über die Medikation und den Patienten verwendet, um dem Arzt situationsspezifische Dosisempfehlungen zu geben. Für dieses Szenario wurde ein Prototyp für das Medikament Voriconazol entwickelt. Zuerst wurde eine Klassifikation der möglichen Beurteilungen erstellt. Dies war erforderlich, um eine Grundlage für automatische Leistungsbewertung zu schaffen. Der FBS-Prototyp wurde durch modifiziertes Leave-One-Out-Testen geprüft. Das System wurde in diversen analytischen (Sensitivitätsanalyse, Sub-Sampling, Leistung per Klasse) und optimierenden (evolutionärer Optimierer, ReliefF-Optimierer, DIET-Optimierer, unterschiedliche Fallbasisoptimierer)

Schritten verbessert. Indem man systematisch die Systemleistung optimierte, wurde eine Verbesserung von einer Anfangsgenauigkeit von 33% auf eine Genauigkeit von 70% erzielt. Letztendlich wurde ein neuartiger Prototyp zur Detektion von UAW aus der zuvor entwickelten Modellierung erstellt. Mit seiner Hilfe wurde getestet, ob die Technik des FBS Potenzial birgt, bessere Erkennungssysteme zu konstruieren. Die dafür notwendige Fallbasis und ein unabhängiges Testset wurden aus den Daten einer Studie am VA Medical Center in Salt Lake City zu UAW extrahiert. Der Prototyp wurde mit Hilfe der zuvor erprobten und teils verbesserten Methoden zur Optimierung der Leistung von fallbasierten Systemen auf einen höchstmöglichen Leistungsstand gebracht. Die Evaluation des Prototyps anhand der repräsentativen Testdaten zeigte, dass der neue Ansatz in Bezug auf das Ziel, der genaueren Entdeckung von UAW, zweien der drei bekannten, quantitativ evaluierten Systeme zur UAW-Erkennung überlegen ist. Es wurde jedoch keines davon so grundlegend evaluiert, wie das hier vorgestellt. Bei einer Optimierung auf die Problemstellung, erreichte der Prototyp eine Genauigkeit von 70%, eine Spezifität von 88%, eine Sensitivität von 23% und einen positiv prädiktiven Wert von 42%. Diese Werte sind aber je nach Zielsetzung veränderbar. Aufgrund der erreichten Ergebnisse und da der neue Prototyp noch Potenzial zur Verbesserung birgt, ist davon auszugehen, dass FBS eine verbesserte Alternative zu bekannten anderen Systemen darstellt und eine Erweiterung in Bezug auf die Warnung vor UAW möglich scheint.