

Digitale Medizin in der Onkologie: Clinical Decision Support, Real World Data und Patient Involvement

Autoren

Sebastian Wagner, Hubert Serve

Institut

Medizinische Klinik 2, Hämatologie/Onkologie,
Goethe-Universität Frankfurt

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0740-8480>

Dtsch Med Wochenschr 2019; 144: 430–434

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

WAS IST NEU?

Stand der Dinge In der Onkologie kam es zuletzt zu einem rasanten Wissenszuwachs. Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen haben die Grundlagen für individualisierte Therapiekonzepte geschaffen. Aktuell werden innovative Onkologie-spezifische IT-Lösungen entwickelt mit dem Ziel, die Heilungschancen für Patienten mit Tumorerkrankungen langfristig zu verbessern.

Clinical Decision Support Die Komplexität onkologischer Therapieentscheidungen hat durch Einführung neuer Biomar-

ker und zielgerichteter Therapeutika stark zugenommen. Erste „intelligente“ Systeme, die aktiv Therapieoptionen auf Basis von vorhandenen Daten vorschlagen, sind verfügbar, aber noch nicht weit verbreitet und unzureichend klinisch validiert. **Real-World Data und Real-World Evidence** Durch die zunehmende Verbreitung von elektronischen Gesundheitsakten wird eine strukturierte Sammlung und Auswertung von Daten aus der onkologischen Routineversorgung möglich. Real World Data werden eingesetzt, um die Sicherheit und Nebenwirkungen von onkologischen Medikamenten zu überwachen und können helfen, onkologische Therapieleitlinien zu entwickeln.

Patient Involvement und Patient Reported Outcomes Die frühe Meldung von Symptomen und Nebenwirkungen (Patient Reported Outcomes) verspricht eine verbesserte Behandlung und eine gesteigerte Therapieadhärenz. Patient Reported Outcomes können auch im Rahmen von klinischen Studien und zur Qualitätssicherung eingesetzt werden. Erste Studien zeigen, dass eine IT-gestützte Erfassung von Patient Reported Outcomes Symptome und Überleben von Patienten mit Tumorerkrankungen positiv beeinflussen kann.

Stand der Dinge

In der Onkologie kam es in den letzten Jahren zu einem rasanten Wissenszuwachs: Durch Einführung von Hochdurchsatzsequenzierungsverfahren konnten die genetischen Grundlagen von Tumorerkrankungen entschlüsselt und Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien identifiziert werden. Parallel wurden zahlreiche neue Therapeutika entwickelt, die spezifisch zelluläre Zielstrukturen inhibieren oder durch Aktivierung des Immunsystems zur Tumoreradikation beitragen können. Diese Entwicklungen im Bereich der Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen haben die Grundlagen für individualisierte Therapiekonzepte (Präzisionsonkologie) geschaffen.

Aktuell werden große Anstrengungen unternommen, um präzisionsonkologische Konzepte in der Routineversorgung zu etablieren. Der enorme Zuwachs an Wissen und verfügbaren Therapien führt aber zu einer zunehmenden Komplexität onkologischer Therapieentscheidungen und stellt Onkologen vor neue Herausforderungen.

Informationstechnologien führen aktuell zu einer tiefgreifenden Veränderung des Alltags und der Arbeitswelt.

In der Medizin wurden elektronische Gesundheitsakten in den meisten Krankenhäusern etabliert. Um den größtmöglichen Nutzen aus vorhandenem Wissen und vorliegenden Daten zu ziehen und um die langfristigen Heilungschancen für Patienten mit Tumorerkrankungen zu verbessern, werden innovative Onkologie-spezifische IT-Lösungen benötigt.

Clinical Decision Support

Durch die Einführung neuer Diagnostikverfahren in der Onkologie hat die Menge der erhobenen Daten stark zugenommen. Parallel hat sich die Komplexität onkologischer Therapieleitlinien erhöht. Die Interpretation hochkomplexer Datensätze im Kontext aktueller Leitlinien und wissenschaftlicher Ergebnisse stellt Onkologen vor neue Herausforderungen.

Zahlreiche webbasierte Datenbanken und Smartphone-Applikationen (Apps) versprechen Unterstützung bei klinischen Fragestellungen, indem Daten aggregiert und durchsuchbar bereitgestellt werden. Beispiele für webbasierte Datenbanken in der Onkologie sind die COSMIC-

Datenbank [1] sowie die Datenbank des ICGC [2], die eine Übersicht der somatischen Veränderungen bei verschiedenen Krebsarten bieten. OncoKB [3] und CiVIC [4] verknüpfen somatische Veränderungen und Therapieoptionen. Darüber hinaus sind z. B. die Leitlinien des NCCN [5] und der ESMO [6] in Form von Apps verfügbar. Für den deutschen Sprachraum bietet z. B. die Smartphone-App Easy Oncology [7] eine interaktive Aufbereitung onkologischen Wissens.

Neben den IT-Lösungen, die sich auf die Bereitstellung von Wissen beschränken, existieren Smartphone-Apps, die in der Diagnostik und Therapie von onkologischen Erkrankungen Anwendung finden. Diese Apps gelten in Deutschland als Medizinprodukt und unterliegen den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes. Die Abgrenzung zwischen Wissensbereitstellung und diagnostischer bzw. therapeutischer Anwendung ist aber nicht immer einfach und die Regulierung wird zudem durch die Verfügbarkeit von Apps aus dem Ausland erschwert.

Exemplarisch für Smartphone-Apps mit Anwendung in der onkologischen Diagnostik sind Apps zur Bewertung von Hautläsionen hinsichtlich der Malignität zu nennen. Die Qualität der verfügbaren Apps für diese Anwendung ist sehr heterogen, und die wenigsten Anwendungen sind ausreichend im Rahmen von klinischen Studien validiert worden. Weiterhin bleibt unklar, ob diese Apps einen Zusatznutzen gegenüber der aktuellen klinischen Praxis bieten können [8].

Aktuell besteht großes Interesse an der Entwicklung von IT-Lösungen, die nicht nur Daten bereitstellen, sondern aktiv Therapieoptionen auf Basis vorhandener Daten vorschlagen. Die enormen Fortschritte im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) lassen vermuten, dass „intelligente“ Entscheidungsunterstützungssysteme in Zukunft eine wichtige Rolle in der Onkologie spielen werden.

IBM bietet mit Watson for Oncology ein Clinical Decision Support System an, das als Prototyp für Entscheidungsunterstützungssysteme in der Onkologie angesehen werden kann [9]. Watson for Oncology wertet unstrukturierte patientenbezogene Daten mithilfe von Algorithmen für Spracherkennung und maschinelles Lernen aus. Basierend auf den Patientendaten und der aktuellen wissenschaftlichen Literatur werden dann evidenzbasierte Therapieempfehlungen generiert. Das System wurde in Zusammenarbeit mit dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center entwickelt und getestet.

Mehrere Studien haben die Therapieempfehlungen des Systems mit Empfehlungen aus lokalen Tumorboards verglichen. Dabei zeigte sich abhängig von Entität und Stadium der Erkrankung eine Konkordanz der Therapieempfehlungen von unter 20 % bis über 95 % [10–12]. Am

MD Anderson Cancer Center zeigten sich außerdem Probleme bei der Integration des Systems in das lokale KIS und bei der Auswertung unstrukturierter Daten, die zu einer Beendigung der Zusammenarbeit zwischen dem MD Anderson Cancer Center und IBM führten [13].

Auch in Deutschland wurde IBM Watson an verschiedenen Institutionen getestet: Ein Pilotprojekt am DKFZ, das auf die Auswertung von genetischen Daten ausgerichtet war, wurde zwischenzeitlich beendet. Bei dem Klinikkonzern Rhön-Klinikum AG sollte IBM Watson für die Auswertung von Arztbriefen und Freitexten eingesetzt werden. Bei fehlendem klinischem Nutzen wurde die Zusammenarbeit nach einer Pilotphase 2017 beendet. In Deutschland scheint insbesondere die Auswertung deutschsprachiger Dokumente sowie die Anpassung an lokale Therapieleitlinien problematisch, da IBM Watson for Oncology primär für den angloamerikanischen Sprachraum entwickelt wurde.

Neben Watson for Oncology existieren noch andere Entscheidungsunterstützungssysteme, mit anderen Schwerpunkten: Die amerikanische Firma Concerto HealthAI bietet mit EurekaHealth ein System zur Entscheidungsunterstützung in der Onkologie an, das auf die Therapieverläufe, die im Rahmen der ASCO CancerLinQ-Initiative gesammelt wurden, zurückgreift [14]. Ein weiterer Anbieter von Clinical Decision Support Systemen in der Onkologie ist die Firma Via Oncology, die mit Via Pathways eine Sammlung onkologischer Behandlungspfade anbietet [15].

Klinische Relevanz

Die verfügbaren Systeme zur Entscheidungsunterstützung beschränken sich aktuell weitgehend auf webbasierte Datenbanken und Smartphone-Apps, die Daten als Entscheidungsgrundlage zur Verfügung stellen. Computergestützte „intelligente“ Entscheidungsunterstützungssysteme werden in naher Zukunft einen wichtigen Platz in der onkologischen Patientenversorgung einnehmen. Die aktuell verfügbaren Systeme sind noch nicht weit verbreitet und unzureichend klinisch validiert.

Real-World Data und Real-World Evidence

Mit der zunehmenden Verbreitung von elektronischen Gesundheitsakten und anderen Datenverarbeitungssystemen kam es in den letzten Jahren zu einer massiven Ansammlung von gespeicherten medizinischen Daten und Therapieverläufen. Die strukturierte Erhebung und Auswertung dieser Daten bietet großes Potenzial für die Verbesserung der Krankenversorgung. Im Kontext der Onkologie spielen insbesondere die folgenden Anwen-

dungsgebiete von Real World Data und Real World Evidence eine zunehmend wichtige Rolle [16]:

- Real World Data wird eingesetzt, um die Sicherheit und Nebenwirkungen von onkologischen Medikamenten zu überwachen und darauf basierend regulatorische Entscheidungen zu treffen.
- Real World Data kann beim Design klinischer Studien helfen und Evidenz für die Zulassung neuer Therapien oder die Erweiterung von Therapieindikationen generieren.
- Real World Data kann dabei helfen, onkologische Therapieleitlinien zu entwickeln und klinische Entscheidungen zu unterstützen.

In den USA wurden mit der 2015 gestarteten CancerLinQ-Initiative der ASCO die Grundlagen für die strukturierte Erfassung und Auswertung der Therapieverläufe von amerikanischen Krebspatienten geschaffen [17]. CancerLinQ basiert auf etablierten Strukturen (Quality Oncology Practice Initiative), die die ASCO in den Jahren zuvor zur Qualitätssicherung in der onkologischen Patientenversorgung entwickelt hatte. Aktuell übermitteln ca. 100 onkologische Zentren Daten aus elektronischen Gesundheitsakten in eine zentrale Datenbank.

In Deutschland wurde 2013 mit dem Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz die Grundlage für die Etablierung klinischer Krebsregister geschaffen. Im Rahmen des DKTK (Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung) werden Konzepte entwickelt, die eine föderierte Abfrage der verteilten Krebsregister unter Berücksichtigung des Deutschen Datenschutzes ermöglichen.

Des Weiteren wird durch die Medizininformatikinitiative des BMBF die Etablierung von Datenintegrationszentren an Universitätskliniken gefördert mit dem Ziel, medizinische Daten zu erheben und auszuwerten. Zwei der geförderten Konsortien, MIRACUM und Highmed, planen im Rahmen von Use Cases IT-Lösungen zu entwickeln, die Therapieentscheidungen in der Präzisionsonkologie unterstützen.

Neben akademischen Initiativen existieren auch starke kommerzielle Interessen an der Erhebung und Auswertung von Real World Data im Kontext der onkologischen Patientenversorgung: z. B. will IQVIA mit Unterstützung großer Pharmaunternehmen mit der Collaboration for Oncology Data in Europe (CODE) ein Netzwerk von Kliniken schaffen, das die Erhebung und Auswertung von Daten aus der onkologischen Routineversorgung ermöglicht [18].

Klinische Relevanz

Real World Data spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Entwicklung von Leitlinien und klinischen Studien sowie bei der Überwachung der Medikamentensicherheit. Es wird diskutiert, ob Real World Evidence

auch für die Zulassung neuer Therapien oder die Erweiterung von Therapieindikationen eingesetzt werden könnte.

Patient Involvement und Patient Reported Outcomes

Mit der breiten Verfügbarkeit von Internetzugängen und Smartphones haben auch die Möglichkeiten zugenommen, Patienten aktiv in die Überwachung und Steuerung onkologischer Therapien einzubinden. Im Kontext der Behandlung onkologischer Erkrankungen verspricht die frühe Meldung von Symptomen und Nebenwirkungen (Patient Reported Outcomes) eine verbesserte Behandlung und eine gesteigerte Therapieadhärenz. Des Weiteren können Patient Reported Outcomes zur Datengewinnung im Rahmen von klinischen Studien und zur Qualitätssicherung eingesetzt werden.

In den USA sind Patientenportale durch gesetzliche Regelungen bereits seit 2015 gefordert und Bestandteil vieler elektronischer Gesundheitsakten und Krankenhausinformationssysteme. In Europa gibt es insbesondere in England zahlreiche akademische und kommerzielle Initiativen, die Patient Reported Outcomes in der klinischen Routine und in der onkologischen Patientenversorgung etablieren wollen [19]. In Deutschland entwickelt z. B. die Firma heartbeat ein webbasiertes Portal zur Erfassung von Patient Reported Outcomes, das auch in der onkologischen Patientenversorgung Anwendung findet [20].

Die Erfassung von Patient Reported Outcomes scheint insbesondere vor dem Hintergrund der Ergebnisse neuer randomisierter klinischer Studien gerechtfertigt: In einer am Memorial Sloan Kettering Cancer Center durchgeführten Studie wurden 766 Patienten mit metastasierenden soliden Tumorerkrankungen zwischen Patient Reported Outcome und Standardbehandlung randomisiert. Die Patienten in der Patient-Reported Outcome-Gruppe benutzten eine webbasierte Plattform, die es ihnen ermöglichte, 12 häufige Symptome an das betreuende Team aus onkologischen Fachpflegekräften und Onkologen zu melden.

Bei neu aufgetretenen kritischen Symptomen oder bei Verschlechterung der Symptome erfolgte eine sofortige Benachrichtigung der Behandler. Klinischer Endpunkt der Studie war die gesundheitsbezogene Lebensqualität 6 Monate nach Studieneinschluss. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben der Studienpatienten untersucht. Die Auswertung zeigte ein signifikant längeres Überleben der Patienten in der Reported-Outcome-Gruppe [21].

In einer weiteren Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom nach Initialtherapie zwischen Patient Reported Outcome und Standardbe-

handlung randomisiert. Die Patienten in der Patient-Reported-Outcome-Gruppe erfassten neu aufgetretene Symptome wöchentlich mithilfe einer webbasierten Plattform. Die Auswertung der Studiendaten konnte ein signifikant längeres Überleben der Patienten in der Patient-Reported-Outcome-Gruppe zeigen, das die Autoren auf eine frühere Erkennung von Rezidiven zurückführen [22].

In der Abteilung für Palliativmedizin am Massachusetts General Hospital wurde die Effektivität einer Smartphone-App für das Management von Schmerzen bei Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Im Rahmen der Studie wurden 112 Patienten in eine Kontrollgruppe und Testgruppe randomisiert. Die Patienten in der Testgruppe nutzten zusätzlich zur Standardtherapie für 8 Wochen die Smartphone-App ePAL, die Patienten mithilfe von künstlicher Intelligenz im Umgang mit Schmerzen unterstützte.

Parallel wurden Parameter mithilfe von standardisierten Fragebögen (BPI, BQ-II, GAD-7) erhoben. In der Untersuchung zeigten sich bei Patienten, die die App benutzten, deutlich weniger Schmerzen sowie eine positivere Einstellung zur Schmerztherapie. Außerdem kam es bei den Patienten, die die App nutzten, zu 40 % weniger stationären Aufenthalten [23].

Klinische Relevanz

Die Einbindung von Patienten in die Therapieüberwachung und -steuerung mittels Webportalen und Smartphone-Apps wird zunehmend Bestandteil der onkologischen Routineversorgung. Erste Studien zeigen, dass diese Maßnahmen Symptome und Überleben von Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen positiv beeinflussen könnten.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Dr. med. Sebastian Wagner

ist Funktionsoberarzt an der Medizinischen Klinik 2, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt. Seine Schwerpunkte sind personalisierte Tumorthherapie und IT-Unterstützung in der Onkologie.

Prof. Dr. Hubert Serve

ist Direktor der Medizinischen Klinik 2, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der molekularen Therapie von akuten Leukämien und anderer Krebserkrankungen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sebastian Wagner
Medizinische Klinik 2
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
swagner@med.uni-frankfurt.de

Literatur

- [1] Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P et al. COSMIC. Exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: D805–D811
- [2] Zhang J, Baran J, Cros A et al. International Cancer Genome Consortium Data Portal—a one-stop shop for cancer genomics data. *Database J Biol Databases Curation* 2011; 2011: bar026
- [3] Chakravarty D, Gao J, Phillips SM et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017: doi:10.1200/PO.17.00011
- [4] Griffith M, Spies NC, Krysiak K et al. CIVIC is a community knowledgebase for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet* 2017; 49: 170–174
- [5] NCCN Mobile Apps for Smartphones and Tablets. Im Internet: <https://www.nccn.org/apps/>; Stand: 10.03.2019
- [6] ESMO. Cancer Guidelines available on mobile devices. Im Internet: <https://www.esmo.org/Guidelines/Pocket-Guidelines-Mobile-App>; Stand: 10.03.2019
- [7] Easy Oncology: Tumormanagement für die Kitteltasche. Im Internet: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/200432>; Stand: 10.03.2019
- [8] Chuchu N, Takwoingi Y, Dinnes J et al. Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD013192
- [9] IBM. Watson for Oncology – Overview. Im Internet: <https://www.ibm.com/de-de/marketplace/ibm-watson-for-oncology>; Stand: 10.03.2019
- [10] Zhou N, Zhang CT, Lv HY et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. *Oncologist* 2018. doi:10.1634/theoncologist.2018-0255
- [11] Lee WS, Ahn SM, Chung JW et al. Assessing Concordance With Watson for Oncology, a Cognitive Computing Decision Support System for Colon Cancer Treatment in Korea. *JCO Clin cancer informatics* 2018; 2: 1–8
- [12] Somashekhar SP, Sepúlveda MJ, Puglielli S et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; 29: 418–423
- [13] Schmidt C. M. D. Anderson Breaks With IBM Watson, Raising Questions About Artificial Intelligence in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (5). doi:10.1093/jnci/djx113
- [14] Concerto HealthAI. Im Internet: <https://concertohealthai.com/>; Stand: 10.03.2019
- [15] Via Oncology. Im Internet: <http://viaoncology.com/>; Stand: 10.03.2019
- [16] Lewis JRR, Kerridge I, Lipworth W. Use of Real-World Data for the Research, Development, and Evaluation of Oncology Precision Medicines. *JCO Precision Oncology* 2017; 1: 1–11
- [17] Rubinstein SM, Warner JL. CancerLinQ: Origins, Implementation, and Future Directions. *JCO Clin Cancer Inform* 2018; 1–7. doi: 10.1200/CCI.17.00060

- [18] CODE- Collaboration for Oncology Data in Europe. Im Internet: <https://www.code-cancer.com/>; Stand: 10.03.2019
- [19] Px HealthCare. Im Internet: <http://www.pxhealthcare.com/>; Stand: 10.03.2019
- [20] heartbeat. Im Internet: <https://heartbeat-med.de/>; Stand: 10.03.2019
- [21] Basch E, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *J Am Med Assoc* 2017; 318: 197 – 198
- [22] Denis F, Lethrosne C, Pourel N et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1 – 8
- [23] Kamdar MM, Centi AJ, Fischer N et al. A randomized controlled trial of a novel artificial-intelligence based smartphone application to optimize the management of cancer-related pain. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 34 _suppl, 76-76