

COMPUTERUNTERSTÜTZTE THERAPIEPLANUNG VON IMMUNSUPPRESSIVA BEI NIERENTRANSPLANTATIONSPATIENTEN

Seeling W¹, Brannath W¹, Plischke M², Schuh Ch¹

Kurzfassung

Das Ziel ist es, die intuitive Therapieplanung von Immunsuppressiva bei Nierentransplantationspatienten zu objektivieren und dadurch zu verbessern. Aus retrospektiven Patientendaten von einem Zeitraum von 10 Jahren konnte ein Modell erstellt werden, um daraus in weiterer Folge ein wissensbasiertes System entwickeln zu können, welches dann in den Routinebetrieb des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien integriert werden soll. Dieses medizinische System zur Entscheidungsunterstützung soll die Kliniker bei der schwierigen Aufgabe der Spiegeleinstellung von Nierentransplantationspatienten unterstützen.

Abstract

The goal is to objectify and improve the intuitive drug planning of Immunsuppressiva on kidney transplantation patients. With clinical data from a period of ten years, a model could be developed. The next step is to create a knowledge based system with this model and to use this system in the clinical routine of the general hospital of Vienna. This medical decision support system should help the physicians with their difficult task to monitor the drug level from kidney transplantation patients.

Keywords – Decision support system, Knowledge based system, Conditional Inference Tree, Immunsuppressiva

1. Einleitung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Entscheidung zu treffen ob weiterhin per Dialyse behandelt, beziehungsweise ob eine Nierentransplantation möglich und sinnvoll erscheint. Falls eine Indikation zur Nierentransplantation gegeben ist, so ist diese im Normalfall zu bevorzugen. Die Lebensqualität der Patienten im Gegensatz zu einer Dialyse Therapie wird enorm verbessert, des Weiteren führt diese Maßnahme zu einer Reduzierung der Kosten des Gesundheitssystems. Eine nachteilige Begleiterscheinung von Nierentransplantationen, beziehungsweise Transplantationen allgemein, ist damit verbundene lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva. [2]

¹ Zentrum für Med. Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien

² Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Um bei nierentransplantierten Patienten eine Abstoßungsreaktion des transplantierten Organs zu vermeiden, müssen sich Patienten einer lebenslangen, schwer verträglichen, und mit vielen Nebenwirkungen behafteten Immunsuppressiva Therapie unterziehen. Bei dieser Therapie muss ein Gleichgewicht gefunden werden, bei dem einerseits das Immunsystem so stark abschwächt wird, damit es nicht zu einer Abstoßungsreaktion der transplantierten Niere kommen kann. Andererseits sollen die Patienten nicht unter den daraus resultierenden, aber großteils unvermeidlichen, Nebenwirkungen und der damit verbunden erhöhten Infektionsanfälligkeit leiden.

Ein System zur medizinischen Entscheidungsunterstützung, auch Decision Support System (DSS) genannt, soll erstellt und in den Routinebetrieb des Allgemeinen Krankenhause der Stadt Wien integriert werden, um dort dann die Kliniker mit Vorschlägen zur Anwendung der Immunsuppressivatherapie zu unterstützen. Ziel ist eine dementsprechende Qualitätssicherung, die sich daraus ergibt, dass die Dosierungsbestimmung, die durch viele Faktoren beeinflusst wird, objektiviert und verbessert wird. Ein theoretisches Modell, dieser objektivierten Dosierungsbestimmung, wird den Klinikern zusätzlich neue Erkenntnisse in der Therapieplanung von Immunsuppressiva ermöglichen.

Das zu entwickelnde DSS wird im Rahmen des AKIM (Allgemeines Krankenhaus Informations Management) Projektes, welches derzeit realisiert wird, eingesetzt werden. Im Zuge dieses Projektes wird eine Expertensystemplattform geschaffen, die die Erstellung und Integration von DSS in den Routinebetrieb ermöglicht. Konkret wird diese Plattform als Teil von AKIM-KIS (I.S.H.med) sowie in Arden Syntax [1] realisiert.

Für den Wissenserwerb wurde bei diesem Projekt das Präparat Takrolimus bzw. Prograf® ausgewählt. Takrolimus ist ein Calcineurin Inhibitor und hemmt die zellvermittelten und humoralen Immunantworten. Der Wirkstoff wird sehr inter- sowie intraindividuell von Patienten aufgenommen,

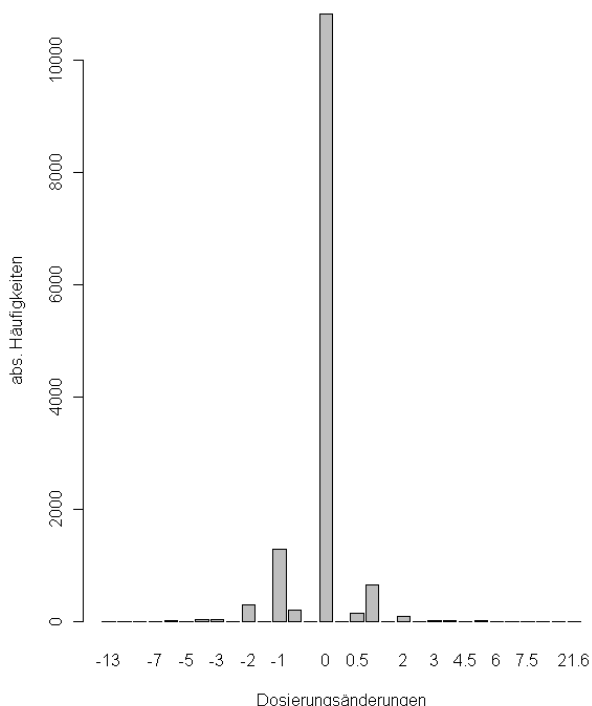


Abbildung 1: Histogramme der Medikationsadaptierungen

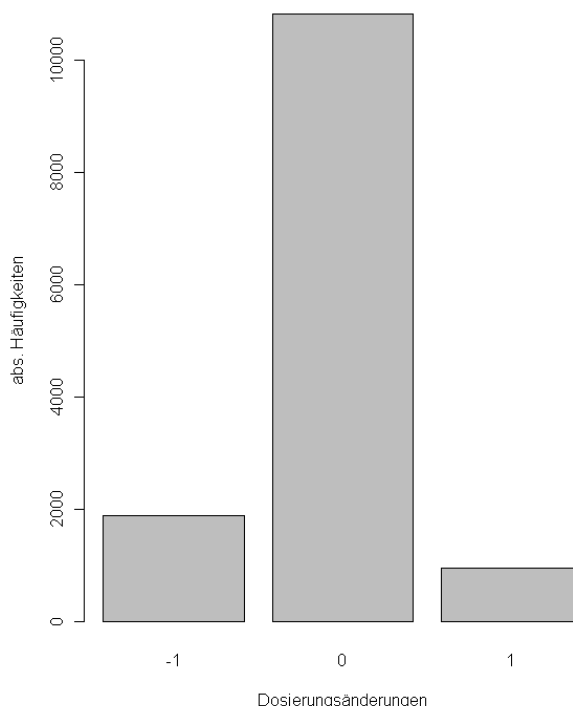


Abbildung 2: Zusammenfassung der Adaptierungen mit kleinen Häufigkeiten

was ein starkes Therapeutic-Drug-Monitoring notwendig macht. Die Therapeutische Reichweite laut Satohiro [4] befindet sich zwischen 10-20ng/mL Blutkonzentration um eine Abstoßungsreaktion und Infektionen zu vermeiden. Diese Calcineurin Inhibitoren haben dennoch viele Nebenwirkungen, zu den bekanntesten zählen, reversible Störungen der Leberfunktion, Kardiotoxizität, Ödeme, Sehstörungen, depressive Zustände, Schlafstörungen sowie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Hyperglykämie. [3,4]

Die Dosierungsbestimmung wird zuerst auf der chirurgischen Station, später ambulant, auf der Grundlage von dem aktuellen Medikamentenspiegel und diversen Faktoren (immunologische Situation, Zeit nach Transplantation, Abstoßreaktionen, Laborwerte, Blutvolumen, etc.) vorgenommen.

Ziel ist es somit, diese Dosierungsbestimmung zu verbessern, indem ein Model erstellt wird, das die Therapie mit ihren Einflussfaktoren abbildet. Um dieses Model erstellen zu können hat die Abteilung für Nephrologie & Dialyse an der Universitätsklinik für Innere Medizin III Patientenverlaufsdaten aus der Ambulanz bereitgestellt. Diese Daten beinhalten die Immunsuppressiva Therapie und Laborparameter aus dem Zeitraum 1995 bis 2008. Derzeit ist mittels statistischer Auswertungen ein Modell der Therapieverschreibung im entstehen.

2. Methoden

Die erhaltenen Daten bestanden aus drei verschiedenen Datenbanken. Zur Verfügung standen zwei Datenbanken von der Abteilung für Nephrologie & Dialyse. Die eine Datenbank beinhaltet die Spiegelwerte, die andere die Medikationsdaten über alle möglichen Immunsuppressiven, die auf der Station in den Jahren 1995 – 2008 angewandt wurden. Die Patienten-Linkdaten, um Spiegelwerte und Medikationsdaten verknüpfen zu können, sind der dritten Datenbank zu finden. Nach einer intensiven Datenbereinigung, fiel die Entscheidung auf das Präparat Takrolimus, da bei diesem die meisten Daten und auch die beste Datenqualität vorzufinden war.

Zur Auswertung standen Daten von 492 Patienten und 13053 daraus resultierenden Untersuchungstermine zur Verfügung. Diese Daten beinhalten die Laborzeit des gemessenen Spiegels und der verabreichten Medikation, sowie Spiegelwert und Medikation als Tagesmedikation zusammengefasst. Weitere verfügbare Daten sind noch Geschlecht, Alter, Operationsdatum und auch, falls eingetreten, Sterbedatum.

Das nächste Vorgehen war die Aufbereitung dieser Daten für diverse statistische Analysen. Dazu wurden die Datensätze um den Vorspiegel bzw. der Vormedikationen ergänzt. Dosisanpassungen wurden als Differenz der aktuellen zur vorherigen Dosis berechnet. Augenblicklich testen wir verschiedene Regressionsbaum-Modelle um das Dosisanpassungsverhalten der Kliniker zu beschreiben. Ein solches Anpassungs-Modell ist Voraussetzung (und wird Teil) einer statistischen Modellierung der Medikamentenspiegel in Abhängigkeit der Dosisadaptierung werden.

3. Ergebnisse

In *Abbildung 1* lässt sich erkennen, dass sich die Medikation durchgehend in diskreten Schritten und Abständen zur Vormedikation verändert. Da nur einige wenige Medikationsadaptierungen die meisten Häufigkeiten besitzen, haben wir uns dafür entschlossen, diese in 3 Kategorien einzuteilen, nämlich, Anpassungen nach oben (1), nach unten (-1) und Beibehaltung der Dosis (0) (*Abbildung 2*).

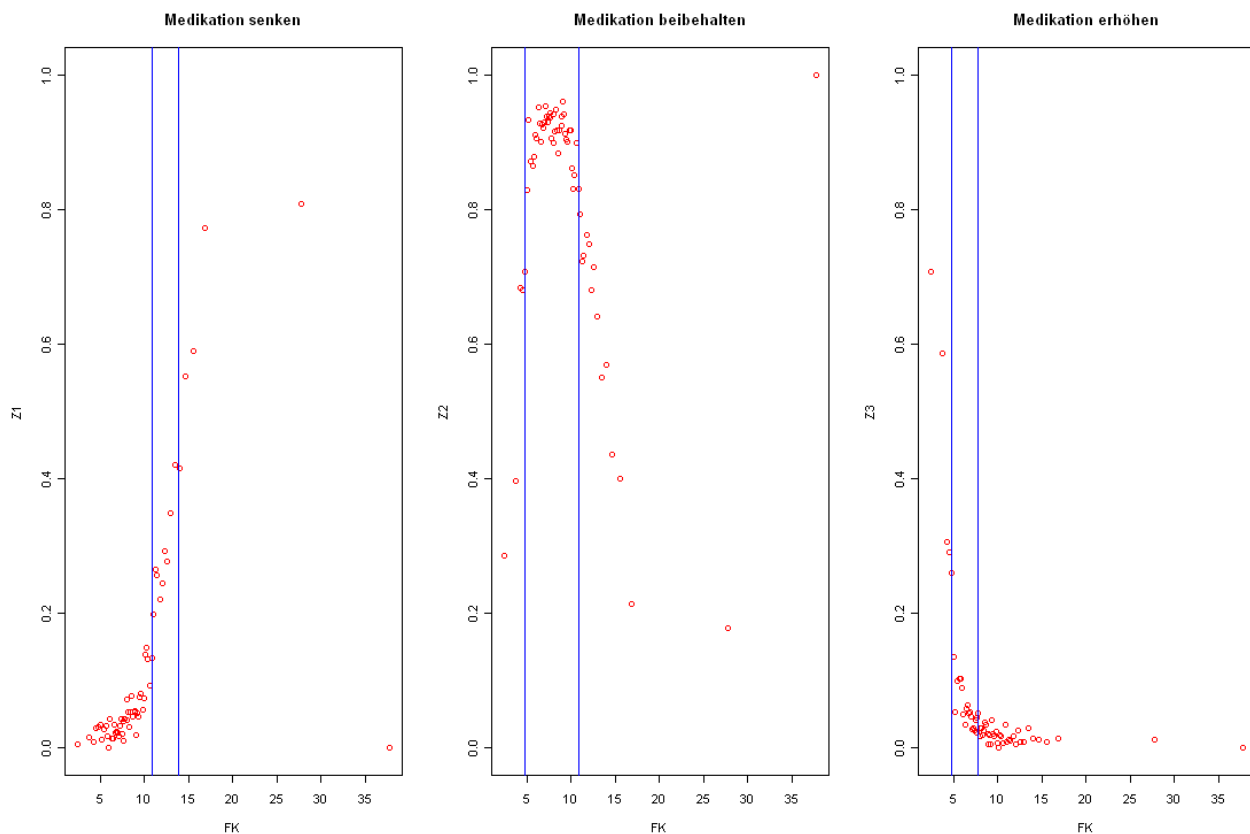


Abbildung 3: Relative Häufigkeiten der Adaptierungen

In *Abbildung 3* wurden über die FK Werte 60 Quantilen gebildet, und die relative Häufigkeit (z_1 , z_2 , z_3) der jeweiligen Medikationsadaption darüber aufgetragen. Der FK-Wert (Medikationsspiegel) gibt die Konzentration von Takrolimus im Blut in ng/dl an. Wie man erkennen kann, steigt die Tendenz zur Dosisreduktion sprunghaft mit steigendem FK, während die Tendenz zu Dosiserhöhungen mit steigendem FK sprunghaft fällt. Daher kamen wir zu dem Schluss, nach Schwellenwerten des FK zur Dosisanpassung zu suchen. Zu beachten ist allerdings, dass auch bei niedrigem FK Dosisenkungen, sowohl wie bei hohem FK Dosiserhöhungen vorkamen. Das legt nahe, dass nicht nur der FK-Wert ausschlaggebend für eine Dosisanpassung ist, sondern dass auch die Ausgangsdosis bei der Anpassungsentscheidung eine wichtige Rolle spielt. [04]

Aufgrund dieser Beobachtungen, haben wir uns entschieden, die Dosisanpassung u.a. mittels Schwellenwerte für FK und Ausgangsdosis zu charakterisieren. Solche Schwellenwerte können mittels Regressionsbäumen aus den Daten statistisch geschätzt werden. Da es sich um eine ordinale Zielvariable handelt, haben wir uns für die Methode der „Conditional Inference Trees“ [05] entschieden, die gut mit ordinalskalierten Zielvariablen umgehen kann. „Conditional Inference Trees“ können mit dem R Paket „RPARTY“ berechnet werden.

Der „Conditional Inference Tree“ unsere Daten ist in *Abbildung 4* gegeben. Die wichtigsten Schwellenwerte, für den Takrolimusspiegel, aus dem Baum wurden ebenfalls zur Veranschaulichung in die *Abbildung 3* eingetragen. Die gefundenen Schwellenwerte sollen noch mit den klinischen Kollegen diskutiert werden. Der Decision Tree teilt die Beobachtungen in 16 Gruppen. Für jeder dieser Gruppen wird auch die Verteilung der Dosisanpassung (-1,0,1) als Balkendiagramm gezeigt.

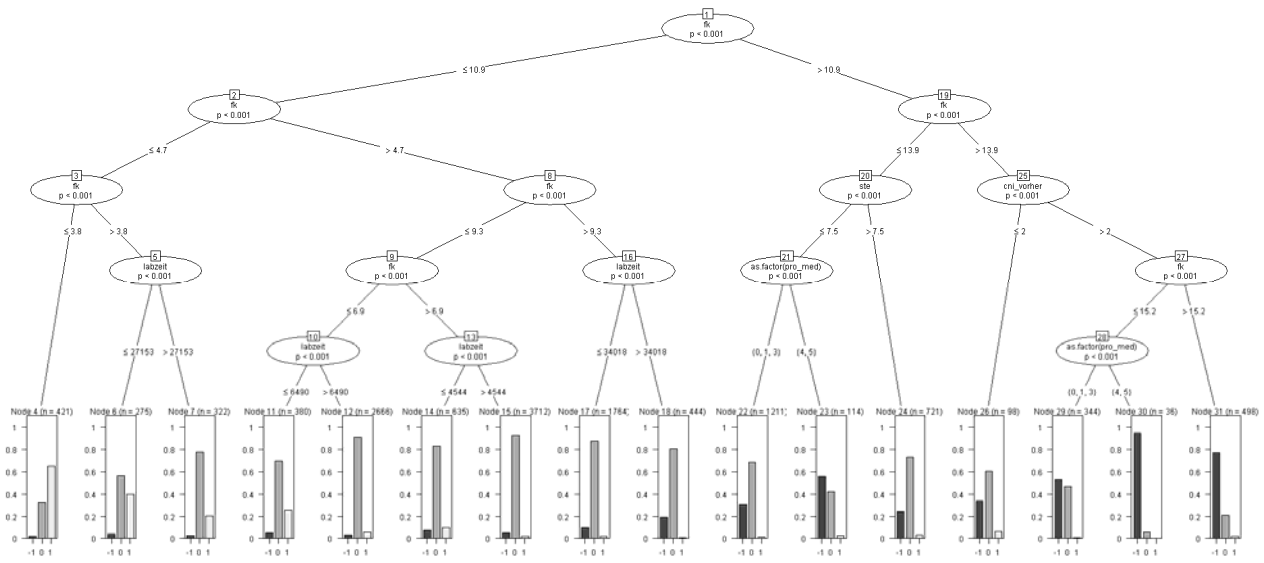


Abbildung 4: Conditional Inference Tree

Wenn man die Schwellwerte von unserem Conditional Inference Tree mit dem Therapeutic Range Diagramm von Satohiro [04] vergleicht, dann stimmen diese auch augenscheinlich relativ gut überein.

Der Baum (Abbildung 4) besteht aus den Entscheidungen

- wie hoch der Takrolimusspiegel ist (fk, in ng/dl),
- wie lange die Operation her ist (labzeit, in Stunden),
- welcher Proliferationshemmer zusätzlich verabreicht wird (pro_med),
 - pro_med Werte:
 - 1 ... Imurek®
 - 2 ... Endoxan® (zu wenige Daten, daher irrelevant)
 - 3 ... Cellcept®
 - 4 ... Arava®
 - 5 ... Myfortic®
- wie hoch die Dosis des zusätzlichen verabreichten Aprednisolon (ste, in mg) ist
- und wie hoch die vorherige Dosierung des Prograf® (Takrolimus) war (cni_vorher, in mg).

Diese im Baum vertretenen Kovariablen sind diejenigen, die einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidungsfindung (laut dem Conditional Inference Tree) haben. Weitere, anscheinend nicht relevante Kovariablen, sind Geschlecht, Alter bei Operation, Höhe der Dosierung der jeweiligen Proliferationshemmer und der vorherige Takrolimusspiegel.

4. Diskussion

Es gibt einige Publikationen bezüglich Drug Monitoring von Takrolimus, die sich aber untereinander unterscheiden. Auch hat jede Klinik und ihre Ärzte ihre eigene Methoden und Ansichten zur Medikation. Das führt daher dazu, dass man für jede Klinik eine eigene Wissensbasis erstellen muss. Leitlinien oder Empfehlungen aus der Literatur können dabei helfen, diese alleine erreichen den Erwartungen der Ärzte aber normal nicht.

Die Ergebnisse sehen sich als erster Ansatz für genauere Prognosemodelle für die Spiegelwerte bei der jeweiligen Medikation. Der nächste eventuelle Schritt wäre das Hinzufügen von Gewicht, Daten über Abstoßungsreaktionen oder anderen Kovariablen, die das Model u.U. noch weiter verbessern könnten. Diese Daten sind aber leider von der klinischen Seite nicht sehr leicht zugänglich. Eine Überlegung wäre eine prospektive Studie einzuleiten, um mit dieser, zusätzlich relevante Parameter ermitteln zu können.

Ein anderer Ansatz wäre es gewesen, das Model allein über logistische Regressionen zu erstellen. Dies wäre aber nur für die Adaptierungen nach oben und nach unten geeignet. Damit lässt sich aber weder sprunghaftes Verhalten modellieren, noch spezifische Interaktionen von Kovariablen. Eine logistische Regression würde wiederum nicht ausreichen für die Abbildung der dreiteiligen Dosisanpassung (+1, 0,-1). Dafür bräuchte man mind. zwei Regressionen, was sich als unpraktisch erweisen würde.

Da pro Patient teilweise sehr viele Datenzeilen vorhanden sind, könnte sich dafür das „Random Effect Model“ anbieten. Durch dieses Model sollte es möglich sein, sich einen Random Effect pro Patienten zu ermitteln, der eine gute Aussage über die individuelle Medikationsadaptierungstendenz liefern könnte. Eine solche Tendenz könnte als Surrogat für fehlende patientenspezifische Daten dienen. Dieser Ansatz wird noch untersucht.

5. Literatur

[1] ADLASSNIG, K.P., RAPPELSBERGER, A., Medical knowledge packages and their integration into health-care information systems and the World Wide Web, MIE 2008: S121-126.

[2] NIECHZIAL, M., Lebensqualität unter Dialyse und nach Nierentransplantation. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, 2000, 43(4): 285-289

[3] HO, S., CLIPSONE, N., TIMMERMANN, L., et al., The Mechanism of Action of Cyclosporin A and FK506. Clinical Immunology and Immunopathology, 1996, 80(3): 40-S45

[4] SATOHIRO, M., KEN-ICHI, I., An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients, Pharmacology & Therapeutics, 2006, 112(1): 184-198.

[5] HOTHORN, T., HORNIK, K., ZEILEIS, A., Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework, Journal of Computational and Graphical Statistics. September 1, 2006, 15(3): 651-674.

Corresponding Author

Walter Seeling

Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme

Medizinische Universität Wien

Spitalgasse 23, 1090 Wien / Austria

Email: walter.seeling@meduniwien.ac.at