

Digitale Zwillinge

Neue Perspektiven für Arzneimittelstudien

Ein digitaler Zwilling, oder Digital Twin, ist eine virtuelle Darstellung eines realen Objekts oder einer realen Entität, mit der sich deren Verhalten simulieren und vorhersagen lässt. Dr. Raul Rodriguez-Esteban, Senior Principal Scientist bei Roche Pharmaceuticals, Basel, stellte im Rahmen der aiHealth2025 die Möglichkeiten und Grenzen dieses neuen Tools vor.

Im Kontext der Biologie und Medizin sind digitale Zwillinge (Digital Twins) besonders attraktiv, da die zu untersuchenden Systeme komplex und oft schwer direkt zu beobachten oder zu manipulieren sind. Die Idee hinter digitalen Zwillingen besteht darin, computergestützte Nachbildungen dieser biologischen Einheiten zu erstellen und sie mit modernen Berechnungsmethoden zu analysieren, um so Erkenntnisse zu gewinnen, die sonst nur schwer oder gar nicht zu erhalten wären (1).

Dieses Konzept hat viele potenzielle Anwendungsmöglichkeiten in der Arzneimittelentwicklung. Man kann sich vorstellen, eine Zelle virtuell zu stören, die Umgebungsbedingungen zu verändern oder verschiedene Behandlungsszenarien zu simulieren, und dann analysieren, wie das System reagiert. Diese virtuellen Experimente können mit realen Messungen aus Zellkulturen, Tiermodellen oder von Patienten verglichen werden, sodass Forschende Hypothesen testen und Modelle verfeinern können. Ein besonders wichtiger Anreiz ist die Reduzierung von Tierversuchen in der Toxikologie und bei der Arzneimittelprüfung (2,3).

Lassen sich Tierversuche reduzieren?

Könnten virtuelle Tiere oder andere biologische Surrogatmodelle Sicherheit und Wirksamkeit zuverlässig vorhersagen, liessen sich Tierversuche reduzieren oder in manchen Fällen sogar ersetzen. Dieses Potenzial führte zur Gründung des Projekts «Digitale Zwillinge», das sich vor allem mit dem Einsatz digitaler Zwillinge in klinischen Studien befasst. Es begann als kleine Initiative am Computational Sciences Center of Excellence von Roche in Basel und Penzberg bei München unter der Leitung von Dr. Fabian Schmich und Dr. Raul Rodriguez-Esteban zusammen mit den Doktoranden Nikita Makarov und Maria Burdukova. Von Beginn an bestand eine enge Zusammenarbeit mit akademischen Partnern, darunter einem Labor am Helmholtz-Zentrum München und der Munich School of Data Science. Im Laufe der Zeit wurde das Projekt unternehmensweit ausgeweitet, besonders durch die Kooperation mit Prescient Design, einem spezialisierten Team innerhalb von Roche mit umfassender Expertise in grossen Sprachmodellen und deren Anwendungen.

AI-Tools für Arzneimittelentwicklung

Das übergeordnete Ziel des Projekts war es zu untersuchen, wie digitale Zwillinge mithilfe moderner künstlicher Intelli-

genz (KI; englisch: artificial intelligence, AI), insbesondere generativer KI, implementiert werden können und wie diese Tools aussagekräftige Daten für die klinische Forschung und die Arzneimittelentwicklung generieren können. Ein zentraler Schwerpunkt der Arbeit ist die Erstellung digitaler Zwillinge auf Patientenebene, mit denen sich der Krankheitsverlauf von Patienten simulieren lässt. Man beobachtet Veränderungen klinischer Messwerte, das Fortschreiten oder die Verbesserung einer Erkrankung sowie das Auftreten klinisch relevanter Ereignisse wie Nebenwirkungen, Hospitalisationen oder anderer Komplikationen im Lauf der Zeit. Hierfür nutzt das Team generative KI-Modelle, die mit multimodalen Daten trainiert werden, darunter Laborwerten, Bilddaten und Informationen aus klinischen Berichten.

Grosse Datenmengen werden gebraucht

Anstatt sich ausschliesslich auf Daten aus traditionellen klinischen Studien zu stützen, verwendet das Projekt umfassende Daten aus der realen Welt, z.B. Daten aus der klinischen Routinepraxis wie Krankenakten, Daten von Intensivstationen, Krankheitsregister und sogar patientengenerierte Daten von Geräten oder Gesundheitsanwendungen. Solche Daten bieten ein breiteres und realistischeres Bild der Patientenpopulation als hochselektierte Kohorten klinischer Studien.

Large Language Model

Eine zentrale methodische Entscheidung des Projekts ist der Einsatz grosser Sprachmodelle (Large Language Models, LLMs) zur Prognose von Patientenergebnissen. Auf den ersten Blick mag dies kontraintuitiv erscheinen, da grosse LLMs üblicherweise eher mit Textgenerierung als mit numerischen Vorhersagen in Verbindung gebracht werden. Sie sind jedoch auch geeignet, medizinische Datensätze zu verwerten. Denn diese sind oft unvollständig und weisen viele fehlende Informationen auf, was traditionelle Algorithmen vor grosse Herausforderungen stellt. LLMs, die darauf ausgelegt sind, Bedeutungen aus dem Kontext abzuleiten, sind für solche Situationen besonders gut geeignet. In der klinischen Praxis kann das Fehlen bestimmter Tests oder Fragen selbst Informationen vermitteln, und LLMs scheinen in der Lage zu sein, diese impliziten Signale zu erfassen. Darüber hinaus sind reale medizinische Daten «noisy» (verrauscht, verzerrt, zufällig aufgrund der Schwankungsbreite), unvollkommen und

enthalten Fehler, Inkonsistenzen und unregelmässige Muster, ähnlich wie in der natürlichen Sprache. LLMs sind robust gegenüber solchen Unvollkommenheiten und ermöglichen eine interaktive Befragung, sodass Forschende fragen können, warum eine bestimmte Vorhersage getroffen wurde (4).

Welche Voraussagen sind möglich?

Der Modellierungsansatz umfasst die Bereitstellung der vollständigen Krankengeschichte eines Patienten für das LLM, einschliesslich demografischer Informationen und früherer Messwerte, sowie die Feinabstimmung des Modells zur Vorhersage zukünftiger Werte oder Ereignisse. Obwohl LLMs grundsätzlich darauf trainiert sind, das nächste Token in einer Sequenz vorherzusagen, ermöglicht ihnen die Feinabstimmung mit geeigneten Beispielen die Vorhersage zukünftiger klinischer Messwerte im Zeitverlauf. Der Ansatz wurde an mehreren Datensätzen getestet, darunter Daten zu nicht kleinzelligem Lungenkrebs aus der Flatiron-Datenbank, Daten zur Intensivstation aus dem MIMIC-Datensatz und Daten zur Alzheimer-Krankheit. Diese Experimente zeigen, dass die Plattform flexibel und krankheitsunabhängig ist, da sie unter Verwendung aller verfügbaren Daten auf verschiedene Erkrankungen angewendet werden kann.

Für eine hohe Leistungsqualität sind grosse Datensätze erforderlich, wobei für optimale Ergebnisse schätzungsweise mindestens die Daten von 5000 Patienten benötigt werden.

Modelle erstellen Rangliste der Faktoren

Über die Prognose hinaus können die Modelle Erklärungen für ihre Vorhersagen liefern, indem sie die Faktoren, die am stärksten zu einem bestimmten Ergebnis beigetragen haben, in eine Rangfolge bringen.

Klinisch bedeutsame Variablen, wie die Art der Therapie oder Leistungsstatus-Messungen wie mittels der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status Scale, erweisen sich oft als wichtige Einflussfaktoren, was die Glaubwürdigkeit des Ansatzes untermauert.

Auch Aussagen möglich, die nicht trainiert wurden

Die Modelle zeigen auch eine gewisse Zero-Shot-Fähigkeit, was bedeutet, dass sie manchmal Variablen vorhersagen können, auf die sie nicht explizit trainiert wurden, wahrscheinlich aufgrund der erlernten Beziehungen zwischen verwandten klinischen Merkmalen.

Es bleibt eine gewisse Unsicherheit

Der Referent weist jedoch ausdrücklich darauf hin, dass die Modelle nicht perfekt sind. Halluzinationen und Fehler bleiben ein Problem, und es werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Stabilität oder Unsicherheit der Vorhersagen zu bewerten.

Anstatt sich auf Einzelpunktschätzungen oder Durchschnittswerte zu stützen, können die Modelle mehrere plausible Zukunftsszenarien für einen Patienten generieren, die die inhärente Unsicherheit klinischer Ergebnisse widerspiegeln.

Definitionen

Zero-Shot-Learning (ZSL) ist ein Szenario des maschinellen Lernens, bei dem ein KI-Modell darauf trainiert wird, Objekte oder Konzepte zu erkennen und zu kategorisieren, ohne zuvor Beispiele für diese Kategorien oder Konzepte gesehen zu haben.

GPU-basiert: Eine GPU (Graphics Processing Unit) wurde für die schnellere Erstellung von Bildern und Videos entwickelt. Während CPUs (Central Processing Units) oder Zentraleinheiten für die sequenzielle Verarbeitung geeignet sind, können GPUs gleichzeitig mehrere Aufgaben bewältigen. Sie werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt, auch in der künstlichen Intelligenz und bei wissenschaftlichen Berechnungen, wo daten- und rechenintensive Aufgaben zu bewältigen sind.

In der Praxis wird das System als internes webbasiertes Tool implementiert, mit dem Wissenschaftler Patienteninformationen eingeben, relevante Variablen festlegen und mithilfe von GPU(Graphics Processing Unit)-basierten Berechnungen Vorhersagen generieren können.

Benutzer können mit dem Modell interagieren, um Vorhersagen zu untersuchen und Erklärungen anzufordern. Obwohl eine vollständige Simulation einer klinischen Studie für ein neues Medikament derzeit nicht möglich ist, können digitale Zwillinge bestimmte Aspekte der Studiendesigns und -analyse unterstützen. Sie können dabei helfen, Herausforderungen wie restriktive Ein- und Ausschlusskriterien, Zwischenauswertungen und das Fehlen von Kontrollgruppen in frühen onkologischen Studien zu bewältigen.

Herausforderungen bleiben

Durch die Simulation kontrafaktischer Ergebnisse und virtueller Patientenpopulationen können digitale Zwillinge zusätzlichen Kontext für die Entscheidungsfindung liefern. Das Potenzial, aber auch die verbleibenden Herausforderungen sind gross (5).

Regulatorische Prozesse bleiben vorerst

Obwohl erste Erfolge den Nutzen digitaler Zwillinge klar belegen, schränken regulatorische Unsicherheiten und etablierte, validierte klinische Prozesse die breite Anwendung weiterhin ein. Zu den laufenden Bemühungen gehören der Dialog mit Zulassungsbehörden und die Teilnahme an europäischen Initiativen zu virtuellen menschlichen Modellen (6).

Es zeigt sich, dass digitale Zwillinge, basierend auf generativer KI und realen Daten, die klinische Forschung und Arzneimittelentwicklung zunehmend unterstützen und mit zunehmender Reife der Technologie ein deutlich breiteres Wirkungspotenzial besitzen. □

Barbara Elke

Quelle: «Virtual Humans for Clinical Trials using Digital Twins», 2nd International Annual Conference on Artificial Intelligence in Health (aiHealth2025), 10.–11.11.2025, Basel

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.arsmedici.ch

Referenzen:

1. Bordukova M et al.: Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials. *Expert Opin Drug Discov.* 2024;19(1):33-42. doi:10.1080/17460441.2023.2273839
2. Bordukova M et al.: Generative AI and digital twins: shaping a paradigm shift from precision to truly personalized medicine. *Expert Opin Drug Discov.* 2025;20(7):821-826. doi:10.1080/17460441.2025.2507376
3. Webster P: Digital twins for the personal touch. *Nat Med.* 2025;31(9):2826-2829. doi:10.1038/s41591-025-03938-7
4. Makarov N et al.: Large language models forecast patient health trajectories enabling digital twins. *NPJ Digit Med.* 2025;8(1):588. Published 2025 Oct 1. doi:10.1038/s41746-025-02004-3
5. <https://www.virtualhumantwins.eu/>
6. <https://insights.citeline.com/in-vivo/innovation/digital-twins-grow-up-but-adoption-hurdles-remain-JG6MZI4PARFADGXZH7ZIO3U6TY>