

Signaleringsstelsysteem voor interferenties van medicatie op laboratoriumuitslagen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

FINANCIERING

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten, projectnummer 42678870

Colofon

SIGNALERINGSSYSTEEM VOOR INTERFERENTIES VAN MEDICATIE OP LABORATORIUMUITSLAGEN

WG SMILE

©2019

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Catharijnesingel 49A

3511 GC Utrecht

E-mail: buro@nvkc.nl

Website: <http://www.nvkc.nl/>

Alle rechten voorbehouden. De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVKC. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVKC aanvragen. Adres: zie boven.

Inhoud

Verantwoording	2
Samenstelling werkgroep.....	2
Afkortingen.....	3
Inleiding.....	4
Opzet van het systeem.....	5
Ontwerpen van klinische beslisregels	5
Koppeling en validatie van software	7
Resultaten	10
Inventarisatie geneesmiddel-test interactiemeldingen.....	10
Ervaring van laboratoriumspecialisten met geneesmiddel-test interactiemeldingen	19
Ervaring van artsen met geneesmiddel-test interactiemeldingen	23
Chromogranine A – protonpompremmers (toekomstig deelproject)	28
Conclusie	29
Referenties	30
Bijlage II	37
Bijlage III	42
Bijlage IV.....	43
Bijlage V.....	45
Bijlage VI.....	46
Bijlage VII.....	53
Casus 1.....	55
Casus 2.....	57
Casus 3.....	59
Casus 4.....	61
Casus 5.....	63
Casus 6.....	65

Verantwoording

Samenstelling werkgroep

J.A. van Balveren (voorzitter), MSc, aios klinische chemie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
Dr. Ir. Paul de Clercq, software engineer, Gaston Medical, Eindhoven
Dr. C.J.M. Doggen, klinisch epidemioloog en vakgroepvoorzitter Health Technology and Services Research, Universiteit Twente, Enschede
Dr. L. Erdem-Eraslan, MSc, aios klinische chemie, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. A.J. de Graaf, aios klinische chemie, Medlon locatie ZGT, Almelo
Dr. R.M.J. Hoedemakers, laboratoriumspecialist klinische chemie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
Prof. Dr. R. Kusters, laboratoriumspecialist klinische chemie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch en hoogleraar economische effecten van laboratoriumdiagnostiek, afdeling Health Technology and Services Research, Universiteit Twente, Enschede
Dr. J.G. Krabbe, laboratoriumspecialist klinische chemie, Medlon locatie MST, Enschede
Dr. R.E.A. Musson, laboratoriumspecialist klinische chemie, Universitair Medisch Centrum Utrecht locatie AZU, Utrecht
Dr. W.P. Oosterhuis, arts klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
Prof. Dr. Y. de Rijke, laboratoriumspecialist klinische chemie, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. Heleen van der Sijs, ziekenhuisapotheker, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. W.P.H.G. Verboeket-van de Venne (secretaris), wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
Dr. A.N. Tintu, laboratoriumspecialist klinische chemie, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. R.J. Verheul, laboratoriumspecialist klinische chemie HMC Westeinde, Den Haag



Afkortingen

ADO/ODBC	Activex Data Objects, Open Database Connectivity: Dit zijn standaarden voor koppeling van applicaties, waartussen digitale informatiestromen lopen.
BOM	Beslissings Ondersteunende Module (in klinische beslisondersteuning software Gaston)
HL7	Health Level Seven (wereldwijde standaard voor veilige elektronische informatie-uitwisseling in de zorg)
LIS	Laboratorium Informatie Systeem
LOINC	Logical Observation, Identifiers, Names and Codes; een codestelsel waarmee de vastlegging van laboratoriaanvragen, -uitslagen en klinische begrippen worden gestandaardiseerd
ROM	Richtlijn Ontwikkel Module (in klinische beslisondersteuning software Gaston)
RAM	Rapportage Afhandeling Module (in klinische beslisondersteuning software Gaston)
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms; een systematisch opgebouwd stelsel van medische termen met de bijbehorende synoniemen, ontwikkeld door en voor zorgverleners.
SQL	Structured Query Language
WIWA database	Wat Interfereert Waar database (NVKC database met geneesmiddel-test interacties)
ZIS	Ziekenhuis Informatie Systeem

Inleiding

Bij 5 tot 10% van de ziekenhuisopnamen zijn geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen de oorzaak. Bijwerkingen worden gezien bij 1 tot 30% van de in het ziekenhuis opgenomen patiënten en komen voor bij 2-6% van alle toedieningen. Regelmatig worden in het klinisch chemisch laboratorium afwijkende testuitslagen van patiënten gezien, waarvoor geen duidelijke oorzaak kan worden benoemd. Mogelijk speelt medicatie een rol hierbij. In dit project wordt een koppeling tussen medicatiegegevens en relevante klinisch chemische gegevens gerealiseerd, met een verbetering van de signaleringsmogelijkheden van interferenties van medicatie op laboratoriumuitslagen. Vroege opsporing van schade van bijeffecten van medicatie, misinterpretatie van laboratoriumuitslagen, verkeerde diagnoses en onnodig vervolgonderzoek kunnen hierdoor worden voorkomen. Dit kan uiteindelijk resulteren in een verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt, een efficiënte benutting van tijd en middelen.

Het doel van het project was het ontwikkelen en valideren van een elektronisch signaleringssysteem voor het opsporen van interferenties van geneesmiddelen en uitslagen van laboratoriumtesten. Hiertoe werd een expertsysteem ingericht met gegevens uit de database van de eerder ontwikkelde NVKC Leidraad "Interactie klinisch chemische parameters en geneesmiddelengebruik" (1) (SKMS project 18274594) en de eerder met SKMS gelden ontwikkelde richtlijn Consultverlening (2).

In dit rapport staat beschreven hoe de implementatie van het expertsysteem is verlopen en welke knelpunten zijn ervaren. Ook zijn er resultaten opgenomen van mogelijke geneesmiddel-test interacties bij patiënten in de praktijk en is de waarde van deze meldingen voor de patiëntenzorg geëvalueerd.

Opzet van het systeem

Er is gestart met het maken van algoritmes in de klinische beslisondersteuning software Gaston, gebaseerd op de WIWA-database. Deze algoritmes zijn gevalideerd met fictieve patiënten (zie [Ontwerpen van klinische beslisregels](#)).

Parallel hieraan is getracht de benodigde software en koppelingen te installeren in de zes deelnemende centra. Het heeft bij elkaar 1,5 jaar geduurd voordat het Jeroen Bosch Ziekenhuis als eerste ziekenhuis de software geïnstalleerd en gekoppeld had met het LIS en ZIS in juni 2018. In maart 2019 volgde het Erasmus MC. In het Zuyderland MC is de software wel geïnstalleerd, echter zonder koppelingen. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Erasmus MC en Zuyderland MC hebben na de implementatie minimaal drie maanden de tijd nodig gehad om de algoritmes en koppelingen te valideren met de eigen ziekenhuis infrastructuur (zie [Koppeling en validatie van software](#)).

Ontwerpen van klinische beslisregels

Bij de start van het project heeft de werkgroep een dag training gehad van de beheerder Paul de Clercq van Gaston Medical om te leren hoe klinische beslisregels (algoritmes) gemaakt moeten worden. In het onderstaande kader staat kort beschreven hoe de software is opgebouwd.

De software waarvan de NVKC van Gaston Medical een licentie heeft aangeschaft is het zogenaamde 'Gaston' framework: een framework voor de ontwikkeling en implementatie van richtlijnen, clinical rules en workflows (hierna te noemen: richtlijnen). Gaston maakt het mogelijk om beslissingsondersteunende (kennis)systemen te ontwerpen en te implementeren op basis van kennis met betrekking tot klinische chemie, gecombineerd met patiënt specifieke informatie.

Gaston bestaat uit een drietal softwaremodules, te weten: de Richtlijn Ontwikkel Module (ROM), de Beslissings Ondersteunende Module (BOM) en de Rapportage/Afhandeling Module (RAM).

De Richtlijn Ontwikkel Module (ROM)

De Richtlijn Ontwikkel Module (ROM) stelt domeinexperts en beheerders in staat om zelf richtlijnen te definiëren en te onderhouden. Ontwikkelde richtlijnen worden in een richtlijnen-database opgeslagen. Hierbij wordt waar mogelijk gebruik gemaakt van zowel standaardterminologieën zoals de G-Standaard, LOINC en SNOMED, als van zelf-gedefinieerde items zoals zelf-gedefinieerde laboratoriumtesten.

De Beslissings Ondersteunende Module (BOM)

Ontwikkelde richtlijnen worden door de Beslissings Ondersteunende Module (BOM) geëvalueerd, waarbij gebruik gemaakt wordt van patiënt specifieke informatie zoals geslacht, leeftijd, voorgeschreven medicatie en uitgevoerde laboratoriumtesten. De BOM is in staat om:

- Richtlijnen uit te voeren op basis van inkomende laboratoriaanvragen en/of -uitslagen vanuit een Laboratorium Informatie Systeem (LIS), of op basis van een zelf te definiëren tijdsinterval.
- Uit de inkomende laboratoriumuitslagen alle noodzakelijke informatie te halen zoals type laboratoriumtest, testresultaat, aanvraagdatum en uitslagdatum. Ook kan uit de gegevens patiënt specifieke informatie (geslacht, leeftijd) gehaald worden, indien aanwezig.
- Medicatie-gerelateerde gegevens, zoals dosering, start/stop datum en frequentie op te vragen uit daarvoor bestemde databases en/of Excel bestanden.
- Meldingen genereren op basis van inkomende laboratoriumberichten en medicatieberichten in combinatie met de ingevoerde richtlijnen.
- Gegeneerde meldingen in een zogenoemde meldingendatabase op te slaan en/of in de vorm van HL7 berichten naar een LIS sturen.

Om dit mogelijk te maken bestaat de BOM uit een aantal onafhankelijk te configureren componenten:

- Een *Richtlijn Component*, die alle ingevoerde richtlijnen uitvoert.
- Een *Batch-mode Event Component* die in staat is om richtlijnen op gezette tijden uit te voeren voor relevante patiëntengroepen.

- Een *HL7 Event Component*, die laboratorium-gerelateerde gegevens (en patiënten-gerelateerde gegevens indien aanwezig) uit een LIS verkrijgt door middel van het inlezen en verwerken van binnenkomende HL7 V2.x berichten (zogenoemde ORU-berichten).
- Een *SQL Interface Component* die medicatie-gerelateerde gegevens verkrijgt uit één of meerdere databases en/of Excel bestanden, gebruik makend van het ADO/ODBC protocol.
- Een *Meldingen Output Component*, die meldingen (bv adviezen, waarschuwingen) als HL7 berichten naar een LIS stuurt (zogenaamde ORM berichten). Tevens worden deze meldingen opgeslagen in een meldingen-database en is het mogelijk meldingen op andere wijzen aan zorgverleners kenbaar te maken, zoals door middel van e-mail/SMS berichten.

Afhankelijk van de configuratie van bovengenoemde componenten kan de BOM geïmplementeerd worden als een real-time module binnen een LIS, maar ook als een standalone serverapplicatie die in staat is om op gezette tijden eigen gekozen relevante patiëntengroepen te evalueren.

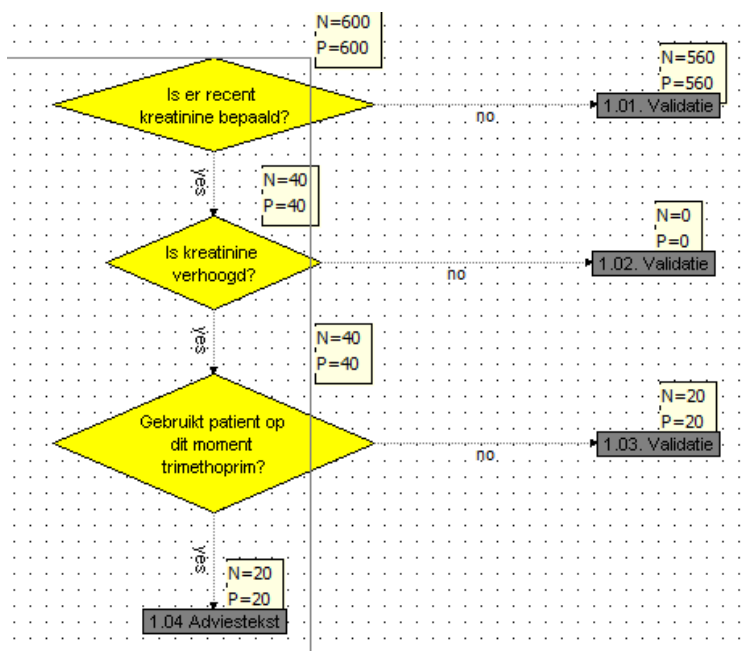
De Rapportage/Afhandeling Module (RAM)

- Zoals hierboven beschreven werkt de BOM als een service die relevante patiënten evalueert en de resultaten daarvan in bovengenoemde meldingendatabase opslaat. Deze meldingen worden beheerd, afgehandeld en gecommuniceerd via de zogenaamde Rapportage/Afhandeling Module die ter beschikking wordt gesteld aan individuele gebruikers.

De werkgroepleden hebben bij de start van het project een tijdelijke licentie gekregen voor Gaston om geneesmiddel-test interactie algoritmes te maken. De algoritmes zijn gemaakt op basis van de interactierapporten in de WIWA database.

Uiteindelijk zijn de algoritmes samengevoegd in één bestand en zijn ze gevalideerd met testpatiënten. Deze eerste validatie is afgerond in december 2017 (zie Bijlage I). Alle knelpunten tijdens deze eerste validatie inclusief oplossingen staan beschreven. Tevens zijn de methoden gedetailleerd beschreven, zodat een volgende validatie aan de hand van dit rapport eenvoudiger zal zijn.

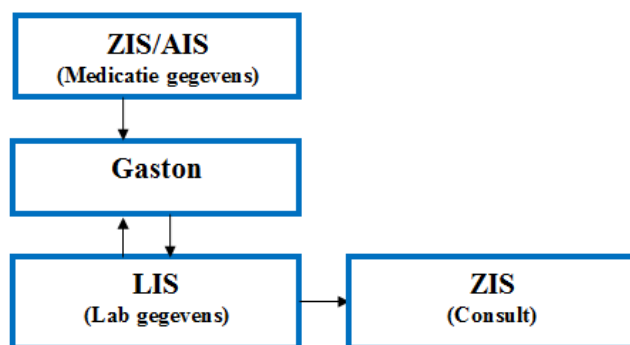
In onderstaande screenshot staat een voorbeeld van een klinische beslisregel (algoritme) in Gaston.



Koppeling en validatie van software

In ieder centrum was een server nodig voor installatie van het Gaston softwarepakket. De software moest vervolgens gekoppeld worden aan het Laboratorium Informatie Systeem (LIS) en Ziekenhuis Informatie Systeem (ZIS). Een goede samenwerking met de afdeling medische ICT en laboratorium applicatiebeheer was een vereiste. De gewenste koppelingen staan schematisch hieronder weergegeven. In het onderstaande kader staat een overzicht van de gewenste IT infrastructuur. Dit is gebruikt als werkdocument in het overleg met alle betrokkenen.

Wat zijn de randvoorwaarden voor installatie en gebruik van SMILE?
 SMILE: Signalering Medicatie Interferenties Laboratoriumtesten Expertsysteem



- Basislicentie software
- Licentie HL7 component (ORU koppeling LIS → Gaston)
- SQL interface component⁺
- Koppeling Gaston - AIS/ZIS (CS-EZIS, Zamicom, VCD ViPharma) (2x)
- Koppeling Gaston – Excel (2x)
- ORM Koppeling van Gaston → LIS (lokaal de mogelijkheden afstemmen: bv. via bestaande communicatieservers, zoals Cloverleaf)
- Koppeling Gaston → ZIS (kosten afhankelijk van ZIS)
- (Virtuele) SQL server¹
- Arbeidstijd van lokaal ICT personeel: 8 uur

⁺De SQL component is een interface waarmee Gaston databases of Excel files kan uitlezen. Deze interface wordt vaak gebruikt om medicatie vanuit een verschillende apotheeksystemen te lezen (bv EZIS, Zamicom). Ook kan deze interface gebruikt worden om gegevens vanuit Excel files te lezen (bv wanneer medicamenten en/of labgegevens uit een Excel gehaald worden bij het testen).

¹met de volgende systeemeisen:

Processor: ≥ 2 GHz (x64 processor)

Disk: ≥ 50 GB

Besturingssysteem: ≥ Windows Server 2008 R2

Voor drie van de centra bleek het niet mogelijk om tijd, budget en/of personeel beschikbaar te krijgen voor het realiseren van de benodigde infrastructuur. Bij de andere drie centra bleek het ook geen sinecure. Omdat er meerdere personen van verschillende afdelingen aan mee moesten werken, die niet eigenaar van het project waren, bleek het een uitdaging om werkzaamheden goed op elkaar af te stemmen.

De volgende componenten waren van belang:

Hosting van het programma

De software van Gaston moest geplaatst worden op een aparte server. In de ziekenhuizen was het niet toegestaan om op eigen gelegenheid een server te plaatsen en het programma te installeren. Dit werd

gerealiseerd via de centrale medische ICT dienst in een beveiligde en geconditioneerde ruimte, waar de spanningsvoorziening gegarandeerd is.

Veiligheidsaspecten

De software leverancier moest voldoen aan een aantal ziekenhuis brede verplichtingen met betrekking tot veiligheid, waaronder de laatste security patches, software upgrades, antivirus beveiliging, connectie alleen via centraal netwerk, etc.

Voor de implementatie en het beheer heeft de eigenaar van Gaston een remote desktop licentie gekregen voor de centra, waardoor installatie en monitoring op afstand kon plaatsvinden. Hiervoor is een geheimhoudingsverklaring getekend. Monitoring van het systeem gebeurde ook door lokale applicatiebeheerders. De kosten hiervoor zijn opgenomen in de offerte die de medische ICT dienst voor start van het project indiende. Vooral het risico op overbelasting door te veel berichtenverkeer werd gemonitord. De zogenaamde ‘performance’ van het ziekenhuissysteem had de hoogste prioriteit.

Privacy

Omdat er met patiëntgegevens werd gewerkt, mocht de software alleen binnen het netwerk van het ziekenhuis draaien. De firewalls accepteerden de externe ‘query’s’ van de software niet. Opslag van data was alleen toegestaan op interne storage systemen.

Koppeling Laboratorium Informatie Systeem (LIS)

Voor het realiseren van de koppeling met het LIS was nauwe samenwerking met de applicatiebeheerders en leverancier van het LIS noodzakelijk. Voor de realisatie hiervan hebben de meeste LIS leveranciers een vergoeding gevraagd. De bi-directionele koppeling tussen Gaston en het LIS is enkel in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gerealiseerd.

Koppeling Ziekenhuis Informatie Systeem (ZIS)

Voor de koppeling met het ZIS hebben de afdeling functioneel beheer en medische ICT samengewerkt. Bij sommige ziekenhuizen werd gekoppeld via Cloverleaf. Dit is een communicatieserver die data vanuit verschillende informatiesystemen van binnen of buiten de zorgorganisatie bijeen brengt. De koppeling werd eerst getest in de testomgeving van het ZIS, waarna er vervolgens naar de productieomgeving werd omgeschakeld. De juiste IP-poorten waren hiervoor nodig. In verband met performance werd in het Jeroen Bosch Ziekenhuis alleen een koppeling aan de schaduwdatabase van het ZIS geaccepteerd. Dit betekent dat de medicatiegegevens van de patiënt met maximaal één dag vertraging door Gaston werden ontvangen.

Berichtenstructuur

Om berichten tussen zorgsystemen te versturen wordt met een vaste structuur gewerkt. De meest bekende norm hiervoor is HL7. Een bericht is opgebouwd uit meerdere velden die gedefinieerd moeten worden. De definitie van de velden verschilt per type bericht. Verschillende type berichten hebben hun eigen naam, zoals ‘ORU’ of ‘ORL’. De Gaston leverancier heeft met de lokale applicatiebeheerders afgesproken welke informatie in welke velden van HL7 bericht zijn opgeslagen. Op verzoek van de werkgroep zijn hierin onder meer de volgende elementen opgenomen voor de geneesmiddel-test interactiemeldingen: lokale labtestcode, ATC-code van het medicament, Interactiecode en status van de order(final of niet). Deze coderingen waren bruikbaar voor de data-analyse.

Hieronder een voorbeeld van een HL7 –bericht uit het JBZ.

```
MSH|^~\&|Gaston|Gaston|||20170623100000||ORU^R01|123456|P|2.4||||||8859
PID|1||^MOLIS||^||M||
FV1|1|U|
ORC|PR|00245705||KCGF071022^Gaston|CM|^20170623100000^R|||12345^Gaston|
OBR|1|KCGF071022^Gaston|KCGF071022^Gaston|GASCODE^Gaston_Remark^Gaston||20170623100000|
OBX|1|ST|GASCODE^Gaston_Remark^Gaston||Dit is een Gaston adviestekst||N||F|
```

Knelpunten

Hoewel er al een eerste validatie was uitgevoerd met testpatiënten, bleken er na koppeling van het systeem toch nog vele onjuistheden in het systeem te zitten. Enkele voorbeelden:

- in het ZIS van het Jeroen Bosch Ziekenhuis (HIX) bleek een schaduw database te bestaan met niet-actuele medicatie van patiënten waarop Gaston query's uitvoerde. Hierdoor kwamen er interactiemeldingen op niet-actuele medicatie.
- Het medicijn prasugrel stond niet correct in de Z-index standaard. Gaston gebruikt de Z-index als standaard voor de correcte codering van medicatie. De GPK-code is tussentijds aangepast en er was geen automatische update.
- Adviestekst van algoritme bevatte labtestresultaat van metanefrines in bloed in plaats van in urine. Hierdoor kon adviestekst niet goed gemaakt worden.
- Het LIS van het Jeroen Bosch Ziekenhuis (Molis) kan geen slash in het HL7 bericht begrijpen in berichten. Alles na de slash wordt afgebroken: daarom werd in de adviestekst alleen het eerste deel 'amoxicilline' gezien en viel het stuk 'clavulaanzuur' met dosering weg. Niet alle GPK-etiketten hebben een slash, dus soms kan het medicijn amoxicilline/clavulaanzuur wel goed doorkomen.
- Bij synchronisatie van algoritmes met andere ziekenhuizen moeten andere labcodes ingevoerd worden. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis gebruikt nummers en het Erasmus MC en Zuyderland MC letters. Zonder deze conversie komen interactiemeldingen niet door.

In Bijlage II t/m V zijn de validatierapporten van respectievelijk het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Zuyderland MC, Medisch Spectrum Twente, en het Erasmus MC opgenomen. In Bijlage VI staat een overzicht van alle knelpunten bij de validatie in het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

De gehele testfase in het Jeroen Bosch Ziekenhuis heeft ongeveer 4 maanden gekost. Daarna konden de eerste resultaten bekeken worden. Naar aanleiding van de eerste resultaten zijn er zogenaamde 'schaduwalgoritmes' geprogrammeerd om ook een indruk te krijgen van normale testuitslagen in combinatie met medicatie. Verder zijn er nog eens 14 extra geneesmiddel-test interactie algoritmes geprogrammeerd, die dat jaar waren vrijgegeven in de WIWA-database.

De validatie in het Zuyderland MC, Medisch Spectrum Twente en het Erasmus MC duurde eveneens ongeveer 4 maanden.

Resultaten

Er is een inventarisatie gedaan van het aantal interactiemeldingen gedurende een maand (zie *inventarisatie geneesmiddel-test interactiemeldingen*). Ook hebben de laboratoriumspecialisten ervaren hoe het systeem werkt en wat het hen opleverde (zie *ervaring van laboratoriumspecialisten met geneesmiddel-test interactiemeldingen*).

Om de waarde van geneesmiddel-test interactiemeldingen te toetsen bij artsen is er een enquête ontwikkeld met casuïstiek. Deze is vervolgens uitgezet in alle zes centra onder zo veel mogelijk klinisch werkzame artsen. Verder is een start gemaakt met het delen van realtime geneesmiddel-test interactiemeldingen met artsen (*ervaring van artsen met geneesmiddel-test interactiemeldingen*). Tot slot zal er bij een specifieke interactie statusonderzoek worden gedaan naar het klinische beleid van artsen bij een mogelijke geneesmiddel-test interactie (*Chromogranine A – protonpompremmers*).

Inventarisatie geneesmiddel-test interactiemeldingen

Gedurende een maand zijn in vier centra geneesmiddel-test interacties geïnventariseerd. De resultaten van twee centra komen in Q4 van dit jaar beschikbaar.

In het Jeroen Bosch Ziekenhuis waren er in totaal 38.272 laboratoriumrapporten, waarvan 9.313 met interactiemeldingen. Dit is bijna 25% van alle rapporten.

In totaal waren er voor 25 laboratoriumtesten interactie algoritmes met medicatie gemaakt. In totaal betrof dit 43 interacties (zie Tabel 1). Deze interacties komen uit de landelijke WIWA database.

Tabel 1: geneesmiddel-test interacties uit de WIWA database die zijn omgezet in algoritmes.

	Test	Geneesmiddel
1	Kreatinine	Trimethoprim (cotrimoxazol)
2	Metanefrines	Methylfenidaat
3	PTH	Furosemide
4	Kalium	ACE-remmers
5	Natrium	Thiaziden
6	Vitamine B12	Metformine
7	Kreatinine	Cimetidine
8	Magnesium	Protonpompremmers
9	ALAT/ASAT	Statines
10	TSH/ vrij T4, T3	Glucocorticoïden
11	TSH/ vrij T4, T3	Amiodaron
12	TSH/ vrij T4, T3	Lithium
13	CK	Statines
14	Kalium	Thiaziden
15	TSH/ vrij T4, T3	Propranolol
16	Lactaat	Metformine
17	Catecholamines	Methylfenidaat
18	Bilirubine	Amoxicilline – clavulaanzuur
19	Granulocyten	Clozapine
20	Natrium	SSRI
21	Granulocyten	Thiamazol, propylthiouracil
22	Calcium	Protonpompremmers
23	Urinezuur	Thiaziden
24	Trombocyten	Heparine (incl. LMWHs)
25	PT	Fenprocoumon, acenocoumarol
26	aPTT	Heparine

27	Kalium	Salbutamol
28	Vitamine B12	Protonpompremmers
29	Granulocyten	Lithium
30	Kalium	Protonpompremmers
31	ASAT/ALAT	Methotrexaat
32	Chromogranine A	Protonpompremmers
33	Trombocyten	Valproïnezuur
34	TSH	Metoclopramide
35	ASAT/ALAT	Nitrofurantoïne
36	Vrij T4	Carbamazepine
37	TSH	Valproïnezuur
38	Trombocyten	P2Y12 remmers
39	Trombocyten	Glycoproteïne 2b/3a remmers
40	MCV	Hydroxycarbamide
41	Natrium	IV Immunglobulines
42	Kalium	Bèta blokkers
43	Trombocyten	Amoxicilline-clavulaanzuur

Op de volgende pagina's staan figuren met resultaten uit de eerste data analyse van het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

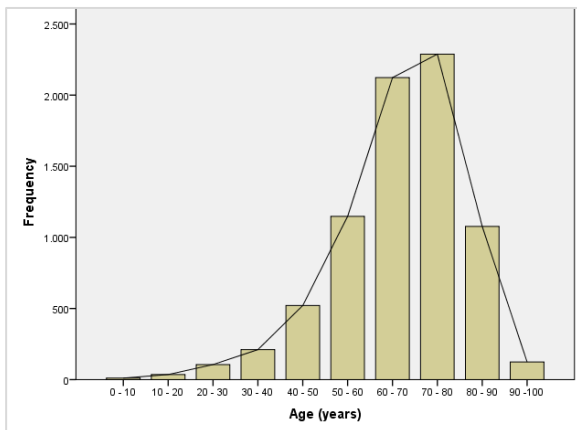
In Figuur 1 staat de leeftijdsverdeling van patiënten met interactiemeldingen. In alle leeftijdsgroepen komen meldingen voor. De piek van interactiemeldingen ligt tussen de 60 en 80 jaar.

In Figuur 2 staat het aantal interactiemeldingen per laboratoriumtest weergegeven. Te zien is dat bij kalium het vaakst een interactiemelding wordt gegenereerd, namelijk meer dan 700 keer per maand. Bij ALAT, ASAT, MG en CK zijn het aantal meldingen tussen +/- 200 en 400. De overige testen hebben minder vaak interactiemeldingen.

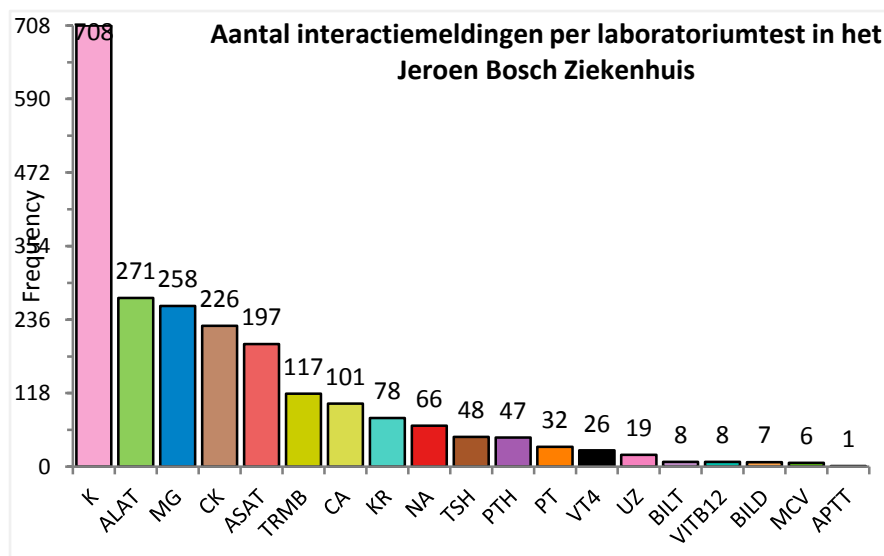
In Figuur 3 t/m 5 staan de frequenties van meldingen per geneesmiddel-test interactie, uitgesplitst in drie groepen van respectievelijk hoog, midden en laagfrequente interactiemeldingen. Er zijn meerdere interactie algoritmes die nooit zijn gemeld (Tabel 2). Dit betreft veelal laagfrequente en/of minder frequent voorgeschreven medicatie.

In Figuur 6 en 7 staan de frequenties van interactiemeldingen per klinische afdeling uitgesplitst. Het is belangrijk om te weten bij welke afdelingen interactiemeldingen voorkomen, zodat per specialisme met artsen overlegd kan worden wat de klinische waarde is van de interactiemeldingen. Alle interactiemeldingen bij laboratoriumrapporten van externe aanvragers (zoals huisartsen) zijn hier uit gefilterd. 15% Van de interactiemeldingen komen bij laboratoriumrapporten van de Spoed Eisende Hulp. Een derde van deze meldingen op de SEH is afkomstig van de interne geneeskunde en >75% van de meldingen is afkomstig van in totaal vijf afdelingen (interne geneeskunde, cardiologie, chirurgie en longgeneeskunde).

Tot slot is ter illustratie ingezoomd op één interactie uit de dataset (Figuur 8). Het is van belang om in te zoomen op interactiemeldingen om de klinische waarde verder te kunnen onderzoeken. Het is bijvoorbeeld te verwachten dat interactiemeldingen bij sterk afwijkende laboratorium testresultaten klinisch belangrijker zijn. In Figuur 8 is een boxplot te zien van de magnesium waarden bij patiënten met een interactiemelding met een protonpompremmer. In de boxplot is te zien hoe laag het magnesium is bij de interactiemeldingen. De meeste meldingen zijn gegenereerd bij een magnesiumwaarde tussen de 0,5 en 0,7 mmol/L. Omdat symptomen meestal pas optreden bij een magnesium < 0.5 (3) is te verdedigen dat de afkapping voor het genereren van een interactiemelding verlaagd wordt.

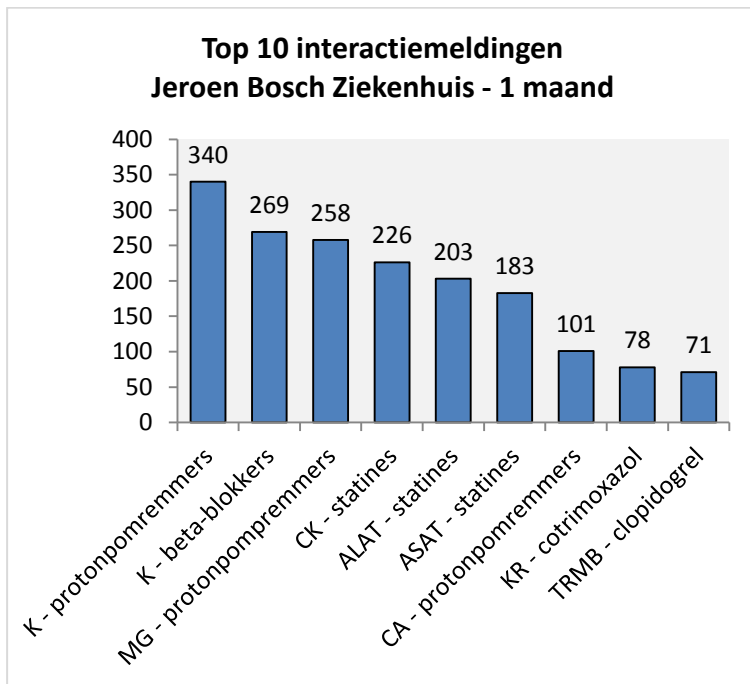


Figuur 1: Leeftijd van patiënten met geneesmiddel-test interactiemeldingen (hoofd- en schaduwalgoritmes) in het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

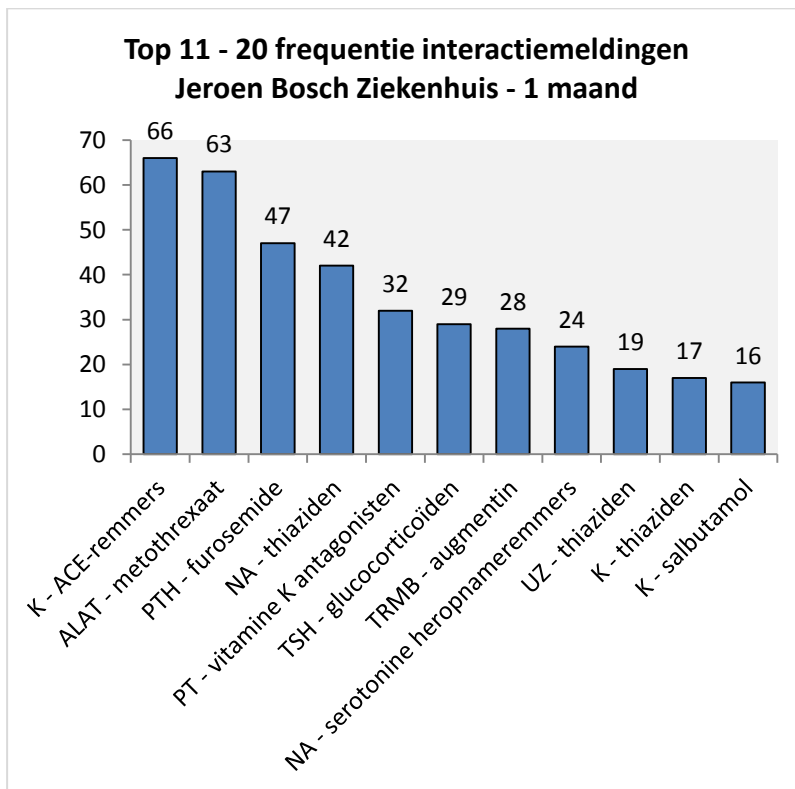


Figuur 2: aantal interactiemeldingen per laboratoriumtest in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende een maand (absolute getallen).

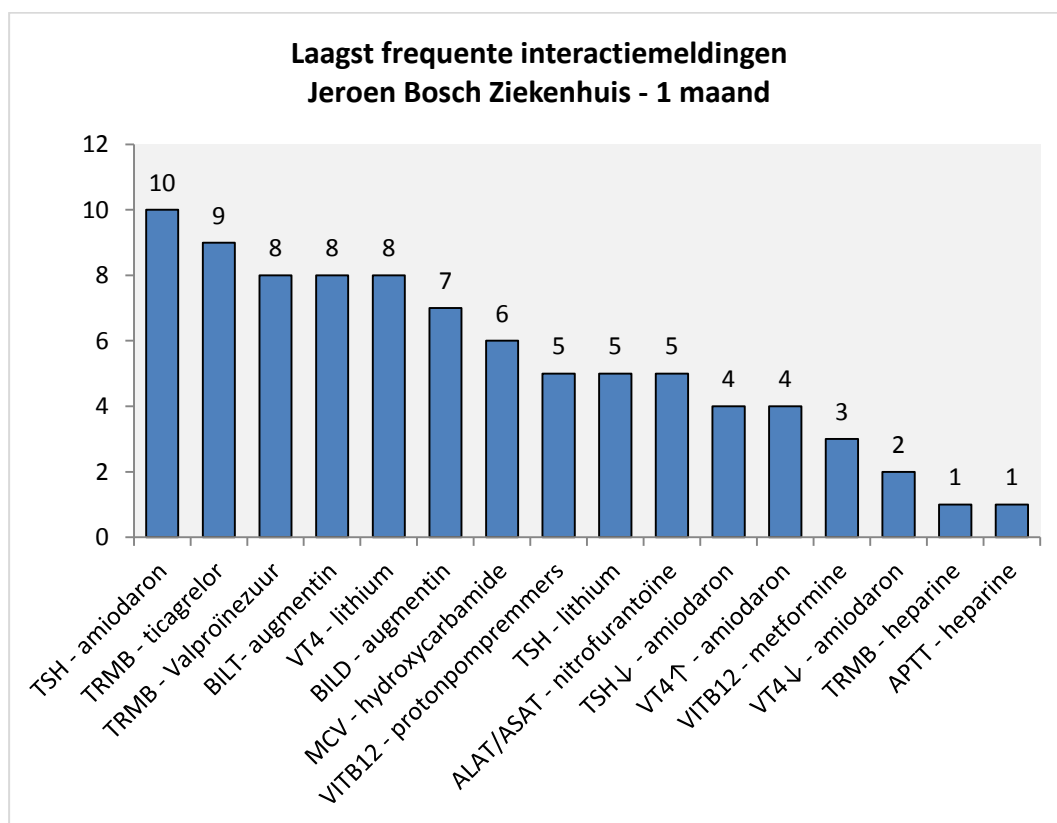
ALAT: alanine aminotransferase; APTT: geactiveerde partiële tromboplastinetijd; ASAT: aspartaat aminotransferase; BILD: bilirubine direct; BILT: bilirubine totaal; CA: calcium; CK: creatine kinase; K: kalium; KR: kreatinine; MG: magnesium; MCV: mean corpuscular volume; NA: natrium; PTH: parathyroïd hormoon; PT: protrombinetijd; TRMB: trombocyten; TSH: thyroid stimulerend hormoon; VITB12: vitamine B12; VT4: vrij T4; UZ: urinezuur



Figuur 3: Top 10: Frequentie van interactiemeldingen bij patiënten in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende één maand.



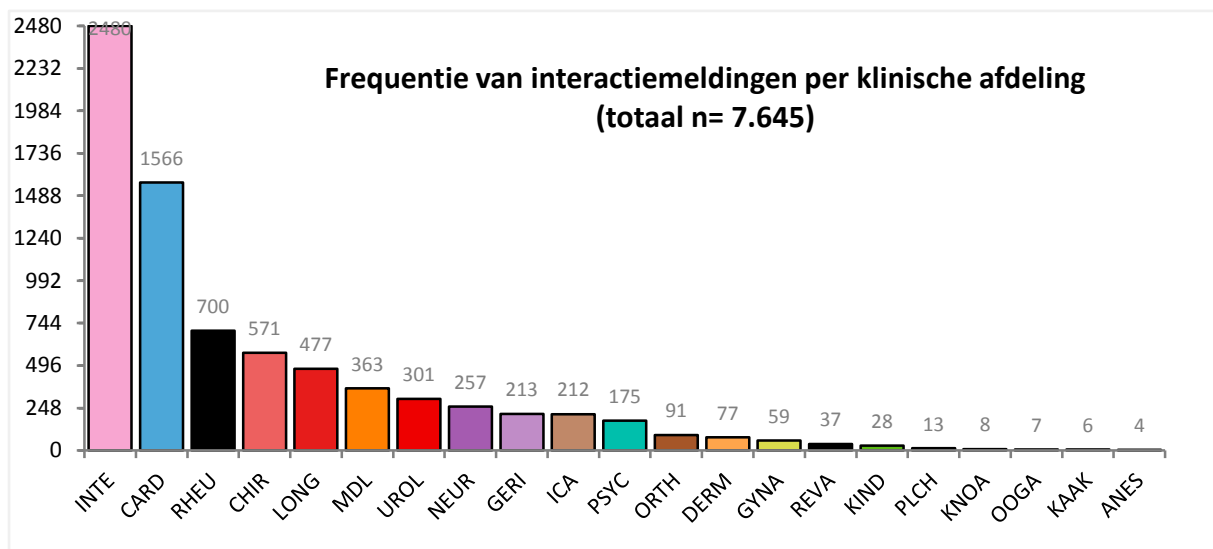
Figuur 4: Top 11-20 frequentie van interactiemeldingen bij patiënten in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende één maand.



Figuur 5: De minst frequente interactiemeldingen bij patiënten in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende één maand.

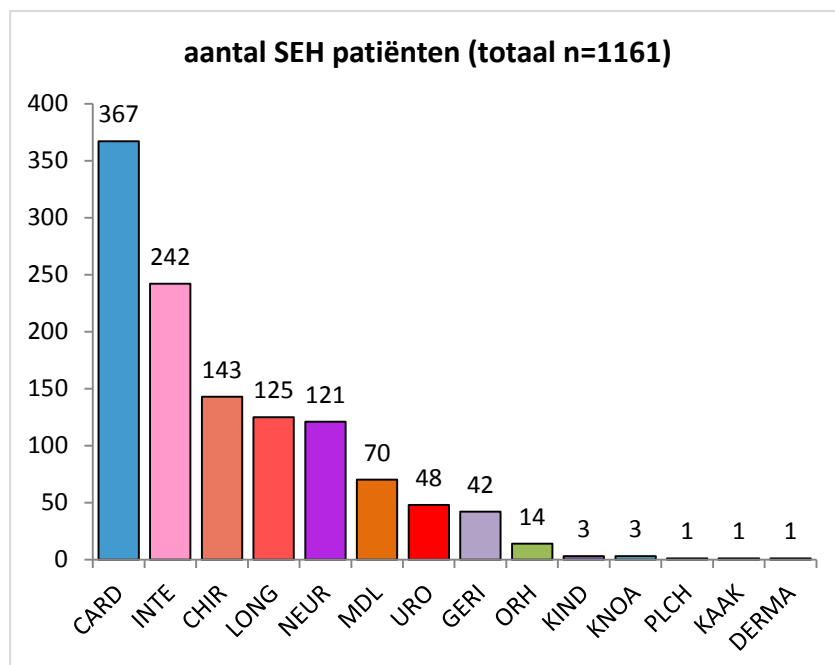
Tabel 2: Algoritmes zonder interactiemeldingen in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedurende één maand.

Labtesten	
1. Metanefrines (urine) (verhoogd)	Methylfenidaat
2. Catecholamines (urine) (verhoogd)	Methylfenidaat
3. Chromogranine A (verhoogd)	Protonpompremmers
4. Lactaat (verhoogd)	Metformine
5. Neutrofielen absoluut (respectievelijk verlaagd, verlaagd, verhoogd)	Clozapine Propylthiouracil / Thiamazol Lithium
6. Geïoniseerd calcium (verlaagd)	Protonpompremmers
7. Natrium (verlaagd)	IVIG
8. Kreatinine (verhoogd)	Cimetidine
9. Vrij T4 (respectievelijk verhoogd en verlaagd)	Propranolol Carbamazepine
10. TSH	Metoclopramide Valproïnezuur
11. Trombocyten	Glycoproteïne 2b/3a remmers



Figuur 6: Frequentie van geneesmiddel-test interactiemeldingen (hoofd- en schaduwalgoritmes) per klinische afdeling gedurende een maand (absolute getallen).

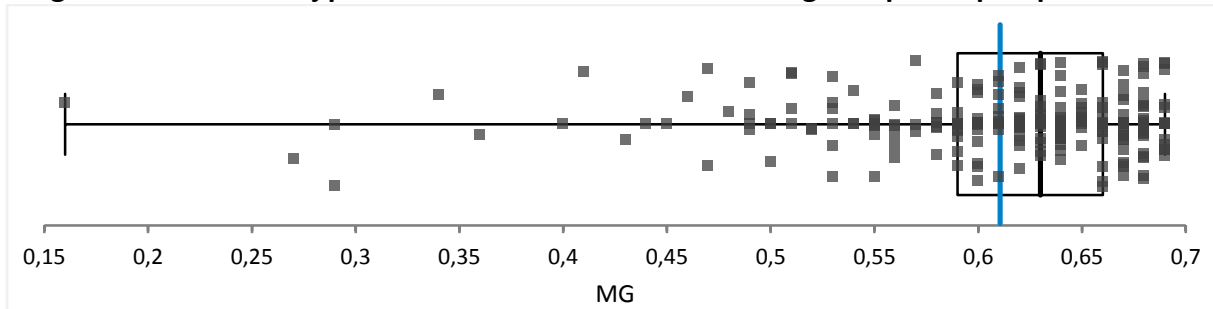
INTE: Interne geneeskunde, CARD: Cardiologie, RHEU: Reumatologie, CHIR: Chirurgie, LONG: Longgeneeskunde, MDL: Maag-Darm-Lever, UROL: Urologie, NEUR: Neurologie, GERI: Geriatrie, ICA: Intensive Care, PSYC: Psychiatrie, ORTH: Orthopedie, DERM: Dermatologie, GYNA: Gynaecologie, REVA: Revalidatiegeneeskunde, KIND: Kindergeneeskunde, PLCH: Plastische Chirurgie, KNO: Keel-Neus-Oor, OOGA: Oogheelkunde, KAAK: Kaakchirurgie, ANES: Anesthesiologie



Figuur 7: Interactiemeldingen per specialisme op de Spoed Eisende Hulp (SEH) gedurende een maand NB. cardiologie heeft eigen afdeling voor spoedeisende hulp en is hier meegerekend.

INTE: Interne geneeskunde, CARD: Cardiologie, RHEU: Reumatologie, CHIR: Chirurgie, LONG: Longgeneeskunde, MDL: Maag-Darm-Lever, UROL: Urologie, NEUR: Neurologie, GERI: Geriatrie, ICA: Intensive Care, PSYC: Psychiatrie, ORTH: Orthopedie, DERM: Dermatologie, GYNA: Gynaecologie, REVA: Revalidatiegeneeskunde, KIND: Kindergeneeskunde, PLCH: Plastische Chirurgie, KNO: Keel-Neus-Oor, OOGA: Oogheelkunde, KAAK: Kaakchirurgie, ANES: Anesthesiologie

Magnesiumwaarden bij patiënten met een interactiemelding met protonpompremmer

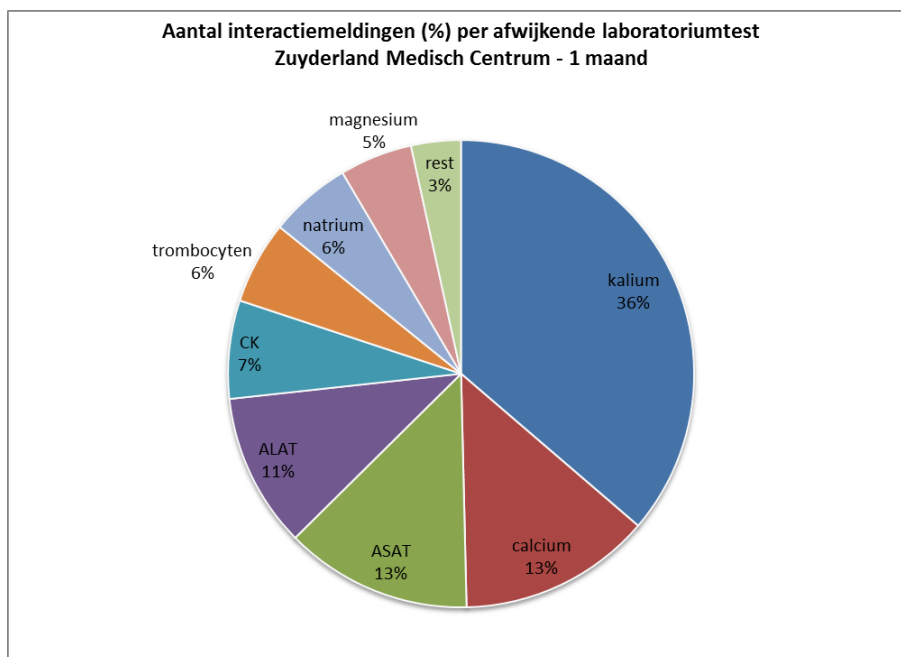


Figuur 8: Magnesiumwaarden bij patiënten met een interactiemelding met een protonpompremmer (N=258, Gemiddelde: 0.61, mediaan 0.63, MG>0.5 (n=19)) (referentiewaarden magnesium: 0.7 – 1.1 mmol/L).

In het Zuyderland Medisch Centrum zijn de laboratorium- en medicatiegegevens van één maand verzameld d.m.v. een dagelijkse query. De hiermee verkregen Excel bestanden zijn vervolgens geüpload in Gaston. In de gegenereerde outputfiles zijn meldingen van hoofd- en schaduwalgoritmes weergegeven.

Gedurende deze maand werden er 9.849 meldingen gegenereerd; dit betrof 2.144 meldingen van afwijkende laboratoriumuitslagen bij gebruik van een bepaalde medicatie en 7.705 meldingen van een normale laboratoriumuitslag bij gebruik van bepaalde medicatie.

In Figuur 9 staat het aantal interactiemeldingen per afwijkende laboratoriumtest, weergegeven als percentage van het totaal aantal interactiemeldingen (n=2.144). Kalium, calcium, ASAT, ALAT, CK, aantal trombocyten, natrium en magnesium waren de meest voorkomende laboratoriumbepalingen waarbij een interactie met geneesmiddelengebruik werd gesignaleerd (> 100 keer). Bij de restcategorie (bestaande uit de laboratoriumbepalingen lactaat, kreatinine, PTH, totaal/direct bilirubine, TSH, vrij T4, neutrofiële granulocyten, aPTT, PT, urinezuur, vitamine B12, MCV en chromogranine A) kwamen incidenteel of geen interactiemeldingen voor (range 0-19 keer).

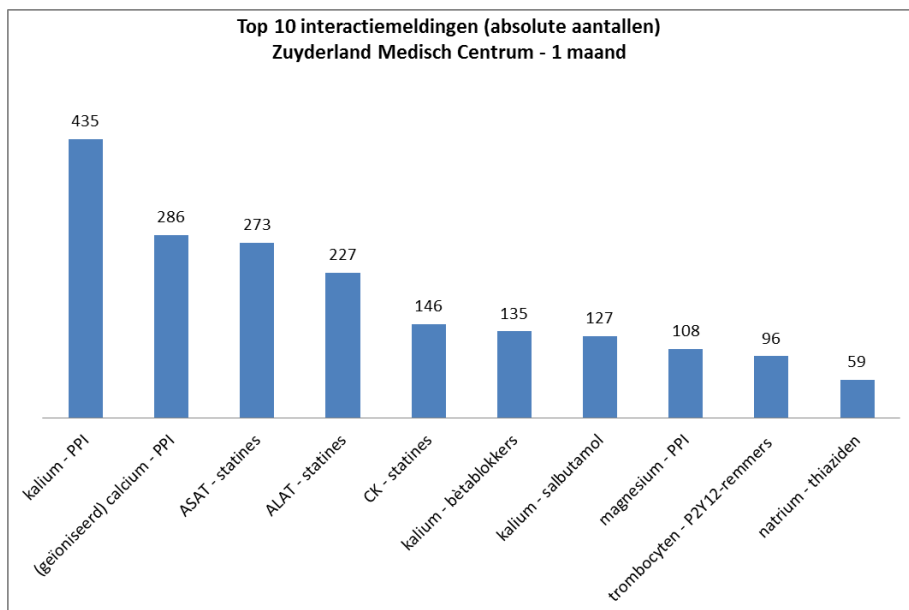


Figuur 9: Het aantal interactiemeldingen (%) per afwijkende laboratoriumtest.

ALAT: alanine aminotransferase; ASAT: aspartaat aminotransferase; CK: creatine kinase

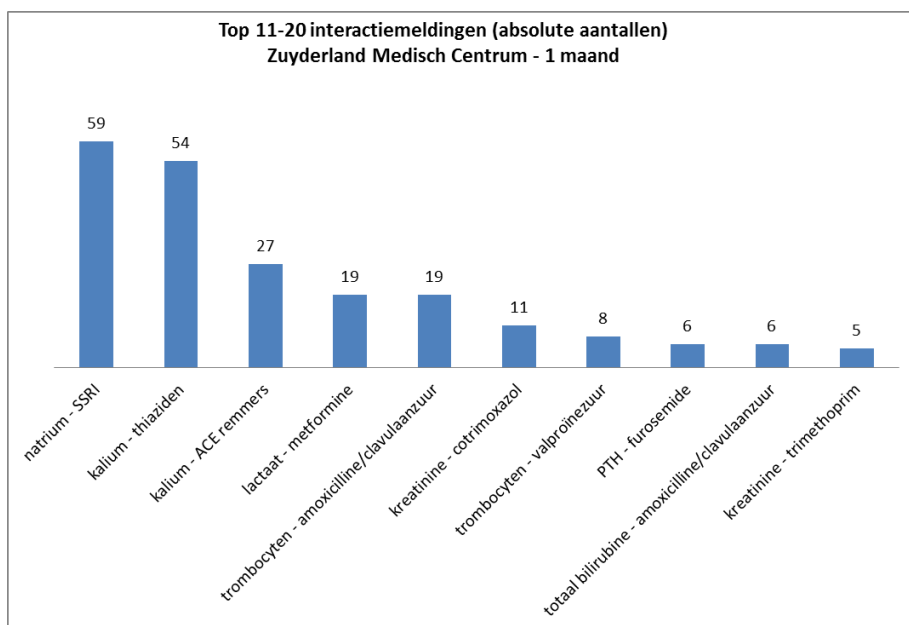
Een afwijkend kaliumgehalte in combinatie met medicatie werd het vaakst gesignaleerd (778/2.144); in 56 % van de gevallen betrof dit een interactie met het gebruik van protonpompremmers, in 17% bètablokkers, in 16% salbutamol, in 7% thiaziden, en in 4% ACE remmers.

In Figuur 10-12 staan de frequenties van meldingen per geneesmiddel-testinteractie, uitgesplitst in drie groepen. Daarnaast zijn er meerdere interacties die tijdens de inventarisatie van één maand niet gesignaleerd werden (zie Tabel 3).



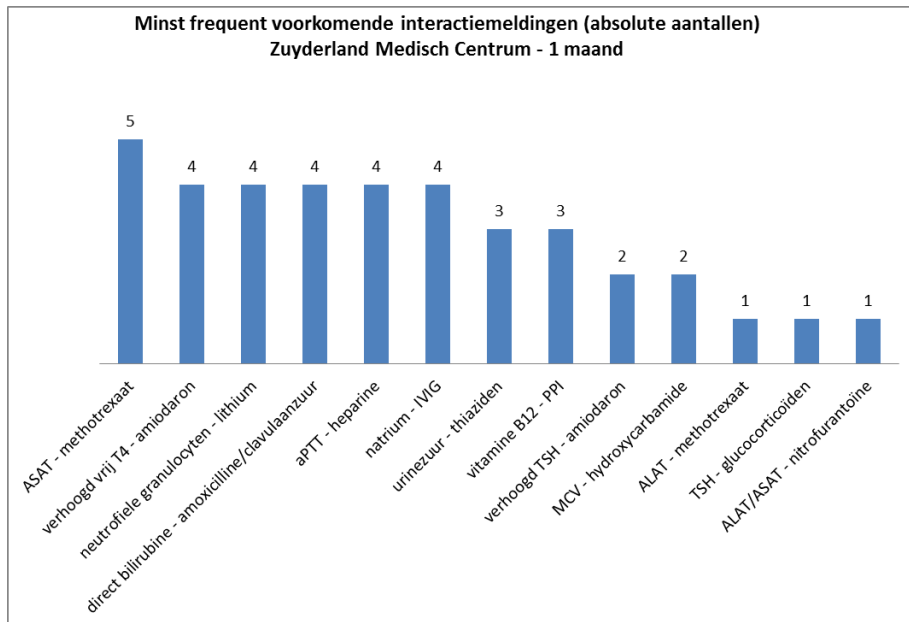
Figuur 10: Top 10 frequentie van interactiemeldingen bij patiënten in het Zuyderland Medisch Centrum gedurende één maand.

ALAT: alanine aminotransferase; ASAT: aspartaat aminotransferase; CK: creatine kinase; PPI: protonpompremmers



Figuur 11: Top 11-20 frequentie van interactiemeldingen bij patiënten in het Zuyderland Medisch Centrum gedurende één maand.

PTH: parathyroïd hormoon; SSRI: selectieve serotonine heropnameremmers



Figuur 12: De minst frequent voorkomende interactiemeldingen bij patiënten in het Zuyderland Medisch Centrum gedurende één maand.

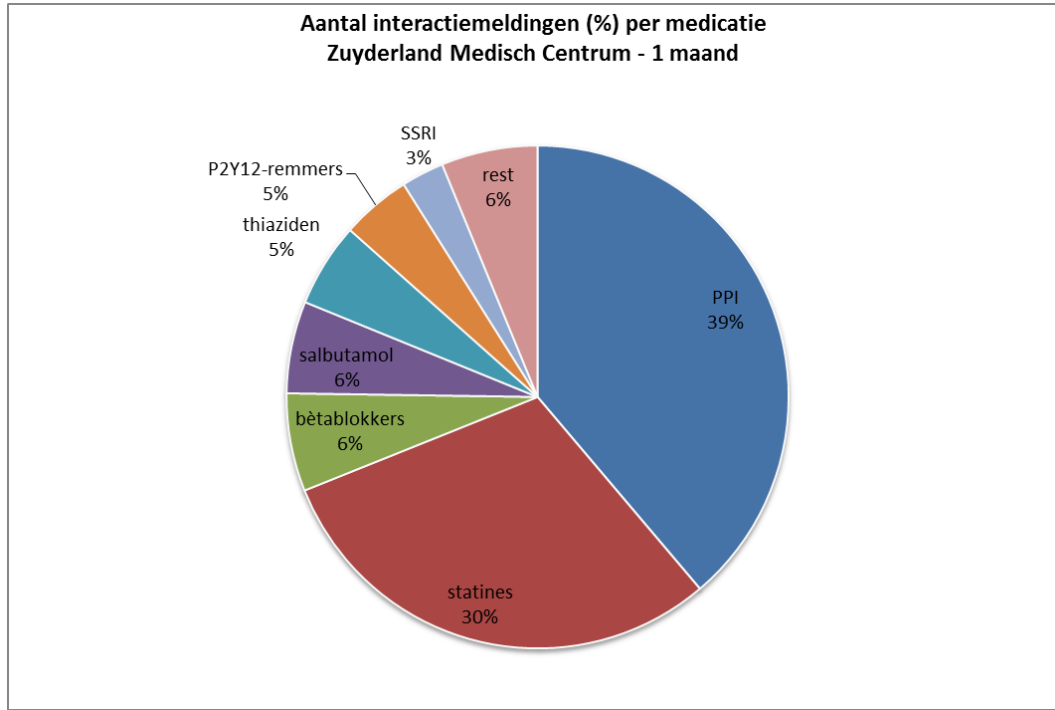
ALAT: alanine aminotransferase; aPTT: geactiveerde partiële tromboplastinetijd, ASAT: aspartaat aminotransferase, IVIG: immunoglobulinen iv, MCV: mean corpuscular volume, PPI: protonpomprenners, TSH: thyroïd stimulerend hormoon

Tabel 3: Algoritmes zonder interactiemeldingen in het Zuyderland Medisch Centrum gedurende één maand.

Laboratoriumtest	Geneesmiddel
vitamine B12 (verlaagd)	metformine
kreatinine (verhoogd)	cimetidine
TSH (verlaagd)	amiodaron
vrij T4 (verlaagd)	amiodaron
TSH (verhoogd)	lithium
vrij T4 (verlaagd)	lithium
granulocyten (verlaagd)	clozapine
granulocyten (verlaagd)	thiamazol, propylthiouracil, carbimazol
trombocyten (verlaagd)	heparine (incl. LMWHs)
PT (verlengd)	vitamine K antagonisten
chromogranine A (verhoogd)	protonpomprenners
vrij T4 (verlaagd)	carbamazepine
TSH (verhoogd)	metoclopramide IV

In Figuur 13 staat het aantal interactiemeldingen per medicijn(groep), weergegeven als percentage van het totaal aantal interactiemeldingen (n=2.144). Bij gebruik van protonpomprenners, statines, bètablokkers, salbutamol, thiaziden, P2Y12-remmers en SSRI werden in één maand tijd > 50 interactiemeldingen met

laboratoriumbepalingen gesignaleerd. Bij de restcategorie kwamen minder vaak interactiemeldingen voor (range 0-29 keer).



Figuur 13: Het aantal interactiemeldingen per medicijn(groep), weergegeven als percentage van het totaal aantal interactiemeldingen.

PPI: protonpompremmers, SSRI: selectieve serotonine heropnameremmers

Ervaring van laboratoriumspecialisten met geneesmiddel-test interactiemeldingen

Onder laboratoriumspecialisten van de deelnemende zes centra is een set van 25 laboratoriumrapporten aangeboden met geneesmiddel-test interactiemeldingen. Deze laboratoriumrapporten zijn verzameld uit het al draaiende systeem van het Jeroen Bosch ziekenhuis en was dus een goede afspiegeling van de werkelijke meldingen in de praktijk. Er zijn twee laagfrequente meldingen aan toegevoegd, met een verwachte hoge klinische relevantie.

Bij de laboratoriumspecialisten is de bruikbaarheid van deze meldingen getoetst met de volgende vragen:

1. Vindt u de opmerkingen waardevol? Ja/Nee
2. Zou u deze opmerking doorsturen naar de onderstaande specialisten?
 - Beschouwend Ja/Nee
 - Snijdend Ja/Nee
 - Acut (IC/SEH) Ja/Nee

Resultaten

De enquête is ingevuld door 14 laboratoriumspecialisten (in opleiding). Eén respondent heeft alleen de eerste 10 rapporten geëvalueerd. In Tabel 4 staan de demografische gegevens van de respondenten.

Tabel 4: Demografische gegevens respondenten (n=14).

Ziekenhuis	JBZ	7
	MST	4
	Zuyderland MC	2
	Erasmus MC	1
Geslacht	Man	8
	Vrouw	5
	Niet ingevuld	1
Leeftijd	40 - 50 jaar	3
	50 - 60 jaar	5
	60 - 70 jaar	1
	<40 jaar	4
	Niet ingevuld	1
Functie	aios	3
	Laboratoriumspecialist	10
	Niet ingevuld	1
Jaren klinische ervaring	<2 jaar	5
	> 10 jaar	8
	Niet ingevuld	1

Elf van de 14 respondenten vindt het nuttig dat geneesmiddel-test interacties gemeld worden. Deze groep zou een dergelijk systeem graag in het laboratorium implementeren. Eén van de respondenten geeft aan de interactiemeldingen niet zinvol te vinden in deze vorm. Deze respondent licht toe dat in veel van de genoemde casus er een andere verklaring gevonden kan worden voor de afwijkende laboratoriumuitslag en dat de aandacht nu te veel op medicatie wordt gelegd.

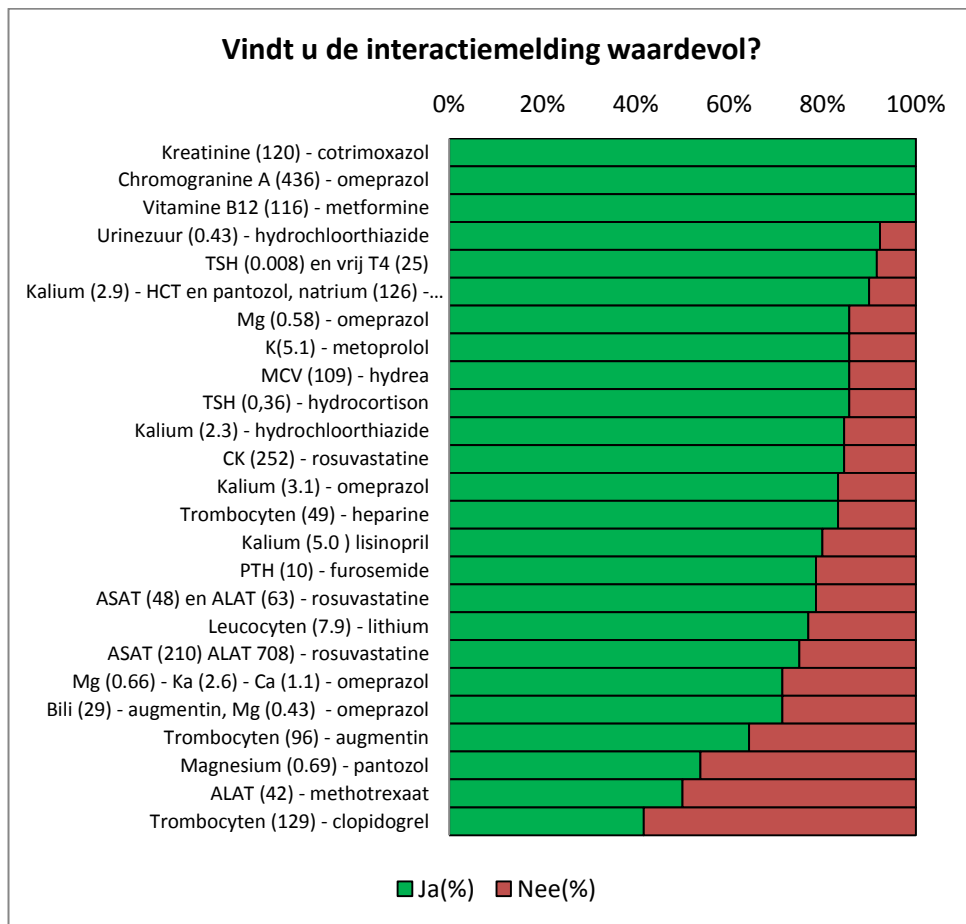
In Figuur 14 staat per casus weergegeven of de respondenten de meldingen waardevol vonden.

Bij drie casussen vinden de labspecialisten unaniem dat de interactie melding(en) waardevol is, namelijk de melding van een verhoogd kreatinine bij cotrimoxazol, een verhoogd chromogranine A met protonpompremmers en een verlaagd vitamine B12 bij langdurig metformine gebruik.

Bij vier casussen vindt een derde van de respondenten de melding niet waardevol. De interactiemelding met de slechtste beoordeling door laboratoriumspecialisten betrof een patiënt waarbij uit de overige laboratoriumtest resultaten bleek dat er sprake was van een Acute Myeloïde Leukemie (AML), wat het lage trombocyten aantal al verklaart.

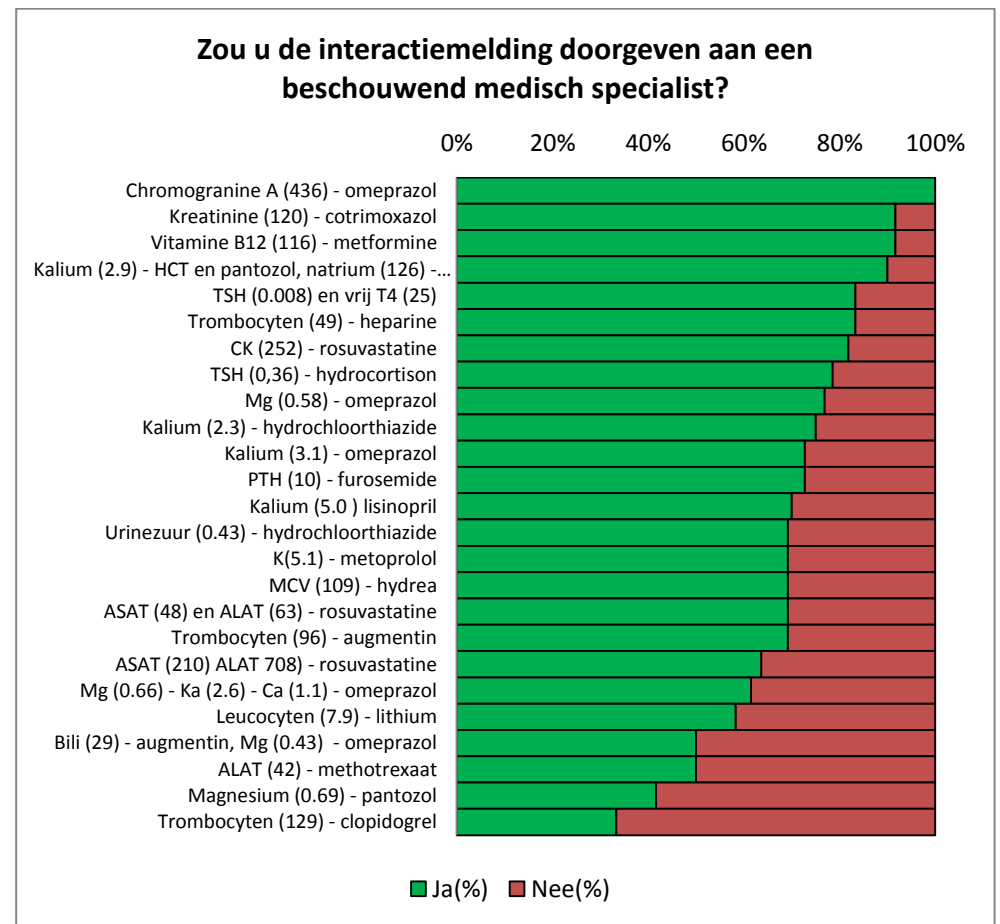
Bij de andere casussen lichtten laboratoriumspecialisten toe dat zij andere oorzaken voor de afwijkende laboratoriumtest waarschijnlijker achtten of dat de mate van de afwijking niet klinisch relevant is. De interactiemelding bij een magnesium net onder de referentiewaarde van 0.69 wordt minder waardevol gevonden dan dezelfde melding bij een magnesium van 0.58.

Tot slot is bij alle casussen gevraagd of men de interactiemelding zou doorgeven aan de aanvrager van respectievelijk een beschouwend specialisme, een snijdend specialisme of een specialisme acute zorg/IC (zie Figuur 15a t/m 15c). Uit de resultaten blijkt dat de meldingen vooral worden doorgegeven aan beschouwende specialismen en het minst vaak aan snijdende specialismen.



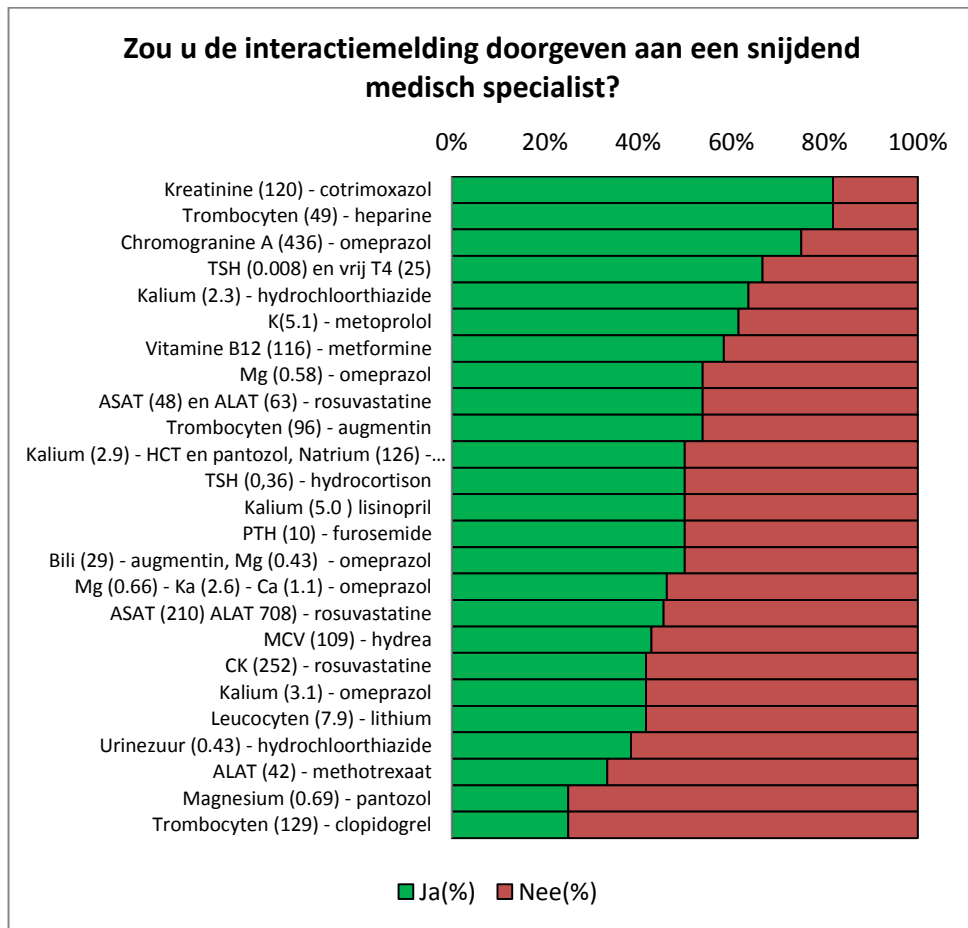
Figuur 14: Evaluatie van geneesmiddel-test interactiemeldingen bij 25 laboratoriumrapporten met 14 laboratoriumspecialisten.

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartaat aminotransferase, Ca: calcium, CK: creatinine kinase, HCT: hydrochloorthiazide, K: kalium, Mg: magnesium, MCV: mean corpuscular volume, PTH: parathyroid hormoon, TSH: thyroid stimulerend hormoon, vrij T4: vrij T4



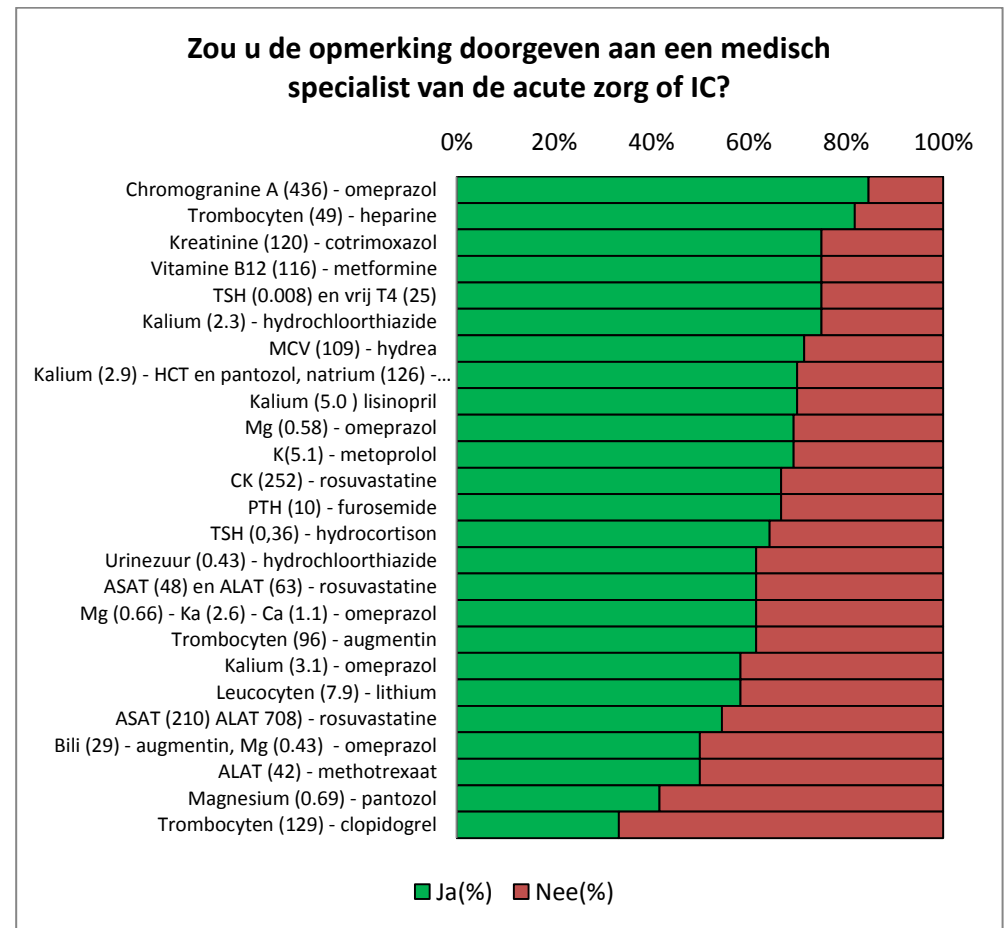
Figuur 15a: Evaluatie van geneesmiddel-test interactiemeldingen bij 25 laboratoriumrapporten met 14 laboratoriumspecialisten.

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartaat aminotransferase, Ca: calcium, CK: creatinine kinase, HCT: hydrochloorthiazide, K: kalium, Mg: magnesium, MCV: mean corpuscular volume, PTH: parathyroid hormoon, TSH: thyroid stimulerend hormoon, vrij T4: vrij T4



Figuur 15b: Evaluatie van geneesmiddel-test interactiemeldingen bij 25 laboratoriumrapporten met 14 laboratoriospecialisten.

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartaat aminotransferase, Ca: calcium, CK: creatinine kinase, HCT: hydrochloorthiazide, K: kalium, Mg: magnesium, MCV: mean corpuscular volume, PTH: parathyroïd hormoon, TSH: thyroïd stimulerend hormoon, vrij T4: vrij T4



Figuur 15c: Evaluatie van geneesmiddel-test interactiemeldingen bij 25 laboratoriumrapporten met 14 laboratoriospecialisten.

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartaat aminotransferase, Ca: calcium, CK: creatinine kinase, HCT: hydrochloorthiazide, K: kalium, Mg: magnesium, MCV: mean corpuscular volume, PTH: parathyroïd hormoon, TSH: thyroïd stimulerend hormoon, vrij T4: vrij T4

De enquête geeft een overzicht van de interactiemeldingen die volgens laboratoriumspecialisten de meeste waarde hebben. De resultaten van deze enquête roepen echter ook nieuwe vragen op. Van de respondenten kwam de feedback dat de enquête als (te) lang werd ervaren. Mogelijk verklaart dit de lage respons. Om een beter beeld te krijgen van de mening van laboratoriumspecialisten over het systeem zal een nieuwe kortere enquête volgen, waarin ook meer aandacht zal zijn voor redenen waarom sommige interactiemeldingen minder waardevol worden geacht.

Ervaring van artsen met geneesmiddel-test interactiemeldingen

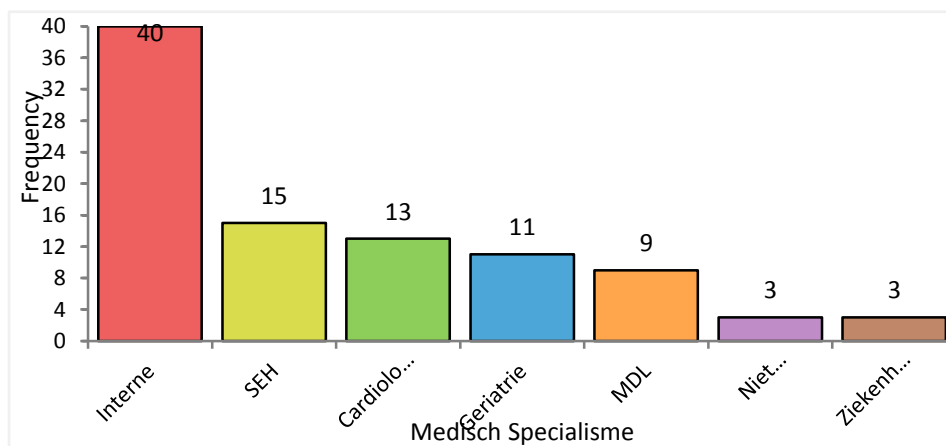
Er is een enquête ontwikkeld met casuïstiek van geneesmiddel-test interacties (zie Bijlage VII). Deze enquête is uitgezet bij artsen van alle 6 centra onder verschillende afdelingen. De eerste afdelingen die benaderd werden door de laboratoriumspecialisten waren de beschouwende afdelingen, omdat hier de meeste interactiemeldingen voorkomden.

Respondenten

Ten tijde van het gereed maken van de SKMS eindrapportage waren er 82 ingevulde enquêtes. 63% van de respondenten was vrouw.

30% was medisch specialist, 60% was aios of anios en 10% was coassistent. 67% antwoordde minder dan 4 jaar klinische ervaring te hebben en 17% > 10 jaar klinische ervaring.

In Figuur 16 staat aangegeven van welke specialismen de respondenten waren. Ongeveer de helft was van de interne geneeskunde. Hieronder valt ook de nefrologie en de endocrinologie.

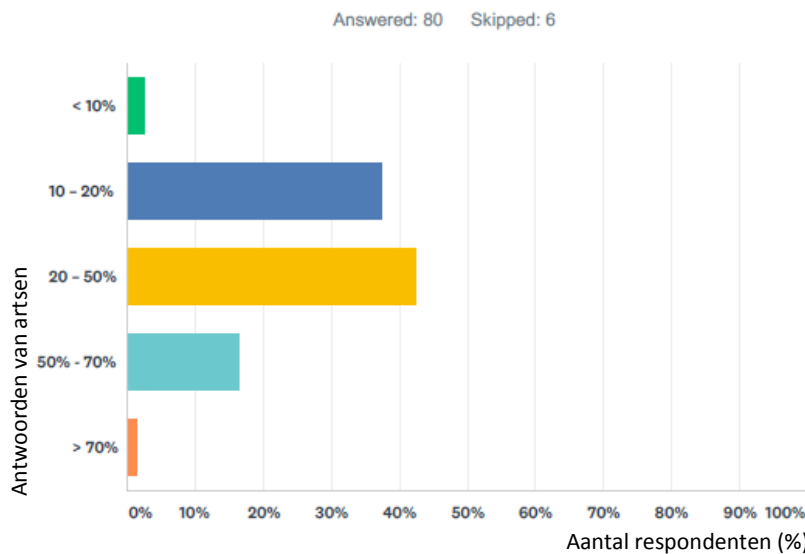


Figuur 16: Het aantal respondenten per medisch specialisme.

Algemeen oordeel over geneesmiddel-test interactiemeldingen

97,5% van de respondenten denkt dat geneesmiddel-test interacties bij meer dan 10% van de laboratoriumrapporten voorkomt (zie Figuur 17).

Q44 In hoeveel procent van de laboratoriumrapporten denkt u dat laboratoriumtestuitslagen afwijkend zijn door geneesmiddelen?

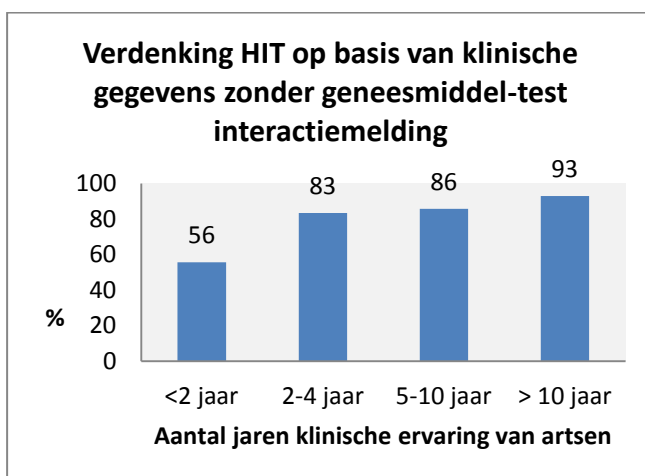


Figuur 17: Antwoorden van respondenten over het voorkomen van geneesmiddel-test interacties.

91% Van de respondenten vindt het nuttig dat geneesmiddel-test interacties worden gemeld. Als toelichting schrijven de respondenten dat de opmerkingen soms nieuwe informatie geven of als reminder nuttig zijn. Echter is men ook bang voor ‘vervuiling’ van het patiëntendossier en vindt men het soms betuttelend. Enkele artsen schrijven dat ze het liefst de ‘witte raven’ (de laagfrequente interacties) terug zien in de opmerkingen, omdat ze deze kennis niet paraat hebben. Dat men niet alle meldingen even nuttig vindt, blijkt ook uit de evaluatie van de casuïstiek.

Verskil in antwoorden op basis van klinische ervaring

Er waren geen verschillen in antwoorden wat betreft het nut van geneesmiddel-test interactiemeldingen tussen artsen met meer of minder ervaring. Er is wel verschil in kennis terug te zien in de antwoorden op de vraag of men al aan de interactie had gedacht zonder de melding. Bijvoorbeeld bij casus 6 (trombocyten – heparine): 44% van de artsen met minder dan 2 jaar ervaring had nog niet aan de interactie gedacht versus 7% van de artsen met meer dan 10 jaar ervaring (zie Figuur 18).



Figuur 18: Antwoorden van respondenten over kennis van interactie opgesplitst per groep klinische ervaringsjaren.

HIT: heparine geïnduceerde trombopenie.

Verskil in antwoorden op basis van medisch specialisme

Bij de interne geneeskunde en cardiologie werd er bijna altijd al aan de geneesmiddel-test interacties gedacht op basis van de klinische gegevens, behalve bij de interactie tussen chromogranine A en protonpompremmers. Bij de geriatrie en MDL werd bij de testinterpretatie bij 3 van de 6 casussen vaak niet aan de interactie gedacht zonder de melding (casus 1, 3 en 5). Bij de SEH werd bij casus 1, 2, 3 en 5 meestal niet aan de interactie gedacht zonder de melding.

Bij de interne geneeskunde vond 87% van de respondenten het nuttig dat geneesmiddel-test interacties gemeld worden, maar bijna alle respondenten geven aan dat het restrictief moet worden ingezet: bijv. alleen bij de laagfrequente interacties. Men denkt dat de meldingen voor andere niet-beschouwende specialismen meer waardevol zou kunnen zijn en ook voor artsen met weinig ervaring.

Van de cardiologen vond 7 van de 10 respondenten de meldingen nuttig. De respondenten vinden de meldingen in de casuïstiek vaak basiskennis en betuttelend. Zij willen alleen meldingen van minder bekende interacties.

Van de gerieters, MDL-artsen en SEH-artsen vond 100% van de respondenten de meldingen nuttig, maar ook door hen werd toegelicht dat alleen minder bekende interacties gemeld moeten worden, mede om signaalmoetheid te voorkomen.

Nieuwe aangedragen interacties

Er werden door enkele artsen nieuwe geneesmiddel-test interacties aangedragen, welke hieronder staan weergegeven.

- Kalium – flucloxacilline → deze is aangeboden aan de NVKC werkgroep geneesmiddel-test interacties. Deze werkgroep onderzoekt mogelijke interacties en vult de WIWA database aan.
- Granulocyten – clozapine (al opgenomen in de WIWA database en in Gaston)
- Lactaat - metformine (al opgenomen in WIWA database en in Gaston)

Bruikbaarheid van interactiemelding per casus

Casus 1: chromogranine A - protonpompremmers

*Verhoogde concentratie **chromogranine A(428 µg/L)** kan het gevolg zijn van het gebruik van OMEPRAZOL 40 mg 1dd1. Advies: gebruik van protonpompremmers minimaal 5 dagen staken voor meting van chromogranine A.*

81% Antwoordt dat de melding nieuwe kennis over een geneesmiddel-test interactie heeft opgeleverd. 42% Antwoordt dat de melding tijdsbesparing bij duiding van testuitslag heeft opgeleverd. 88% had nog niet aan de interactie gedacht zonder de opmerking en 41% zou een ander medisch beleid hebben gevoerd mét de opmerking.

Verder geven artsen aan graag een idee te hebben in welke mate chromogranine A beïnvloed wordt door PPI. Sommigen vragen of de opmerking al kan verschijnen op het moment dat chromogranine A wordt aangevraagd. Verder zeggen sommige artsen dat zij de opmerking iets voorzichtiger geformuleerd zouden willen zien: geen 'advies', maar een 'overweging'.

Casus 2: Magnesium - protonpompremmers

*Een verlaagd **magnesium (0.25 mmol/L)** kan worden veroorzaakt door chronisch gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg, vanwege verminderde gastro-intestinale opname. Negatieve effecten kunnen eerder optreden bij gelijktijdig gebruik van andere magnesium verlagende medicatie, zoals digoxine of diuretica.*

*Het verlaagde **calcium (1.58 mmol/L)** is mogelijk secundair aan hypomagnesiëmie ten gevolge van gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg.*

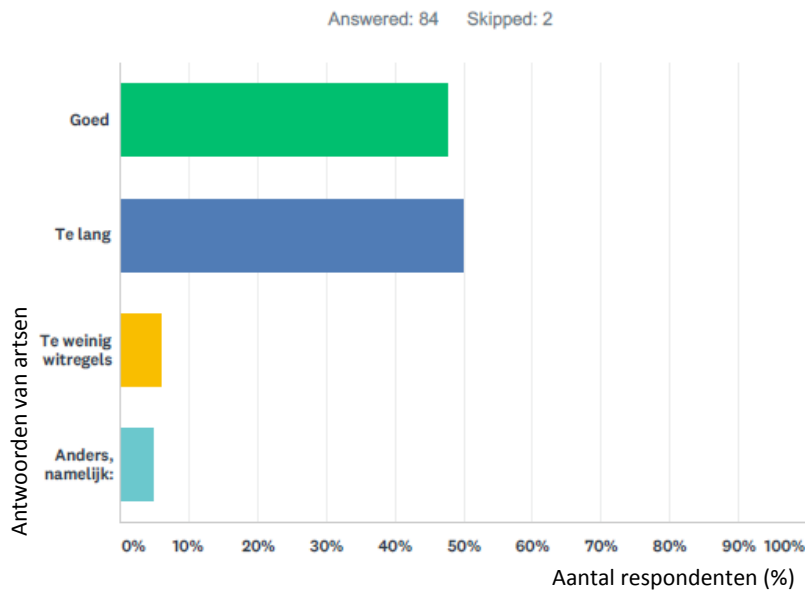
*Het verlaagde **kalium (3.0 mmol/L)** is mogelijk het gevolg van gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg. Het betreft een zeer zeldzame bijwerking die secundair aan hypomagnesiëmie optreedt. Plasma elektrolytspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.*

58% Van de respondenten antwoordt dat de melding met betrekking tot casus 2 nieuwe kennis over de interactie heeft opgeleverd of een tijdsbesparing bij het duiden van laboratorium testresultaten. 23% Vindt het een nutteloze melding en 23% noemt het een risico dat andere diagnoses niet meer overwogen worden. 77% Van de artsen geeft aan dat ze de interactie al kennen (met name internisten). Een deel van hen vindt de melding een prettige reminder of vinden het een goede melding voor minder ervaren collega's. 15% Van de

respondenten zou een ander medisch beleid voeren door de opmerking; in de meeste gevallen zou men de medicatie wijzigen.

Ook geeft een deel van de respondenten aan dat de opmerking over kalium beter niet gegeven kan worden, omdat dit zeer zeldzaam is en waarschijnlijk veroorzaakt is door (een combinatie van) andere factoren. De helft van de respondenten vindt de opmerking te lang (zie Figuur 19).

Q15 Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.



Figuur 19: Antwoorden van respondenten over vorm van opmerkingen over o.a. magnesium en protonpompremmers.

Casus 3: TSH/vrij T4 – amiodaron

Hyperthyreoïdie (TSH: 0.18 mU/L, vrij T4: 23 pmol/L) kan voorkomen bij gebruik van AMIODARON 200 mg 1dd1 en kan plotseling ontstaan en samengaan met verergering van hartklachten. Vaak ontstaat deze op basis van pre-existent (latent) schildklierlijden, waarbij schildklierantistoffen aantoonbaar kunnen zijn. Anderzijds kan ook sprake zijn van een direct toxisch effect van amiodaron op de schildklier. Een amiodaron-geïnduceerde thyreotoxicose kan dan weken tot maanden aanhouden en soms zeer ernstig en therapieresistent verlopen. Advies: hoewel TSH ook bij continueren van de behandeling in de helft van de gevallen normaliseert, wordt meestal gekozen voor het stoppen van behandeling met amiodaron.

63% Van de respondenten antwoordt dat de melding nieuwe kennis over de interactie of een tijdsbesparing bij het duiden van laboratorium testresultaten heeft opgeleverd. 23% Vindt het een nutteloze melding en 17% noemt het een risico dat andere diagnoses niet meer overwogen worden. 76% van de respondenten geeft aan dat ze de interactie al kennen. Als hier de coassistenten en artsen met < 2 jaar ervaring uitgefilterd worden, dan zegt 100% van de respondenten de interactie al te kennen.

Ook hier vindt de meerderheid de opmerking te lang. Er zijn meerdere artsen (met name internisten) die in hun toelichting aangeven dat er geen behandeladvies gegeven mag worden. Men vindt dit de expertise van de cardioloog en is bang dat een arts zonder ervaring klakkeloos het advies om amiodaron te stoppen zou opvolgen. Zij gaven de voorkeur aan een advies om de cardioloog in consult te vragen. De helft van de respondenten die zegt een ander medisch beleid te gaan voeren door de opmerking geeft aan een collega in consult te vragen, terwijl 37% een medicatie wijziging zou doen.

Casus 4: Kalium – thiaziden

Een verlaagd kalium (3.1 mmol/L) wordt mogelijk veroorzaakt door gebruik van HYDROCHLOORTHIAZIDE 12,5 mg 1dd1.

De meerderheid van de respondenten vindt deze melding niet nuttig (51%). Slechts 1 respondent van de 84 kende de interactie nog niet. Meerdere artsen vinden dat dit tot de basiskennis behoort. Niemand zou ander medisch beleid hebben gevoerd op basis van de interactiemelding.

Casus 5: kreatinine – trimethoprim

Een verhoogd kreatinine (177 µmol/L) is mogelijk het gevolg van COTRIMOXAZOL 480 mg 1dd1. Indien dit het geval is, kan de geschatte GFR vals verlaagd zijn (20-25 %), en zal na het stoppen van de medicatie het kreatinine binnen een week weer op een betrouwbaar niveau zijn. Cave: in zeldzame gevallen kunnen ernstige nierfunctiestoornissen ontstaan door sulfamethoxazol in co-trimoxazol bij hoge dosering.

48% Van de respondenten antwoordt dat de melding nieuwe kennis over de interactie heeft opgeleverd; 29% vindt het een tijdsbesparing bij het duiden van laboratorium testresultaten. 18% Vindt het een zinloze melding en 19% vindt het een risico dat het andere diagnoses niet meer overwogen worden. Er wordt door artsen toegelicht dat er in deze casus veel meer oorzaken kunnen zijn voor het verhoogde kreatinine en vinden de focus op één medicijn in de melding te kort door de bocht.

50% Van de respondenten zou door de melding een wijziging van medicatie doen en 28% zou een collega in consult vragen.

Casus 6: trombocyten - heparine

Verlaagd aantal trombocyten (70 x10⁹/L). Cave heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Advies: bepaal klinische waarschijnlijkheid (op basis van de 4T score) en zet eventueel vervolgonderzoek in.

46% Van de respondenten vindt dat de melding een tijdsbesparing oplevert bij het duiden van de laboratoriumtest resultaten en 16% zegt dankzij de melding een andere diagnose te overwegen.

Hoewel het voor bijna 80% van de artsen een bekende geneesmiddel-test interactie is, zeggen meerdere artsen de reminder te waarderen. 88% Van de respondenten vindt de inhoud van de opmerking goed tot zeer goed. 15% Zegt ander medisch beleid te voeren door de melding, waaronder inzetten van extra laboratoriumdiagnostiek of het in consult vragen van een collega.

In Tabel 5 staat een overzicht van de vragen over de waarde van geneesmiddeltest interactiemeldingen.

Tabel 5: antwoorden op vragen over de waarde van interactiemeldingen per casus aan artsen (n=86*)

* Minimum aantal respondenten was 82 per vraag.

	Casus 1	Casus 2	Casus 3	Casus 4	Casus 5	Casus 6
Wat levert interactiemelding op?						
Nieuwe kennis	81%	33%	39%	5%	48%	13%
Tijdsbesparing	42%	25%	24%	19%	29%	46%
Andere diagnose	12%	12%	14%	2%	12%	16%
Niets	3%	23%	23%	51%	18%	19%
Risico om andere diagnoses niet meer te overwegen	16%	23%	17%	8%	19%	12%
Anders	22%	27%	23%	27%	20%	24%
Had u al aan deze interactie gedacht?						
Ja	12%	77%	68%	99%	52%	80%
Nee	88%	23%	32%	1%	48%	20%
Zou u ander medisch beleid hebben gevoerd door de interactiemelding?						
Ja	41%	14%	25%	0%	39%	15%
Nee	59%	86%	75%	100%	61%	85%

Conclusie uit deze resultaten

Artsen vinden meldingen over geneesmiddel-test interacties over het algemeen nuttig, maar willen alleen meldingen van interacties die voor hen niet onder hun basiskennis valt.

Uit de enquête blijkt dat de interactie met kalium en thiaziden algemeen bekend is en dat een melding hierover niet als meerwaarde wordt ervaren. De interactie met chromogranine A en protonpompremmer is daarentegen bij de meeste artsen niet bekend. Chromogranine A is een laagfrequente test, die zelden wordt aangevraagd.

Verder blijkt dat de cardiologen de interactie met TSH/vrij T4 en amiodaron als hun basiskennis beschouwen, terwijl deze interactie minder bekend is bij de geriatrie, MDL-artsen en SEH-artsen.

De formulering van interactiemeldingen wordt door sommige artsen als te sturend ervaren, terwijl andere artsen aangeven juist meer richting te willen krijgen over te volgen beleid.

Chromogranine A – protonpompremmers (toekomstig deelproject)

Laboratoriumtest resultaten kunnen verkeerd geïnterpreteerd worden als actueel medicatiegebruik niet wordt mee gewogen. Misdiagnose, onterechte behandelingen en onnodig vervolgonderzoek kan hiervan het gevolg zijn.

Een voorbeeld hiervan is de chromogranine A bepaling in het kader van neuro-endocriene tumoren. Een verhoogde chromogranine A waarde kan een aanwijzing zijn voor een neuro-endocriene tumor, waarbij vervolgdagnostiek met beeldvorming de logische vervolgstap is voor het lokaliseren van de tumor. Er zijn echter case reports bekend (4) van patiënten met verhoogde chromogranine A testuitslagen die een protonpompremmer gebruiken, een frequent voorgeschreven geneesmiddel. Bij deze case reports normaliseerde het chromogranine A gehalte weer na het staken van de protonpompremmer en bleek er bij beeldvormend onderzoek geen sprake van een neuro-endocriene tumor.

Met retrospectief statusonderzoek wordt de prevalentie van deze interactie en mogelijke diagnostische misinterpretatie door de interactie onderzocht.

Met deze resultaten kan de meerwaarde van een tijdige interactiemelding van chromogranine A en protonpompremmers worden aangetoond.

Conclusie

Met veel trots kunnen wij rapporteren dat het op te leveren product is gerealiseerd in een samenwerkingsverband met meerdere ziekenhuizen in Nederland: er is een gevalideerde set klinische beslisregels die met behulp van een interactief expertsysteem gebruikt kan worden om de Leidraad "Interactie klinisch chemische parameters en geneesmiddelengebruik" te implementeren. Een Proof of Concept van dit kant-en-klaar ingericht expertsysteem is voor de beroepsbeoefenaar beschikbaar. De implementatie ging niet zonder slag of stoot en er zijn meerdere knelpunten gesignaleerd en vastgelegd, zodat de ervaring meegenomen kan worden in volgende implementaties.

Daarnaast is de meerwaarde van de geneesmiddel-test interactiemeldingen in de dagelijkse klinische praktijk geëvalueerd. De resultaten laten zien dat het systeem nuttig wordt gevonden door zowel laboratoriumspecialisten als artsen. Het systeem zal verder worden verfijnd aan de hand van de feedback van de zorgverleners. Een unieke mogelijkheid binnen de Gaston Software is dat er eenvoudig per ziekenhuis of afdeling meldingen kunnen worden aan- of uitgezet. Bovendien kunnen er per interactie aanpassingen worden doorgevoerd, indien nodig.

Na de afronding van dit SKMS project zal de evaluatie van het systeem worden voortgezet. De implementatie van dit product in andere ziekenhuizen zal in Nederland worden gepromoot. Ook internationaal is al gepubliceerd over dit concept (5, 6); volgens planning volgen er meerdere publicaties over de resultaten.

Referenties

1. Werkgroep geneesmiddel-test-interacties. Leidraad interactie klinisch-chemische parameters en geneesmiddelengebruik: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie 2016 26-10-2016.
2. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation - a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2018 Oct 17.
3. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. Diagnosis (Berl). 2019 Mar 26;6(1):69-71.

Bijlage I

Real-time monitoring van geneesmiddel-test interacties

9-12-2017

Auteurs:

Jasmijn van Balveren

Wilhelmine Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, secretaris werkgroep SMILE

Met dank aan:

Paul de Clercq, software ontwikkelaar en eigenaar Medecs B.V.

Wietse Kok, software architect en eigenaar Invent groep B.V.

Inhoud

Afkortingen

Inleiding

Doel

Methoden

Resultaten

Problemen tijdens de validatie van de algoritmes

Aandachtspunten bij de implementatiefase van de algoritmes

Afkortingen

EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
GTI	Geneesmiddel-testinteractie
JB	Jasmijn van Balveren
LIS	Laboratorium Informatie Systeem
PdC	Paul de Clercq
PPV	Positief voorspellende waarde
NPV	Negatief voorspellende waarde
SMILE	Signalering Medicatie Interferenties Laboratoriumtesten Expertsysteem
WV	Wilhelmine Verboeket-van de Venne

Inleiding

De werkgroep SMILE (Signalering Medicatie Interferenties Laboratoriumtesten Expertsysteem) werkt in opdracht van de NVKC (Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde) en onderzoekt de waarde van een softwaresysteem voor het inzichtelijk maken van medicatie interferenties op laboratoriumtesten met behulp van medicatie en laboratorium gegevens uit het EPD (Elektronisch Patiënten Dossier). De pilot vindt plaats in 6 centra, te weten: Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam), Haaglanden Medisch Centrum (Den Haag), Jeroen Bosch Ziekenhuis ('s-Hertogenbosch), Medlon laboratorium medische diagnostiek (Enschede), Universitair Medisch Centrum Utrecht en Zuyderland Medisch Centrum (Heerlen). De basis voor de pilot zijn de Leidraad Interactie klinisch chemische parameters en geneesmiddelengebruik (1) en de bijbehorende validatierapporten met geneesmiddel-testinteracties die zijn onderbouwd met literatuur. Ieder validatierapport bevat een adviestekst, die gebruikt kan worden om zorgverleners (bijv. laboratoriumspecialisten klinische chemie en artsen) op de hoogte te brengen van een interferentie. De validatierapporten zijn gemaakt door de NVKC werkgroep Geneesmiddel-testinteracties, in dit document verder genoemd: GTI-werkgroep.

Bij start van de werkgroep SMILE (begin 2017) waren er een 34-tal interferenties uitgewerkt door de GTI-werkgroep. Hiervan zijn de meeste interacties omgezet in algoritmes in het softwaresysteem 'Gaston' van de firma Medecs B.V.

Gaston biedt beslissondersteuning door het genereren van waarschuwingen of adviesteksten op basis van de combinatie van data uit (meerdere) systemen, zoals een EPD. Gaston zal in dit project automatisch berichten sturen aan zorgverleners over geneesmiddel-laboratoriumtest interferenties en moet hiervoor gekoppeld zijn aan een EPD en Laboratorium Informatie Systeem(LIS), waaruit de actuele medicatie en laboratoriumtestuitslagen opgehaald kunnen worden.

Dit rapport beschrijft de werkwijze voor het maken en valideren van de algoritmes.

Doel

Maken en valideren van algoritmes in het software programma 'Gaston', die geneesmiddel-test interacties kan opsporen en vervolgens zorgverleners hier automatisch over kan berichten.

Acceptatiecriteria bij de validatie: de negatief voorspellende waarde (NPV) van het algoritme moet 100% zijn en de positief voorspellende waarde (PPV) moet >95% zijn, naar analogie van de werkwijze zoals beschreven door Anne-Marie Scheepers (7). Bij deze eerste grove validatie verwachten we dat een PPV van 100% haalbaar moet zijn.

Methoden

PdC heeft de gehele werkgroep een introductieles gegeven in het programma 'Gaston'. Gaston is een beslissingsondersteunende module, die elektronische patiënteninformatie kan bevragen middels algoritmes. Gaston is een 'dummy proof' programma waar iedereen algoritmes in kan maken zonder verstand te hebben van programmeren. Het is daarom uitermate geschikt voor zorgverleners, die hiermee gestructureerd informatie uit patiëntendossiers kunnen laten halen om hen te ondersteunen bij het maken van medisch beleid.

JB, WV en enkele andere pilot groepsleden hebben de geneesmiddel-testinteracties aan de hand van de validatierapporten van de GTI-werkgroep ingevoerd in Gaston in de vorm van algoritmes. De hierbij ontstane knelpunten zijn in drie vergadersessies besproken.

Uit de validatierapporten blijkt dat er niet voor alle geneesmiddel- testinteracties voldoende bewijs in de literatuur te vinden was (7. PTH – Dopamine, 23. Magnesium – Thiaziden, 25. Cholesterol – Thiaziden). Verder was er een enkele interactie, waarvan het medicijn nauwelijks nog gebruikt wordt in de huidige praktijk (29. Kreatinine - Dobutamine). Tot slot zijn er twee validatierapporten bij een revisie na input van twee apothekers (Heleen van der Sijs en Jacqueline Kloth) samengevoegd (18. Kreatinine – Sulfamethoxazol is samengevoegd met rapport 1). Deze interacties zijn daarom niet meegenomen in het pilotonderzoek. Er zijn dus ook geen algoritmes gemaakt van deze interacties.

In onderstaande tabel staan alle geneesmiddel-testinteracties die zijn meegenomen in de pilot.

Validatierapport nummer	Test	Geneesmiddel
1	Kreatinine	Trimethoprim (cotrimoxazol)
2	Metanefrines	Methylfenidaat
3	PTH	Furosemide
4	Kalium	ACE-remmers
5	Natrium	Thiaziden
6	Vitamine B12	Metformine
7	Kreatinine	Cimetidine
9	Magnesium	Protonpompremmers
10	ALAT/ASAT	Statines
11	TSH/ vrij T4, T3	Glucocorticoïden
12	TSH/ vrij T4, T3	Amiodaron
13	TSH/ vrij T4, T3	Lithium
14	CK	Statines
15	Kalium	Thiaziden
16	TSH/ vrij T4, T3	Propranolol

17	Lactaat	Metformine
19	Catecholamines	Methylfenidaat
20	Bilirubine	Amoxicilline – clavulaanzuur
21	Granulocyten	Clozapine
22	Natrium	SSRI
24	Granulocyten	Thiamazol, propylthiouracil
26	Calcium	Protonpompremmers
27	Urinezuur	Thiaziden
28	Trombocyten	Heparine (incl. LMWHs)
30	PT	Fenprocoumon, acenocoumarol
31	aPTT	Heparine
32	Kalium	Salbutamol
33	Vitamine B12	Protonpompremmers
34	Granulocyten	Lithium

De algoritmes (gemaakt door de verschillende werkgroepleden) zijn door PdC samengevoegd in één masterfile.

WV en JB maakten fictieve patiënten data in een Excel file. Per interactie werden 20 patiënten beschreven, waarbij de interferentie aanwezig was en waarbij het algoritme dus compleet doorlopen moest worden en moest leiden tot een valide adviestekst. Bij vier willekeurige interacties is er nog aanvullend getest: er werden steeds twee fictieve patiënten gewijzigd: één patiënt die niet voldeed aan het algoritme doordat de betreffende laboratoriumtest niet afwijkend was en één patiënt die niet voldeed aan het algoritme doordat het betreffende medicijn niet gebruikt werd.

Omdat WV, JB en PdC op verschillende computers aan het werk waren met de validatie was het belangrijk om elkaars werk goed te kunnen ontvangen en invoegen in Gaston. In bijlage 1 t/m 3 staat kort uitgelegd hoe en waar de verschillende mappen opgeslagen werden en verzonden.

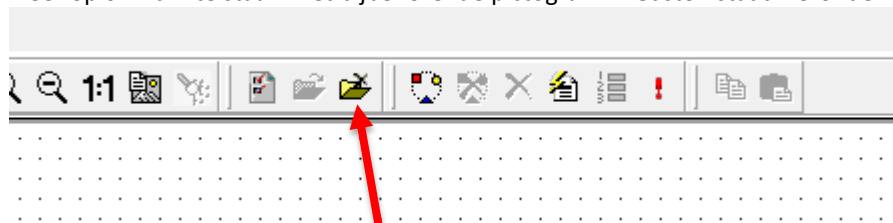
Resultaten

In bijlage 4 staan screenshots van alle geteste algoritmes in de ‘Gaston Ontwikkel Module’. Hier is te zien dat alle algoritmes een positief voorspellende waarde (PPV) van 100% behaalden (alle 20 fictieve patiënten worden opgepikt door het algoritme). Ook algoritme 16 voldeed aan de eisen die wij hadden gesteld: er moesten in totaal 19 patiënten een adviestekst krijgen en; 1 patiënt moest uitstromen vanwege een afwijkende TSH waarde.

Na het opzettelijk wijzigen van twee patiënten bij vier interferenties die niet opgepikt mochten worden door het algoritme vonden we overal 18 patiënten met een adviestekst (zie bijlage 5). Hiermee is ruwweg aangetoond dat de Negatief voorspellende waarde (NPV) van de algoritmes ook 100% is.

‘Clear run’

Vóór iedere test werd de optie ‘clear run’ gekozen, waardoor de ‘teller’ in de stroomdiagrammen (=algoritmes) weer op 0 kwam te staan. Het bijbehorende pictogram in Gaston staat hieronder weergegeven.



Deze functie is niet vanaf de start van het valideren gebruikt en daarom zijn er een aantal screenshots in bijlage 4 met een hogere ‘n’ dan 600 (bijv. interactie 2).

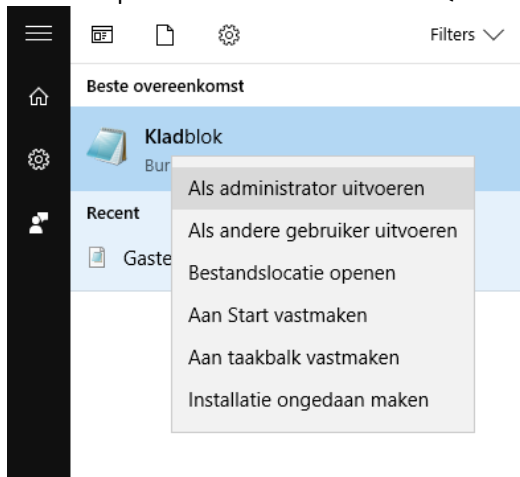
Problemen tijdens de validatie van de algoritmes

De start van het testen ging erg traag. In de demo omgeving kon het fictieve patiëntenbestand namelijk niet zo snel getest worden door WV en JB. Testen (‘runnen’) houdt in: het scannen van de patiënten data op geneesmiddel-test interacties middels de algoritmes. Het testen van de ruim 600 aangemaakte patiënten kostte minimaal een half uur. Het hielp om gebruik te maken van een selectie van het patiëntenbestand. Zo

hoefden niet alle 600 patiënten getest te worden, maar alleen de 20 patiënten met de specifieke interactie waarop op dat moment getest werd.

Een patiënten selectie werd als volgt gemaakt:

- 'Kladblok' opzoeken in programma's.
- Vervolgens openen met de rechtermuisknop 'als administrator uitvoeren' (Dit is nodig om wijzigingen op te slaan in het venster van 'Queries'.)



- Vervolgens SQL bestand openen: 'gastet.audit.Patients.Get.sql' in de Map 'Queries'. (Zie screenshot hieronder voor de precieze locatie van de map. NB Er moet direct 'Program files' geopend worden, dus niet via de map 'gebruikers'.

Deze pc > Lokale schijf (C:) > Program Files > Medecs > Gaston > NVKC > Final > Runtime > Queries					
	Naam	Gewijzigd op	Type	Grootte	
ing	Gastet.Audit.Response.SQL	24-2-2017 19:04	SQL-bestand	1 kB	
d	Gastet.Audit.Run.Get.sql	24-2-2017 18:57	SQL-bestand	1 kB	
is	Gastet.Audit.Run.Insert.sql	24-2-2017 18:55	SQL-bestand	1 kB	
ten	Gastet.Audit.Step.SQL	24-2-2017 19:18	SQL-bestand	1 kB	
gen	Gastet.Evaluation.Patients.Get.sql	5-12-2017 11:36	SQL-bestand	1 kB	
	Gastet.Evaluation.SinglePatient.Get.sql	12-9-2014 09:19	SQL-bestand	1 kB	
ekening Schasfoort-Balveren	Gastet.Interface.Audit.Get.sql	11-7-2014 14:47	SQL-bestand	1 kB	
i Perla fotoboek	Gastet.Interface.Audit.Set.sql	17-1-2014 15:45	SQL-bestand	3 kB	
	Gastet.Interface.CI.Kidney.Get.sql	5-6-2012 15:54	SQL-bestand	1 kB	
	Gastet.Interface.Drugs.Free.Get.sql	11-9-2014 23:32	SQL-bestand	3 kB	
	Gastet.Interface.Drugs.Get.sql	24-2-2017 19:41	SQL-bestand	1 kB	
	Gastet.Interface.Drugs.Get.sql.bak	20-11-2012 23:21	BAK-bestand	2 kB	
gen	Gastet.Interface.Interactions.Get.sql	14-8-2013 12:13	SQL-bestand	1 kB	
d	Gastet.Interface.Lab.Get.sql	24-2-2017 19:45	SQL-bestand	1 kB	
ten	Gastet.Interface.Patient.Get.sql	24-2-2017 19:02	SQL-bestand	1 kB	

- Het onderstaande scherm verschijnt, waarna je de tekst zoals hieronder kunt intikken. In het voorbeeld is te zien dat patiënt 61 t/m 80 zijn geselecteerd voor een 'run'.

Gastet.Evaluation.Patients.Get.sql - Kladblok

```
Bestand  Bewerken  Opmaak  Beeld  Help
select Now() as [DateTime],* from [patient$]
Where (patientID >= 61 AND patientID <= 80)
order by PatientID asc
```

Met deze methode ging het testen van de algoritmes veel sneller.

Er waren een aantal fouten die vaker werden gemaakt, waardoor er bij het doorlopen van de algoritmes niet de verwachte 20 patiënten uitrolden met een adviestekst.

Fouten in de algoritmes:

- Er werd niet altijd op 'export file' geklikt als er een wijziging was aangebracht in het algoritme. Hierdoor werd het nieuwe algoritme niet getest bij een nieuwe test van het algoritme;
- In de beslisstap met medicatie werd een laboratoriumtest ingevoerd: bijv: lithium (laboratoriumtest) i.p.v. lithium (medicament) of clozapine (laboratoriumtest) i.p.v. clozapine (medicament);
- Bij een medicatiegroep werden meerdere GPK-codes ingevoerd, maar onder elkaar geplaatst in de beslisstap, waardoor het criterium werd: 'AND' in plaats van 'OR'. Dit betekent dat de beslisstap alleen met 'ja' beantwoord zou worden als de patiënt alle medicatie uit de groep gebruikt.

Gebruikt patiënt salbutamol? (K of N Criteria, 00842)

Structure	Contents	Audit
Positive Preferences:		
✓	Salbutamol (22098;75124;82465;83704;36706;36714;75272;99473, R03AC02)	
✓	Salbutamol (36722;38172;22101;65501;22128;22136, R03CC02)	
✓	Salbutamol Met Ipratropiumbromide (126101;109401;109428, R03AL02)	
Negative Preferences:		

Foutieve wijze van medicatie uit een medicijngroep in een beslisstap invoeren.

Gebruikt patiënt salbutamol? (K of N Criteria, 00842)

Structure	Contents	Audit
Positive Preferences:		
✓	Salbutamol (22098;75124;82465;83704;36706;36714;75272;99473, R03AC02) OR Salbutamol (36722;38172;22101;65501;22128;22136, R03CC02) OR Salbutamol Met Ipratropiumbromide (126101;109401;109428, R03AL02)	
Negative Preferences:		

De correcte wijze van medicatie uit een medicijngroep in een beslisstap invoeren.

Fouten in de fictieve patiëntendatabase:

- Er werd getest met een oudere versie van de patiënten Excel file. Deze was niet vernieuwd in de folder die aan de ontwikkelmodule was gekoppeld;

- Er werd een verkeerde GPK code ingevoerd;
- Er werd een verkeerde afkorting voor de laboratoriumtest gebruikt;
- Er werd een verkeerde waarde van de laboratoriumtest ingevoerd die niet voldeed aan het criterium in het algoritme.

Aandachtspunten bij de implementatiefase van de algoritmes

Tijdens de validatieprocedure met het fictieve patiëntenbestand konden een aantal variabelen niet getest worden. Hier zal de werkgroep dus extra alert op moeten zijn zodra de algoritmes in Gaston live gekoppeld gaan worden aan het EPD en LIS.

1. Werkt de tijdstermijn die per algoritme is ingesteld?

Voorbeeld:

Een patiënt is 9 dagen geleden gestopt met een medicijn. De werkgroep heeft een termijn van twee weken ingesteld waarop een adviestekst over een interferentie met een laboratoriumtest zou moeten verschijnen.

Wordt deze interferentie bij de patiënt inderdaad nog opgepikt door Gaston?

En zou Gaston inderdaad géén melding geven als een patiënt 3 weken geleden is gestopt met het medicijn?

In de testfase is de termijn waarop een medicijn gebruikt wordt uitgezet, omdat er met retrospectieve data is getest.

2. Werken de ingestelde referentiewaarden bij ieder algoritme?

Voorbeeld:

Patiënt 1 heeft een afwijkend testresultaat onder de referentiewaarden; patiënt 2 heeft een normaal testresultaat en patiënt 3 heeft een afwijkend testresultaat boven de referentiewaarden. De werkgroep heeft ingesteld dat er alleen een adviestekst moet verschijnen bij testresultaten onder de referentiewaarden.

Verschijnt er inderdaad een adviestekst bij patiënt 1 en géén adviestekst bij patiënt 2 en 3?

Omdat er met een Excel file met fictieve patiëntendata gewerkt is en niet met 'realtime' bevraging van EPD's, is in de testfase de optie 'boven of onder de referentiewaarden' uitgezet, maar is gewerkt met numerieke waarden. Er is dus een waarde ingevuld bij een beslisstap in het algoritme. In de praktijk zullen de algoritmes straks aangepast worden met de optie 'boven of onder de referentiewaarden'. Gaston kan hiermee in ieder afzonderlijk ziekenhuis de referentiewaarden uit ieder LIS halen. Dit is essentieel, omdat de referentiewaarden niet in elk ziekenhuis hetzelfde zullen zijn.

Conclusie

Dit rapport bevat de eerste ruwe validatie van de algoritmes 'geneesmiddel-testinteracties' in het project SMILE met een fictief patiëntenbestand.

De ervaring van Medecs B.V. is dat er bij de ingebruikname van de algoritmes met echte patiëntendata uit het LIS en ZIS nog veel trouble shooting moet plaats vinden vanwege onverwachte problemen op verschillende fronten (algoritmes, koppeling, codering, etc.).

Bijlage II

Validatierapport algoritmes geneesmiddel-test interacties in het Jeroen Bosch Ziekenhuis

Auteur: Jasmijn van Balveren (aios Klinische Chemie)

In samenwerking met: Ton Wolfhagen (LIS applicatiebeheer) en Paul de Clercq (Gaston applicatiebeheer)

In het kader van het multicenter pilot onderzoek 'SMILE': Signalering Medicatie Interferentie Laboratorium Expertsysteem

Sleutelwoorden

Algoritme, klinische beslisregel, geneesmiddel-test interacties, geautomatiseerde beslisondersteuning

Doel

Valideren van een set algoritmes met geneesmiddel-test interacties in het softwaresysteem 'Gaston Medical', ten behoeve van het real-time opsporen van mogelijke geneesmiddel-test interacties bij patiënten.

Inleiding

Inname van medicatie kan laboratoriumuitslagen op verschillende manieren beïnvloeden. Kennis en juiste interpretatie van deze geneesmiddel-testinteracties is van belang voor de voorschrijvend arts, de apotheker en de laboratoriumspecialist klinische chemie. Enerzijds kunnen laboratoriumuitslagen een aanwijzing zijn voor bijwerkingen of toxiciteit van geneesmiddelen, anderzijds kan het gebruik van geneesmiddelen een aanleiding zijn voor een foutieve interpretatie van testuitslagen. Van alle ziekenhuisopnames wordt 5-12% veroorzaakt door geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (8-10). Regelmatig worden in het klinisch chemisch laboratorium afwijkende testuitslagen van patiënten gezien zonder dat daarvoor een duidelijke verklaring vanuit het ziektebeeld kan worden gegeven. Er kunnen zich grote diagnostische en therapeutische problemen voordoen als de behandeling wordt gebaseerd op een uitslag van het laboratoriumonderzoek zonder rekening te houden met de eventuele invloed van het medicatiegebruik. Verkeerde diagnose, onterechte behandeling en onnodig vervolgonderzoek kunnen het gevolg zijn. Een extreem voorbeeld van het gevaar van geneesmiddel-testinteracties zijn de foutief verhoogde glucosewaarden die kunnen ontstaan bij CAPD patiënten doordat sommige teststrips glucose niet van andere suikers (bijvoorbeeld icodextrine, maltose) kunnen onderscheiden. Het onterecht toedienen van insuline heeft in een aantal gevallen een fatale afloop tot gevolg gehad (11).

In de in 2016 verschenen Leidraad interactie klinisch-chemische parameters en geneesmiddelengebruik (1) is een methode beschreven om interacties van geneesmiddelen met laboratoriumtesten op basis van literatuurgegevens te evalueren, te valideren en te documenteren. Een jaar later (oktober 2017) is er een online database beschikbaar gekomen met geneesmiddel-test interacties, welke is te raadplegen voor alle leden van de NVKC. De database heet: Wat-Interfereert-Waar, afgekort tot WIWA database. In een vervolgpilot werd in vijf deelnemende ziekenhuizen (waaronder het Jeroen Bosch Ziekenhuis), getracht de WIWA database te implementeren in een geautomatiseerd systeem waarin meldingen van geneesmiddel-testinteracties worden gegenereerd op basis van testuitslagen en geneesmiddelen bij de individuele patiënt. Soortgelijke initiatieven lijken veelbelovend (5, 6) en het doel van de pilot is een 'proof-of-concept' van het systeem ter ondersteuning van de consultvoering van de laboratoriumspecialist klinische chemie.

Als eerste zijn er geneesmiddel-test interactie algoritmes gemaakt in Gaston door Jasmijn en samen met Wilhelmine Verboeket – van de Venne. De nieuwe algoritmes zijn in de eerste fase gevalideerd op zelf aangemaakte fictieve patiënten in Excelbestanden, dus zonder koppeling aan een elektronisch patiëntendossier of LIS (zie validatierapport 12-12-2017).

In Tabel 1 staan alle geneesmiddel-testinteracties die zijn meegenomen.

Tabel 1: Geneesmiddel-test algoritmes in Gaston (aangemaakt en eerste fase validatie in 2017).

IA code WIWA	Test	Geneesmiddel
1	Kreatinine	Trimethoprim (cotrimoxazol)
2	Metanefrines	Methylfenidaat
3	PTH	Furosemide
4	Kalium	ACE-remmers
5	Natrium	Thiaziden
6	Vitamine B12	Metformine
7	Kreatinine	Cimetidine
9	Magnesium	Protonpompremmers
10	ALAT/ASAT	Statines
11	TSH/ vrij T4, T3	Glucocorticoïden
12	TSH/ vrij T4, T3	Amiodaron
13	TSH/ vrij T4, T3	Lithium
14	CK	Statines
15	Kalium	Thiaziden
16	TSH/ vrij T4, T3	Propranolol
17	Lactaat	Metformine
19	Catecholamines	Methylfenidaat
20	Bilirubine	Amoxicilline – clavulaanzuur
21	Granulocyten	Clozapine
22	Natrium	SSRI
24	Granulocyten	Thiamazol, propylthiouracil
26	Calcium	Protonpompremmers
27	Urinezuur	Thiaziden
28	Trombocyten	Heparine (incl. LMWHs)
30	PT	Fenprocoumon, acenocoumarol

31	aPTT	Heparine
32	Kalium	Salbutamol
33	Vitamine B12	Protonpomp remmers
34	Granulocyten	Lithium

In het Jeroen Bosch Ziekenhuis is de software van Gaston succesvol geïnstalleerd op een lokale server in 2017 en in mei 2018 zijn directe koppelingen met het LIS en ZIS gerealiseerd met dank aan MOLIS applicatiebeheer (o.a. Jan Molenaar) en de afdeling MICT (contactpersonen: Peter Kretschmann en Lisette Gijsbers). Met deze koppelingen krijgt Gaston direct medicatiedata en laboratoriumtestresultaten aangeleverd van patiënten.

Van alle laboratoriumtesten zijn vervolgens in de algoritmes op de lokale server de Jeroen Bosch Ziekenhuis laboratoriumcodes toegevoegd door Paul en Jasmijn. Dit is gedaan in de zogenaamde 'terminology editor' van Gaston.

Methoden

In dit validatierapport wordt beschreven hoe de juistheid van de algoritmes en de koppelingen met het Laboratorium Informatie Systeem (LIS) en Ziekenhuis Informatie Systeem (ZIS) zijn gecontroleerd.

De validatie is uitgevoerd door Jasmijn en is gestart direct na het koppelen van Gaston aan LIS en ZIS in mei 2018. Jasmijn heeft een aantal weken achter elkaar alle gegeneerde meldingen beoordeeld op juistheid: gebruik de patiënt de medicatie? Is de laboratoriumtest afwijkend? Parallel hieraan is gewerkt met testpatiënten (zie verderop).

Er is door Jasmijn een validatiebestand SMILE in Google Drive (Excel) geopend waarin alle problemen en bijbehorende oplossingen tijdens de validatie zijn bijgehouden. Dit bestand zal gehandhaafd blijven en is toegankelijk voor de landelijke gebruikersgroep van de SMILE algoritmes.

Ieder deelnemend centrum gebruikt een eigen tabblad. Het dient als naslagwerk en geeft inzicht in (de benodigde tijdsinspanning van) het proces.

Op 13-11-2018 zijn eerste resultaten van interactiemeldingen in het Jeroen Bosch Ziekenhuis gedeeld met de landelijke werkgroep. Naar aanleiding hiervan zijn er zogenaamde schaduwalgoritmes gemaakt door Jasmijn: dit zijn meldingen van de combinatie van medicatie en normale testresultaten. Deze schaduwalgoritmes houden dus de prevalentie bij van normale testuitslagen bij bepaald medicijngebruik. Zo kan een inschatting worden gemaakt van hoe frequent een interactie voorkomt. Daarnaast heeft Jasmijn 14 nieuwe algoritmes toegevoegd (vanaf interactiecode 35) met geneesmiddel-testinteracties gebaseerd op nieuwe validatierapporten die waren vrijgegeven door de werkgroep geneesmiddel-test interacties.

Tabel 2: Extra geneesmiddel-test algoritmes in Gaston (aangemaakt en gevalideerd in 2019).

IA code WIWA	Test	Geneesmiddel
35	Kalium	Protonpompremmers
36	ASAT/ALAT	Methotrexaat
38	Chromogranine A	Protonpompremmers

39	Trombocyten	Valproïnezuur
40	TSH	Metoclopramide
42	ASAT/ ALAT	Nitrofurantoin
43	Vrij T4	Carbamazepine
44	TSH	Valproïnezuur
45	Trombocyten	P2Y12 remmers
46	Trombocyten	Glycoproteïne 2b/3a remmers
47	MCV	Hydroxycarbamide
48	Natrium	IV Immunglobulines
51	Kalium	Bèta blokker
52	Trombocyten	Amoxicilline/clavulaanzuur

Voor de definitieve validatie van de interactiemeldingen zijn de volgende stappen uitgevoerd met testpatiënten:

1. Er is samenwerking gezocht met het LIS applicatiebeheer in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. In het Jeroen Bosch Ziekenhuis wordt gewerkt met Molis en de betrokken applicatiebeheerder was Ton Wolfhagen. Tevens is Gaston beheer nauw betrokken geweest (Paul de Clercq).
2. Er zijn tien testpatiënten met een uniek patiëntidentificatienummer en naam aangemaakt. De testpatiënten zijn aangemaakt op verzoek van Jasmijn door Rinus van de Oever (testadviseur functioneel beheer MICT).
3. Bij alle patiënten heeft Jasmijn elektronisch medicatie voorgeschreven in de productieomgeving van het EPD volgens onderstaande tabel (de dosering was niet van belang).
4. Bij alle testpatiënten zijn afwijkende laboratoriumtestresultaten ingevoerd volgens de onderstaande tabel in het LIS. Dit is in eerste instantie uitgevoerd door Ton Wolfhagen, maar omdat het testen zeer vaak moest worden herhaald is Jasmijn bevoegd gemaakt om zelf nieuwe orders en testresultaten in te voeren.
5. Er is gecontroleerd of er interactiemeldingen zijn gegenereerd en of de tekst juist was. De interactiemelding teksten zijn terug te vinden moesten overeenkomen met de adviestekst in het validatierapport van de WIWA-database.
6. Ten behoeve van een wetenschappelijke publicatie: Uit Molis kan een output file gegenereerd worden met alle benodigde data voor publicatie (eisen hiervoor zijn afgestemd met de werkgroep). Ton Wolfhagen heeft hiervoor een sjabloon in Molis aangemaakt en kan worden gevonden via: 'aanvragen opvragen – open details – tabblad: specifiek – zoek profiel: 'SMILE'. Hierin zijn alle testen die zijn opgenomen in de algoritmes gedefinieerd en zijn tevens 'test related parameters' gedefinieerd, namelijk 'IACODE' en 'ATCCODE'. In de output file is gecontroleerd of alle benodigde data voor de tellingen aanwezig zijn, namelijk: Patiëntnummer, Monster nummer, Afnamedatum, Rapportagedatum, Leeftijd, Geslacht, Aanvragen arts, Afdeling aanvragend arts, Interactiecode Gaston, Labtest, Labtestresultaat, Medicijn en/of ATC code.
NB: Het meesturen van de dosering van een medicijn is op dit moment niet opgenomen in het HL-7 bericht. Wel is de dosering van het medicijn te zien in de geneesmiddel-test opmerking. Omdat dit geschreven tekst is en dus niet gecodeerd in een apart veld is data-analyse hiermee tijdrovend.

Resultaten

In [bijlage 1](#)* staat een overzicht met screenshots van alle correct gegenereerde adviesteksten. Er zijn in totaal 82 geneesmiddel-test interactie algoritmes gevalideerd.

Bij de algoritmes is niet direct een correcte melding gegenereerd en dit had vele oorzaken. Bij iedere niet- of fout gegenereerde melding hebben Jasmijn, Paul en Ton samen gezocht naar een mogelijke oorzaak hiervan. In [bijlage 2*](#) van dit validatierapport is een uitdraai te vinden van het Jeroen Bosch Ziekenhuis tabblad uit het 'validatiebestand SMILE' (actuele datum: 26-5-2019).

Er zijn twee algoritmes die op 26-5-2019 nog niet goed functioneerden, waarvan de oorzaak nog onbekend was (interactiecode 1 en 2). Verder zijn er 2 algoritmes waarvan de adviestekst nog niet klopt (interactiecode 20 en 52). Hier wordt nog aan gewerkt.

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis is het eerste centrum dat een werkend softwaresysteem van geneesmiddel-test interacties heeft afgeleverd.

* de bijlagen zijn niet toegevoegd aan het SKMS eindverantwoordingsrapport

Referenties

1. Werkgroep geneesmiddel-test-interacties. Leidraad interactie klinisch-chemische parameters en geneesmiddelengebruik: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie 2016 26-10-2016.
2. Oosterhuis WP, Verboeket-van de Venne WPHG, Kuiper-Kramer PA, Ulenkate HJLM, Vermeer HJ, Jansen RTP. Richtlijn NVKC Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie). Nederlands Tijdschrift Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. 2014(39):241-5.
3. van der Sijs IH, Ho-Dac-Pannekeet MM. [The treatment of hypomagnesemia]. Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146(20):934-8.
4. Vlasveld LT, van 't Wout J, Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors: Neth J Med. 2011 Apr;69(4):207.
5. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation - a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2018 Oct 17.
6. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. Diagnosis (Berl). 2019 Mar 26;6(1):69-71.
7. Scheepers-Hoeks AM, Grouls RJ, Neef C, Korsten HH. Strategy for implementation and first results of advanced clinical decision support in hospital pharmacy practice. Stud Health Technol Inform. 2009;148:142-8.
8. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(2):202-17.
9. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):1017-25.
10. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med. 2008 Sep 22;168(17):1890-6.
11. FDA. Public health notification: potentially fatal errors with GDH-PQQ glucose monitoring technology 2009.

Bijlage III

Validatierapport algoritmes geneesmiddel-test interacties in het Zuyderland Medisch Centrum

Auteur: Wilhelmine Verboeket-van de Venne (wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie)

In samenwerking met: Wytze Oosterhuis (arts klinische chemie) en Paul de Clercq (Gaston applicatiebeheer)

Met dank aan: Gwen Megens (KCHL key-user Glims), Armand Meertens (systeembeheerder laboratoria), André Krings (apotheker)

In het kader van het multicenter pilot onderzoek 'SMILE': Signalering Medicatie Interferentie Laboratorium Expertsysteem

Inleiding

In het Zuyderland Medisch Centrum bleek het niet mogelijk om binnen de duur van het project budget en personeel beschikbaar te krijgen voor het realiseren van de benodigde infrastructuur. Om toch een inventarisatie van het aantal en soort interactiemeldingen te kunnen doen is het Gaston programma geïnstalleerd op een standalone computer. Door gebruik te maken van dagelijkse Excel bestanden met laboratoriumgegevens en medicatiegegevens kan de Gaston software meldingen genereren van geneesmiddel-testinteracties (hoofdalgoritmes). Bovendien is het mogelijk om te inventariseren hoe vaak een normale uitslag van een bepaalde laboratoriumtest in combinatie met gebruik van bepaalde medicatie voorkomt (schaduwalgoritmes).

Methode

Om de hoofd- en schaduwalgoritmes te valideren is gebruik gemaakt van testpatiënten. Het validatietraject bestond uit het op juistheid controleren van de interactiemeldingen. Wordt inderdaad een interactiemelding gegenereerd? Is de uitslag van de laboratoriumtest inderdaad afwijkend? Gebruikt de testpatiënt inderdaad de medicatie van de interactie die getest werd? Wordt een correcte commentaartekst gegenereerd? Jasmijn van Balveren heeft voor de werkgroep een validatiebestand SMILE in Google Drive (Excel) gemaakt; hierin werden alle foutmeldingen, problemen en bijbehorende oplossingen genoteerd. De validatieperiode liep van medio mei – augustus 2019.

Resultaten

In [bijlage 3](#)* staat een overzicht met screenshots van alle correct gegenereerde adviesteksten. Er zijn in totaal 85 geneesmiddel-test interactie algoritmes gevalideerd. Er zijn twee algoritmes die nog niet goed functioneerden, waarvan de oorzaak onbekend was (interactiecode 1 en 2). Het algoritme met interactiecode 3 was niet uitvoerbaar in het Zuyderland Medisch Centrum, vanwege het ontbreken van de juiste labcodering.

Conclusie

Ondanks het feit dat een directe koppeling met het LIS en ZIS niet gerealiseerd kon worden, is aangetoond dat het goed mogelijk is om via Excel bestanden met laboratorium- en medicatiegegevens correcte interactiemeldingen te genereren.

* De bijlage is niet toegevoegd aan het SKMS eindverantwoordingsrapport

Bijlage IV

Validatierapport algoritmes geneesmiddel-test interacties in het Medisch Spectrum Twente

Auteurs: Albert de Graaf (aios klinische chemie), Hans Krabbe (laboratoriumspecialist klinische chemie)
 In samenwerking met: Miranda ten Vregelaar (LIS applicatiebebeer), Frank Wopereis(projectleider ICT MST) en Paul de Clercq (Gaston applicatiebeheer)
 In het kader van het multicenter pilot onderzoek 'SMILE': Signalering Medicatie Interferentie Laboratorium Expertsysteem

Methoden

De werking van de algoritmes die initieel gevalideerd waren in het JBZ zijn in deze fase geverifieerd op zelf aangemaakte fictieve patiënten in MST. Deze patiënten stonden in de ViPharma database van de apotheek MST en in Glims.

In het MST draaide de software van Gaston al voor gebruik door de apotheek. Er was ook al een koppeling van Gaston met de medicatie database ViPharma. Ook alle laboratoriumuitslagen werden al vanuit het LIS (Glims) naar Gaston gestuurd en opgeslagen in de database van Gaston.

Het bleek echter dat voor SMILE een versie-update van Gaston nodig was. Momenteel draaien er twee versies naast elkaar, de oude versie voor gebruik door de apotheek en de nieuwe versie voor gebruik door Medlon t.b.v. SMILE.

Ook is een koppeling gerealiseerd t.b.v. het realtime terugmelden van de interactiemeldingen naar Glims. De werking van deze koppeling is gevalideerd in de acceptatie-omgeving van Glims en zodra de individuele algoritmes gevalideerd zijn kan de koppeling in de productie-omgeving aangezet worden.

Resultaten

In Tabel 1 staan alle geneesmiddel-testinteracties die zijn meegenomen en de huidige stand van zaken van de verificatie (peildatum 30 september 2019)

Tabel 1: Geneesmiddel-test algoritmes in Gaston.

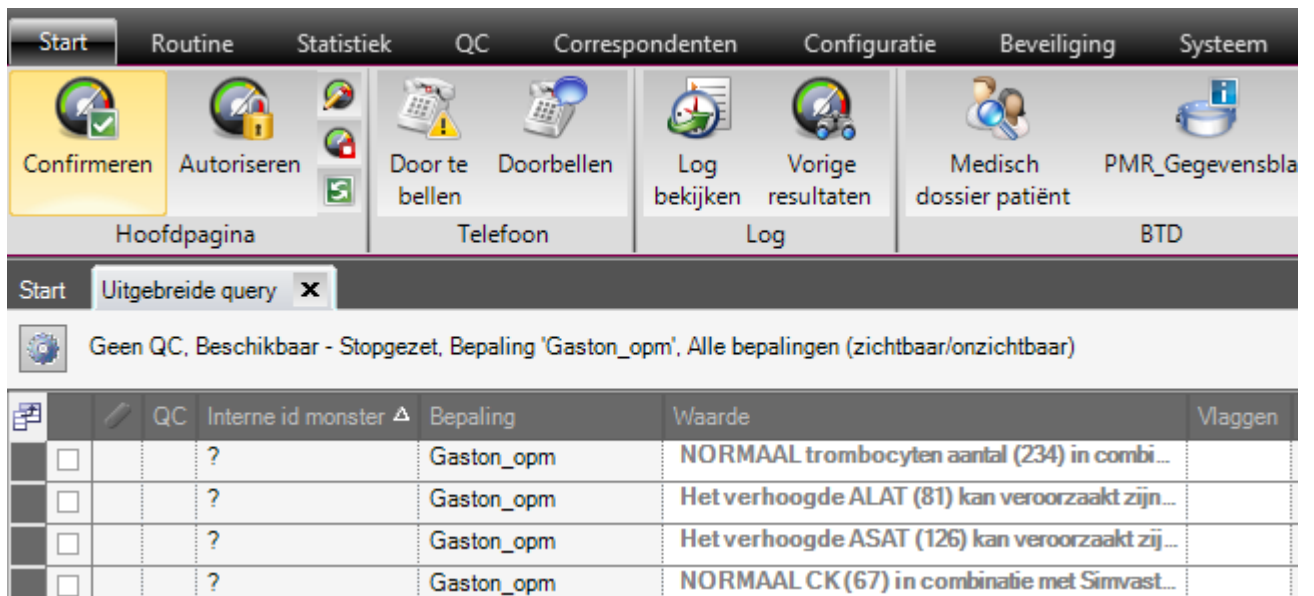
IA code WIWA	Test	Geneesmiddel	Verificatie MST voltooid
1	Kreatinine	Trimethoprim (cotrimoxazol)	Ja
2	Metanefrines	Methylfenidaat	
3	PTH	Furosemide	
4	Kalium	ACE-remmers	
5	Natrium	Thiaziden	
6	Vitamine B12	Metformine	
7	Kreatinine	Cimetidine	
9	Magnesium	Protonpomprenmers	Ja
10	ALAT/ASAT	Statines	Ja
11	TSH/ vrij T4, T3	Glucocorticoïden	
12	TSH/ vrij T4, T3	Amiodaron	
13	TSH/ vrij T4, T3	Lithium	
14	CK	Statines	Ja*
15	Kalium	Thiaziden	
16	TSH/ vrij T4, T3	Propranolol	
17	Lactaat	Metformine	
19	Catecholamines	Methylfenidaat	
20	Bilirubine	Amoxicilline – clavulaanzuur	
21	Granulocyten	Clozapine	
22	Natrium	SSRI	
24	Granulocyten	Thiamazol, propylthiouracil	
26	Calcium	Protonpomprenmers	Ja
27	Urinezuur	Thiaziden	

28	Trombocyten	Heparine (incl. LMWHs)	
30	PT	Fenprocoumon, acenocoumarol	
31	aPTT	Heparine	
32	Kalium	Salbutamol	Ja
33	Vitamine B12	Protonpompremmers	
34	Granulocyten	Lithium	
35	Kalium	Protonpompremmers	Ja
39	Trombocyten	Valproïnezuur	Ja
45	Trombocyten	P2Y12 remmers	Ja
51	Kalium	Bètablokkers	Ja

*Dit algoritme werkt in principe goed, echter wordt per abuis de waarde van CKD-EPI i.p.v. CK gebruikt.

De koppeling waarmee interactiemeldingen vanuit Gaston naar Glims teruggestuurd worden werkt naar behoren. Berichten komen binnen en worden verwerkt door Glims, zie Figuur 1.

Figuur 1: interactiemeldingen die vanuit Gaston naar Glims teruggestuurd worden.



The screenshot shows a software interface with a top navigation bar containing tabs: Start, Routine, Statistiek, QC, Correspondenten, Configuratie, Beveiliging, and Systeem. Below this is a grid of icons for functions like 'Confirmeren', 'Autoriseren', 'Door te bellen', 'Doorbellen', 'Log bekijken', 'Vorige resultaten', 'Medisch dossier patiënt', and 'PMR_Gegevensbla'. A search bar shows 'Uitgebreide query'. A status message reads: 'Geen QC. Beschikbaar - Stopgezet. Bepaling 'Gaston_opm'. Alle bepalingen (zichtbaar/onzichtbaar)'. Below is a table with columns: QC, Interne id monster, Bepaling, Waarde, and Vlaggen.

QC	Interne id monster	Bepaling	Waarde	Vlaggen
	?	Gaston_opm	NORMAAL trombocyten aantal (234) in combi...	
	?	Gaston_opm	Het verhoogde ALAT (81) kan veroorzaakt zijn...	
	?	Gaston_opm	Het verhoogde ASAT (126) kan veroorzaakt zij...	
	?	Gaston_opm	NORMAAL CK (67) in combinatie met Simvast...	

Bijlage V

Validatierapport algoritmes geneesmiddel-test interacties in het Erasmus MC

Auteur: Andrei Tintu (laboratoriumspecialist klinische chemie)

In samenwerking met: Paul de Clercq (Gaston applicatiebeheer)

In het kader van het multicenter pilot onderzoek 'SMILE': Signalering Medicatie Interferentie Laboratorium Expertsysteem

De door de werkgroep SMILE ontwikkelde algoritmes zijn in het Erasmus MC gevalideerd. Het gaat hier om algoritmes van interacties tussen medicatie en laboratorium uitslagen.

De validatie is in twee consecutieve stappen verdeeld:

1. Validatie algoritmes met behulp van test patiënten
2. Tellen van gegenereerde meldingen op grond van retrospectieve data

Voor de validatie zijn in beginsel een 2 tal koppelingen gerealiseerd.

1x HiX > Gaston. Deze koppeling heeft als doel om de actuele lopende medicatie van de patiënt op te halen.

1x Labtrain > Gaston. Deze koppeling heeft als doel om de uitslagen die in Labtrain gegenereerd worden in Gaston te uploaden.

Door de data die door deze koppelingen naar Gaston worden verstuurd, zijn de ingebouwde algoritmes in Gaston in staat om mogelijke interacties op te sporen en daar een melding van te maken. Dat laatste wordt op het moment van schrijven enkel gedaan m.b.v. een Excel export. Binnen het Erasmus MC zijn we bezig met de implementatie van een bidirectionele koppeling tussen Labtrain en Gaston met als doel om de door Gaston gegenereerde meldingen in Labtrain te gebruiken om het autorisatie proces te verbeteren. Tevens kunnen deze meldingen vanuit Labtrain ook naar HiX verstuurd worden met als doel om de arts te informeren over een mogelijke interactie tussen actuele medicatie van de patiënt en (een) afwijkende laboratoriumuitslag(en). In de huidige validatie (peildatum 3 oktober 2019) is enkel gebruik gemaakt van de Excel output. Dit is van toepassing op beide stadia van de validatie.

De geteste algoritmes in het Erasmus MC zijn enkel valide bevonden als de gegenereerde meldingen de vooraf ingestelde tekst lieten zien.

Bijlage VI

Locatie	Datum	Soort probleem	IA code	Labtest	Medicijn	Oplossing	Actiepunt van wie?	Afgerond?
JBZ	13-5-2019	Adviestekst alleen eerste deel zichtbaar	43	ALAT/ASAT	Nitrofurantoïne	slash uit adviestekst gehaald	Labspecialist	Ja
JBZ	14-5-2019	Geen adviestekst	15	Kalium	thiaziden	Schaduwalgoritme klopte niet: 'kalium is 0% hoger dan laatste kalium maximum' ingevoerd i.p.v. 'meer dan 0% hoger dan ..'	Labspecialist	Ja
JBZ	13-5-2019	Kalium - salbutamol rule staat nog steeds aan	32	Kalium	Salbutamol	In andere map plaatsen niet voldoende?		Nee
JBZ	13-5-2019	3 dubbele adviesteksten bij 1 labrapport		ALAT/ASAT, trombocyten	statine, clopidogrel	Mogelijk niet meer actueel. Oorzaak?	GASTON beheer	Nee
JBZ	10-5-2019	2x Adviestekst	19	Catecholamines (urine)	methylfenidaat	Beslisstap met verhoogde waren stond verkeerd ingesteld. Nu aangepast.	Labspecialist	Ja
JBZ	10-5-2019	Adviestekst met labwaarden 0	2	Metanefrines (urine)	methylfenidaat	Adviestekst bevatte labresultaat van metanefrines in bloed. Nu aangepast naar urine	GASTON beheer	Nee
JBZ	8-5-2019	Adviestekst met medicijn 'none'	1	kreatinine	trimethoprim	?	GASTON beheer	Nee

JBZ	3-5-2019	Geen adviestekst	1	creatinine	trimethoprim	Adviestekst met trimethoprim kan nooit worden gemaakt indien er ook cotrimoxazol is voorgeschreven aan de patiënt! Dit is inherent aan de laatste stap van het algoritme. Dat beide middelen bij dezelfde patiënt zijn voorgeschreven komt niet voor, dus is geen probleem in de praktijk, alleen wel bij deze testpatiënt! Daarom nu nieuwe testpatiënt aangemaakt met alleen trimethoprim in medicatielijst!	Labspecialist	Ja
JBZ	3-5-2019	Geen adviestekst	2	Metanefrines (urine)	methylfenidaat	Labcodes aangepast in Gaston (let op: juiste labcode voor 24 uren urine!)	Labspecialist	Ja
JBZ	3-5-2019	Geen adviestekst	19	Catecholamines (urine)	methylfenidaat	Labcodes aangepast in Gaston (let op: juiste labcode voor 24 uren urine!)	Labspecialist	Ja
JBZ	30-4-2019	Performance problemen binnen het JBZ, mogelijk veroorzaakt door de Virusscanner, is in overleg met MICT-JBZ de server herstart.				Is gecontroleerd. Geen probleem	GASTON beheerder	Ja
JBZ	24-4-2019	Geen adviestekst	30	PT	Vitamine K antagonisten	Mogelijk 'Time-out' foutmelding o.b.v. aanzetten audit properties in gaston (show number of patients and occurrences)? verschoning ging niet goed, nu plaatsing naar archieftabel in Gaston. PDC14 mei 2019: Dit is aangepast en zou niet meer voor moeten komen.	GASTON beheer	Ja
JBZ	24-4-2019	geen adviestekst	1	creatinine, TSH, vrij T4, neutrofielen	trimethoprim	Testpatiënten hadden een leeftijd van 132 jaar. Bij deze leeftijd kan het LIS geen referentiewaarden meesturen in het HL7 bericht. Oplossing: testpatiënten met een leeftijd in het normaalgebied kiezen.	LIS Applicatiebeheer	Ja
JBZ	24-4-2019	2x een adviestekst	43.2b	TSH	Metoclopramide (i.v.)	NORMAAL TSH (2) in combinatie met intraveneus METOCLOPRAMIDE INJECTIE. (is dit gestopte medicatie: ID code:0021511809?)	GASTON beheer	Nee

JBZ	24-4-2019	Mag géén adviestekst geven, want alleen interactie bij IV toediening	42b	TSH	Metoclopramide (oraal)		GASTON beheer	Nee
JBZ	24-4-2019	Labcode niet meer in adviestekst	o.a. 30, 47, 51			Bij synchronisatie algoritmes met andere ziekenhuizen kunnen labcodes veranderen, JBZ gebruikt nummers, Erasmus en Zuyderland letters. Dit heeft geen consequenties voor de werking van de algoritmes.	GASTON beheerder	Ja
JBZ	17-4-2019	Geen adviestekst	19	Catecholamines (urine)	Methylfenidaat	Twee losse algoritmes gemaakt: één voor catecholamines in urine en één voor catecholamines in bloed.	Labspecialist	Ja
JBZ	17-4-2019	Geen adviestekst	23, 24	Bilirubine direct	augmentin	De code voor bilirubine direct was niet goed gemapt in het filter dat niet-relevante labtesten uitfiltert. Dit is nu in orde gemaakt.	GASTON beheerder	Ja
JBZ	17-4-2019	Verkeerde adviestekst met medicatie 'none'	32	Kalium	Salbutamol	Nog niet opgelost. Heeft mogelijk te maken met drie ATC-codes voor salbutamol (1x inhalatie, 1x oraal, 1x combi preparaat met ipatropiumbromide)	GASTON beheer	Nee
JBZ	15-4-2019	Geen adviestekst	54	MCV	Hydroxycarbamide	Verkeerde medicatie in algoritme geprogrammeerd	Labspecialist	Ja
JBZ	14-4-2019	Geen adviestekst	54	MCV	Hydroxycarbamide	algoritme fout: 'resultaat is 0 % higher than the last MCV maximum' gewijzigd in 'resultaat is MORE THAN 0% higher than the last MCV maximum'	LIS Applicatiebeheer	Ja
JBZ	14-4-2019	Geen adviestekst	48-50	prasugrel	trombocyten	prasugrel stond niet correct in Z-index standaard. GPK-code is tussentijds aangepast. Geen automatische update, is nu aangepast.	GASTON beheerder	Ja

JBZ	14-4-2019	Verkeerde medicijn in adviestekst	20, 57	Trombocyten	augmentin	Molis kan geen slash in het HL7 bericht begrijpen! Alles na de slash wordt afgebroken, daarom is in de adviestekst alleen het eerste deel 'amoxicilline' te zien en valt het stuk 'clavulaanzuur' met dosering weg. Niet alle GPK-etiquetten hebben een slash. dus soms kan augmentin wel goed doorkomen.	LIS Applicatiebeheer	Nee
JBZ	14-4-2019	Adviestekst bij andere labtest in Molis uitdraai	54	MCV	Hydrea		GASTON beheer	Nee
JBZ	14-4-2019	Verkeerde IA code in algoritme	35	Kalium	Salbutamol	Alle IA codes gecontroleerd: van 13 algoritmes de IA code aangepast (hierbij zaten zowel hoofdalgoritmes als schadualgoritmes)	Labspecialist	Ja
JBZ	14-4-2019	Niet alle interacties in Molis uitdraai	o.a. 23	bilirubine direct en geïoniseerd calcium		Bij uitdraai Molis bij profiel SMILE de ontbrekende labtesten toegevoegd	Labspecialist	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	41	Chromogranine A	omeprazol	Chromogranine kwam niet door het filter heen (prefilter, voordat Gaston überhaupt queried, om performance problemen te voorkomen). ChromA is toegevoegd in Gaston.	Gaston beheerder	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	43	TSH	Metoclopramide I.V.	IV werd niet goed als toedieningsweg herkend. Dit is aangepast	Gaston beheerder	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	46	FT4	carbamazepine	Hier staat niet de medicatie carbamazepine maar de labtest (spiegel?) in het algoritme. Dit is te zien aan de code die erachter staat (in dit geval CARB).	Labspecialist	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	54	MCV	Hydroxycarbamide	De nieuwe algoritmen waren niet aan de hoofdregel toegevoegd en werden dus helemaal niet uitgevoerd.	Labspecialist	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	55	Natrium	IVIG	De nieuwe algoritmen waren niet aan de hoofdregel toegevoegd en werden dus helemaal niet uitgevoerd.	Labspecialist	Ja
JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	56	Kalium	Propranolol	De nieuwe algoritmen waren niet aan de hoofdregel toegevoegd en werden dus helemaal niet uitgevoerd.	Labspecialist	Ja

JBZ	20-3-2019	Geen adviestekst	57	Trombocyten	Augmentin	De nieuwe algoritmen waren niet aan de hoofdregel toegevoegd en werden dus helemaal niet uitgevoerd.	Labspecialist	Ja
JBZ	4-3-2019	Query op meer dan één labtest				Gaston voerde eerst per bepaling queries uit. Omdat jij op een gegeven moment algoritmen ging maken met combinaties van testen werkte deze methode niet meer. Daarom wordt Gaston nu éénmaal per binnengekomen order uitgevoerd, waarbij alle bepalingen bekend zijn. Dit gebeurt per binnengekomen HL7 bericht, dus niet alle bepalingen in een order hoeven al bekend te zijn. Als later nieuwe bepalingen bij de order worde toegevoegd, draait Gaston nogmaals in de context van die order. Gaston kent bij het uitvoeren van een order geen testen buiten de order. Dat is op jouw verzoek gedaan, omdat je aangaf dat het niet nodig is om testen buiten de order mee te nemen.	Gaston beheerder	Ja
JBZ	22-2-2019	Geen enkele adviestekst				Voor zover ik kan zien stopt de service aan onze kant na verloop van tijd met het queuen van berichten. Waarom dit de laatste tijd gebeurt, en eerder niet kan ik niet zien. Ik heb contact opgenomen met de leverancier van deze component, en ik ga in tussentijd kijken of ik de service automatisch kan herstarten bij problemen. Na herstart kon de connectie niet altijd gemaakt worden, opgelost door automatische herstart.	Gaston beheerder	Ja
JBZ	31-1-2019	Geen enkele adviestekst				De problemen die ik aangepakt had en waardoor ik niet meer de fouten zag die je gerapporteerd had hadden te maken met de verkeerde referenties naar de G-Standaard, en zaten niet in de rules zelf	Gaston beheerder	Ja
JBZ	31-1-2019	Geen adviestekst	54	MCV	Hydroxycarbamide	Molis labcode voor MCV was nog niet toegevoegd	Labspecialist	Ja
JBZ	31-1-2019	er staat 'none' i.p.v. een medicijn in de adviestekst	35	Kalium	Salbutamol	3 losse algoritmes gebouwd om alle drie de ATC codes te coveren	Labspecialist	Ja

JBZ	31-1-2019	Meerdere labtesten in één algoritme	44 + 45	Levertesten	nitrofurantoïne	alle labtesten onder elkaar gezet (let op: zonder 'OR' ertussen)	Labspecialist	Ja
JBZ	31-1-2019	Extreem veel trombocyten meldingen met 'none'	48-50	Trombocyten	P2Y2 remmers	onderin het beeld waar algoritmes in gebouwd worden stond een 'losse' adviestekst (dus zonder koppeling aan andere beslisstappen!), die altijd kan afgaan. Hij was niet te zien, als je er niet naar toe scrollt. Dit blokje is verwijderd	Labspecialist	Ja
JBZ	31-1-2019	Facturering problemen door openstaande testen				Te lang opstaan van orders door niet afgeronde GTIOPM. heeft een automatische verwerking van lab rapporten aangemaakt: als alle testen op status 5 (is helemaal afgewerkt) staan, met uitzondering van één test die nog op status 3 (moet nog gevalideerd worden) staat, dan gaat Molis de order alsnog automatisch afsluiten. Dit maakt het niet mogelijk om nog extra meldingen binnen te krijgen als er op een later tijdstip nog meer mogelijke interacties gemeld zouden moeten worden (bijv. bij toevoegen van testen).	LIS Applicatiebeheer	Ja
JBZ	30-1-2019	Geen adviestekst	43	TSH	Metoclopramide I.V.	I.V. toediening was nog niet ingesteld	GASTON beheerder	Ja
JBZ	30-1-2019	Trage server				Volledige debudding' is nu uitgezet: was vorige week aangezet om precies te kunnen zien bij welke stappen er mogelijk iets verkeerd zou gaan: dit maakte de editor traag.	GASTON beheerder	Ja
JBZ	30-1-2019	Eerdere versie / back-up				Back-up is geïnstalleerd	GASTON beheerder	Ja
JBZ	30-1-2019	Nieuwe algoritmes				Algoritmes zijn allemaal overgezet naar hoofdfile met interacties, ook ingesleept in de flowchart 'MAIN' die de volgorde van de query bepaalt. De nieuwe algoritmes zijn achteraan in gesleept.		Ja

JBZ	22-1-2019	Nummering algoritmes				Tussen haakjes achteraan staat nu het nummer van het bijbehorende validatierapport in de WIWA database. De nummer vooraan maken in één oogopslag duidelijk hoeveel algoritmes er in totaal zijn geprogrammeerd. Zo zie je bijvoorbeeld ook direct dat de interactiefolder ALAT/ASAT - statine bestaat uit 2 algoritmes en TSH/ft4 – amiodaron zelfs uit 4 algoritmes. Soms ontbreken getallen, bijv 8: dit betreft een validatierapport met onvoldoende bewijs voor de interactie.	Labspecialist	Ja
-----	-----------	----------------------	--	--	--	--	---------------	----

Bijlage VII

Betreft: enquête signalering geneesmiddel-laboratoriumtest interacties

Beste medisch specialist, A(N)IOS en coassistent,








In dit pilotonderzoek wordt de toegevoegde waarde van het rapporteren van zogenaamde geneesmiddel-test interacties onderzocht. Een geneesmiddel-test interactie is een laboratoriumtestresultaat dat beïnvloed is door een geneesmiddel. Het onderzoek is geïnitieerd vanuit de beroepsgroep van de klinische chemie (NVKC) en wordt gesubsidieerd door de SKMS.

In samenwerking met het softwarebedrijf Gaston Medical is universele software ontwikkeld die afwijkende laboratoriumtestresultaten en geneesmiddelen uit het elektronisch patiëntendossier filtert en mogelijke interacties kan rapporteren aan de laboratoriumspecialist en de aanvragend arts.

In deze enquête zijn zes casussen uit de klinische praktijk weergegeven. Doel van dit onderzoek is om de waarde van de door ons geformuleerde opmerkingen over geneesmiddel-test interacties bij de interpretatie van laboratoriumtest resultaten te toetsen bij artsen. We willen met name onderzoeken of uw medisch beleid anders zou zijn geworden door de opmerkingen.

Het onderzoek duurt maximaal 15 minuten. Hartelijk dank voor uw deelname!

Met vriendelijke groet,

	Jasmijn van Balveren, aios klinische chemie (j.v.balveren@jbz.nl) Prof. Dr. Ron Kusters, laboratoriumspecialist klinische chemie Dr. Rein Hoedemakers, laboratoriumspecialist klinische chemie
	Dr. Lale Erdem-Eraslan, aios klinische chemie Dr. Heleen van der Sijs, ziekenhuisapotheker
	Dr. Wytze Oosterhuis, laboratoriumarts klinische chemie Dr. Wilhelmine Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie
	Dr. Rolf Verheul, laboratoriumspecialist klinische chemie
	Dr. Ruben Musson, laboratoriumspecialist klinische chemie
	Dr. Albert de Graaf, aios klinische chemie
	Dr. Ir. Paul de Clercq, software engineer Gaston Medical

Algemene vragen

Geslacht: m/v

Leeftijd:

Specialisme:

Medisch specialist / AIOS / ANIOS / Coassistent

Aantal jaren klinische ervaring:

< 2 jaar

2 -4 jaar

5 – 10 jaar

> 10 jaar

Casus 1

Man, 73 jaar

Reden van consult: al sinds enkele jaren krampende buikpijn e.c.i. (second opinion)

Voorgeschiedenis: angina pectoris, claudicatio intermittens, diabetes mellitus type 2
2017: passagiere buikbeeld met dreigende ileus, Helicobacter gastritis

Medicatie: gliclazide, digoxine tablet, isosorbidemononittraat, simvastatine, sotalol, macrogol/zouten, insuline langwerkend, acenocoumarol, omeprazol

Anamnese: afgelopen jaar herhaaldelijk in contact geweest met MDL-artsen i.v.m. aanhoudende buikpijnklasten.

Onderging diverse onderzoeken CT lever, gastroscopie, endoscopie, CTA. Op de nieuwe CTA wordt opnieuw een afwijking gezien in het mesenterium, welke mogelijk kan passen bij een carcinoïd.

Pijn: rechts van de navel pijnklachten, wisselend gevoelig tot pijn, uitstralend door gehele onderbuik. Gebruikt voor de pijn alleen paracetamol zo nodig.

Lichamelijk onderzoek: Abdomen: normale peristaltiek, wisselende tympanie, diffuse drukpijn in de gehele buik, punctum maximum in epigastrio

Aanvullend onderzoek:

Lab:

Hematologie

Hb	8.6	mmol/L	(8.5 -11.0)
MCV	85	fL	(80 -100)
Leukocyten	7.5	x10 ⁹ /L	(4.0 – 10.0)
Trombocyten	150	x10 ⁹ /L	(150 - 400)

Klinische chemie

Ureum	5.5	mmol/L	(2.5 – 6.4)
Kreatinine	103	mmol/L	(64 – 104)
Natrium	135	mmol/L	(135 – 145)
Kalium	4.0	mmol/L	(3.5 – 4.8)
CRP	<3	mg/L	(0 - 8)
ALAT	27	U/L	(0 – 44)
ASAT	22	U/L	(0 – 34)
GGT	32	U/L	(0 – 54)
AF	109	U/L	(40 – 120)
Bilirubine totaal	14	µmol/L	(0 – 16)

Tumormarkers

CEA	1.5	µg/l	(0 – 2.5)
CA 19.9	19.9	kU/L	(0 – 31)
Chromogranine A	428(H)	µg/L	(0 – 100)

Echo abdomen: Slanke aorta. Voor metastase verdachte leverlaesie.

Gastroscopie: gb

CT-abdomen: In het mesenteriale vet is een solide laesie met calcificaties. Laesie meest passend bij een maligniteit van mesenterium, carcinoïd.

Pet-scan: Beeld passend bij intestinale neuro-endocriene tumor(en) rechter hemi-abdomen. Elders in het afgebeelde lichaam geen verdachte lokalisaties.

Conclusie: Verdenking hepatogeen en mogelijk lymfogeen gemetastaseerd carcinoïd o.b.v. beeldvorming en verhoogd chromogranine A

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Verhoogde concentratie **chromogranine A(428 µg/L)** kan het gevolg zijn van het gebruik van OMEPRAZOL 40 mg 1dd1. Advies: gebruik van protonpompremmers minimaal 5 dagen staken voor meting van chromogranine A.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie
- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose
- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig
- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Casus 2

Man, 87 jaar

Reden van komst naar SEH: Chronische diarree

Voorgeschiedenis: subklinische hypothyreoïdie, carotis endarterectomie, milde nierfunctiestoornissen

Medicatie: rivaroxaban, simvastatine, metoprolol, omeprazol, levothyroxine, hydroxycobalamine

Anamnese: Sinds twee weken diarree, matige intake. Woont in verzorgingshuis. Vrouw recent overleden.

Lichamelijk onderzoek: niet ziek. Cor, pulmones en abdomen gb, extremiteiten: spoor oedeem

Lab:

Hematologie

Bezinking	13	mm/uur	(0 - 20)
Hemoglobine	8.5	mmol/L	(8.5 - 11.0)
Hematocriet	0.40	rel.fract	(0.40 - 0.50)
MCV	91	fL	(80 - 100)
Erythrocyten	4.34(L)	$\times 10^{12}/L$	(4.50 - 5.50)
Trombocyten	146(L)	$\times 10^9/L$	(150 - 400)
Leukocyten	8.3	$\times 10^9/L$	(4.0 - 10.0)

Klinische chemie

Kreatinine	107(H)	$\mu\text{mol}/L$	(64 - 104)
eGFR (CKD-EPI)	54(L)	ml/min/1.73m ²	
Natrium	144	mmol/L	(135 - 145)
Kalium	3.0(L)	mmol/L	(3.5 - 4.8)
Calcium	1.58(L)	mmol/L	(2.15 - 2.60)
Ca (alb. correctie)	1.77(L)	mmol/L	(2.15 - 2.60)
Magnesium	0.25(L)	mmol/L	(0.70 - 1.10)
ALAT	50(H)	U/L	(0 - 44)
gammaGT	298(H)	U/L	(0 - 54)
Albumine	34(L)	g/L	(35 - 50)
CRP	16(H)	mg/L	(0 - 8)
Glucose	5.0	mmol/L	(4.0 - 7.7)

Conclusie:

1. Diarree
2. Elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie)

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Een verlaagd **magnesium (0.25 mmol/L)** kan worden veroorzaakt door chronisch gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg, vanwege verminderde gastro-intestinale opname. Negatieve effecten kunnen eerder optreden bij gelijktijdig gebruik van andere magnesium verlagende medicatie, zoals digoxine of diuretica.

Het verlaagde **calcium (1.58 mmol/L)** is mogelijk secundair aan hypomagnesiëmie ten gevolge van gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg.

Het verlaagde **kalium (3.0 mmol/L)** is mogelijk het gevolg van gebruik van OMEPRAZOL 1dd 40 mg. Het betreft een zeer zeldzame bijwerking die secundair aan hypomagnesiëmie optreedt. Plasma elektrolytspiegels corrigeren in de regel binnen enkele weken na stoppen van een protonpompremmer.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie
- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose

- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig
- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Casus 3

Vrouw, 73 jaar

Reden van komst: verdenking op osteoporose

Voorgeschiedenis: o.a. ritmestoornissen, angina pectoris, tricuspidalisplastiek, nierfunctiestoornissen, enkelfractuur, astma cardiale

Medicatie: macrogol/zouten poeder, ipratropium aerosol, calciumcarbonaat, acenocoumarol, esomeprazol, ferrofumaraat, amiodaron, pravastatine, gliclazide, metoprolol, furosemide, enalapril, alendroninezuur/colecalciferol

Anamnese: recent bezoek SEH i.v.m. enkelfractuur. Oorzaak: uitgeleden

Aanvullend onderzoek:

Lab:

Hematologie

Bezinking 4 mm/uur (0 - 20)

Klinische Chemie

Kreatinine **116(H)** µmol/L (64 - 104)

eGFR (CKD-EPI) **41(L)** ml/min/1.73m²

Calcium 2.47 mmol/L (2.15 - 2.60)

ALAT 30 U/L (0 - 44)

GammaGT **78(H)** U/L (0 - 54)

Alkalisch Fosfatase **149(H)** U/L (40 - 120)

TSH **0.18(L)** mU/L (0.35 - 4.0)

Vrij T4 **23(H)** pmol/L (10 - 19)

Dexascan: L2-L4 -1,0 (2011 -0,8), Femur -2,6 (2011 -2,2)

Conclusie:

1. Osteoporose
2. Hyperthyreoïdie

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Hyperthyreoïdie (**TSH: 0.18 mU/L, vrij T4: 23 pmol/L**) kan voorkomen bij gebruik van AMIODARON 200 mg 1dd1 en kan plotseling ontstaan en samengaan met verergering van hartklachten. Vaak ontstaat deze op basis van pre-existent (latent) schildklierlijden, waarbij schildklierantistoffen aantoonbaar kunnen zijn. Anderzijds kan ook sprake zijn van een direct toxisch effect van amiodaron op de schildklier. Een amiodaron-geïnduceerde thyreotoxicose kan dan weken tot maanden aanhouden en soms zeer ernstig en therapieresistent verlopen. Advies: hoewel TSH ook bij continueren van de behandeling in de helft van de gevallen normaliseert, wordt meestal gekozen voor het stoppen van behandeling met amiodaron.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie
- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose
- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig

- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Casus 4

Man, 64 jaar

Reden van komst: controle CVRM

Voorgeschiedenis: 2017: NSTEMI, DM type 2

Medicatie: metformine, hydrochloorthiazide, metoprolol

Lichamelijk onderzoek: RR 140/80

Lab:

Hematologie

Hemoglobine	8.6	mmol/L	(8.5 - 11.0)
MCV	83	fL	(80 - 100)
Erythrocyten	4.60	$\times 10^{12}/L$	(4.50 - 5.50)
Trombocyten	298	$\times 10^9/L$	(150 - 400)
Leucocyten	7.5	$\times 10^9/L$	(4.0 - 10.0)

Klinische Chemie

Ureum	6	mmol/L	(2.5 - 6.4)
Kreatinine	95	$\mu\text{mol}/L$	(64 - 104)
Natrium	137	mmol/L	(135 - 145)
Kalium	3.1(L)	mmol/L	(3.5 - 4.8)
ALAT	10	U/L	(0 - 44)
CRP	<3	mg/L	(0 - 8)
Glucose	7.6	mmol/L	(4.0 - 7.7)

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Een verlaagd kalium (**3.1 mmol/L**) wordt mogelijk veroorzaakt door gebruik van HYDROCHLOORTHIAZIDE 12,5 mg 1dd1.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie
- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose
- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig
- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid?

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Casus 5

Vrouw, 71 jaar

Reden van komst: Nierfunctiestoornissen

Voorgeschiedenis: COPD Gold III met recidiverende exacerbaties

2015 Osteopenie en een forse Vitamine D3 deficiëntie

2013 TIA en arterieel vaatlijden (Fontaine IIB)

1997 Gewrichtsklachten bij verdenking M Sjögren echter onvoldoende criteria voor definitieve diagnose, behandeling met hydroxychloroquine

1958 TBC

Medicatie: paracetamol, simvastatine, propranolol, povidon oogdruppels, olodaterol/tiotropium, colecalciferol, loperamide, clonazepam, clopidogrel, omeprazol, meloxicam, cotrimoxazol, ciclesonide, salbutamol, furosemide

Anamnese: Sinds twee weken furosemide (1dd 40mg) in verband met forse oedemen. Oedemen zijn nu minder. Diurese is voldoende, maar heeft het idee dat ze wel minder plast dan dat ze drinkt. Drinkt 3L per dag naar eigen zeggen. Urine is niet geconcentreerd. Geen dysurie afgelopen tijd, geen hematurie of troebele urine. Geen buikklachten. Dyspneu niet meer dan anders.

Lichamelijk onderzoek: Algemeen: niet zieke, iets dyspnoïsche patiënte

Cor: S1S2 S- Pulmones: VAG bdz met weghoestbare rhonchi

Abdomen: normale peristaltiek, wisselende tympanie, soepele buik, niet drukpijnlijk. Geen slagpijn nierloges.

Extremiteten: iets pitting oedeem bdz

Aanvullend onderzoek:

Lab:

Hematologie

Hemoglobine	6.9(L)	mmol/L	(8.5 - 11.0)
MCV	78(L)	fL	(80 - 100)
Erythrocyten	4.40(L)	x10 ¹² /L	(4.50 - 5.50)
Trombocyten	298	x10 ⁹ /L	(150 - 400)
Leukocyten	7.5	x10 ⁹ /L	(4.0 - 10.0)

Klinische Chemie

Ureum	11.5(H)	mmol/L	(2.5 - 6.4)
Kreatinine	177(H)	µmol/L	(64 - 104)
eGFR (CKD-EPI)	25(L)	ml/min/1.73m ²	
ALAT	10	U/L	(0 - 44)
CRP	<3	mg/L	(0 - 8)
Glucose	4.5	mmol/l	(4.0 - 7.7)

Urine

pH 6.5, Eiwit, glucose, ketonen, leukocyten, bloed, nitriet neg

Echo nieren: Conclusie: Geen aanwijzingen voor postrenale obstructie

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Een verhoogd **kreatinine (177 µmol/L)** is mogelijk het gevolg van COTRIMOXAZOL 480 mg 1dd1. Indien dit het geval is, kan de geschatte GFR vals verlaagd zijn (20-25 %), en zal na het stoppen van de medicatie het kreatinine binnen een week weer op een betrouwbaar niveau zijn. Cave: in zeldzame gevallen kunnen ernstige nierfunctiestoornissen ontstaan door sulfamethoxazol in co-trimoxazol bij hoge dosering.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie

- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose
- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig
- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid?

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Casus 6

Man, 64 jaar

Reden van opname op IC 2-8: shock

Voorgeschiedenis: o.a. 2014 minor stroke, 2015 Stenose Arteria Femoralis Sinistra wv rekanalisatie
 2018: bovenbeensamputatie ten gevolge van een geïnfecteerde chirurgische wond (na eerdere necrotectomie anticusloge)

Medicatie bij ontslag: clindamycine, flucloxacilline, nystatine, metoprolol, nifedipine, ipratropium, nitroglycerine spray zo nodig; acetylcysteïne, simvastatine, nadroparine, colecalfierol, paracetamol, metamizol, oxycodon, pregabaline, macrogol

Lab 2-8:

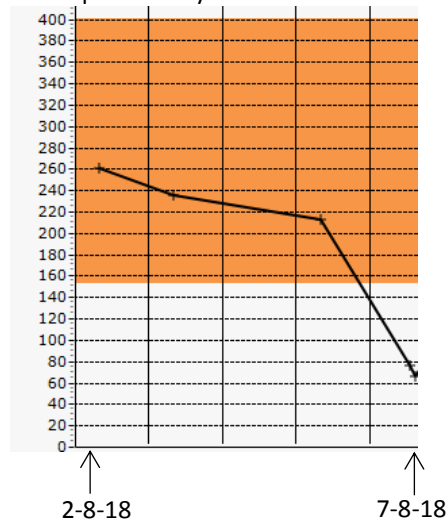
Hematologie

Hemoglobine	6.0(L)	mmol/L	(8.5 - 11.0)
Trombocyten	260	$\times 10^9/L$	(150 - 400)
Leukocyten	14.2(H)	$\times 10^9/L$	(4.0 - 10.0)

Klinische Chemie

Kreatinine	93	$\mu\text{mol/L}$	(64 - 104)
eGFR (CKD-EPI)	74	ml/min/1.73m ²	
Natrium	139	mmol/L	(135 - 145)
Kalium	3.0(L)	mmol/L	(3.5 - 4.8)
Magnesium	0.61(L)	mmol/L	(0.70 - 1.10)
Albumine	13(L)	g/L	(35 - 50)
CRP	359(H)	mg/L	(0 - 8)
Glucose	5.1	mmol/L	(4.0 - 7.7)
CK	33	U/L	(0 - 170)
Procalcitonine	0.87(H)	ng/mL	(0 - 0.5)
Lactaat	0.9	mmol/L	(0.5 - 2.2)

Verloop trombocyten:



Conclusie:

1. Septische shock, werkdiagnose Clostridium infectie waarvoor metronidazol
2. Diep veneuze trombose vena jugularis interna rechts waarvoor start therapeutisch antistolling
3. Trombopenie

Opmerking geneesmiddel-test interactie

Verlaagd aantal **trombocyten (70 x10⁹/L)**. Cave heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Advies: bepaal klinische waarschijnlijkheid (op basis van de 4T score) en zet eventueel vervolgonderzoek in.

1. Wat levert deze opmerking u op? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Nieuwe kennis over een interactie
- Tijdsbesparing bij duiden van laboratoriumtest resultaten
- Een andere diagnose
- Niets (een zinloze of melding, die je negeert)
- Een risico dat ik andere diagnoses niet meer overweeg
- Anders, namelijk

2. Wat vindt u van de inhoud van deze opmerking?

- Slecht
- Matig
- Goed
- Zeer goed

Toelichting:.....

3. Wat vindt u van de vorm van deze opmerking? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

- Goed
- Te lang
- Te weinig witte regels
- Anders, namelijk.....

4. Had u aan deze interactie gedacht op basis van de klinische gegevens zonder de opmerking geneesmiddel-test interactie?

Ja/nee

5. Zou u een ander medisch beleid hebben gevoerd als u de opmerking niet gekregen zou hebben?

Ja/nee

5b. Zo ja, Wat voor medisch beleid?

Diagnostisch:

- Aanvullende laboratoriumdiagnostiek
- Aanvullende beeldvormende diagnostiek
- Collega in consult vragen

Therapeutisch:

- Wait and see
- Start medicatie
- Wijziging medicatie
- Afhankelijk van MDO
- Doorverwijzing naar 3^e lijn, indien van toepassing

Toelichting:.....

Afsluitende vragen

Vindt u het nuttig dat geneesmiddel-test interacties gemeld worden?

Ja/nee

Toelichting:.....

In hoeveel procent van de laboratoriumrapporten denkt u dat laboratoriumtestuitslagen afwijkend zijn door geneesmiddelen?

- <10%
- 10 – 20%
- 20 – 50%
- 50% - 70%
- > 70%

Opmerkingen:.....

In deze enquête zijn enkele geneesmiddel-test interacties opgenomen, maar er bestaan veel meer interacties. Welke mogelijke geneesmiddel-test interacties zou u gerapporteerd willen zien?

.....
.....
.....

Hartelijk dank voor uw medewerking!

Indien u nog opmerkingen of toevoegingen heeft n.a.v. deze vragenlijst, schroom dan niet om contact met ons op te nemen. Dit kan via de voorzitter van de NVKC Werkgroep SMILE, Jasmijn van Balveren (j.v.balveren@jbz.nl)