

Uit de laboratoriumpraktijk

Paragnost, een softwaredatabase voor het beheer van eiwitspectra en immuunfixaties

M.H.M. THELEN

Het vervolgen van patiënten die bekend zijn met een monoklonale gammopathie vereist zorgvuldige vergelijking van het eiwitspectrum en eventuele immuunfixaties met eerdere analyses bij diezelfde patiënt. Dit, op zijn beurt, vereist een systematische en patiëntgeoriënteerde opslag van de grafische analyseresultaten. Wij hebben daartoe in eigen beheer software ontwikkeld die de gebruiker in staat stelt analyse-resultaten van eiwitspectra en immuunfixaties op een eenvoudige en snelle manier te archiveren en op ieder gewenst moment terug te vinden. Zowel ontwikkeling als implementatie van deze software waren efficiënt en effectief en het programma wordt in onze dagelijkse praktijk als onmisbaar onderdeel van een zorgvuldig beoordelingsproces ervaren.

Trefwoorden: m-proteïne; paraproteïne; eiwitspectrum; immuunfixatie; monoklonale gammopathie; software

Recent beschreven nationale en internationale richtlijnen voor de diagnostiek van monoklonale gammopathie stellen hoge eisen aan de organisatie van en communicatie over de laboratoriumdiagnostiek die in dit kader wordt uitgevoerd (1, 2). In de Nederlandse consensus hebben vooral de aanbevelingen die bij een verdenking op monoklonale gammopathie tot een zo hoog mogelijke sensitiviteit van het laboratoriumonderzoek moeten leiden op veel plaatsen tot een aanpassing van de werkwijze geleid (1). Echter, ook in de werkwijze voor het vervolgen van M-proteïnen is een aanbeveling opgenomen die tot opnieuw evalueren van de huidige werkwijze zou moeten leiden. Na eiwitelectroforese moet eerst worden beslist of het patroon onveranderd is ten opzichte van een eerdere analyse. Zowel ziekteprogressie als therapie kunnen immers aanleiding geven tot een verandering van het type M-proteïne, hetgeen aanleiding is om opnieuw te karakteriseren middels immuunfixatie. Bij de beoordeling van een eiwitspectrum ten behoeve van het vervolgen van monoklonale gammopathie is dus een goed beeld van de historische laboratoriumgegevens

onontbeerlijk. Natuurlijk kan dit verkregen worden door aan de hand van werklijsten en inzetschema's de originele gels terug te zoeken. Dit is echter bewerkelijk, onoverzichtelijk en foutgevoelig en daarmee inefficiënt en ineffectief. Goede evaluatie van niet-kwantitatieve historische gegevens, vereist beheer in een patiëntendatabase met de mogelijkheid tot grafische weergave van laboratoriumgegevens. Aangezien elke electroforesegel de monsters van meerdere patiënten herbergt kan het originele analysemateriaal niet op een patiëntgeoriënteerde manier worden opgeslagen in bijvoorbeeld een kaartenbak. Het ligt daarom voor de hand de analyseresultaten te digitaliseren en in een software database te beheren. Hoewel er commerciële software beschikbaar is voor het patiëntgeoriënteerd beheren van electroforesepatronen beschikt dergelijke software niet over de mogelijkheid om ook de eveneens grafische resultaten van immuunfixaties daarbij te bewaren. Aangezien bij een veranderd electroforesepatroon van de patiënt er altijd immuunfixaties moeten volgen, ligt het echter wel voor de hand om de resultaten van al deze analyses bij elkaar te bewaren. Bij gebrek aan een goed commercieel product zagen wij ons genoodzaakt in eigen beheer software te ontwikkelen die wel aan de door ons gestelde eisen voldoet. Wij beschrijven hier onze ervaringen met het ontwikkelen en implementeren van een patiëntgeoriënteerde database voor grafische laboratoriumresultaten.

MATERIAAL EN METHODEN

Aanpak

Omdat een succesvolle implementatie erg afhankelijk is van een snelle adaptatie door de gebruikers aan deze -als extra ervaren- werkzaamheden is met name gebruiksgemak van cruciaal belang. De aanpak van deze en andere randvoorwaarden is weergegeven in tabel 1.

Ontwikkelomgeving en database design

Als ontwikkelomgeving is gekozen voor Filemaker Developer 5 (Santa Clara, Ca, USA); een multi-platform relationele database-applicatie met de mogelijkheid tot webpublishing en distributie van run-time applicaties. Laatstgenoemde eigenschap is interessant omdat het de verspreiding van de toepassing loskoppelt

Afdeling Klinische Chemie, VUmc, Amsterdam

Correspondentie: Dr. M.H.M. Thelen, Klinisch Laboratorium, St. Annaziekenhuis, Postbus 90, 5660 AB Geldrop
e-mail: m.thelen@st-anna.nl

Tabel 1. Randvoorwaarden ontwikkeling database voor grafische laboratoriumresultaten

Randvoorwaarde	Oplossing
Snelle ontwikkeling	ontwikkeling niet door IT-professional, maar door gebruiker eenvoudige ontwikkelomgeving
Eenvoudige bediening	één scherm voor alle functies bediening van functies d.m.v. knoppen
Snelle toegankelijkheid	toegang via intranet/internet mogelijk
Beveiligde toegang	wachtwoord-afhankelijk toegangsbeheer
Originele gels onnodig voor follow-up	grafische kwaliteit als origineel
Toepassing in andere centra	distributie los van de ontwikkelomgeving is mogelijk dankzij de mogelijkheid tot het creëren van licentievrije 'run-time applicaties'

van een licentie voor de software waarmee deze is ontwikkeld. In de opzet is gekozen voor een monstergeoriënteerde basisdatabase, die relationeel gekoppeld is aan een patiëntendatabase via het patiëntnummer en aan databases voor elektroforeses en immuunfixaties via unieke gel-identificatienummers.

Digitalisering van de gels

Uitgangspunt bij het digitaliseren van de gels is dat er enerzijds geen informatie verloren mag gaan ten opzichte van het origineel en dat anderzijds de opslag zo compact mogelijk moet zijn. Om dit doel te bereiken werd aan de hand van een origineel met een nog te identificeren monoklonale component, gezocht naar een scan- en compressietechniek waarbij deze informatie nèt niet verloren gaat. Daartoe worden de gels nu in de database gescand op een Epson Perfection 1640 photo flatbedscanner (Epson Europe, Amstelveen) met een hoge dynamic range (lineair van O.D. 0 tot 3.0) en opgeslagen met een resolutie van 200 dpi in JPG-formaat van de hoogste kwaliteit. Dit levert files op van 30 tot 50 kb per gel.

RESULTATEN

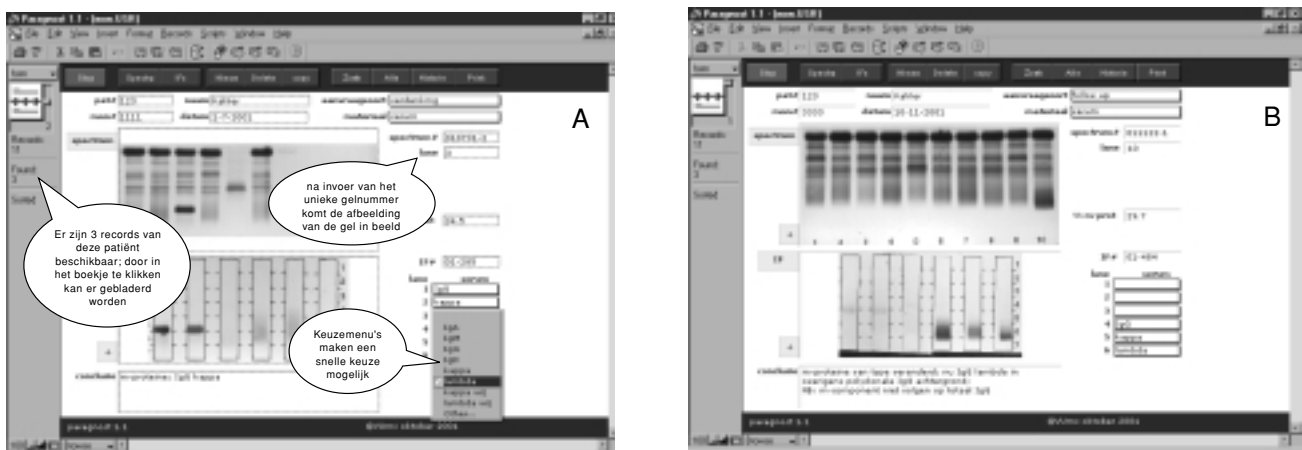
Na een ontwikkelingsperiode van vier maanden was de eerste testversie beschikbaar voor evaluatie onder

gebruiksomstandigheden en 2 maanden later is de database officieel in gebruik genomen onder de naam Paragnost.

Het hoofdscherm van de gebruikersinterface wordt getoond in figuur 1: de interface van de monsterdatabase. In dit scherm worden relaties gelegd met de hieraan gerelateerde databases voor patiënten, eiwitspectra en immuunfixaties. Deze andere databases kunnen bovendien vanuit de monsterdatabase gevuld worden, zodat de interface van de monsterdatabase inderdaad het enige scherm is dat gebruikt hoeft te worden.

De monsterdatabase

De monsterdatabase bewaart analyseresultaten op een monstergeoriënteerde manier. In de verschillende velden wordt hierbij de volgende informatie bewaard: patiëntnummer met daaraan via de patiëntdatabase gekoppeld de patiëntnaam, monsternummer, afname datum en monstersoort met een keuzemenu tussen serum, urine, liquor of anders; de reden van analyse waarbij via een menu gekozen kan worden tussen verdenking, follow-up of complete remissie van monoklonale gammopathie; gelnummer eiwitspectrum met daaraan via de eiwitspectrumdatabase gekoppeld het plaatje van het eiwitspectrum, laannummer van het betreffende spectrum, percentage van totaal eiwit



Figuur 1. Voorbeeld uit het hoofdscherm van Paragnost. Bij deze patient is het M-proteïne tijdens de behandeling veranderd van IgG-kappa (panel A, laan 3 in eiwitspectrum, laan 1 (IgG), 2 (kappa) en 3 (lambda) in immuunfixatie) naar een meer kathodisch IG-lambda (panel B, laan 10 in eiwitspectrum, laan 4 (IgG), 5 (kappa) en 6 (lambda) in immuunfixatie). Zonder zorgvuldige vergelijking van de eiwitspectra zou de immuunfixatie niet zijn herhaald en de verandering zou daarmee zijn gemist.

dat is gescand als M-proteïne en het gelnummer van de immuunfixatie met daaraan gekoppeld het plaatje van de immuunfixatie. Per laan van de immuunfixatiegel kan middels een menu aangegeven worden welk antiserum is gebruikt. En verder is er de mogelijkheid van invoeren van vrije tekst voor commentaar.

De patiëntendatabase

In deze database worden de velden patiëntnaam en patiëntnummer via de monsterdatabase gevuld. Daarnaast is het mogelijk ook andere patiëntinformatie hier te bewaren.

De eiwitspectra en immuunfixatiedatabases

De databases voor eiwitspectra en immuunfixaties koppelen gelnummers aan plaatjes. Daarnaast kan extra informatie over de gels worden bijgehouden zoals analysedatum of afwijkende analysecondities.

De mogelijkheden

De voornaamste functie van de database is het terugvinden van de opgeslagen informatie door middel van een zoekopdracht. Het zoekscherm is identiek aan het invoerscherm. In het zoekscherm kan elk veld dat voor data-invoer wordt gebruikt ook worden gebruikt om te zoeken. Er kan dus worden gezocht op patiënt, op monsternummer, op immuunfixatiegelnummer, op materiaalsoort of op welke andere zoek sleutel of combinatie van zoek sleutels dan ook. Daarnaast is het mogelijk om reeds bij het invoeren van gegevens de historische gegevens van de betreffende patiënt in beeld te brengen. De zoekresultaten worden steeds als in een kaartenbak gepresenteerd gerangschikt per monsternummer in chronologische volgorde.

De vooruitgang

Het voornaamste doel van de implementatie was het verhogen van de kwaliteit van follow-up. Figuur 1 laat een voorbeeld van de vooruitgang in kwaliteit van beoordelen zien. De getoonde patiënt heeft een M-proteïne dat onder therapie van type is veranderd. Dit is opgemerkt omdat de m-component in het eiwitspectrum meer kathodisch ging lopen. Zonder de grafische weergave van het eerdere eiwitspectrum zou er geen immuunfixatie zijn ingezet en zou de verandering dus beslist zijn gemist. Ook monsterverwisselingen kunnen op deze manier gemakkelijker opgemerkt worden.

Implementatie

Hoewel het hier gaat om een duidelijke procesverbetering stuitte de invoering van de database net zoals elke verandering op de nodige weerstand. Er moest immers extra werk worden uitgevoerd (het scannen van gels en invoeren van analyseresultaten in de database) zonder dat de meerwaarde nog zichtbaar was; de database bevatte immers nog geen historische resultaten en kon dus niet worden gebruikt bij het beoordelen van follow-up-patiënten. Door steeds maar weer op de voordelen die later zouden ontstaan en op de onoverzichtelijke huidige werkwijze te wijzen kreeg het project de kans zich te bewijzen. Reeds na 3 maanden was de database dusdanig gevuld dat de be-

oordeelaars van immuunfixaties het als handig hulpmiddel gingen zien. Vanaf 6 maanden na introductie bevatte de database historische gegevens van de meeste bij ons ziekenhuis met monoklonale gammopathie bekende patiënten en sindsdien kunnen wij ons een werkwijze zonder een dergelijk hulpmiddel niet meer voorstellen.

Gebruikerservaring

De keuze om de ontwikkeling te laten doen door een gebruiker in plaats van door een professioneel programmeur had naast het beoogde voordeel van betrokkenheid ook het risico op beginnersfouten in design van de database en gebruikersinterface en op veel tijdverlies als gevolg van een noodzakelijk leerproces. Tijdens de implementatie bleek deze keuze toch zijn vruchten duidelijk te hebben afgeworpen. Aan de eerste versie hoefden amper aanpassingen worden gemaakt om ook de andere gebruikers het gevoel te geven dat zowel het invoeren als het terugzoeken van gegevens op de meest logische en handige manier geschiedde. Door de intuïtieve opzet kan een ervaren beoordeelaar binnen een dag met het systeem leren werken en onmiddellijk van de voordelen profiteren.

Aanvragerservaring: bijdrage aan consultancy

Niet alleen het laboratorium, maar ook de aanvrager is met een beter beheer van historische gegevens gediend. Omdat veranderingen ten opzichte van historische uitslagen nu vaker dan vroeger opvallen, wordt de aanvrager arts hier nu ook vaker op gewezen; oftewel hij wordt adequater geïnformeerd. Daarnaast is het in ons ziekenhuis bij diagnostische of therapeutische dilemma's niet ongebruikelijk dat de hematoloog ook zelf even op het laboratorium naar het eiwitspectrum en bijbehorende immuunfixaties wil komen kijken. Ook voor de aanvrager is inzage in de grafische resultaten immers veel sprekender dan de beschrijving die hiervan in het rapport verschijnt. Bij een onaangekondigd bezoek van de aanvrager leverde dat vroeger vaak een tijdrovend zoek op voordat alle plaatjes ordelijk gerangschikt op tafel lagen. Nu kan na het intypen van het patiëntnummer met letterlijk een muisklik alle historie van de patiënt in beeld worden gebracht. In ons ziekenhuis zijn de hematologen erg onder de indruk van deze mogelijkheid en ze maken er dan ook steeds vaker gebruik van.

Conclusie

De consensus over de diagnostiek van monoklonale gammopathie doet exact wat je van een goede richtlijn mag verwachten: de procedures worden aangescherpt. Zorgvuldige follow-up is een van de aanbevelingen die in eerste instantie niet zo vergaand lijkt, maar dat wel degelijk is. Het vereist een uitgekiend systeem om historische grafische resultaten kwalitatief met elkaar te kunnen vergelijken. Wij hebben daartoe een softwaredatabasestelsel ontwikkeld waarin de laboratoriumdiagnostiek rondom monoklonale gammopathie op een patiëntgeoriënteerde manier kan worden beheerd. Het systeem kan, mede dankzij de eenvoudige implementatie, vrijwel zonder aanpassing ook in andere ziekenhuizen worden toegepast.

Literatuur

1. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn monoklonale gammopathie (paraproteïnemie), Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2001.
2. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 106-107.

Summary

Data management in laboratory evaluation and follow-up of patients with monoclonal gammopathies. Thelen MHM. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 147-150.

Laboratory evaluation in the follow-up of patients with monoclonal gammopathy requires comparison of laboratory results such as serum electrophoresis and immunofixation with previous results of such analyses. This requires patient oriented accessibility of the graphical laboratory results. For this purpose we have developed a software database that facilitates easy storage, retrieval, and graphical representation of the results. Development, as well as implementation of the software application were both effective and efficient, making it an essential tool in the diagnostic follow-up of monoclonal gammopathies.

Key-words: M-protein; protein electrophoresis; immunofixation; monoclonal gammopathy; software