

Koppeling van MW\Pharm aan een laboratorium-informatiesysteem vermindert foutgevoeligheid en verbetert efficiëntie bij berekening van concentratie-tijdgrafieken van immunosuppressiva

K.K.M. Koudijs *, D.J.A.R. Moes en J. den Hartigh
Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden.

* Correspondentie: k.k.m.koudijs@gmail.com.

Kernpunten

- Dosering van immunosuppressiva op geleide van concentratie-tijdgrafieken is nuttig, maar tijdrovend en foutgevoelig wanneer gegevens handmatig overgenomen moeten worden.
- Foutmeldingen zijn essentieel om gebruikers te attenderen op risico's of mislukking.
- De koppeling van MW\Pharm aan een laboratorium-informatiesysteem resulteerde in een verminderde foutgevoeligheid en een tijdsbesparing van 50%.

Inleiding

De immunosuppressiva ciclosporine, everolimus, mycofenolzuur en tacrolimus worden bij voorkeur geselecteerd op geleide van de oppervlakte onder de concentratie-tijdgrafiek (AUC), omdat deze blootstellingsmaat de effectiviteit en de veiligheid van de therapie in theorie het beste voorspelt [1-3]. Om met zo min mogelijk monsters een zo betrouwbaar mogelijke schatting van de AUC te kunnen geven, worden in de ziekenhuisapotheek farmacokinetische modellen met *limited sampling* gebruikt binnen het programma MW\Pharm (versie 3.82, MediWare, Groningen, Nederland). Omdat MW\Pharm voorheen niet gekoppeld was aan het laboratoriuminformatiesysteem moesten de gegevens handmatig ingevoerd worden vanuit een geprinte werkljst. Het doel van dit onderzoek was om dit proces minder foutgevoelig en tijdrovend te maken door een koppeling tussen MW\Pharm en het laboratoriuminformatiesysteem te ontwikkelen.

Methoden

Ontwerp

De werkljst bevat per openstaande AUC-aanvraag alle benodigde informatie: identificatie en klinische gegevens van de patiënt, doseringsgegevens (inclusief laatste moment van inname) en gemeten concentraties van de immuno-

ABSTRACT

Interfacing MW\Pharm to a laboratory information system calculates AUCs of immunosuppressants with fewer errors and in less time

OBJECTIVE

To investigate the possibility of reducing the error rate and the amount of time needed to calculate an area under the concentration-time curve (AUC) by interfacing MW\Pharm with a laboratory information system.

DESIGN

Retrospective and prospective observational study.

METHODS

A script was developed to extract the required data out of an existing daily export file and transform it to an MW\Pharm compatible format. The output of the script was then prospectively validated for 6 weeks and the generated error messages were analysed afterwards to discover the most important causes of importing errors. Furthermore, the frequencies of concentrations present in MW\Pharm but not in the laboratory information system before and after the use of the interface were compared. Lastly, the amount of time required for an average AUC calculation was estimated before and after introduction of the interface.

RESULTS

99.5% of the 433 records could be imported into MW\Pharm. In up to 15% of the records the script correctly generated an error message to alert the user to incorrect or incomplete data. The frequency of uncorroborated concentrations in MW\Pharm was reduced as well, from 0.7% before the interface to 0.1% after the interface ($P < 0.001$). The estimated amount of time needed per AUC calculation was reduced from 15 minutes to 7.5 minutes (-50%).

CONCLUSION

Interfacing MW\Pharm with a laboratory information system significantly reduces the error rate and the amount of time required per AUC calculation.

Koudijs KKM, Moes DJAR, den Hartigh J. Koppeling van MW\Pharm aan een laboratoriuminformatiesysteem vermindert foutgevoeligheid en verbetert efficiëntie bij berekening van concentratie-tijdgrafieken van immunosuppressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1543.

Figuur 1 Stroom van gegevens vanuit EZIS en GLIMS naar MW\Pharm

suppressiva. De werkljst wordt aangemaakt door het laboratoriuminformatiesysteem GLIMS (versie 8.10.6; MIPS, Gent, België), maar GLIMS wordt deels gevuld met gegevens uit het aanvraagformulier dat is ingevuld binnen het ziekenhuisinformatiesysteem EZIS (versie 5.2; ChipSoft, Amsterdam). Daarom werd GLIMS geconfigureerd om de werkljst elke dag op een vast moment op te slaan op de netwerkschijf van de apotheek.

Vervolgens werd een script geschreven dat te interpreteren is door R (versie 3.1.1; The R Foundation for Statistical Computing, Wenen, Oostenrijk). Dit script zet de gegevens om naar een door MW\Pharm in te lezen CSV-bestand (*comma-separated values*). Naast dit bestand maakt het script ook een logbestand dat mogelijke foutmeldingen registreert (figuur 1).

Ontwikkeling

In het elektronische aanvraagformulier in EZIS wordt een aantal keer gebruikgemaakt van vrije tekstvelden, waardoor deze gegevens niet zonder meer te vertrouwen zijn. Zo kan het voorkomen dat velden niet of verkeerd ingevuld worden en dus ook foutief op de werkljst terecht komen. Voor gegevens die geen effect hebben op de uitkomst van de AUC-berekening (bijvoorbeeld gewicht) wordt in dat geval een standaardwaarde gebruikt. Bij ontbrekende/foutieve gegevens die wel effect hebben op de berekening wordt naast een standaardwaarde ook een van de onderstaande type foutmeldingen gegenereerd om de gebruiker hierop te attenderen.

- 1 Geneesmiddelfoutmelding: het ingevulde geneesmiddel wordt óf niet herkend óf komt niet overeen met de aangevraagde bepalingen.
- 2 Doseerfoutmelding: indien er geen of een ongeldige waarde is ingevuld voor dosering of doseringsfrequentie. Deze fout wordt ook gegenereerd indien de naam van het ingevulde geneesmiddel niet overeenkomt met de aangevraagde spiegels.
- 3 Fatalefoutmelding: wanneer er ergens iets, voorzien of onvoorzien, misgaat waardoor de aanvraag niet verder kan worden verwerkt.

Foutmeldingen 1 en 2 worden aan de gebruiker getoond wanneer de aanvraag wordt geladen in MW\Pharm. Foutmelding 3 wordt geregistreerd in het logbestand met het nummer van de aanvraag en de patiëntinformatie.

Validatie

Prospectieve validatie vond plaats door middel van zes weken schaduwdraaien: de in MW\Pharm geïmporteerde gegevens werden gecontroleerd op basis van de papieren werkljst. Deze validatie werd afwisselend uitgevoerd door twee ziekenhuisapothekers. Wanneer een valide afwijking (bijvoorbeeld: onterecht geen foutmelding) werd geconstateerd, werd het script meteen aangepast en opnieuw uitgevoerd. In MW\Pharm konden dan meteen de aangepaste gegevens worden herbeoordeeld.

Na afloop van de prospectieve validatie vond er ook een retrospectieve validatie plaats waarbij het script werd getest op alle voorgaande werkljsten. Op deze manier konden mogelijke fouten welke er gedurende de aanpassingen ingesloten waren, gedetecteerd worden, en kon ook informatie worden verzameld over de frequentie en het type van de fouten.

Evaluatie

De mogelijke afname in het aantal overnamefouten is onderzocht door uit MW\Pharm alle concentraties van 1 januari 2010 tot en met 12 maart 2015 te exporteren en geautomatiseerd met behulp van een script te controleren of elke concentratie ook voorkwam in de equivalente export uit GLIMS. Het verschil in het aantal gevonden concentraties voor en na de koppeling werd vergeleken middels een chi-kwadraattoets.

De tijdsinvestering per AUC werd voor en na de koppeling geschat door de twee betrokken ziekenhuisapothekers. Door de uitkomst te vermenigvuldigen met het gemiddelde aantal AUC's per jaar werd de jaarlijkse tijdsbesparing geschat.

Resultaten

Validatie

De prospectieve validatie verliep voorspoedig: de 4 valide afwijkingen die werden geconstateerd traden alle op in de eerste week van ingebruikneming en konden nog dezelfde dag gecorrigeerd worden.

De retrospectieve validatie werd uitgevoerd op 88 werkljsten met 433 unieke aanvragen.

In 44 gevallen (10,2%) trad er een 'Geneesmiddelfoutmelding' op. In 37 gevallen was er geen of een niet herkend geneesmiddel ingevuld en in 7 gevallen werd de foutmel-

ding veroorzaakt doordat de naam van het geneesmiddel niet overeenkwam met de aangevraagde bepalingen.

In 18 gevallen (4,2%) trad er een 'Doseerfoutmelding' op. In 11 gevallen kwam dit door ontbrekende/invalidatie dosering en in 7 gevallen doordat de ingevulde dosering niet overeenkwam met de aangevraagde bepalingen.

In 2 gevallen (0,5%) trad er een 'Fatalefoutmelding' op waardoor deze aanvraag niet kon worden doorgestuurd naar MW\Pharm. In één geval ontbrak een tekstfragment dat verder altijd op de werklijst staat, waardoor het script niet verder kon; in het andere geval bevatte de aanvraag concentraties van meerdere geneesmiddelen. In dit geval genereert het script bewust een 'Fatalefoutmelding'.

Evaluatie

Vóór de koppeling kon het script 153 van de 23.201 concentraties (0,7%) uit MW\Pharm niet terugvinden in de gegevens uit GLIMS. Na de koppeling konden 3 van de 3401 concentraties (0,1%) niet teruggevonden worden. Dit verschil is statistisch significant met $P < 0,001$.

Voor de koppeling werd de gemiddelde tijdsinvestering per AUC geschat op 15 minuten. Na de koppeling werd deze geschat op 7,5 minuten. Dit is een afname van 50% en zorgt bij een gemiddeld volume van 2000 AUC's per jaar voor een geschatte tijdsbesparing van 250 uur per jaar.

Beschouwing

Helaas worden de aanvraagformulieren relatief vaak slecht ingevuld. Ondanks dat dit elektronisch gedaan wordt en ondanks dat de essentiële vragen verplicht ingevuld moeten worden, gaat er in ruim 4% van de gevallen wat mis met het invoeren van de dosering(sfrequentie) en in 10% van de gevallen met het herkennen van het geneesmiddel. Een oplossing voor dit probleem is directe onttrekking van de doseergegevens aan het elektronisch patiëntendossier (EPD) in plaats van deze in te laten vullen. Hier wordt inmiddels aan gewerkt. In de tussentijd is het risico dat een AUC op basis van een verkeerde dosering berekend wordt, door het geven van een foutmelding echter wel beter geborgd dan wanneer deze handmatig overgenomen zou moeten worden.

Het aantal concentraties uit MW\Pharm dat niet teruggevonden kon worden in GLIMS nam af van 0,7% naar 0,1% ($P < 0,001$). Dat een concentratie niet teruggevonden kon worden, betekent overigens niet altijd een fout, omdat soms monsters onder een andere afnametijd zijn te vinden. Ook is een fout zelden klinisch relevant omdat het vaak gaat om een verkeerde afronding. De impact op andere gegevens die geautomatiseerd uit de werklijst gehaald worden, kon helaas niet onderzocht worden omdat deze relatief vaak achteraf aangepast worden op basis van vrije tekst (bijvoorbeeld cryptisch geformuleerde doseringen) en/of subjectief inzicht (bijvoorbeeld het corrigeren van een verwisseling in afnametijden van monsters).

Het nadeel van de koppeling ligt in de afhankelijk-

heden: indien er in de toekomst in EZIS of GLIMS iets verandert wat zijn weerslag heeft op de werklijst, dan zou dit tot invalidatie van de koppeling kunnen leiden. Het is mede daarom te adviseren om niet alleen uit te gaan van de gegevens die automatisch doorgestuurd worden naar MW\Pharm, maar om deze ook altijd nog te controleren aan de hand van de geprinte werklijst, zodat in feite een dubbele controle ontstaat. Daarnaast wordt bij het rapporteren van de AUC een doseeradvies gegeven waarin de dosering waarop het advies gebaseerd is, wordt genoemd, zodat de arts dit kan controleren.

Conclusie

De koppeling van MW\Pharm aan GLIMS en EZIS maakt het berekenen van de AUC's minder foutgevoelig: het percentage concentraties dat niet kon worden teruggevonden in GLIMS na de koppeling nam met een factor 7 af naar 0,1%. Daarnaast is de tijdsinvestering per AUC-berekening met 50% gedaald naar 7,5 minuten, wat bij het huidige volume van circa 2000 AUC's per jaar een besparing oplevert van 250 uur per jaar. Deze koppeling is niet alleen toepasbaar voor immunosuppressiva, maar kan met minimale aanpassingen ook worden ingezet voor andere doeleinden, zoals de *therapeutic drug monitoring* van vancomycine en busulfan.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Ting LS, Villeneuve E, Ensom MH. Beyond cyclosporine: a systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit.* 2006 Jun;28(3):419-30.
- 2 Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando).* 2011 Apr;25(2):47-57.
- 3 Langers P, Press RR, den Hartigh J, et al. Flexible limited sampling model for monitoring tacrolimus in stable patients having undergone liver transplantation with samples 4 to 6 hours after dosing is superior to trough concentration. *Ther Drug Monit.* 2008 Aug;30(4):456-61.