

Toepassing van systemen voor *clinical decision support* (CDS) - knelpuntenanalyse

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

FINANCIERING

Dit project werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS 2 projectnummer: Z69049261)



Colofon

KNELPUNTENANALYSE TOEPASSING VAN SYSTEMEN VOOR CLINICAL DECISION SUPPORT (CDS)

© 2023

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Postbus 5056, 3502 JB Utrecht

Telefoon: 088 505 34 20

E-mail: kwaliteit@nvkc.nl

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

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
Algemene inleiding	5
Aanleiding voor het uitvoeren van de knelpuntenanalyse	6
Doel van de knelpuntenanalyse	6
Scope van de knelpuntenanalyse	6
Verantwoording	7
Leeswijzer	7
Samenstelling van de werkgroep	7
Werkwijze	7
Methoden	8
Literatuurstudie	8
Enquête voor laboratoriumspecialisten klinische chemie	9
Invitational conference 28 november 2022	9
Resultaten	10
1. Algemene definitie van CDS-systemen	10
2. Indeling op basis van fasen van verwerking in het laboratorium	11
3. CDS-functies in relatie tot verschillende automatiseringssystemen	11
3.1. ZIS/HIS	11
3.2. LIS	12
3.3. Middleware	13
4. Uitwerking van literatuurgegevens	13
4.1. Pre-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS	14
4.2. Analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS	18
4.3. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS	19
4.3.1. Autoverificatie	19
4.3.2. Data interpretatie	20
4.3.2.1. Het genereren van zg. <i>alerts</i> of meldingen bij afwijkende uitslagen of combinaties daarvan	22
4.3.2.2. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek medicatiebewaking	23
4.3.2.3. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek interpretatie	25
4.3.2.4. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek prognose	27
5. Invloed van CDS op de behandeling	28
6. Beschikbare CDS-systemen	29
7. Kunstmatige intelligentie (<i>Artificial Intelligence, AI</i>)	29
7.1. Definitie van AI	29
7.2. Overzicht van studies over AI	31
7.3. Toepassingen van AI in de medische sector	32
7.4. Toepassingen van AI in de laboratoriumgeneeskunde	32

7.5. Knelpunten en uitdagingen bij toepassing van AI	34
8. Knelpunten toepassing CDS	36
8.1. Noodzaak van gestandaardiseerde terminologie	38
8.2. Onvoldoende wetenschappelijk bewijs met betrekking tot klinische effectiviteit, en hoe het gebruik van CDS-systemen te bevorderen	39
8.3. Economische onderbouwing kosten/baten	39
8.4. Overdraagbaarheid van systemen	40
8.5. Kennis bij de beroepsgroep en CDS-systemen in het opleidingscurriculum	40
8.6. Nadelige effecten van CDS-systemen	40
8.7. Regelgeving IVDR	41
9. Inventarisatie toepassing CDS onder laboratoriumspecialisten klinische chemie m.b.v. enquête	41
Discussie en conclusie	42
Standpunt van de werkgroep	43
Literatuur	45
Bijlagen	
Enquête voor laboratoriumspecialisten klinische chemie	
Verslag invitational conference 28 november 2022	

Samenvatting

Versterking van de consultfunctie staat centraal binnen de klinische chemie. Toevoegen van interpretatief commentaar aan laboratoriumuitslagen legt echter een grote druk op laboratoriumspecialisten. Ondersteuning door middel van een geautomatiseerd *clinical decision support* (CDS) systeem bij het samenstellen van een commentaar lijkt onmisbaar. Als men de gangbare definitie van CDS-systemen aanhoudt, dan zijn er nu al veel toepassingen binnen de klinische chemie in gebruik. Echter, de toepassingen die men in de wetenschappelijke literatuur kan vinden betreffen geen uitgebreide interpretatie van laboratoriumuitslagen, maar zijn meer specifiek en gericht op afgegrensde deelgebieden binnen de klinische chemie. Voorbeelden zijn detectie van hemoglobinopathieën en familiale hypercholesterolemie of overlevingsrisico berekeningen na of tijdens ziekenhuisopname. Op het gebied van interpretatief commentaar is nog veel winst te behalen door ontwikkeling van nieuwe toepassingen.

De toepassing die binnen dit project voorop staat – ondersteuning van de consultverlening met behulp van interpretatief commentaar – blijkt echter nauwelijks in de literatuur beschreven. CDS-systemen die op de markt beschikbaar zijn, bieden geen kant-en-klare oplossingen. Wenst men een systeem dat een interpretatief commentaar genereert, dan moet men rekenen op een aanzienlijke ontwikkeltijd, waarbij de uitkomst niet bij voorbaat vaststaat.

Hier schetst zich het dilemma, dat de klinische chemie zich aan de ene kant ten doel heeft gesteld de consultverlening te versterken, maar aan de andere kant de instrumenten beperkt aanwezig zijn. Welk beleid kan deze ontwikkeling stimuleren, en kan verwacht worden dat individuele laboratoria afzonderlijk deze ontwikkeling op zich nemen? Met dit project wordt op een hoger abstractieniveau nagegaan wat de knelpunten en voorwaarden zijn om de ontwikkeling richting het genereren van interpretatief commentaar te stimuleren en op een algemeen niveau te borgen.

Algemene inleiding

Automatisering is doorgedrongen tot bijna alle aspecten van de gezondheidszorg. In het klinisch chemisch laboratorium heeft automatisering geleid tot veel positieve ontwikkelingen. Het maakt de toepassing van efficiënte processen mogelijk die minder foutgevoelig zijn, zoals *end-to-end* barcode-identificatie die bij transfusies wordt toegepast. Geavanceerde Laboratorium Informatie Systemen (LIS) bieden steeds meer mogelijkheden voor borging van de kwaliteit en maatwerk voor rapportage van uitslagen.

Overziet men de totale klinische dataverwerking, dan is er toch nog veel te ontwikkelen, vooral op het gebied van *clinical decision support* (CDS) ofwel klinische beslissingsondersteuning. CDS houdt een belofte in wat betreft de verbetering van de patiëntenzorg door een efficiënter en doelmatiger gebruik van diagnostische middelen (Dighe 2019). Dit maakt een optimalisering van de consultverlening door het laboratorium mogelijk.

CDS en kunstmatige intelligentie (of AI) zijn veel gebruikte termen. Met het toenemen van de rekenkracht en de voortschrijdende ontwikkeling van software voor dataverwerking en data-analyse verwerft men steeds meer kennis en inzicht. Deze ontwikkeling leidt naar verwachting tot informatie van een hogere orde. Gesteld is, dat laboratoria de kliniek meer zullen gaan ondersteunen met interpretatief commentaar (Tuthill 2019).

Binnen de gezondheidszorg kan de laboratoriumgeneeskunde mogelijk het domein zijn waar de grootste behoefte aan kennisondersteuning bestaat. Het aantal verschillende testen is groot en met regelmaat worden deze testen aangepast en vervangen door nieuwe. Daardoor is waarschijnlijk de behoefte aan kennis op het gebied van de laboratoriumdiagnostiek groter dan die van hun tegenhangers in bijvoorbeeld de radiologie, farmacie en chirurgische procedures (Jackson 2019).

Consultverlening heeft een centrale positie binnen de laboratoriumgeneeskunde. Dit blijkt o.a. uit de streefnormen en aanbevelingen in een aantal NVKC-richtlijnen:

- *De laboratoriumspecialist voorziet onderzoeken van interpretatief commentaar, als dit naar verwachting bij een relevant gedeelte van de aanvragers zal bijdragen aan een juiste interpretatie van de uitslag.*
(Richtlijn Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie), 2012).
- *De onderzoeksresultaten van het anemieprotocol worden door een specialist laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie) voorzien van interpretatief commentaar en – indien gewenst – van adviezen voor aanvullend onderzoek.*
(Richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie, 2012).
- *Het toevoegen van interpretatief commentaar en reflecterend testen door de laboratoriumspecialist klinische chemie wordt door het overgrote deel van de medisch specialismen geprefereerd boven rapportage van alleen de uitslagen.*
(Leidraad Reflecterend testen voor de tweede lijn, 2020).

Ook in het Visiedocument Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde 2025 (2019) is er veel aandacht voor het interpreteren van laboratoriumuitslagen:

- De speerpunten 'duiding (getal + interpretatie)' en 'kunstmatige intelligentie (ons werk door computers)' hebben direct betrekking op het bevorderen van de toepassing van CDS-systemen.
- Het speerpunt 'creëren van waarde, ook voor patiënten' is van belang omdat patiënten in toenemende mate toegang krijgen tot hun medische gegevens (inclusief laboratoriumuitslagen). Dit gebeurt vaak al *real time* in diverse ziekenhuizen via het patiëntenportaal. De kans is aanwezig, dat de patiënt de uitslag eerder ziet dan de aanvragend arts. Uitleg en interpretatie wordt dan noodzakelijk voor patiënten om de testuitslagen te kunnen begrijpen.

Aanleiding voor het uitvoeren van de knelpuntenanalyse

Versterking van de consultfunctie staat centraal binnen de klinische chemie. Toevoegen van interpretatief commentaar aan laboratoriumuitslagen legt echter een grote druk op laboratoriumspecialisten, vanwege het gevraagde volume waarmee men in een modern laboratorium geconfronteerd wordt. Ondersteuning door middel van een geautomatiseerd CDS-systeem bij het samenstellen van een commentaar lijkt onmisbaar. Al neemt men aan dat deze systemen algemene toepassing gaan vinden, de praktijk blijft achter. Elk systeem past een kennisbestand toe dat zeer systeem specifiek is. Met dit project wordt op een hoger abstractieniveau nagegaan wat de knelpunten en voorwaarden zijn, om deze ontwikkeling te stimuleren en op een algemeen niveau te borgen.

Doel van de knelpuntenanalyse

Er is aantoonbaar een informatiebehoefte over laboratoriumdiagnostiek bij artsen en patiënten, en CDS kan daarbij een oplossing bieden. Er is echter een tegenstelling geconstateerd: aan de ene kant beschouwt men deze ontwikkeling van CDS op veel plaatsen in de literatuur als veelbelovend en baanbrekend, maar tegelijkertijd gaat de invoering van deze systemen binnen de klinische chemie langzaam en dringen praktische toepassingen amper door tot de routine van het laboratorium.

Het doel van deze knelpuntenanalyse is om te onderzoeken welke belemmeringen deze ontwikkeling in de weg staan. Daarnaast proberen we de uitdagingen en kansen te benoemen om deze nieuwe ontwikkeling te stimuleren.

Scope van de knelpuntenanalyse

Dit project is met name gericht op de toepassing van CDS voor het genereren van interpretatief commentaar bij laboratoriumuitslagen. Er zijn echter andere toepassingen van deze systemen, zoals het signaleren van geneesmiddel-testinteracties, of het signaleren van bepaalde aandoeningen zoals nier- of hartfalen. Deze signalering kan van belang zijn voor de behandeling, maar ook voor registratiedoeleinden (bijvoorbeeld de registratie van co-morbiditeit voor de *Hospital Standardized Mortality Rate*). Het kan bij de uitvoering van het project van belang blijken andere toepassingen in de analyse te betrekken, bijvoorbeeld als dit van invloed kan zijn bij de invoering van deze systemen.

Verantwoording

Leeswijzer

De knelpuntenanalyse wordt na goedkeuring door het NVKC-bestuur gepubliceerd op de website van de vereniging. Een samenvatting wordt gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift van de vereniging.

Samenstelling van de werkgroep

Het project is uitgevoerd door de leden van de NVKC Werkgroep Klinische Besliskunde:

- Dr. H.J.L.M. (Herman) Ulenkate, klinisch chemicus, Accureon ZorgSaam Ziekenhuis, Terneuzen; Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom/ Roosendaal (voorzitter)
- Dr. W.P.H.G. (Wilhelmine) Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen/Sittard-Geleen; kwaliteitsmedewerker NVKC, Utrecht (secretaris)
- Dr. E.H.A.M. (Ellen) Elsenberg, klinisch chemicus, Reinier Haga Medisch Diagnostisch Centrum (RHMDc), Delft (*vanaf mei 2022*)
- Dhr. M. van der Horst, applicatiebeheerder, Treant Zorggroep, Emmen (*tot mei 2022*)
- Dr. A.E. (Annemarieke) Loot, klinisch chemicus, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Goes
- Dr. drs. W.P. (Wytze) Oosterhuis), arts klinische chemie, Reinier Haga Medisch Diagnostisch Centrum (RHMDc), Delft
- Dr. R. (Rebecca) Vicente Steijn, klinisch chemicus, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag
- Dr. ir. R.W. (Remi) Wulkan, klinisch chemicus, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam (*tot mei 2022*)

Werkwijze

De werkgroep is gestart in april 2020 met een literatuurstudie naar toepassingen van kennissystemen op het gebied van de klinische chemie. Voor de term kennissystemen werd eerst een kader vastgesteld. Er is overleg geweest met twee leveranciers van CDS-systemen die op beperkte schaal in Nederland worden toegepast. De resultaten zijn verwerkt in een conceptnotitie. Daarnaast is m.b.v. een enquête onder de leden van de NVKC geïnventariseerd wat de knelpunten zijn voor toepassing van CDS-systemen. In november 2022 is een invitationale conference georganiseerd waarbij de conceptnotitie met stakeholders is besproken. Hierbij werd ook gebrainstormd over mogelijke oplossingen om een brede toepassing van CDS-systemen in de klinische chemie te stimuleren. Alle bevindingen en resultaten tezamen zijn verwerkt tot de nu voorliggende knelpuntenanalyse.

Methoden

Literatuurstudie

Er werd een literatuuronderzoek gedaan waarbij studies werden geselecteerd die niet ouder waren dan 10 jaar (gerekend vanaf juli 2020).

Zoektermen: clinical decision support; laboratory automation; artificial intelligence; learning health systems, laboratory medicine

Search: "laboratory"[TIAB] AND #6 Filters: in the last 10 years

#6: Search: "Decision Support Systems, Clinical"[MAJR]

[TIAB]=title/abstract

[MAJR]=major

Dit leverde 170 artikelen op.

Daarna werd een aanvullend onderzoek gedaan met de zoektermen:

("interpretative comment*" [Title/Abstract] AND "laboratory"[Title/Abstract])

Filter last 10 years

Query date: 14-07-2020

Dit leverde 24 aanvullende artikelen op.

De abstracts van deze 194 publicaties werden elk door twee werkgroepleden beoordeeld op bruikbaarheid voor het project. Verschillen werden in overleg opgelost. Criteria daarbij waren:

Pre-analyse	ondersteuning bij aanvragen van laboratoriumonderzoek;
Postanalyse	interpretatie van onderzoek, meldingen (<i>alerts</i>) bij bepaalde afwijkingen, medicatie;
Knelpunten	bij implementatie van een systeem.

Dit leverde 93 potentieel bruikbare publicaties op, die vervolgens beoordeeld werden. Ook de referenties van deze studies werden op bruikbaarheid beoordeeld.

Voor het onderdeel over kunstmatige intelligentie werden de volgende zoektermen gebruikt:

Search PubMed

"(clinical chemistry[Title/Abstract])OR(laboratory medicine[Title/Abstract])AND ("artificial intelligence"[Title/Abstract])",,in the last 10 years,"(("clinical chemistry"[Title/Abstract] OR "laboratory medicine"[Title/Abstract]) AND "artificial intelligence"[Title/Abstract]) AND (y_10[Filter])",

Dit werd aangevuld met referenties uit gevonden artikelen.

Enquête voor laboratoriumspecialisten klinische chemie

In oktober 2022 is een enquête uitgezet onder de leden van de NVKC. Hierbij werd de behoefte aan een CDS-systeem en eventuele knelpunten voor toepassing in kaart gebracht. De enquête is opgenomen in de Bijlagen.

Invitational conference 28 november 2022

Het verslag van de invitational conference is opgenomen in de Bijlagen. NZA en IGJ hebben schriftelijke input gegeven. Genodigd maar niet aanwezig bij de invitational conference: NVMM, NIV, NVZA, VKGL, Pacmed, Werfen, Patiëntenfederatie Nederland, ZN.

Resultaten

1. Algemene definitie van CDS-systemen

Wetenschappelijke literatuur over CDS in de gezondheidszorg richt zich op een breed scala aan toepassingen binnen de informatie- en communicatietechnologie (ICT), zoals binnen informatiesystemen voor het ziekenhuis (ZIS), het laboratorium (LIS) en internet-gebaseerde applicaties.

Sommige onderzoekers (Osheroff et al. 2007, Shoolin 2017) benadrukken dat het begrip CDS niet alleen mag worden beperkt tot toepassingen die ondersteuning bieden op basis van algoritmen (zoals bij patroonherkenning of *rule-based* systemen). Hun definitie is breder: het betreft de uitwisseling en het gebruik van alle informatie waarmee klinici ondersteund worden in hun besluitvorming, en waarbij ook rekening wordt gehouden met alle kwaliteitsaspecten. Ook Teich et al. (2005) definiëren CDS in bredere zin als kennis gestuurde systemen die veiligheid, onderwijs, verbetering van de workflow, communicatie en verbeterde kwaliteit van zorg kunnen bevorderen.

Ondersteuning van klinische beslissingen met een CDS-systeem kan vele vormen aannemen, waaronder het ontwerpen van aanvragen (of het elektronische invoerveld voor aanvragen), het uitvoeren van geautomatiseerde reflextesten, het bevorderen van het toepassen van praktijkrichtlijnen, het implementeren van *alerts* in de vorm van *pop-ups* bij testenaanvragen, het bewaken van geselecteerde testen en het verstrekken van een online laboratoriumhandboek (Lewandrowski 2019). Het betreft daarmee het geven van deskundig advies aan gebruikers in elke fase van het laboratoriumproces (Plebani et al. 2019): de pre-analyse, analyse en post-analyse (Figuur 1). Laboratoria moeten niet alleen borgen dat correcte informatie wordt geleverd, maar ook dat deze doelmatig wordt toegepast en op de juiste manier wordt geïnterpreteerd. CDS-systemen kunnen deze verschillende aspecten ondersteunen en bevorderen (Maillet et al. 2018, Plebani et al. 2019).

Daarmee omvatten definities van een CDS-systemen die artsen bij de besluitvorming ondersteunen in alle fasen van het laboratoriumproces. Jackups (2016) beschrijft dit in brede zin als: het gebruik van informatie- en communicatietechnologieën om relevante kennis toe te passen op de gezondheidszorg en het welzijn van een patiënt (Jackups 2016).

Definitie *Clinical Decision Support* systeem

Een klinisch beslissingsondersteunend systeem is erop gericht medische beslissingen en daarmee de zorgverlening te verbeteren met gerichte klinische kennis, patiëntinformatie en andere gezondheidsinformatie (Sutton et al. 2020).

Deze brede definities zijn hier als uitgangspunt gebruikt bij de selectie en evaluatie van de literatuur en omvat dus alle fasen van het laboratoriumproces. Dit omvat ook systemen die gelden als *Artificial Intelligence* (AI) (zie hoofdstuk 7). Bij de beschrijving van CDS-systemen is daarmee een indeling te maken door drie fasen te onderscheiden van aanvraag tot aan de interpretatie en besluitvorming door de arts: pre-analytisch, analytisch en post-analytisch (Plebani 2009; Plebani et al. 2011, Maillet et al. 2018).

2. Indeling op basis van fasen van verwerking in het laboratorium

De verschillende fasen van het totale test-proces kunnen als volgt worden beschreven: In de **pre-analytische fase** vindt eerst het patiëntencontact plaats. De arts evalueert de gezondheidstoestand van de patiënt, verzamelt de beschikbare informatie en beslist eventueel welke diagnostische laboratoriumtesten geïndiceerd zijn. De clinicus vraagt de laboratoriumtesten aan door het invullen van een keuzemenu of formulier. Tegenwoordig gebeurt dit meestal digitaal. Eventueel speelt een advies van het laboratorium daarin een rol (soms wordt dit de pre-pre-analytische fase genoemd).

Vervolgens is het aan het laboratorium om de vervolgstappen uit te voeren: het bevestigen van de identiteit van de patiënt, het verzamelen c.q. afnemen van het te onderzoeken materiaal, het identificeren (labelen) van de verzamelde monsters en het transport naar het laboratorium. Ook de controle van de monsters op correcte afname, integriteit van het monster en administratieve controles vallen onder de pre-analytische fase.

De **analytische fase** betreft de analyse van het monster, inclusief voorbereiding van het monster en de eventuele verwerking van de ruwe resultaten. De verschillende aspecten van de kwaliteitscontrole horen bij deze fase, inclusief het herhalen van de test bij sterk afwijkende uitslagen.

De **post-analytische fase** begint wanneer de analist de gegevens confirmeert en eventueel in het LIS invoert en de geautoriseerde resultaten aan de aanvragend arts gerapporteerd worden. Dit kan op papier, elektronisch of mondeling. Kritieke uitslagen geeft het laboratorium doorgaans mondeling door aan de aanvrager (Plebani 2010).

De aanvragend arts ontvangt de resultaten, interpreteert deze en documenteert eventueel de bevindingen. De arts bepaalt vervolgens, evt. in samenspraak met de patiënt, het beleid en begint met de follow-up. Deze laatste fase, nadat de resultaten gerapporteerd zijn, wordt soms de post-post-analytische fase genoemd.

CDS-toepassingen worden hier in verschillende fasen van het testproces in kaart gebracht. Wel ligt er enige nadruk op CDS-toepassingen die de consultverlening door het laboratorium versterken. Daarmee wordt hier vooral aandacht gegeven aan CDS in de pre- en post-analytische fase, zoals het geven van advies bij het aanvragen van laboratoriumonderzoek, en ondersteuning met interpretatief commentaar dat kan worden toegevoegd aan het rapport met laboratoriumuitslagen.

3. CDS-functies in relatie tot verschillende automatiseringssystemen

Er kunnen drie systemen worden onderscheiden, die tot elkaar in een hiërarchische verhouding staan: ZIS/HIS, LIS en middleware (Figuur 1).

3.1. ZIS/HIS

In het ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS) is het patiëntendossier ondergebracht. Meestal worden laboratoria aanvragen in het ZIS door de gebruiker ingebracht, en uitslagen daarin gerapporteerd. Het huisarts informatiesysteem (HIS) heeft hier min of meer de positie van het ZIS, maar blijft hier vooralsnog buiten beschouwing.

CDS-functies kunnen ook onderdeel zijn van het ZIS (McCoy et al. 2015). Een stimuleringsprogramma in de VS voor zinnig gebruik en toepassing van elektronische

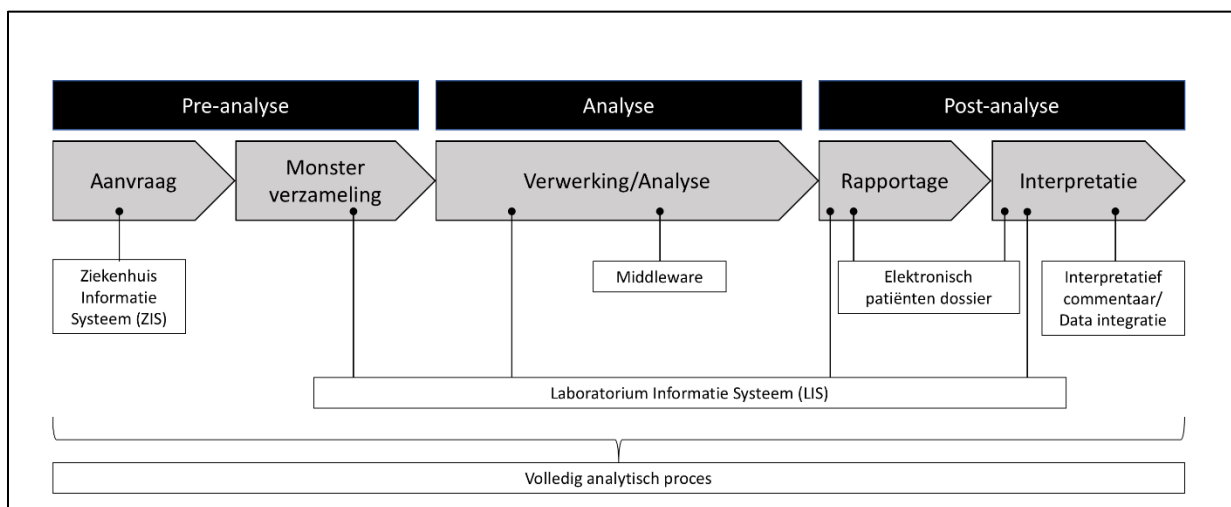
patiëntendossiers (EPD) werd uitgevoerd om de acceptatie van het EPD te verbeteren. Onderdeel daarvan was de voorwaarde, dat in het EPD ten minste 5 beslisregels konden worden toegepast, zoals regels voor het waarschuwen voor geneesmiddel-interacties (Centers for Medicare 2012, Centers for Medicare 2015).

EPD's kennen in de VS bovendien certificeringscriteria, ook voor CDS. Dit stelt dat geautomatiseerde, elektronische regels ter ondersteuning van klinische besluitvorming toegepast moeten kunnen worden op basis van de data die zijn opgenomen in: probleemlijst, medicatielijst, demografiegegevens en laboratoriumtestresultaten. Daarmee kunnen automatisch en in real-time meldingen gegeneerd worden op basis van klinische beslissingsondersteunende regels (Office National Coordinator 2010).

Twee voorbeelden van deze regels zijn:

- Als een patiënt amiodaron op de medicatielijst heeft staan en er is geen resultaat van een bepaling van thyroïd stimulerend hormoon (TSH) geregistreerd in de afgelopen 12 maanden, stel dan voor om een TSH te bepalen;
- Als een patiënt een verhoogde HbA1c-uitslag heeft en geen diabetes op zijn of haar probleemlijst, stel dan voor om diabetes toe te voegen.

Figuur 1 Schematisch overzicht van het analytische proces, en de positie daarin van de verschillende automatiseringssystemen.



3.2. LIS

Het laboratorium gebruikt voor alle dataverwerking een informatiesysteem (LIS). Dit ondersteunt alle laboratoriumprocessen, ontvangt gegevens uit andere systemen en stuurt de testuitslagen naar het ZIS.

Veel functies die het laboratorium nu toepast en uitvoert en die binnen het LIS of beschikbare middleware geprogrammeerd kunnen worden, hebben al min of meer het karakter van geautomatiseerde beslissingsondersteuning. Deze toepassingen zijn relatief eenvoudig en kunnen vaak als routinetoepassingen worden beschouwd. De toepassing van CDS en laboratoriumgegevens kan echter veel verder gaan naarmate er meer geavanceerde hulpmiddelen beschikbaar komen om beslisregels op te stellen en deze applicaties gebruiksvriendelijker worden.

CDS-toepassingen in het LIS

Reflex-testen

Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden

Spertijden

Automatisch commentaar o.b.v. referentiewaarden, hemolyse en dergelijke

Autorisatieregels bijv. *delta check*

Extreemwaarden en doorbelgrenzen

TAT (*turn-around-time*) monitor voor cito-bepalingen

3.3. Middleware

Daarnaast is er z.g. middleware, software tussen de meetapparatuur en het LIS. Middleware heeft verschillende definities, maar er wordt over het algemeen de systemen mee bedoeld, die zich tussen (te midden van) het LIS en de (gerobotiseerde) meetapparatuur van het laboratorium bevinden. In deze software kunnen beslissingsondersteunende processtappen geprogrammeerd worden. Zo kunnen deze systemen functionaliteiten coördineren zoals automatische verdunningsstappen (bij sterk verhoogde uitslagen), het automatisch toevoegen van testen (reflextesten, bijv. vrij T4 toevoegen bij een afwijkend TSH). Middleware wordt toegepast bij op regels gebaseerde testprotocollen die moeilijk of onmogelijk te implementeren zijn met de software van het instrument of LIS. Middleware-systemen kunnen ook de werkstroom en de doelmatige toepassing van laboratoriumdiagnostiek bevorderen door het aanvragen van testen te beperken op basis van een gerichte beslisregels. Middleware voor hematologie kan bijvoorbeeld de herhaalfrequentie beperken van handmatige differentiatie die anders automatisch volgt op afwijkingen in de geautomatiseerde telling van rode- en witte bloedcellen (zg. spertijden, zie verder) (Baron en Dighe 2014).

Conclusie

CDS wordt door de meeste auteurs breed gedefinieerd, en beperkt zich niet tot één automatiseringssysteem. Soms wordt een deel in het LIS geregeld. Niet altijd hoeft dit op een ingewikkeld reken-algoritme gebaseerd te zijn. Deze brede definitie van CDS omvat toepassingen van dataverwerking en interpretatie in alle fasen van het laboratoriumproces, van aanvragen tot interpretatie en beoordeling van de testuitslagen.

4. Uitwerking van literatuurgegevens

In de afgelopen jaren is het gebruik van ICT-systemen in laboratoria sterk toegenomen, waardoor het beheer van bijna alle routine-activiteiten is vergemakkelijkt, en beter aan de eisen en wensen van artsen en patiënten wordt voldaan. Systemen zoals LIS, HIS en ZIS zijn efficiënt gekoppeld. Deze integratie van elektronische systemen samen met de toepassing van middleware of specifiek ontworpen software garandeert, in samenwerking met bekwaam personeel, de traceerbaarheid van gegevens en activiteiten, zorgt voor uniformiteit van beleid en praktijk, en betrouwbaarheid van laboratoriumuitslagen.

Tuthill (2019) maakt onderscheid in verschillende statische en dynamische vormen van CDS-systemen. Het LIS is nu al ingericht voor veel descriptieve functies. Er kunnen gegevens

verzameld worden om retrospectief de *turn-around-time* (tijd tussen aanvraag en rapportage) te berekenen, of het bijhouden van het aantal uitgevoerde testen per categorie van aanvragers. Deze statische informatie achteraf dient om processen te verbeteren.

Dit vastleggen en achteraf controleren van gegevens krijgt nog meer het karakter van beslissingsondersteuning als deze gegevens *real time* beschikbaar zijn zodat er, indien nodig, direct op het proces kan worden ingegrepen. Het behoort nu al tot de gangbare praktijk dat het LIS patiënten met extreme testuitslagen identificeert zodat de behandelend arts direct gewaarschuwd kan worden; medewerkers worden automatisch gewaarschuwd als de uitslagen te lang uitblijven; een onverwacht verschil tussen testuitslagen (*delta check*) wordt automatisch gemeld, zodat laboratoriummedewerkers extra controles kunnen uitvoeren.

4.1. Pre-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS

Beïnvloeding van aanvraaggedrag.

Informatiesystemen en andere data-bronnen bieden klinisch chemische laboratoria mogelijkheden voor een doelmatig gebruik van laboratoriumdiagnostiek. Hoewel het beheer van testgebruik mede een verantwoordelijkheid is van het laboratorium, wordt het aanvraaggedrag uiteindelijk bepaald door klinici. Echter, het op de juiste manier inzetten van ICT-toepassingen kan de implementatie van toepassingen die het aanvraaggedrag beïnvloeden mogelijk maken (Baron en Dighe 2014).

Door geschikte CDS-systemen toe te passen, kunnen laboratoria de lacunes in de kennis tussen klinici en laboratorium opvullen, toezicht houden op de toepassing van testen volgens richtlijnen en het bevorderen van testaanvragen die efficiënt en kosteneffectief zijn. Volgens een meta-analyse zijn geautomatiseerde orderinvoer en CDS-systemen effectieve instrumenten om de doelmatigheid van aanvragen te verbeteren (Rubinstein et al. 2018).

Mogelijkheden om het aanvraaggedrag te beïnvloeden (Rubinstein et al. 2018, Rudolf en Dighe 2019):

- Een waarschuwing voor of een blokkering van overtollige testen binnen een bepaald tijdsinterval;
- Weergave van de kosten van een test op het moment van aanvragen;
- Een beperking van de beschikbaarheid van een test per medisch specialisme in de gebruikersinterface;
- Advies voor de aanvrager om een test conform richtlijnen aan te vragen;
- Het geven van feedback op het aanvraaggedrag;
- Reflex testen;
- Samenstelling van testpanels;
- Voorkomen van standaard herhalen van (groep van) testen;
- Invulvraag bij testaanvragen door arts;
- Vorige testresultaat tonen bij aanvraag;
- TAT (*turn-around-time*) van aangevraagde test tonen;
- Alternatieve test tonen;
- Richtlijn informatie tonen.

Deze pre-analytische fase omvat ook factoren bij die bij de arts en bij de patiënt liggen. In hoeverre is een patiënt in staat over te brengen wat de reden is voor de hulpvraag? En in hoeverre reikt de beoordeling door de arts van de toestand van de patiënt? Onderzoek geeft

aan dat in deze fase van het aanvragen van laboratoriumonderzoek door de arts een hoog percentage fouten voorkomt (tot 12%) wat soms kan leiden tot een risico voor de patiënt (Teich et al. 2005). Verkeerde, onnodige of gecontra-indiceerde testaanvragen of juist het achterwege laten van geïndiceerde aanvragen zijn voorbeelden van fouten die in deze fase kunnen voorkomen (Baron en Dighe 2014).

In een overzichtsartikel van Delvaux et al. (2017) worden verschillende CDS-technieken aangegeven die in de fase van aanvragen van onderzoek in de praktijk worden toegepast, zoals spertijden en automatische meldingen voor de aanvragers. In de meerderheid van de studies werden deze geautomatiseerde aanbevelingen nageleefd. Het naleven van aanbevelingen werd gedefinieerd als het percentage aanbevolen testen dat werd aangevraagd, of het percentage overtollige testen dat werd geannuleerd. De gemeten effecten varieerden sterk. Het grootste effect werd gerapporteerd door van Wijk et al. (30% toename van passende testen) (Van Wijk et al. 2001), terwijl elders een licht negatief effect werd gevonden met juist een afname van het aantal passende aanvragen (Hetlevik et al. 2000). Anderen vonden juist een sterk effect van een CDS-systeem dat reageerde op potentieel overtollige laboratoriumtesten. Met de *alerts* werd het percentage overtollige testen met de helft verlaagd (Bates et al. 1999). Van Wijk et al. evalueerden een CDS voor de implementatie van standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap op het aanvraaggedrag. Deze CDS werkte met *alerts* op basis van 54 verschillende richtlijnen en voorgestelde laboratoriumtesten gebaseerd op een reeks van indicaties. In vergelijking met een aanvraagformulier voor een beperkt aantal van 15 laboratoriumtesten, verlaagde het CDS het gemiddelde aantal testen toch nog van gemiddeld 6,9 tot 5,5 per aanvraag. De auteurs gingen ervan uit dat dit lagere aantal impliceerde, dat dit een vermindering van het aantal overbodige testen betekende.

Daarnaast kan de kostprijs van een test als melding worden weergegeven. Interrumperende meldingen vereisen een actie van de gebruiker, bijv. een bevestiging of het geven van aanvullende informatie. Deze meldingen kunnen echter irritatie opwekken (*alert fatigue*). Andere toepassingen zijn waarschuwingen voor te verwachten vervolgtesten (bijv. monitoring van antistollingsbehandeling), en bepaalde testpakketten die eventueel getript worden toegepast zoals bij reflex-testen.

Lewandrowski (2019) noemt verschillende voorbeelden van het beïnvloeden van het aanvraaggedrag. Het betreft het terugdringen van overbodige testen met het oog op kostenreductie, maar ook voor het voorkomen van verkeerde beslissingen op basis van onterechte aanvragen en de kans op fout-positieve uitslagen. Artsen kunnen bijvoorbeeld ten onrechte 1,25 (OH)₂Vitamine D aanvragen waar 25-OH-Vitamine D geïndiceerd is. Er zijn verschillende methoden om het aanvraaggedrag te beïnvloeden, waaronder educatie en feedback gericht op artsen, restrictie criteria van aanvragen, lay-out van het aanvraagscherm (bijv. afdelingsafhankelijk), toepassing van *alerts* en *pop-ups*, reflex-test protocollen, financiële prikkels en consultatieve ondersteuning.

Er werden op basis van de zoekopdracht 16 primaire studies gevonden die betrekking hadden op het aanvragen van laboratoriumonderzoek en beïnvloeding van het aanvraaggedrag. Enkele toepassingen waren gericht op specifiek laboratoriumonderzoek.

Toepassing van elektronisch aanvragen van laboratoriumonderzoek is inmiddels de standaard. Dit biedt meerdere voordelen ten opzichte van het gebruik van formulieren:

snellere TAT, minder fout-gevoelige testselectie en eliminatie van overschrijffouten. Toepassing van ICT maakt het daarbij mogelijk om het aanvraagdgedrag te sturen met zogenaamde niet-interrupterende meldingen of *alerts*. Er is een toepassing beschreven, waarbij aanvragend artsen bij vitaminebepalingen een paar vragen moeten beantwoorden. Daarmee werd door het laboratorium de indicatiestelling beoordeeld en werd de analyse al dan niet uitgevoerd. Deze procedure leidde tot een zeer aanzienlijke afname van het aantal vitaminebepalingen, zonder dat een nadelig effect voor de patiënt kon worden waargenomen (Rodriguez-Borja et al. 2018).

Er is een toepassing beschreven waarbij er interpretatief commentaar (feitelijk betreft dit de post-analyse) werd gegeven met aanbevelingen voor het aanvragen van laboratoriumonderzoek bij monitoring van patiënten met chronisch nierfalen. Deze toepassing van CDS leidde tot een significante verbetering van het toepassen van richtlijn-aanbevelingen. Zonder CDS werden veel testen juist onvoldoende aangevraagd (Ennis et al. 2015).

In een Italiaans onderzoek werd een aanzienlijke reductie van testaanvragen (17% van totaal) bereikt door het toepassen van *alerts* wanneer een test binnen een bepaalde tijd werd herhaald (m.a.w. een soort spertijd) (Lippi et al. 2015). Hierbij moet worden opgemerkt dat in Nederland i.h.a. relatief doelmatig wordt aangevraagd.

Een andere vorm van spertijden werd toegepast door Szymanski et al. (2019). Zij selecteerden 18 testen, waarvan de bepaling gedurende één opname slechts éénmaal als zinvol werd beschouwd. Voorbeelden zijn vitamine B12, TSH, ferritine, 25(OH) vitamine D. Een melding bestond uit een reden voor de waarschuwing, eerdere laboratoriumresultaten en de optie om door te gaan of de test te annuleren. De barrière voor het voltooien van het aanvraagproces was een enkel interruptief venster dat eenvoudig genegeerd kon worden. In ruim de helft van de gevallen werd het advies gevolgd en de test niet aangevraagd.

CDS werd door Bellodi et al. (2017) toegepast om het overbodige laboratoriumonderzoek terug te dringen. In het onderzoek betrof het de testen aPTT, calcium, bloedbeeld, CRP, PT, natrium, ureum en vrij T4. Voor elke test werd een spertijd ingesteld, waarbinnen de test geheel niet, of alleen voorwaardelijk kon worden herhaald. Dit leidde tot een aanzienlijke reductie van aanvragen (aPTT en calcium tot 48%) (Bellodi et al. 2017). Deze spertijden kunnen dus effectief worden toegepast om te voorkomen dat bepaalde testen ten onrechte worden herhaald (bijv. DNA-onderzoek). Een toepassing waarbij een melding werd gegeven bij onnodige herhaling van een BNP-bepaling leidde tot een reductie van 21% van het aantal aanvragen (Levick et al. 2013).

Een ander voorbeeld van een dynamische toepassing van CDS is reflex-testen, dat tot de pre-analytische fase gerekend kan worden. Hierbij wordt op basis van een bepaalde testuitslag automatisch een aanvullende test uitgevoerd. Een voorbeeld is de bepaling van ferritine in het geval van een microcytaire anemie om te ijzertekort aan te tonen. In het geautomatiseerde laboratorium kan dit resulteren in het automatisch ophalen van een monster uit een buizenarchief voor aanvullende testen.

Het aanvragen van M-proteïne onderzoek werd aantoonbaar effectiever door het toepassen van reflex-onderzoek. Op basis van een eiwitspectrum werd door het laboratorium beoordeeld of aanvullend onderzoek geïndiceerd was om een M-proteïne verder te classificeren. In voorkomende gevallen kon de arts aanvullend onderzoek ook zelf aanvragen. Het aanvraagdgedrag werd hiermee doeltreffender en kosteneffectiever (Uljon et al. 2020).

In Australië werd CDS toegepast om het sterk stijgende aantal troponine-aanvragen in te dammen. Wanneer de arts een troponine aanvraag, verscheen een pop-up met richtlijnaanbevelingen voor troponine. Samen met algemene informatie over de indicaties voor troponine leidde dit tot een significante afname en kostenreductie (Georgiou et al. 2012).

Eaton et al. (2018) evalueerden de invloed van niet-interrumperende (*non-intrusive*) meldingen op het aanvraaggedrag in academische centra. De juiste indicaties voor testen foliumzuur, hepatitis C viral-load en *type-and-screen* werden getoond wanneer de arts deze aanvragen wilde doen. Alleen het aantal hepatitisaanvragen nam aanzienlijk af. De conclusie was, dat de effectiviteit van deze strategie test-afhankelijk is.

Nikolic et al. (2017) toonde aan dat het aantal faecesonderzoeken (waaronder paracytologisch onderzoek) significant kon worden teruggebracht door het aanvragen ervan niet meer toe te staan na de derde opnamedag, waarna de diagnostische waarde verwaarloosbaar is. Wilde de arts dit onderzoek dan toch aanvragen, dan moest dit telefonisch.

Het voorkomen van onnodige herhalingsonderzoeken werd onderzocht door Procop et al. (2014, 2015). Een 'harde stop' (niet toegestaan om aan te vragen, evt. met laboratorium contact opnemen) bleek aanzienlijk effectiever is dan een 'zachte stop', een melding die makkelijk genegeerd kan worden. Met deze methode werd een significante reductie van dubbele aanvragen gerealiseerd.

Bloedtransfusies gelden in de US als één van de behandelingen die te vaak wordt toegepast. Het aantal aanvragen kon worden teruggebracht door transfusierichtlijnen op het scherm te presenteren wanneer er sprake was van een voor transfusie mogelijk te ruim hemoglobine of trombocytenaantal (Goodnough en Shah 2014).

Het aantal TSH en vitamine D aanvragen, die bij opname in een revalidatiekliniek werden gedaan kon aanzienlijk gereduceerd worden. Er werd een CDS-regel ingevoerd, waardoor de arts bij het indienen van een aanvraag een indicatie uit een menu moest opgeven, gebaseerd op richtlijnen (Bateman et al. 2019).

In aanvulling op waarschuwingen bij het aanvragen van laboratoriumonderzoek en alarmeringen bij afwijkende uitslagen, werd onderzocht of feedback achteraf met betrekking tot het reageren op deze waarschuwingen invloed had op het handelen van arts-assistenten. In de meeste gevallen had deze feedback-informatie echter geen invloed op het aantal genegeerde waarschuwingen, en een vorm van *alert fatigue* lijkt hier een rol te spelen (Redwood et al. 2013).

Er is een significante invloed op het aanvraaggedrag door de manier waarop software voor het aanvragen van laboratoriumtesten is ontworpen. Wanneer testen uit een menu worden weggelaten, of wanneer er richtlijnaanbevelingen bij testen worden getoond, leidt dit tot een doelmatiger aanvraaggedrag (Martins et al. 2017).

Tabel 1 Pre-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS.

Fase	Studie
Pre-analyse	Rodriguez-Borja et al. 2018. CDS-regels ingesteld voor vitamines. Laboratorium beoordeelt tegenhouden of uitvoeren. Resultaat flinke reductie in aanvragen en geen nadelig gevolg bij patiënten bij wie de test niet gehonoreerd werd.
Pre-analyse	Eaton et al. 2018. Betreft naar indicatie vragen tijdens het aanvraagproces om onnodige aanvragen te voorkomen.
Pre-analyse	Bellodi et al. 2017. CDS ingevoerd om volume en kosten van labaanvragen te reduceren. Is gelukt in 3 maanden: minder testen en minder kosten; echter kliniek vond systeem te traag in responstijd.
Pre-analyse	Ennis et al. 2015. CDS met succes ingevoerd om bij vervolgen patiënt met nierfalen richtlijn te laten volgen voor wat betreft testfrequentie.
Pre-analyse	Nikolic et al. 2017. Voorkomen van aanvragen faecesonderzoek (w.o. paracytologie) na bepaalde tijd, als diagnostische waarde gering is.
Pre-analyse	Procop et al. 2015. Voorkomen van onnodig dubbel testen met behulp van CDS-tool
Pre-analyse	Procop et al. 2014. Voorkomen van onnodig dubbel testen met behulp van CDS-tool
Pre-analyse	Goodnough en Shah 2014. Kostenreductie op transfusielab. Aanvraag sturen
Pre-analyse	Georgiou et al. 2012 NSTEMI, toepassing richtlijn bij troponine-aanvragen
Pre-analyse	Martins et al. 2017. Impact van ontwerp elektronisch aanvragen op aanvraaggedrag
Pre-analyse	Bateman et al. 2019. Reductie TSH en vitamine D aanvragen door gedwongen opgeven indicatie
Pre-analyse	Szymanski et al. 2019. Signalering wanneer test bij opname al is gedaan.
Pre-analyse	Lippi et al. 2015. Evaluatie spertijden
Pre-analyse	Redwood et al. 2013. Evaluatie reactie op <i>alerts</i> arts-assistenten
Pre-analyse	Levick et al. 2013. Evaluatie <i>alerts</i> en spertijden
Pre-analyse	Uljon et al. 2020. Beïnvloeden aanvraaggedrag M-proteïne

4.2. Analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS

Toepassing van ondersteunende functies in deze fase heeft vooral betrekking op het stroomlijnen van de werkprocessen op het laboratorium. Dit betreft veel minder een ondersteuning in de besluitvorming voor de aanvragend arts. Een uitzondering is bijvoorbeeld het snel herkennen van sterk afwijkende uitslagen die met spoed aan de arts doorgegeven moeten worden. Deze functies zijn in het LIS en *middleware* zonder uitzondering goed ontwikkeld en worden niet als knelpunt beschouwd.

Enkele voorbeelden van CDS in de analytische fase:

- Herkennen van een verkeerde monsterafname (verkeerde afnamebuis);
- Herkennen van hemolytische, icterische of lipemische monsters en automatisch afkeuren van bepalingen die daarvoor gevoelig zijn;
- Automatisch hertesten bij hoge uitslagen met automatische verdunningen;
- *Delta check* met controle op analysefouten;
- Clot detectie;
- Level detectie;
- TAT (*turn-around-time*) monitor.

4.3. Post-analytische: resultaten literatuuronderzoek CDS

Toepassingen deze fase zijn te vinden in de verificatie en interpretatie van testuitslagen.

4.3.1. Autoverificatie

Voordat testresultaten gerapporteerd worden, vindt er een controle plaats (verificatie en autorisatie). Dit voorkomt dat onjuiste resultaten het laboratorium verlaten. Deze controleprocedure is in de meeste gevallen ten minste en ten dele geautomatiseerd. Zo zal bij normale uitslagen meestal geen aanvullende controle plaatsvinden.

Testverificatie brengt verschillende uitdagingen met zich mee. In moderne klinisch chemische laboratoria voert sterk geautomatiseerde analyseapparatuur een groot deel van de testen uit, waarbij laboratoriumresultaten doorgaans merendeels worden beoordeeld door medische analisten. Zij besluiten om het resultaat al dan niet vrij te geven voor rapportage. In de praktijk zijn er beperkingen aan deze vorm van controle, vooral gezien het volume van de te beoordelen resultaten.

In het controleproces zijn er verschillende acties mogelijk, zoals het herhalen van de test of het bellen van een arts om de mogelijke relevantie van een resultaat te bespreken. In de meeste gevallen gaat slechts een korte beoordeling van de resultaten vooraf aan het vrijgeven van de testuitslag.

Ondanks de vele mogelijke resultaten, resultaatcombinaties en vervolgacties, wordt er meestal weinig gedocumenteerd over de criteria die van belang zijn bij de verificatie van testresultaten. Het verificatieproces is daarom vaak subjectief, waarbij er aantoonbare variatie optreedt tussen degenen die testresultaten verifiëren. Recent is er daarentegen een model beschreven om tot een systematische verzameling van verificatiecriteria te komen (Topcu en Gulbahar 2021).

Geautomatiseerde systemen voor controle van testresultaten zijn onderwerp van veel studies en vormen daarmee een belangrijke toepassing van CDS in het laboratorium. Bij verificatie en autorisatie van testresultaten wordt gebruik gemaakt van informatie over het monster en (historische) testresultaten om de algehele betrouwbaarheid van resultaten te bepalen. Het biedt de mogelijkheid voor het identificeren van sterk afwijkende resultaten, maar ook voor het identificeren van onwaarschijnlijke resultaten door tevens andere informatie over de patiënt in beschouwing te nemen, of informatie over andere testuitslagen, het monster en eerdere testuitslagen. Het proces kan leiden tot een controle

van de integriteit van het monster of informatie over de juiste identificatie van het monster (Randell et al. 2019).

Autoverificatie (AV)-algoritmen gebruiken datafilters of test specifieke regels om de betrouwbaarheid van testresultaten te bepalen. Deze zijn gebaseerd op instrument-waarschuwingen, kwaliteitscontrole (QC) gegevens, voortschrijdend-gemiddelde-waarschuwingen, serum-indices (hemolyse, icterus, lipemie), kritische waarden, *delta check*, ongebruikelijke en extreme testresultaten, en een verscheidenheid aan andere controles om patiëntresultaten te evalueren op basis van verwachte logische relaties met andere testresultaten.

De laatste set datafilters wordt meestal gebruikt om ongebruikelijke testresultaten te beoordelen die kunnen worden veroorzaakt door bijv. contaminatie, onjuiste anticoagulantia, te oude of niet-gecentrifugeerde monsters, bloedafname uit een infuusarm of monsterverwisselingen. Als een resultaat binnen de normaalwaarden valt, en de kwaliteitscontroles zijn goed, dan wordt het resultaat doorgaans direct vrijgegeven.

AV is een waardevolle vorm van beslissingsondersteuning, die de werkbelasting aanzienlijk kan beperken (Randell et al. 2019, CLSI 2006, Krasowski et al. 2014). Dit is een krachtige vorm van laboratorium-CDS die tot snellere rapportage bijdraagt. Deze autoverificatie is relatief eenvoudig te implementeren omdat de meeste LIS deze functionaliteit (in zekere mate) hebben ingebouwd. AV-regels kunnen soms zeer geavanceerd zijn zoals die op basis van multivariate analyse (AI, neurale netwerken) (Wang et al. 2020).

AV-algoritmen kunnen eventueel de historische, diagnostische en demografische informatie van de patiënt, locatie, leeftijd en geslacht, de tijd en datum van de bloedafname opvragen uit het elektronisch medisch dossier. Vanwege verschillen in patiëntenpopulaties, kunnen de beslisregels worden afgestemd op de specifieke situatie. Sommige laboratoria keuren bijvoorbeeld hoge ureum uitslagen van dialysepatiënten automatisch goed, terwijl deze bij andere patiëntengroepen worden tegengehouden.

Op AV gebaseerde methoden hebben een aantoonbaar hogere sensitiviteit met een vergelijkbare specificiteit vergeleken met de best presterende deskundige beoordelaars. Dit ondanks het gegeven dat experts die betrokken zijn bij deze studies meer tijd dan normaal besteden en mogelijk een grotere foutdetectie bereiken dan in praktijksituaties. Door de aandacht te vestigen op minder monsters met resultaten met een grotere kans op fouten, kan AV de foutpercentages met 80% of meer verminderen.

Voorbeelden van software die het verificatieproces ondersteunen zijn te vinden in de hulpmiddelen zoals VALAB en LabRespond met verificatieregels en autorisatieregels in het LIS. Reductie van het te beoordelen aantal uitslagen met een lage waarschijnlijkheid op juistheid of onwaarschijnlijke combinatie van uitslagen (Valdigué et al. 1992, Valdigué et al. 1996, Oosterhuis et al. 2000).

4.3.2. Data-interpretatie

De post-analytische fase is de laatste stap in het *Total Testing Process*. In deze fase komen relatief veel fouten voor (Plebani 2010). Net als bij het selecteren van testen in de pre-

analytische fase, is in de post-analytische fase gedegen medische kennis noodzakelijk voor een correcte interpretatie van de testresultaten.

Medische laboratoriumspecialisten kunnen advies geven over testinterpretaties en over mogelijk aanvullend onderzoek. Het soort interpretatieve opmerkingen in de rapporten kan variëren – van algemeen tot casus-specifiek – en hangt zowel af van de complexiteit van de test als van de aanvragend arts (bijvoorbeeld in eerste- of tweede lijn) en ook van de expertise die binnen het laboratorium beschikbaar is. Door de inhoudelijke kennis van klinici aan te vullen kan daarmee de veiligheid en kwaliteit van het laboratoriumtestproces worden verbeterd (Hickner et al. 2005).

Het laboratoriumrapport bevat niet alleen testresultaten, maar ook andere cruciale aanvullende informatie die effectief kan worden gebruikt voor klinische besluitvorming. Naast referentie-intervallen zijn dat ook eerdere resultaten en markering van afwijkende uitslagen. Daarnaast is er informatie beschikbaar over analytische variatie die het resultaat kan beïnvloeden en bestaan er diagnostische algoritmen.

De complexiteit van laboratoriumdiagnostiek heeft de noodzaak vergroot om interpretatief advies in laboratoriumrapporten op te nemen. De wenselijkheid van interpretatief commentaar komt voort uit zowel klinische, technische als financiële factoren. Klinische drijfveren zijn onder meer patiëntveiligheid, de toegevoegde waarde van interpretatieve opmerkingen, kwaliteitseisen in internationale normen voor laboratoriumaccreditatie, tevredenheid van artsen, en nieuwe, complexe laboratoriumtesten. Technische drijfveren zijn een gebrek aan harmonisatie van laboratoriuminformatie en toegenomen elektronische datacommunicatie. Tenslotte zijn er financiële drijfveren, concurrentie tussen klinisch chemische laboratoria en kostenbesparingsinitiatieven (Vasikaran et al. 2016).

Klinische interpretatie van laboratoriumresultaten is een service die door de gebruikers wordt gewaardeerd (Vasikaran et al. 2016). De *brain-to-brain-loop* kan pas worden gesloten als de laboratoriuminformatie is aangekomen bij de arts en juist is geïnterpreteerd. Recent gepubliceerde studies benadrukken de kwetsbaarheid van deze post-analytische fase (soms de post-post-analytische fase genoemd) en de problemen die na rapportage werden vastgesteld, juist deze interpretatie van de testresultaten (Plebani 2010, Laposata en Dighe 2007).

Wat betreft de kwaliteit en de harmonisatie van acties door het laboratorium, waaronder het interpreteren van testuitslagen, zijn er kwaliteitscontroleprogramma's ontwikkeld. Hierbij ontvangt het laboratorium periodiek een casusbeschrijving met testuitslagen, en wordt gevraagd naar interpretatie en eventuele vervolgacties door het laboratorium (Krljeza et al. 2017).

Er is een specifieke vereiste in de ISO 15189 voor het laboratorium om klinisch advies te geven bij de interpretatie van onderzoeksresultaten, inclusief het opnemen van 'interpretatieve opmerkingen over resultaten' 'indien van toepassing'. De praktijk van het toevoegen van interpretatieve commentaren aan de laboratoriumrapporten verschilt echter sterk, niet alleen tussen de verschillende landen maar ook binnen hetzelfde land tussen laboratoria, en naar gelang de mate van specialisatie en de complexiteit van het specifieke type test en testpanel (Piva en Plebani 2009). Dit benadrukt op zijn beurt de behoefte aan de juiste expertise voor het geven van interpretatieve commentaren, met name op gespecialiseerde gebieden van laboratoriumgeneeskunde. Bovendien, voor klinisch chemische laboratoria die multidisciplinaire diensten verlenen, waaronder hematologie,

stolling en DNA-onderzoek, gaan interpretatieve commentaren verder dan een enkele discipline en wordt het een geïntegreerde activiteit.

Als het laboratorium op grotere schaal wil overgaan op het becommentariëren van laboratoriumuitslagen, wordt automatisering en ondersteuning door een CDS-systeem gezien als noodzaak, gezien het volume dat dagelijks moet worden verwerkt (Oosterhuis 2019).

Wat betreft interpretatie van laboratoriumuitslagen zijn er drie toepassingsgebieden waarin veel studies zijn gedaan:

4.3.2.1. Het genereren van zg. alerts of meldingen bij afwijkende uitslagen of combinaties daarvan

Een veel voorkomende toepassing van CDS-systemen is het genereren van automatische meldingen (*e-alerts*). Op deze wijze wordt de behandelaar automatisch op de hoogte gesteld van een mogelijke kritische situatie. Hierbij wordt het CDS-systeem gebruikt om een combinatie van gegevens te interpreteren.

In een onderzoek bij verschillende ziekenhuizen naar de toepassing van CDS voor meldingen blijkt, dat een meerderheid *e-alerts* ontwikkeld heeft voor vroegtijdige melding van (potentiële) complicaties voor opgenomen patiënten. Er is echter een grote variatie het soort meldingen. Het feit dat meer dan de helft van de ziekenhuizen hetzelfde EPD-systeem gebruikt, suggereert dat het mogelijk moet zijn meer eenheid te brengen in deze meldingen (Benthin et al. 2016).

Er is een systeem beschreven, waarbij meldingen automatisch werden doorgebeld. Hierbij wordt de melding automatisch omgezet in een gesproken bericht. De arts beantwoordt hierbij de telefoon en geeft een bericht door dat de melding is ontvangen (Majeed et al. 2012).

In Duitsland is recent een project gestart om automatisch meldingen uit te laten gaan wanneer er risico voor een patiënt ontstaat, met als doel vermindering van diagnostische fouten en verhoging van de patiëntveiligheid. Het CDS-systeem past een beslisregel toe waarbij een laboratoriumuitslag wordt gecombineerd met de tijd tot een nieuwe (controle)aanvraag. Een voorbeeld is een melding wanneer bij ernstige hypokaliëmie niet na uiterlijk 6 uur een controlemeting werd verricht. Met dit systeem werd de mediane reactietijd zeer aanzienlijk teruggebracht (Eckelt et al. 2020).

Andere waarschuwingmeldingen die werden onderzocht zijn die voor sepsis. Op basis van gegevens uit het EPD zoals vermoedelijke infectie, een of meer criteria van orgaan disfunctie en criteria van een systemische ontstekingsreactie werd een melding gegeven. Hierbij werd overigens geen verbetering van de behandeling vastgesteld, mogelijk omdat de respons op een mogelijke sepsis bij een patiënt al goeddeels adequaat was (Downing et al. 2019).

In Ohio werd een systeem ontwikkeld voor het waarschuwen voor bijwerkingen na vaccinatie. Via het CDS-systeem werd een melding naar de aanvrager gezonden bij bepaalde nieuwe registraties van diagnoses in het medische dossier, en bij verandering van bepaalde laboratoriumwaarden (m.n. leukopenie) (Baker et al. 2015).

Bij patiënten die onder behandeling waren voor HIV werd een CDS-systeem toegepast waarmee meldingen werden gegenereerd als de behandeling niet optimaal verliep. Deze meldingen hadden betrekking op een onvoldoende follow-up, aanwijzingen voor toxiciteit

van de medicatie of oplopende *viral load* op basis van laboratoriumuitslagen. Deze meldingen hadden een positief effect op de behandeling (Robbins et al. 2012).

Tabel 2 Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS m.b.t. automatische meldingen (*alerts*).

Fase	Studie
Post-analyse, <i>alerts</i>	Baker et al. 2015. Betreft registratiesysteem voor bijwerkingen na vaccinatie. Via CDS-signalering naar aanvrager toe bij nieuwe diagnoses, verandering labwaarden, allergieën na vaccinaties met de vraag of er sprake is van bijwerking.
Post-analyse, <i>alerts</i> hypoK	Eckelt et al. 2020. CDS toepassen om te voorkomen lab data niet gezien worden of verkeerd geïnterpreteerd worden met ongewenst bijeffect of onveilig voor patiënt. Literatuur review over CDS. CDS gemaakt voor hypokaliëmie en voor sepsis en ACS in ontwikkeling. <i>Machine learning</i> zou uitdaging zijn.
Post-analyse, <i>alerts</i> sepsis	Downing et al. 2019. Sepsis, CDS-systeem voor diagnose van sepsis vergeleken met normale zorg. CDS-systeem zorgt niet voor een verbeterde sepsis behandeling/zorg
Post-analyse, <i>alerts</i> HIV	Robbins et al. 2012. CDS (o.b.v. virologie en labuitslagen) verbeterde follow-up van patiënten met HIV
Post-analyse, <i>alerts</i> o.b.v. EPD	Benthin et al. 2016. <i>Electronic alert</i> vanuit het patiëntendossier, specifiek op longaandoeningen, deels met klinische chemische data; overzicht van gebruik in meerdere ziekenhuizen
Post-analyse, <i>alerts</i> smartphone	Majeed et al. 2012. Evaluatie smartphone <i>alerts</i>
Post-analyse, <i>alerts</i>	Huang et al. 2014. Transfusiegeneskunde, peroperatief

4.3.2.2. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek medicatiebewaking

Speciale aandacht verdienen systemen die gericht zijn op medicatiebewaking. Dit heeft een belangrijke relatie met laboratoriumonderzoek, omdat medicatie aanleiding kan geven tot laboratoriumafwijkingen (bijv. kalium bij bepaalde diuretica). Bepaalde afwijkingen kunnen invloed hebben op de optimale dosis van medicatie (bijv. door de invloed van de nierfunctie op de uitscheiding van medicatie). Vaak werken deze toepassingen met automatische meldingen aan de behandelend arts.

Een CDS-systeem kan receptorders identificeren bij patiënten van wie de laboratoriumgegevens duiden op medicatie of -dosis die niet geïndiceerd is (Whitehead et al. 2019). Het CDS-systeem kan waarschuwen wanneer bij voorgeschreven medicatie waarvoor laboratoriummonitoring vereist is, testresultaten ontbreken (Kavsak 2019).

In een onderzoek werden artsen gevraagd wanneer en op welke wijze ze op de hoogte gebracht wilden worden over een mogelijke medicatiebijwerking. De grenzen van laboratoriumuitslagen die de voorkeur hebben zijn in het algemeen wat sterker afwijkend dan de referentiewaarden. Artsen worden liever via telefoon en een spraakbericht geïnformeerd (Boyce et al. 2014).

Toepassing van CDS bleek een significant financieel voordeel te bieden bij de medicamenteuze behandeling van patiënten met nierfalen. Het systeem richtte zich op dosisaanpassingen op basis van de klaring (Subramanian et al. 2012). Het voorkomen van fouten bij het voorschrijven van medicatie bij patiënten met nierfalen was ook onderwerp van de studie van Melton et al. (2015). De effectiviteit van de meldingen werd verhoogd als ook informatie werd gegeven over de mogelijke bijwerkingen bij een verkeerde dosis.

Er zijn verschillende online rekenmodellen ontwikkeld en beschikbaar om de halfwaardetijd van gentamicine te berekenen op basis van de geschatte kreatinineklaring. Validatie hiervan is overigens nodig, mede omdat de standaardisatie van de kreatininebepaling onderhevig is geweest aan verandering. Het wordt aangeraden om een algoritme in eigen zorginstelling te valideren voor gebruik (Wolowich en Steinberg 2012).

Voor ondersteuning van de behandeling van DM-patiënten werd een CDS-systeem ontwikkeld. Hierbij werden verschillende laboratoriumwaarden in het model opgenomen, zoals glucose, HbA1c, leverenzymen, CK en lipiden. Er werd nagegaan, of met CDS-behandelrichtlijnen beter werden gevolgd wat betreft glucose- en lipide-verlagende medicatie. Het CDS-systeem gaf hierbij een betere naleving van richtlijnen voor het aanvragen van testen (Lau et al. 2013).

Voor patiënten met multiple sclerose die behandeld werden met alemtuzumab werd een effectief CDS-systeem ontwikkeld voor het bewaken van eventuele bijwerkingen. Op basis van laboratoriumuitslagen vindt er een monitoring plaats op ITP (immuun trombocytopenie purpura), neutropenie, schildklierafwijkingen en nierfalen. De patiënten worden via een smartphone applicatie gewaarschuwd als er een verhoogd risico bestaat op genoemde bijwerkingen (Reddel et al. 2019).

Er bestaan zeer veel interacties, waarbij medicatie invloed heeft op laboratoriumuitslagen. Dit kan een ongunstige invloed hebben op de interpretatie van de testuitslagen, als deze interactie bij de arts niet bekend is. Van Balveren et al. (2019) beschrijven de toegevoegde waarde van CDS-toepassingen om zorgprofessionals te waarschuwen voor deze mogelijke interacties.

Voor een doelmatige toepassing van antibiotica werd een CDS-systeem ontwikkeld. Op basis van 6 biochemische markers (ALAT, alkalische fosfatase., leukocyten, bilirubine, kreatinine, CRP) kon een voorspelling worden gedaan met betrekking tot de indicatie voor antibiotica (Hernandez et al. 2017). Een soortgelijk CDS-systeem werd beschreven voor het geven van advies voor antibioticagebruik op een neonatale IC-afdeling (Hum et al. 2014).

Een basaal CDS-systeem voor medicatiebewaking werd vergeleken met een geavanceerd CDS-systeem, waarbij rekening werd gehouden met bepaalde laboratoriumuitslagen (m.n. kalium, nierfunctie, TSH etc.). Het geavanceerde systeem gaf significant meer klinisch relevante medicatiewaarschuwingen. Het aantal irrelevante waarschuwingen bleef echter wel hoog (Eppenga et al. 2012).

Een soortgelijk systeem voor medicatiebewaking werd ontwikkeld op basis van het CDS van Gaston Medical. Ook hierbij werden mediatiegegevens, klinische gegevens en laboratoriumuitslagen gecombineerd in beslisregels om bijwerkingen te voorkomen via waarschuwingen die gepresenteerd worden aan de ziekenhuisapotheker (Rommers et al. 2010).

Het systeem TheraDoc is commercieel verkrijgbaar en werd in de USA met succes getest op een intensive care afdeling voor het signaleren van een door medicatie geïnduceerde

trombopenie. De meldingen waren gebaseerd op medicatiegegevens en trombocytenaantal en *-delta check* (Harinstein et al. 2012).

Tabel 3 Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS m.b.t. medicatiebewaking.

Fase	Studie
Post-analyse/medicatie	Wolowich en Steinberg 2012. CDS om T1/2 van gentamycine uit te rekenen op basis van geschatte kreatinine klaring.
Post-analyse/medicatie	Lau et al. 2013. Monitoring van (bijwerkingen van) medicijnen, voorschrijfgedrag
Post-analyse/medicatie	Van Balveren et al. 2019. Niet-herkende geneesmiddel-test interacties met diagnostische fouten.
Post-analyse/medicatie	Hernandez et al. 2017. Interpretatie panel labtesten en relatie met aanwezigheid infectie c.q. indicatie van AB behandeling.
Post-analyse/medicatie	Subramanian et al. 2012. In een gerandomiseerde studie van een CDS-systeem voor het voorschrijven van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie; financiële impact.
Post-analyse/medicatie	Hum et al. 2014. Antibiotica gebruik neonatale IC
Post-analyse/medicatie	Reddel et al. 2019. Signalering geneesmiddelinteractie bij MS
Post-analyse/medicatie	Eppenga et al. 2012. Signalering geneesmiddelinteractie, deels ook o.b.v. klinische chemie
Post-analyse/medicatie	Rommers et al. 2010. Signalering geneesmiddelinteractie, deels ook o.b.v. klinische chemie data
Post-analyse/medicatie	Melton et al. 2015. Kreatinine alert/medicatie voorschrijfgedrag
Post-analyse/medicatie	Boyce et al. 2014. Alerts, vragenlijst met voorkeuren artsen
Post-analyse/medicatie	Harinstein et al. 2012. Trombopenie – medicatie bijwerking

4.3.2.3. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek interpretatie

Er zijn specifieke CDS-systemen ontwikkeld die een interpretatie geven van testuitslagen. Deze hebben vaak een zeer beperkt toepassingsgebied. Zo werd een CDS-systeem gebruikt om stollingsproblemen van patiënten op een coronaire bypass afdeling, waarbij sprake was van een interpretatie van complexe stollingsproblematiek en het genereren van een transfusieadvies. Hierbij werd een aanzienlijke reductie bereikt van het aantal gebruikte bloedproducten en van het aantal bloedingscomplicaties (Huang et al. 2014).

Via *machine learning* en toepassing van statistische technieken kunnen op basis van laboratoriumuitslagen patronen worden herkend. Vergeleken met *rule-based* systemen kan dit meerwaarde hebben, omdat hierbij een zelflerend element wordt toegevoegd. Zo kan de ferritinewaarde vrij nauwkeurig worden voorspeld met andere uitslagen, en stellen de auteurs dat deze voorspelling misschien beter de ijzerstatus aangeeft dan de ferritine uitslag zelf (Luo et al. 2016).

Naast systemen die op basis van laboratoriumuitslagen en eventueel andere gegevens, meldingen doen uitgaan, zijn er schaarse toepassingen die een interpretatief commentaar genereren. Zo is er een onderzoeksgroep in Rusland die een systeem hebben ontwikkeld dat een commentaar bij laboratoriumuitslagen genereert voor de patiënt zelf. Dit draagt bij tot een grotere betrokkenheid van de patiënt en een versterking van het proces van *shared decision making*. Via verschillende standaarden worden gegevens uit verschillende systemen

opgehaald (bijv. Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR)). Het systeem is *rule-based* (IF-THEN regels), waarmee tekstblokken gecombineerd worden (Semenov en Kopanitsa 2016a, 2016b, 2018, Semenov et al. 2018, Kopanitsa en Semenov 2018). Rodbard en Vigersky (2011) ontwikkelden een CDS-systeem op basis van glucosewaarden die door de patiënten zelf werden gemeten, de medische- en medicatiegeschiedenis en geïndividualiseerde hemoglobine A1c-doelen. Een CDS-systeem genereert aanbevelingen voor de behandeling en geeft daarbij uitleg aan de arts.

Transfusies van trombocyten zijn een essentieel onderdeel van de therapie voor patiënten die trombocytopenie ontwikkelen tijdens een stamceltransplantatie. Veel patiënten ontwikkelen hierbij HLA-antistoffen, en worden HLA-getypeerde bloedplaatjes een vereiste. Het vroegtijdig herkennen deze patiënten kan leiden tot een beter gebruik van trombocyten en een doelmatiger transfusiebeleid. Er werd een CDS-systeem ontwikkeld om te helpen bij het identificeren van deze patiënten door het verloop van de trombocytopenie visualiseren, samen met een waarschuwing als er mogelijk sprake is van HLA-antistoffen (Gordon et al. 2017).

Fraccaro et al. (2015) beschrijven een methode om bij uitslagen van patiënten rekening te houden met de voorgaande uitslagen. Hierdoor is het mogelijk om uitslagen specifiek te markeren als afwijkend dan alleen op basis van referentiewaarden.

Grigull en Lechner (2012) lieten zien dat er een juiste keuze gemaakt kon worden tussen 18 diagnoses op een pediatrie afdeling voor spoedeisende zorg. Hierbij werd een standaardset van 26 parameters gebruikt, waarvan 12 laboratoriumuitslagen. Als methode werd onder andere van een neurale netwerk gebruik gemaakt.

Elnenaei et al. (2018) pasten een automatisch algoritme toe dat in het LIS geprogrammeerd was. Hiermee werden op basis van verschillende hormoonbepalingen (FSH, LH, vrij T4, TSH, prolactine en cortisol) met geslachts- en leeftijdsafhankelijke grenswaarden in een vroeg stadium hypofyseafwijkingen opgespoord.

Familiaire hypercholesterolemie wordt niet altijd herkend. Het laboratorium kan een algoritme toepassen om deze patiënten te detecteren, uitgaande van een verhoogd LDL-cholesterol (Bender et al. 2016, Wilkinson et al. 2020). Met aanvullend onderzoek werden in dit onderzoek de meest voorkomende secundaire oorzaken uitgesloten. CDS werd toegepast om een interpretatief commentaar aan de uitslagen toe te voegen. Dit commentaar werd door specialisten gevalideerd voor rapportage (Bender et al. 2016).

Interpretatie van patiënten data kan nog een stap verder gaan. De Baca et al. (2015) beschrijven een systeem waarbij de relevante gegevens van patiënten met een chronische aandoening (diabetes, longcarcinoom) wordt samengebracht en van een interpretatie wordt voorzien met een bijdrage aan patiëntveiligheid en efficiëntie.

Tabel 4 Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek CDS m.b.t. interpretatie.

Fase	Studie
Post-analyse/ interpretatie	Semenov en Kopanitsa 2018. In Rusland kan men zonder tussenkomst arts naar het lab voor labonderzoek. CDS wordt ingezet voor interpretatie van labresultaten voor patiënten, vooral omdat zij geen ondersteuning van arts hebben in interpretatie.
Post-analyse/ interpretatie	Kopanitsa en Semenov 2018. In Rusland kan men zonder tussenkomst arts naar het lab voor labonderzoek. CDS wordt ingezet voor interpretatie van labresultaten voor patiënten, vooral omdat zij geen ondersteuning van arts hebben in interpretatie. Patiënt accepteert dit en draagt bij aan <i>patient empowerment</i> en veiligheid.
Post-analyse/ interpretatie	Semenov en Kopanitsa 2016a. Ontwikkeling en implementatie van CDS-systeem dat brieven samenstelt o.b.v. lab uitslagen.
Post-analyse/ interpretatie	Semenov et al. 2018. Interpretatie van labuitslagen voor patiënten in Rusland, waarbij geen tussenkomst van arts is.
Post-analyse/ interpretatie	Luo et al. 2016. Machine learning met alleen ferritine
Post-analyse/ interpretatie	Berikol et al. 2016. AI voor interpretatie ACS op EH
Post-analyse/ interpretatie	Rodbard en Vigersky 2011. DM-management system
Post-analyse/ interpretatie	Semenov en Kopanitsa 2016b. Abstract, beschrijft ontwikkeling van systeem voor automatische brieven o.b.v. labuitslagen
Post-analyse/ interpretatie	Fraccaro et al. 2015. Markering/ <i>alerts</i> van uitslagen in context.
Post-analyse/ interpretatie	Grigull en Lechner 2012. Pediatrie diagnose o.a. lab
Post-analyse/ interpretatie	Elnenaei et al. 2018. Reflex/reflective testing hypofyse-afwijkingen
Post-analyse/ interpretatie	Krleza et al. 2017. Kwaliteitscontrole post-analytische fase.
Post-analyse/ interpretatie	Bender et al. 2016. Specifiek interpretatief commentaar m.b.t. familiale hypercholesterolemie
Post-analyse/ interpretatie	De Baca et al. 2015. Geïntegreerd patiënten ziekerapport
Post-analyse/ interpretatie	Wilkinson et al. 2020. Positieve invloed reflex commentaar op verwijzingen
Post-analyse/ interpretatie	Gordon et al. 2017. Ontwikkeling systeem trombopenie

4.3.2.4. Post-analytische fase: resultaten literatuuronderzoek prognose

Een andere toepassing van CDS is het geven van een interpretatie van testuitslagen in de vorm van een prognose, zoals het voorspellen van complicaties of overleving.

Laboratoriumonderzoek kan daarbij een onderdeel zijn van het predictie-model. Dit is beschreven voor verschillende specifieke patiëntengroepen.

Recent heeft de toepassing van CDS op basis van statistische modellen bij Covid-19 patiënten veel aandacht gekregen. Een systematisch overzicht laat verschillende toepassingen hiervan zien, met niet minder dan 16 modellen voor prognose. Het betreft hier

bijvoorbeeld de voorspelling van progressie naar ernstige ziekte of mortaliteit bij patiënten met een bevestigde infectie. De voorspellende waarde van de onderzochte modellen werd overigens te laag bevonden (Wynants et al. 2020).

Een ander voorbeeld van een specifieke patiëntengroep is het geven van een risicoschatting op postoperatieve complicaties na bariatrische chirurgie (Sheikhtaheri et al. 2019).

Gultepe et al. (2014) ontwikkelden een CDS om het risico voor patiënten op sepsis op tijd te kunnen herkennen. Dit is van belang, omdat de behandeling nadelig is bij patiënten die toch geen sepsis hebben. Het risico werd berekend op basis van enkele klinische gegevens, de lactaatconcentratie en leukocytenaantal, waarbij de lactaatconcentratie een belangrijke maat is voor het klinische beloop.

Jessen et al. (2016) hebben een model gevalideerd om bij patiënten op de spoedeisende hulp een positieve bloedkweek te voorspellen en daarmee een gerichte indicatie voor dit onderzoek te helpen bepalen. In dit model zijn enkele laboratoriumwaarden opgenomen (trombopenie, leukocytose met linksverschuiving, verhoogd kreatinine).

5. Invloed van CDS op de behandeling

Studies over de invloed van CDS op de behandeluitkomst zijn schaars, aangezien in de meeste studies over CDS niet is onderzocht of de uitkomst van de behandeling er positief door wordt beïnvloed.

Implementaties van CDS voor allerlei toepassingen hebben de resultaten voor de patiënt niet altijd aantoonbaar verbeterd (Ennis et al. 2015). Waarschijnlijke oorzaken die worden genoemd zijn een inadequate implementatie en het nalaten van een evaluatie van de door het CDS gegenereerde meldingen. Dit draagt bij tot het niet naleven ervan door de behandelend artsen (McCoy et al. 2015).

Bright et al. (2012) beoordeelden 148 RCT's van CDS-systemen, waarvan 20 van de studies in deze meta-analyse betrekking hadden op het aanvragen van laboratoriumtesten. Over het algemeen verbeterde CDS het aanvraaggedrag van klinische onderzoeken, inclusief die van laboratoriumtesten. Bij toepassing van CDS was er een tendens naar verbetering van morbiditeitsuitkomsten zoals ziekenhuisopnames, cardiovasculaire incidenten, DVT's en infecties. De mortaliteit werd niet aantoonbaar beïnvloed. De conclusie van de auteurs is, dat zowel commercieel als lokaal ontwikkelde CDS-systemen effectief zijn in het verbeteren van zorgprocessen in verschillende omgevingen, maar het bewijs voor klinische, economische, werkdruk- en efficiëntieresultaten blijft schaars (109: Beeler 2019).

Binnen het uitgevoerde literatuuronderzoek zijn enkele trials waarbij de invloed op de behandeling gerapporteerd wordt. Bij HIV-patiënten had de toepassing van een CDS-systeem waarmee meldingen werden gegenereerd als de behandeling niet optimaal verliep. Deze meldingen hadden een positief effect op de behandeling, met als maat het aantal CD4-positieve cellen (Robbins et al. 2012).

Er werd een trial uitgevoerd om na te gaan of medicatie-interacties voorkomen konden worden door het geven van meldingen aan artsen. Het betrof interacties die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken. Een maat voor de uitkomst betrof een al dan niet adequate kalium monitoring en het voorkomen van hyperkaliëmie. Hoewel de controlefrequentie van kalium iets verbeterde, was er geen significante klinische verbetering aantoonbaar (Beeler et al. 2019).

6. Beschikbare CDS-systemen

Welke systemen zijn er in de literatuur beschreven voor toepassing in het laboratorium, of hebben betrekking op laboratoriumuitslagen?

Huidige commerciële toepassingen op dit gebied zijn op beslisregels gebaseerde systemen zoals Gaston van de firma Gaston Medical B.V. (Gaston Medical), en AlinIQ CDS van de firma Abbott (ADD-00065138 2018, ADD-00067861 2019, ADD-00069433 2020, ADD-129933-GBL-EN 10/21 2021) dat het programma RippleDown van Beamtree toepast. RippleDown wordt ook door Philips als CDS op de markt gebracht (Beamtree 2011; RippleDown Expert 2014; RippleDown Auditor 2021). Het Gaston-systeem vormt een geavanceerd kennissysteemmodel met behulp van technieken van kunstmatige intelligentie. Het systeem is een op richtlijnen gebaseerd beslissingsondersteunend systeem (De Clercq et al. 2001, De Clercq 2003). Het wordt momenteel vooral ingezet om medicatie-interacties vast te stellen. Een nieuwe toepassing is gericht op geneesmiddel-test interacties (Van Balveren et al. 2019). RippleDown Rules (RDR) zoals toegepast door het systeem van Beamtree is een algemene kennisverwervingstechniek om op kennis gebaseerde systemen incrementeel te ontwikkelen, terwijl het systeem routinematig in gebruik is. Het begint met een leeg kennissysteem en wordt in de loop van de tijd geleidelijk opgebouwd naarmate cases worden verwerkt. De laboratoriumexperts bouwen regels op tijdens hun werk en kunnen de regels blijven verfijnen naarmate de vereisten evolueren. De twee belangrijkste kenmerken van RDR om het toevoegen te vergemakkelijken zijn als volgt:

- wanneer een conclusie van de beslisregels onjuist is, wordt een verfijningsregel gekoppeld aan de onjuiste regel zodat de verfijningsregel alleen in dezelfde context wordt geëvalueerd, dat wil zeggen wanneer de bovenliggende regel ook geldig is.
- de expert voegt alleen een regel toe om een bepaald geval te behandelen, zodat elke regel een bijbehorend geval heeft, een zogenaamde *cornerstone case*. Als de deskundige een regel opstelt die niet alleen geldig is voor het onderhavige geval, maar ook voor andere hoeksteengevallen, wordt hem gevraagd voorwaarden aan de regel toe te voegen om het geval te onderscheiden van de andere hoeksteengevallen of om te aanvaarden dat de verfijningsregel van toepassing moeten zijn op een of meer hoeksteengevallen (Oosterhuis 2019).

7. Kunstmatige intelligentie (*Artificial Intelligence, AI*)

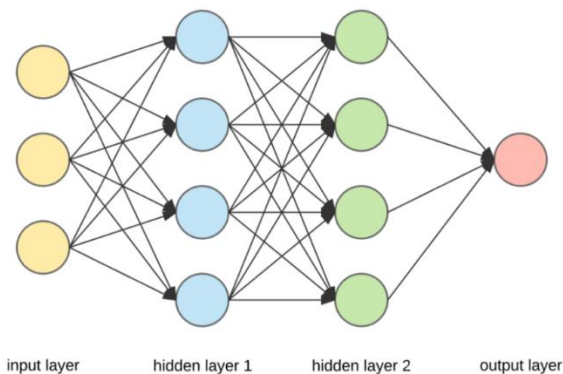
In de literatuur over AI wordt bijna zonder uitzondering gewezen op de steeds toenemende hoeveelheid gegevens die van een patiënt beschikbaar komen. Deze toename van gegevens maakt het voor de arts moeilijker om al die data op waarde te schatten en adequaat te gebruiken in het diagnostische proces (Topol 2019, Van Solinge et al. 2019). Hierbij speelt de tijdsdruk in de kliniek ook een rol. Integratie van gegevens uit verschillende bronnen wordt vaak genoemd als kenmerk van AI, en kan daarmee een oplossing betekenen voor genoemde problemen.

7.1. Definitie van AI

Wat wordt precies verstaan onder AI? Het is beschreven als een toepassing waarin een computer door middel van zelflerende software, gegevens uit uiteenlopende bronnen en geavanceerde statistische technieken conclusies trekt met betrekking tot de individuele patiënt. Dit kan betrekking hebben op het stellen van een diagnose of om een uitspraak te doen over de prognose, eventueel in relatie tot een behandeloptie (Paranjape et al. 2021).

Daarnaast kan men AI beschrijven vanuit de toegepaste technieken. Dit betreft vaak het neurale netwerkmodel (Figuur 2). Een *deep learning* neurale netwerk (DNN) bestaat uit gedigitaliseerde inputs, zoals afbeeldingen of spraak, die door meerdere lagen van verbonden 'neuronen' gaan die specifieke kenmerken representeren en uiteindelijk een output leveren. Wat deze knopen representeren wordt met een toenemende complexiteit van het neurale netwerk ondoorzichtiger.

Figuur 2 Schematische voorstelling van een neurale netwerk. De gele cirkels geven data (getallen) weer; de blauwe en groene verborgen cirkels en de uitkomst (rode cirkel) zijn de knopen die het resultaat zijn van een combinatie van voorgaande gegevens. De formules waarmee de data gecombineerd worden kunnen allerlei vormen aannemen.



Door 1,2 miljoen zorgvuldig geannoteerde afbeeldingen van meer dan 15 miljoen in de ImageNet-database te analyseren, bereikte een DNN voor dat moment een ongekend laag foutenpercentage voor geautomatiseerde beeldherkenning. Dit rapport, samen met de 10 miljoen afbeeldingen van Google Brain van YouTube-video's om katten nauwkeurig te detecteren, legde de basis voor toekomstige ontwikkelingen. Na 5 jaar overtroffen dieperende algoritmen voor beeldherkenning de menselijke nauwkeurigheid, en tegelijkertijd werden vergelijkbare resultaten bereikt voor spraakherkenning. Wat nu als de meest vooruitstrevende toepassing van AI wordt beschouwd is de toepassing in zelfrijdende auto's (Topol 2019).

Bijna alle toepassingen zijn *supervised*: de uitkomst wordt door de mens bepaald en gecontroleerd, waardoor men het model traint. *Unsupervised* houdt in dat de computer zelf patronen onderscheidt zonder menselijke tussenkomst.

Vaak wordt AI genoemd in combinatie met *big data*. Hieronder verstaat de geneeskunde de analyse van patiëntgegevens uit geheel verschillende bronnen, die men samengebracht heeft in één grote database. Gegevens uit zowel anamnese, beeldvorming, pathologie en klinische chemie zouden in combinatie en met toepassing van AI-technieken tot verbeterde diagnostische precisie en therapie kunnen leiden (Bukowski et al. 2020). Daarbij verwacht men dat ook data uit andere bronnen beschikbaar zullen komen, zoals van z.g. *wearables*, thuismonitoring etc. Met de toepassing van kunstmatige intelligentie in de gezondheidszorg wordt de verwachting uitgesproken dat computers complexe, onbekende verbanden zullen ontdekken, beter een prognose opmaken en informatie in afbeeldingen identificeren die door mensen niet worden opgemerkt (Naugler en Church 2019).

Er is gesteld dat AI de rol van het laboratorium en van de klinische chemicus zal veranderen. Niet meer de mens, maar de computer met het algoritme zal duiding geven aan laboratoriumuitslagen, en dat in een bredere context van andere gegevens. Men pleit ervoor dat klinisch chemici de regie gaan nemen in de transitie naar *digital health*, om zo te komen tot klinisch toepasbare algoritmen (Van Solinge et al. 2019).

7.2 Overzicht van studies over AI

Er is gezocht naar studies over AI, in relatie met laboratoriumgeneeskunde. Het valt op dat de gevonden publicaties in de afgelopen 10 jaar in meerderheid review-artikelen zijn en weinig primaire studies over de toepassing van AI.

Tabel 5 Overzicht van studies over AI m.b.t. laboratoriumgeneeskunde.

Publicatie	Type artikel
Van Solinge et al. 2019	Review
Bukowski et al. 2020	Review
Burton et al. 2019	Primaire studie urineweginfectie
De Bruyne et al. 2021	Review
Greaves et al. 2019	Review
Gruson et al. 2020	Review
Jørgensen 2019	Review
Naugler en Church 2019	Review
Paranjape et al. 2021	Review
Rashidi et al. 2019	Review
Theek et al. 2021	Review
Prodan Žitnik et al. 2018	Review
Van Doorn et al. 2021	Primaire studie IC-overleving

In deze reviews is men positief over deze ontwikkeling, en zijn er grote verwachtingen van de toepassing van AI zoals blijkt uit de volgende citaten:

- *Over time, marked improvements in accuracy, productivity, and workflow will likely be actualized (Topol 2019).*
- *We are only at the very beginning of using artificial intelligence in clinical medicine, but its potential is enormous (Jørgensen 2019).*
- *We believe AI in laboratory medicine can help with reducing health care costs, improve access to generate better insights, and enhance the quality of care delivered to the patient (Paranjape et al. 2021).*
- *However, the meaningful application of artificial intelligence to the clinical laboratory is in its infancy and, like automation, stands to be a fundamental disruptive technology over the coming decades (Naugler en Church 2019).*
- *There is clearly a need to apply rational and systems-based data science principles for handling the ever-growing body of both qualitative and quantitative aspects of medical laboratory information and classification. Faced with the limitations of human processing of rapid, accurate, and precise retrieval of data in real time, the heuristic provided and amplified by ML offers an attractive approach to substantially improve the delivery of health care (Rashidi et al. 2019).*

Laboratoriumspecialisten blijken ook in het algemeen een positieve verwachting te hebben van AI. Recent is beschreven dat 66% van hen verwachtte AI-technieken in de toekomst te gaan gebruiken (Parapanje et al. 2021). Daarentegen paste 15% deze al toe. Een grote meerderheid van 81% had een positieve verwachting van AI.

Ten slotte sluit de IFCC zich aan bij deze positieve visie: *Based on the current pace of development in AI, it seems highly likely that the clinical laboratory of the 2020s will make more use of AI based technologies such as decision support systems to aid human image-based diagnosis* (Greaves et al. 2019).

7.3 Toepassingen van AI in de medische sector

Welke toepassingen worden er op dit moment in de literatuur beschreven? Momenteel is geautomatiseerde medische beelddiagnose misschien wel het meest succesvolle domein van medische AI-toepassingen (Yu et al. 2018, Topol 2019). In enkele medische specialismen, waaronder radiologie, oogheelkunde, dermatologie en (histo)pathologie is diagnostiek gebaseerd op beeldvorming cruciaal, en vindt AI daarbij toepassing bij interpretatie ervan (Topol 2019). Beeldanalyse met AI in de radiologie kan een groot deel van de werklust wegnemen. Daarnaast wordt AI toegepast in de genetica bij interpretatie van *sequencing*-data. Een bruikbare toepassing is geneesmiddelinteracties, al is het twijfelachtig of dit een AI-toepassing betreft. Ook vindt AI een toepassing in de interpretatie van ECG's, zij het dat uitkomsten door een deskundige nog geautoriseerd moeten worden. Er zijn toepassingen beschreven die een voorselectie kunnen maken op basis van een predictie van de uitkomst van een urinekweek, met een reductie van het aantal te kweken monsters (Burton et al. 2019). Andere toepassingen betreffen het voorspellen van mortaliteit onder verschillende condities, van aan- of afwezigheid van sepsis of de kans op heropname na ontslag (Topol 2019).

In 2017 startte het Universitair Medisch Centrum Utrecht een ziekenhuisbreed innovatieprogramma om te onderzoeken of analyses van klinische zorggegevens kunnen worden gebruikt voor AI/ML-CDS ondersteunde gepersonaliseerde zorg. Tijdens dit programma zijn verschillende AI/ML-CDS tools in eigen beheer en deels in co-creatie met private partijen ontwikkeld. Een belangrijke les in dit praktijkgerichte programma was de waarde van een multidisciplinaire aanpak met klinische experts, datawetenschappers, eindgebruikers, product-/dienstontwerpers, software-engineers, (software)beveiligingsexperts, ethici, juridische experts, financiële/business development-experts en deskundigen op het gebied van verandermanagement. Het programma evolueerde naar de afdeling Digital Health van het UMC Utrecht, die zich richt op het versnellen van de implementatie van digitale gezondheidstechnologieën in de klinische zorg ten behoeve van patiënten (Bartels et al. 2022).

7.4 Toepassingen van AI in de laboratoriumgeneeskunde

Wat betreft de laboratoriumgeneeskunde zijn er meerdere toepassingen beschreven (De Bruyne et al. 2021). Vergelijkbaar voor geautomatiseerde urinesediment-analyse hebben verschillende fabrikanten geautomatiseerde classificatiesystemen voor leukocyten in bloed op de markt gebracht die vaak afhankelijk zijn van traditionele *machine-learning* technieken. Voor de classificatie van witte bloedcellen zijn verschillende statistische modellen beschreven (Acevedo et al. 2019, Wang et al. 2016, Ramesh et al. 2012, Prinyakupt en Pluempitiwiriyawej 2015, Rezatofighi en Soltanian-Zadeh 2011, Nazlibilek et al. 2014, Su et

al. 2014). Neurale netwerk-modellen zijn met succes toegepast om met hoge nauwkeurigheid onderscheid te maken tussen de verschillende populaties perifere witte bloedcellen (Acevedo et al. 2019, Matek et al. 2019). Met deze systemen kan een groot deel van de werklast van de microscopie in de hematologie worden weggenomen. Neurale netwerken kunnen mogelijk ook een oplossing bieden bij de classificatie van rode bloedcellen (Durant et al. 2017, Criel et al. 2016, Egele et al. 2016).

AI vindt een toepassing bij de interpretatie van het microscopisch beeld van het urinesediment. Herkenning van 8 verschillende vormelementen is hierbij beschreven (Liang et al. 2018).

Wat betreft de pre-analyse kan AI worden gebruikt voor de detectie van monsters die in een verkeerde buis zijn afgenomen (Rosenbaum en Baron 2018, Mitani et al. 2020). Ook de identificatie van hemolyse bij kaliumbepalingen met POCT kan zo worden uitgevoerd (Benirschke en Gniadek 2020).

Verschillende onderzoeksgroepen hebben AI-algoritmen toegepast om acuut nierfunctieverlies te voorspellen op basis van o.a. routine laboratoriumuitslagen (Koyner et al. 2018, Parreco et al. 2019, Low et al. 2019, Tomasev et al. 2019). Er zijn predictiemodellen ontwikkeld om te screenen op diabetes mellitus en de complicaties ervan (Lai et al. 2019, Ruan et al. 2020, Guevara et al. 2018).

Andere toepassingen die zijn beschreven met toepassing van laboratoriumuitslagen zijn de diagnostiek van cardiale amyloïdose (Agibetov et al. 2020).

Daunhawer et al. (2019) rapporteerden een methode om de vroege detectie van klinisch relevante neonatale hyperbilirubinemie te verbeteren, waarmee de noodzaak van fotherapie bij neonaten eerder kon worden voorspeld.

Schneider et al. (2020) valideerden een model op basis van demografische informatie en complete bloedceltellingen, om patiënten met een verhoogd risico op colonkanker te detecteren. Op basis van laboratoriumgegevens werd een model ontwikkeld voor herkenning van patiënten met een slechte prognose, die zich met koorts op de afdeling spoedeisende hulp presenteerden (Lee et al. 2020).

Een interpretatie van meer complexe laboratoriumgegevens is beschreven voor toepassingen, zoals de classificatie van serum eiwitelektroforesepatronen (Altinier et al. 2008), de detectie van maligniteit in bijniertumoren door interpretatie van urine steroïde metaboliëten (Arlt et al. 2011), en de discriminatie van steroïde profielen bij dopingcontrole (Van Renterghem et al. 2013). Screening van neonaten op aangeboren metabole ziekten leidt onherroepelijk tot fout-positieven, kostbaar additioneel onderzoek en onrust bij ouders. Peng et al. (2020) ontwierpen een model op basis van screeninggegevens om de specificiteit te verbeteren.

Een ander recent voorbeeld van een op AI gebaseerd CDS-systeem is de interpretatie van serum- en urine steroïdeprofielen (Wilkes et al. 2018, Albini et al. 2018).

In de cardiologie zijn verschillende toepassingen beschreven waarbij laboratoriumonderzoek een belangrijke rol speelt (Gruson et al. 2020). Het betreft o.a. studies op het gebied van nieuwe biomarkers. Chua et al. (2019) toonden aan dat atriumfibrilleren met hoge waarschijnlijkheid aangetoond kan worden op basis van twee biomarkers (verhoogd BNP en verhoogd *Fibroblast Growth Factor 23*) samen met drie eenvoudige klinische risicofactoren (leeftijd, geslacht en *body mass index*).

Wat betreft een verbeterde interpretatie van laboratoriumuitslagen is een correctie op de uitslag van methylmalonzuur ontwikkeld voor een verminderde klaring (Van Loon 2021).

Daarnaast is een index ontwikkeld die de ernst aangeeft van het metabool syndroom bij bariatrische patiënten (Van Loon 2021).

AI kan bijdragen tot een betere risicoschatting voor cardiovasculaire aandoeningen bij verschillende patiëntenpopulaties (Weng et al. 2017, Ambale-Venkatesh et al. 2017, Dogan et al. 2018, Hathaway et al. 2019, Mezzatesta et al. 2019). Er zijn studies gedaan naar toepassing van AI bij patiënten met pijn op de borst en verdenking op een myocardinfarct voor verbeterde diagnostiek (Berikol et al. 2016, Wu et al. 2019, Than et al. 2019). Daarnaast is AI toegepast bij het schatten van de overlevingskans van IC-patiënten (Van Doorn et al. 2021).

Het promotieonderzoek van Stevens (2021) heeft als onderwerp de invloed die data-gedreven technieken hebben op de geneeskundige praktijk. In dit proefschrift wordt het positieve beeld genuanceerd. Gesteld wordt, dat deze AI-technieken in potentie een disruptieve invloed kunnen hebben op bestaande routines. Hoewel er door sommigen een bedreiging in wordt gezien, is een twee-derde meerderheid van de *editorials* (2012-2016) die in dit onderzoek zijn beoordeeld, positief over de ontwikkeling die *big data* vertegenwoordigt. Hierbij staat het begrip *big data* voor het benutten van patiënt gerelateerde gegevens uit verschillende bronnen.

De huidige kennisstructuur wordt door sommige auteurs zelfs als obsoleet gekenmerkt ten gunste van *big data*. Deze conclusies lijken echter niet gebaseerd te zijn op onderzoeksresultaten, maar op een algemene, positieve beoordeling van de invloed van deze technologie op de samenleving. Deze positieve houding ten opzichte van *big data* beïnvloedt op zichzelf de keuze en richting van nieuwe onderzoeksprojecten. Voor veel betrokkenen houdt de toepassing van AI een belofte in een oplossing te bieden voor allerlei problemen en onvolkomenheden in de gezondheidszorg die mede inherent zijn aan medische kennis en de toepassing ervan voor de individuele patiënt: diagnostische fouten, behandel fouten, verspilling van middelen en inefficiënte werkprocessen (Topol 2019).

Toepassing voor behandeling stuit echter op weerstand aangezien de behandelaar verantwoordelijk blijft voor inhoudelijke keuzes. Meer veilige toepassingen betreffen organisatie, kosten, inzet van personeel en andere managementtoepassingen.

Hoewel vaak wordt gedacht dat *big data* en AI een revolutie teweeg zullen brengen in de gezondheidszorg, blijkt het een erg traag proces. Ongecontroleerde besluitvorming op basis van een algoritme wordt niet snel geaccepteerd, men wil inzicht en invloed behouden op het proces. De meest kansrijke toepassingsgebieden zijn onderwerpen waar besluitvorming erg onzeker is, zoals in predictie van bepaalde uitkomsten; of waar besluitvorming weinig risico inhoudt, zoals bepaalde managementproblemen.

Toepassing van deze technieken vraagt een nauwe aansluiting met de praktijk, met een optimale communicatie tussen ontwikkelaar en gebruiker, waarbij er oog is voor details. Voortdurend onderhoud en ontwikkeling is noodzakelijk, waarbij voldoende expertise beschikbaar dient te zijn.

7.5 Knelpunten en uitdagingen bij toepassing van AI

Ondanks alle beloften van AI-technologie, zijn er obstakels en valkuilen (Topol 2019). In verschillende artikelen worden de uitdagingen genoemd die er nog bestaan om tot een snelle en efficiënte toepassing te komen van AI op het gebied van laboratoriumgeneeskunde (Bukowski et al. 2020, Gruson et al. 2020, De Bruyne et al. 2021).

- Het ontbreken van grote datasets met geverifieerde uitkomsten die kunnen dienen als training set voor AI-toepassingen (Topol 2019). Voor een AI-toepassing zijn grote aantallen data noodzakelijk en deze dienen betrouwbaar en representatief te zijn (Yu et al. 2018). Dit houdt in dat er bij training van het systeem een goede gouden standaard c.q. juiste diagnose is, aangezien de modellen in de regel *supervised* zijn.
- In een *data warehouse* staan vaak gegevens die gegenereerd en verzameld zijn in de context van een behandeling en niet vanwege een onderhavige onderzoeksvraag, waardoor het databestand minder bruikbaar is (Van Loon 2021).
- Het risico van gezondheidsschade voor patiënten, en dus voor medisch verwijtbare fouten, door een gebrekkig algoritme. Bij toepassing op meerdere locaties neemt dit risico toe.
- De noodzaak om de eventuele aansprakelijkheid te regelen bij de toepassing van AI, zowel van ontwikkelaars als van gebruikers.
- Er zijn uitdagingen op het gebied van regelgeving en ethische vraagstukken, met de noodzaak om privacy en patiëntveiligheid te garanderen.
- Gebruikers moeten zich bewust zijn van de sterke en zwakke punten van datawetenschap. Hierbij speelt opleiding een belangrijke rol, zodat men kennis heeft van de voor- en nadelen van AI (Van Loon 2021).
- Ontwikkelaars van AI hebben vaak onvoldoende inhoudelijke medische kennis om de verantwoordelijkheid te kunnen nemen voor een AI-oplossing.
- Voor een algemene toepasbaarheid van AI-oplossingen zijn gestructureerde en gestandaardiseerde gegevens noodzakelijk. Een specifieke uitdaging is de uitwisseling van gegevens tussen de publieke en de private sector (bijv. gegevens uit zg. *wearables*).
- De toegankelijkheid van patiëntgegevens is noodzakelijk om deze te kunnen aggregeren en uit te wisselen voor AI-toepassingen.
- De noodzaak om bedrijfsmodellen rond AI-tools te definiëren en de voordelen ervan met wetenschappelijk onderzoek te evalueren wat betreft klinische resultaten, patiëntervaring en kosten.
- Het *black box* karakter van AI-uitkomsten maakt het voor experts lastig om de conclusies van een AI-model te doorzien of de zwakheden ervan te identificeren. Aangezien gebruikers eindverantwoordelijk blijven, bestaat er vaak weerstand om een conclusie van een systeem over te nemen.
- De EU Regulation 2016/ 679 vereist dat de patiënt bij automatische dataverwerking inzage kan krijgen in de werking van het CDS-systeem. Ook heeft men het recht om hier niet aan onderworpen te worden. In hoeverre dit de toepassing van AI zal beperken, bij applicaties waarbij de dataverwerking tot het resultaat niet meer navolgbaar is, is nog onduidelijk. Volgens recente FDA-regelgeving (Jackups 2023) moet het inzichtelijk zijn hoe het programma tot een conclusie komt. Dat kan een probleem worden voor AI en *deep learning*.

In het algemeen komt het beeld naar voren van een veelbelovende ontwikkeling, die echter nog in de kinderschoenen staat. Hoewel AI-toepassingen succesvol zijn het gebied van beeldclassificatie, vertaling en spraakherkenning, vereisen klinisch-diagnostische toepassingen vaak meer context dan de beperkte taken waar AI wel succesvol is (Yu et al. 2018). Toepassing van deze technologie (*comprehensive diagnostics*) stuit nog op veel praktische problemen en tekortkomingen op verschillende gebieden, zoals beschikbaarheid van (gestandaardiseerde) data uit verschillende bronnen, IT-infrastructuur en mogelijkheden c.q. kennis op het gebied van data-analyse.

Daarom lijkt enige relativering hier op zijn plaats. Technieken binnen het domein van AI zoals discriminantanalyse en logistische regressie worden al 30 jaar en meer binnen de klinische chemie toegepast, meestal beperkt tot onderzoeksprojecten. Toepassing in de algemene praktijk stuit op veel praktische problemen, zoals de slechte uitwisselbaarheid van de algoritmen door onvolkomenheden in de standaardisatie van gegevens. Dit zijn beperkingen die gelden – en misschien nog in sterkere mate – voor toepassingen van AI in het *big data* concept.

Zoals wordt aangegeven staat deze ontwikkeling – hoe veelbelovend ook – nog aan het begin. Investeert men in deze ontwikkelingen, dan lijkt het niet realistisch om op korte termijn praktische toepassingen te verwachten. De succesvolle toepassingen die zijn beschreven, betreffen modellen die zich richten op beperkte en afgegrensde gebieden waar een ruim aantal gestandaardiseerde gegevens beschikbaar is en het aantal uitkomsten beperkt.

8. Knelpunten toepassing CDS

In de literatuur worden verschillende knelpunten genoemd waar men rekening mee moet houden bij het implementeren en toepassen van een CDS-systeem. Deze betreffen zowel organisatorische als technische en inhoudelijke aspecten.

Ondanks het enthousiasme voor het onderzoeken van het potentieel van kunstmatige intelligentie en beslissingsondersteuning in de klinische omgeving, beperkt de complexiteit van de klinische omgeving de voortgang, waardoor een snelle progressie niet wordt gerealiseerd die sommigen hadden voorspeld. Dit terwijl waardevolle systemen in ontwikkeling zijn of zelfs in gebruik zijn. Het potentieel voor een effectieve integratie in routinematige zorgomgevingen zou nog nooit zo groot zijn geweest (Shortliffe en Sepúlveda 2018).

Verschillende partijen zijn betrokken bij of hebben belang bij implementatie van een CDS-systeem (Procop et al. 2019). Zo zijn artsen gebaat bij een betere inhoudelijke ondersteuning van het zorgproces. Het laboratorium ziet graag een doelmatiger gebruik van de laboratoriumdiagnostiek. De afdeling ICT wordt belast met de implementatie, maar mist de inhoudelijke kennis. Het management zal letten op de kostenaspecten en efficiencywinst. Afstemming tussen deze partijen is belangrijk. Daarnaast wordt gewezen op het belang van uitkomstmaten, zoals kwaliteitswinst waarmee de effectiviteit van de interventie aantoonbaar wordt. Daarmee zal het draagvlak toenemen.

Door de juiste informatie op het juiste moment aan de juiste arts te verstrekken, ondersteunen veel CDS-systemen het laboratoriumtestproces op adequate wijze en helpen ze artsen tot het nemen van betere beslissingen. Verschillende technologische en organisatorische belemmeringen vereisen echter meer aandacht om het zeer gefragmenteerde en foutgevoelige proces van laboratoriumtesten volledig te ondersteunen (Maillet et al. 2018).

Jackups (2016) beschrijft knelpunten op verschillende niveaus bij het ontwikkelen van een CDS-systeem in de klinische chemie en de implementatie ervan in de praktijk. De vraag wordt gesteld waarom er nog steeds een gebrek aan vertrouwen is in CDS-systemen, terwijl de literatuur al vier decennia lang vol staat met studies over

computersystemen waarvan de diagnostische betrouwbaarheid is aangetoond. Hiervoor zijn een paar redenen te noemen. Deze zijn bekend bij medische informatici want zij kennen de eisen waaraan een CDS-systeem zou moeten voldoen (Shortliffe en Sepúlveda 2018).

- *Black boxes* accepteert de gebruiker niet: een CDS-systeem moet transparant zijn zodat gebruikers de basis kunnen begrijpen van elk advies.
- Tijd is een schaars goed: een CDS-systeem moet efficiënt in het gebruik zijn en moet passen in de workflow van de klinische omgeving.
- Complexiteit belemmert het gebruik: een CDS-systeem moet intuïtief en eenvoudig te gebruiken zijn zonder uitgebreide training.
- Relevantie en inzicht zijn essentieel: een CDS-systeem moet een begrip weerspiegelen van het relevante kennisdomein en het soort vragen waarmee klinici ondersteuning wensen.
- Het leveren van informatie moet respectvol zijn: een CDS-systeem moet advies bieden op een manier die de expertise van de gebruiker erkent, en duidelijk maken dat het bedoeld is om een specialist te ondersteunen, niet om hem of haar te vervangen.
- De wetenschappelijke basis moet sterk zijn: een CDS-systeem moet beschikken over rigoureuze, *peer-reviewed* wetenschappelijk bewijs dat de veiligheid, validiteit, reproduceerbaarheid, bruikbaarheid en betrouwbaarheid aantoont en voldoet aan de IVDR.

Andere knelpunten die worden genoemd zijn problemen door een verschillende werkwijze tussen locaties. Daarnaast kan een ondoordachte toepassing van meldingen leiden tot *alert fatigue* onder gebruikers, waardoor men veel meldingen als irrelevant negeert (Lau et al. 2013). Uit onderzoek bleek ook dat het verplicht laten invoeren van data door de gebruiker zelf niet voldoende betrouwbaar is: een d-dimeer uitslag vulde men in ongeveer 10% van de gevallen niet correct in (Gupta et al. 2014).

In een studie werden gegevens verzameld voor en na implementatie van een CDS-systeem. Reductie in aangevraagde testen, reductie in kosten en tevredenheid onder gebruikers werden geïnventariseerd. Zowel het aantal aanvragen als de daarmee samenhangende kosten werden gereduceerd met 16%. Daarbij geven de auteurs aan dat acceptatie van CDS en tevredenheid onder gebruikers essentieel is voor een succesvolle implementatie van CDS. Het vragen naar feedback onder gebruikers kan hiervoor benut worden (Bellodi et al. 2017).

Door Middleton et al. (2016) werd beschreven dat er talrijke, baanbrekende CDS-systemen ontwikkeld zijn binnen de geneeskunde: monitoring van bijwerkingen, dosering van medicatie en parenterale voeding, voorschrijven van antibiotica, aansturing van ventilatoren, rapportopmaak, meldingen m.b.t. laboratoriumuitslagen, bestelling van bloedproducten, infusiepomp bewaking en kwaliteitsbenchmarking. Toen de medische informatica een hoge vlucht begon te nemen, was er onvoldoende personeel beschikbaar, mede omdat het aantal opleidingen te beperkt was. Computervaardigheden van de eindgebruikers in zorg, of het nu een arts, verpleegkundige of andere paramedici of administratief personeel was, waren laag. De brede acceptatie van informatietechnologie in de hele samenleving kwam toen pas later op gang. De rol van de belemmeringen en beperkingen sinds het begin van de jaren negentig kunnen beschreven worden vanuit verschillende dimensies van CDS:

- Data: hierbij gaat het om de juistheid en betrouwbaarheid van data. Eenheid van terminologie en daarmee uitwisselbaarheid zijn een belangrijke uitdaging. Privacy is hierbij een voorwaarde, maar kan ook een obstakel vormen bij de ontwikkeling van systemen.

- Kennis: ontwikkeling van kennissystemen werd belemmerd door een gebrek aan standaardisatie van coderingen (medische aandoeningen, medicatie, testen etc.). Dit bemoeilijkt de representatie van medische kennis. Hetzelfde geldt voor medische richtlijnen, waarvoor een representatie moet worden gevonden. Toepassing van *rule-based* systemen en daarnaast zelflerende technieken geven aanvullende mogelijkheden. Hierbij zal een CDS-systeem transparant moeten zijn wat betreft wetenschappelijke basis en wat betreft de beredenering van het resultaat.
- Data analyse en algoritmen: oorspronkelijk waren CDS-systemen vooral gebaseerd op *rule-based* methoden. Deze vragen echter veel onderhoud en er mag geen tegenstrijdigheid tussen de regels ontstaan. Deze regels zijn star en laten geen vorm van onzekerheid toe. Andere technieken op het gebied van AI staan nu vooral in de belangstelling.
- ICT-architectuur en technologie: de tijd van *stand-alone* systemen ligt achter ons, en CDS-systemen zijn geïntegreerd in (of gekoppeld aan) de relevante klinische systemen. De verwachting werd uitgesproken dat CDS-systemen evalueren – met behulp van data-standaardisatie – naar *web-based* systemen die meer algemeen toepasbaar zijn.
- Integratie en gebruik: meldingen door een CDS-systeem zijn alleen effectief (m.a.w. worden niet genegeerd) als deze op het juiste moment aan de arts gepresenteerd worden. Een knelpunt hierbij is de variabiliteit van de organisatie van klinische werkzaamheden.
- De eindgebruiker: een CDS-systeem moet aansluiten op de wensen van de gebruiker. Dat geldt ook voor gebruikers die minder gericht zijn op ICT-ontwikkeling (Middleton et al. 2016).

8.1. Noodzaak van gestandaardiseerde terminologie

Een belangrijk knelpunt is het ontbreken van een gestandaardiseerde klinische terminologie nodig voor uitwisseling van data tussen verschillende systemen. Yasini et al. (2013) vergeleek voor het implementeren van laboratorium richtlijnen de CD10 en Snomed voor het coderen van medische aandoeningen, waarbij Snomed het beste voldeed.

LOINC, Logical Observation Identifiers Names and Codes, werd in 1994 opgericht door Clem McDonald, toen onderzoeker bij Regenstrief Institute, een non-profit medische onderzoeksorganisatie die verbonden is aan de Indiana University. Het in Indianapolis gevestigde Regenstrief organiseerde de LOINC-commissie om een gemeenschappelijke terminologie voor laboratorium- en klinische observaties te ontwikkelen, omdat er een groeiende trend was om klinische gegevens elektronisch te verzenden van laboratoria en andere gegevensproducenten naar ziekenhuizen, artspraktijken en betalende die de gegevens gebruiken voor klinische zorg en managementdoeleinden. Destijds gebruikten de meeste laboratoria en klinische diensten de HL7 communicatiestandaard om hun resultaten elektronisch van hun rapportagesystemen naar hun zorgsystemen te sturen. Dit protocol vindt nu brede toepassing. De laboratoriumtesten in deze berichten worden echter geïdentificeerd aan de hand van hun interne code. Als gevolg hiervan kan het ontvangende zorgsysteem de resultaten die ze ontvangen niet volledig begrijpen en correct opslaan, tenzij ze ofwel de testcodes van de producent aannemen (wat lastig is als ze resultaten uit meerdere bronnen ontvangen), of investeren in het werk om de resultaten van elke producent van de resultaten in kaart te brengen.

8.2. Onvoldoende wetenschappelijk bewijs met betrekking tot klinische effectiviteit, en hoe het gebruik van CDS-systemen te bevorderen

Er is nog steeds veel onderzoek nodig om een bredere toepassing van CDS-systemen te bevorderen en hun klinische effectiviteit te vergroten. Bovendien is duidelijk geworden dat CDS-systemen vóór gebruik in de praktijk aan strengere evaluaties van hun effect op kwaliteit en resultaten moesten worden onderworpen (Middleton et al. 2016).

Systematische reviews of gerandomiseerde gecontroleerde studies helpen meestal om de effectiviteit van medicijnen en andere medische hulpmiddelen te evalueren, maar zijn zelden voldoende om daadwerkelijk de klinische toepassing van een technologie te bewerkstelligen. Het proces van innovatie tot routinematig klinisch gebruik is complex. Er zijn tal van CDS-systemen ontwikkeld, maar de meeste worden niet in de praktijk gebruikt. Sommige ontwikkelaars bouwen technologisch geavanceerde systemen die weinig relevant zijn in de echte wereld. Anderen hebben zelfs niet vastgesteld of er wel een klinische behoefte bestaat (Liu et al. 2006).

Toekomstige studies zouden moeten nagaan hoe de inhoud van CDS-systemen kan worden uitgebreid om comorbiditeiten aan te kunnen. Daarnaast moet worden nagegaan welke zorgverleners ondersteuning bij klinische beslissingen nodig hebben, welk effect CDS-systemen hebben op klinische uitkomsten, maar ook een kosten-baten analyse is van belang. Daarnaast zou onderzocht moeten worden hoe CDS-systemen het meest effectief kunnen worden geïntegreerd in de workflow en ingezet in diverse omgevingen (Bright et al. 2012). Informatietechnologie staat niet gelijk aan medicatie, en vraagt een eigen vorm van evaluatieonderzoek waarbij verschillende facetten moeten worden beoordeeld (Heathfield et al. 1998).

Ondanks bewijs dat suggereert dat CDS-systemen een positief effect hebben op de behandeling (Garg et al. 2005), is bewijs van dit effect met klinische uitkomstmaten nog beperkt (Lau et al. 2013, Romano en Stafford 2011, Walsh et al. 2012).

In een systematische review over CDS-systemen om het controleren van ambulante patiënten d.m.v. laboratoriumonderzoek te verbeteren, vonden Fischer et al. (2010) een kleine maar significante verbetering in therapietrouw in vijf van de acht onderzoeken. Hierbij toonden studies met lagere uitgangswaarden grotere verbeteringen.

Lau et al. (2013) onderzochten of het gebruik van een niet-interruptief CDS-systeem geassocieerd was met een betere naleving van richtlijnen m.b.t. het vervolgen van DM-patiënten met glucose- en lipide-verlagende medicatie. Het CDS-systeem gaf een betere naleving van richtlijnen voor het aanvragen van testen, maar niet vaak binnen de aanbevolen termijnen. Het CDS-systeem was nuttig; toch is verder onderzoek nodig om bevindingen te bevestigen en om de naleving van monitoringrichtlijnen te optimaliseren (Lau et al. 2013).

8.3. Economische onderbouwing kosten/baten.

Er zijn verschillende factoren die de ontwikkeling van het gebruik van CDS hebben beïnvloed. In de VS worden bijv. genoemd dat er geen zorgvergoedingssystemen zijn die kwaliteit van zorg belonen in plaats van kwantiteit van zorg, met uitzondering van enkele gevallen (Middleton et al. 2016). Het werd duidelijk dat CDS-systemen vóór gebruik in de praktijk aan strengere evaluaties moesten worden onderworpen, inclusief een beoordeling van de kosteneffectiviteit (Middleton et al. 2016).

De NHS heeft £ 5 miljard geïnvesteerd in computersystemen. Deze investeringen komen ook in andere landen voor. Al eerder is aangevoerd dat het dringend nodig om over te schakelen van een technologie-gedreven benadering naar de meest kosteneffectieve methode om kennis te beheren, ongeacht welke technologie wordt toegepast (Liu et al. 2006).

8.4. Overdraagbaarheid van systemen

Het was bij deze vroege CDS-toepassingen over het algemeen onmogelijk om de kennis database van de ene locatie over te dragen naar een andere (Elkin et al. 2000, Sonnenberg en Hagerty 2006, Miller 2009). Zo was de logica achter de computerorderinvoer van bijvoorbeeld een doseringsalgoritme niet gemakkelijk overdraagbaar of in te passen in andere systemen (Chertow et al. 2001). Daarom was het een aanzienlijke opdracht om de kennis in CDS-systemen op elke locatie opnieuw in te voeren.

Ook in de huidige situatie is de overdraagbaarheid een beperking en is de validatie van algoritmen een noodzakelijkheid (Wolowich en Steinberg 2012)

8.5. Kennis bij de beroepsgroep en CDS-systemen in het opleidingscurriculum

Kennissystemen zouden soms ontwikkeld worden door automatiseringsdeskundigen zonder kennis van de laboratoriumdiagnostiek. Er wordt gesteld dat de inbreng van laboratoriumspecialisten vaak gering is (Levy 2019). Daardoor dreigen deze systemen onvoldoende tegemoet te komen aan de wensen van de gebruikers in de kliniek. Er echter ook zijn voorbeelden van ontwikkelingen waarbij de laboratoriumspecialisten juist een positieve bijdrage hebben kunnen leveren in de ontwikkeling van CDS (Baron et al. 2012, Shirts et al. 2015).

Juist als deze systemen toegepast worden voor interpretatie van resultaten, is inbreng van laboratoriumspecialisten essentieel. Hier wordt echter op een groot hiaat in de opleiding gewezen. Medische informatica en decision support zouden opgenomen moeten worden in het curriculum (Levy 2019). Misschien is er zelfs plaats voor een nieuwe discipline op dit gebied (Shirts et al. 2015).

8.6. Nadelige effecten van CDS-systemen

CDS-systemen kunnen fouten veroorzaken (Stone 2018). De literatuur is op dit punt beperkt. Er werd een fout beschreven dat bij een verhoogd troponine door het CDS-systeem een melding werd afgegeven dat aspirine voorgeschreven moest worden. Bij het in gebruik nemen van een nieuwe troponinetest door het laboratorium werd een lage waarde gerapporteerd als <0.01 i.p.v. voorheen 0.01. Het 'kleiner dan' teken werd door het CDS-systeem geïnterpreteerd als een verhoogde waarde, waardoor het advies voor aspirine werd afgegeven.

Een CDS-systeem kan uit verschillende systemen data ontvangen (laboratorium, apotheek etc.). Kennis van deze systemen bij het CDS-team is noodzakelijk. Aanpassingen in het laboratorium zijn echter vaak onbekend bij een CDS-team. Bovendien wordt aangeraden om de meldingen te monitoren (McCoy et al. 2012).

Het CDS-bericht moet voldoende informatie bevatten zodat de ontvanger van een melding deze kan controleren. Bijvoorbeeld: "Deze patiënt heeft een ACS vanwege een verhoogd troponine maar heeft geen aspirine gekregen" heeft de voorkeur boven "Aspirine wordt aanbevolen bij deze patiënt."

Storingen in een CDS-systemen kunnen voorkomen. Het achterwege blijven van meldingen is bijzonder moeilijk te detecteren. Er zijn veel oorzaken voor storingen, waaronder wijzigingen

in codes en velden in andere systemen, software-upgrades, het onbedoeld uitschakelen of bewerken van beslisregels en storings van externe systemen. Deze kunnen allen bijdragen aan storings in het CDS-systeem-, en de huidige benaderingen voor het voorkomen en detecteren van dergelijke storings worden ontoereikend genoemd (Wright et al. 2016).

8.7. Regelgeving IVDR

De implementatie van de IVDR en vooral de interpretatie ervan zijn nog in ontwikkeling. Software wordt gezien als medisch hulpmiddel, en dient daarom als zodanig gevalideerd te worden. Als het laboratorium zelf beslisregels ontwikkelt, kan het CDS-systeem beschouwd worden als *in-house* ontwikkeld en volstaat een beperkte validatie. Beslisregels die als onderdeel van het systeem worden geleverd dienen van een CE-markering te zijn voorzien en vragen een volledige validatie en goedkeuring. Daarnaast bestaat er regelgeving op EU-niveau die stelt, dat bij toepassing van een systeem voor automatische besluitvorming voor de persoon waarop dit betrekking heeft (de patiënt), men in staat moet zijn om de wijze van besluitvorming door het systeem duidelijk gemaakt moet kunnen worden.

AI-CDS applicaties die gebruikt worden als diagnostisch ondersteuningssysteem, vertonen veel overeenkomsten met klinische *in-vitro* diagnostische tests. Voor *in-vitro* apparaten is het invoermateriaal urine, bloed of andere materialen, en de machine is doorgaans een CE-gemarkeerde chemische analysator. Evenzo bestaat AI-CDS invoer uit gegevens en is de machine een softwaresysteem. Voortbordurend op deze zienswijze zou ISO15189 voor medische laboratoria kunnen dienen als basis voor het toepassen van AI-CDS applicaties in de klinische praktijk onder de MDR of IVDR (Van Deutekom en Haitjema, 2022).

Ten slotte heeft de FDA recent regelgeving opgesteld met betrekking tot CDS-systemen. Het moet duidelijk te maken zijn hoe een dergelijk systeem tot een conclusie komt. Dit kan een serieuze beperking inhouden voor AI-systemen (Jackups 2023). Het is nu niet bekend of de EU dit ook zal invoeren.

9. Inventarisatie toepassing CDS onder laboratoriumspecialisten klinische chemie m.b.v. enquête

De enquête is ingevuld door 50 personen van 35 verschillende laboratoria. In 16% van de laboratoria wordt momenteel gebruik gemaakt van een systeem voor clinical decision support (Gaston Medical, AlinIQ CDS of RippleDown van Philips). Het wordt voornamelijk gebruikt in de post-analytische fase (86%), maar ook in de analytische fase (57%) en in mindere mate in de pre-analytische fase (29%). Laboratoria die nog geen CDS-systeem gebruiken hebben in 86% van de gevallen wel interesse om dit te gaan gebruiken, met name voor het duiden/interpreteren van laboratoriumuitslagen, het (gedeeltelijk) automatiseren van becommentariëring of reflecterend testen. Belemmeringen bij de aanschaf of implementatie van een CDS-systeem zijn budget (67%), tijd (78%), draagvlak binnen de organisatie (31%) en/of technische ondersteuning (58%).

Discussie en conclusies

CDS-systemen zijn bedoeld om de kwaliteit van de besluitvorming in de gezondheidszorg te verbeteren. In dit project ligt de focus op het type CDS-systemen dat in staat is om een interpretatief commentaar bij uitslagen van klinisch chemisch laboratoriumonderzoek te genereren. Over deze (post-analytische) toepassing is echter maar weinig gepubliceerd. Wel zijn er veel andere, specifieke klinische toepassingen beschreven waarbij is aangetoond dat toepassing van CDS zorgprocessen kan verbeteren, zoals bijvoorbeeld op het gebied van autoverificatie in de analytische fase, en vooral door het bevorderen van doelmatig aanvragen (pre-analyse). Voor de beeldvorming dient hierbij te worden vermeld dat een CDS een ondersteunend systeem kan zijn dat de laboratoriumspecialist nooit zal vervangen. Controle (autorisatie) en aanvulling van de door een CDS-systeem geproduceerde resultaten zal nodig blijven.

De klinische chemie is een domein waar veel mogelijkheden liggen op het gebied van CDS en/of AI. Er zijn veel (harde) data en er is bij gebruikers van laboratoria behoefte aan ondersteuning. Daarmee ligt er voor laboratoria een uitdaging om zich in deze richting verder te ontwikkelen. Duiding van de testresultaten heeft een hoge prioriteit binnen het vakgebied. Echter, de extra werkbelasting die hiermee gepaard gaat voor de meeste laboratoria, maakt het nagenoeg onmogelijk om een brede uitvoering te realiseren binnen de bestaande formatie. Dit geldt bijvoorbeeld voor interpretatie van het anemieprotocol – een streefnorm van een van de NVKC-richtlijnen. Toepassing van CDS-systemen lijkt daarmee noodzakelijk om deze en andere vormen van consultverlening door laboratoriumspecialisten aan te bieden en verder te ontwikkelen. Hoewel dit geen nieuw inzicht is, vorderen in de praktijk de ontwikkelingen op dit gebied maar langzaam. Dit was het uitgangspunt voor het huidige project: het uitvoeren van een knelpuntenanalyse m.b.t. de belemmeringen voor toepassing van CDS-systemen, waarbij er ook gekeken is naar uitdagingen en mogelijke oplossingen om de toepassing te bevorderen.

Bestaande laboratorium- of ziekenhuisinformatiesystemen hebben veel beperkingen wat betreft CDS, waardoor een gespecialiseerde applicatie veelal noodzakelijk wordt geacht. Dit brengt investeringen met zich mee, terwijl daar niet altijd duidelijke opbrengsten of besparingen tegenover staan*. Integratie van data uit verschillende systemen (EPD, LIS, apotheek, etc.) vraagt veel van de benodigde ICT-infrastructuur; daarnaast is er eenheid vereist op het gebied van het coderen van gegevens en harmonisatie van data. Er bestaan op dit moment geen CDS-systemen die *ready to use* zijn. Leveranciers kunnen enige content leveren, maar nemen daar om formele redenen en juridische implicaties geen verantwoordelijkheid voor. Dat betekent voor het laboratorium een aanzienlijke tijdsinvestering om een toepassing te ontwikkelen. Hierbij moeten inhoudelijke expertise op het gebied van consultverlening en kennis op ICT-gebied wat betreft de CDS-applicatie samenkomen. Er moet tijd en kennis beschikbaar zijn. Dit vormt een extra uitdaging omdat juist nu ICT-capaciteit vaak een beperkende factor is.

Er zijn verschillende technieken met CDS-systemen mogelijk: methoden die werken met een beslisboom, maar ook complexe AI-toepassingen die bijv. gebaseerd zijn op waarschijnlijkheidsberekening. Het is nu nog niet duidelijk – uit onderzoek en literatuurgegevens – welke methode het meest doelmatig is voor welke toepassing. Dat houdt daarmee een zeker risico in als men zich vastlegt door de keuze voor een bepaald

systeem of bepaalde methode. Meer onderzoek op dit gebied is zeker nodig, aangezien de literatuur op het gebied van de inzet van CDS-systemen m.b.t. de consultverlening schaars is. Dit betreft ook wetenschappelijk bewijs van doelmatigheid en kwaliteitswinst van het toegepaste CDS-systeem.

Uitwisseling van beslisregels en CDS-toepassingen vraagt om algemeen toepasbare (generieke) gegevens. Eén van de obstakels hierbij is het gebrek aan harmonisatie tussen verschillende testen. Dit maakt uitwisseling van data en beslisregels lastiger. Ook verschillende testprotocollen (bijv. in het kader van anemiediagnostiek) vormen een uitdaging. Door deze verschillen tussen laboratoria op allerlei gebied – niet te vergeten de gekozen CDS-methoden – is het nu onduidelijk in welke vorm en op welk niveau generieke gegevens ontwikkeld kunnen worden zodat een zinvolle uitwisseling plaats kan vinden. Daarnaast moet de toepassing van een CDS-systeem relevant en transparant (geen *black box*) zijn, en de voortgang van de werkzaamheden niet verstoren (voorkómen van *alert fatigue* of verplichte invulinformatie).

Er is behoefte aan informatie over succesvolle toepassingen van CDS-systemen waarvan de toegevoegde waarde is aangetoond en die binnen het bereik van een regulier laboratorium liggen. Er zijn veel specifieke toepassingen die de doelmatigheid kunnen verhogen, waarvan er ook al veel (deels) toegepast worden, zoals reflex testen, automatische verificatie/autorisatie, ondersteuning van het aanvragen van laboratoriumonderzoek, spertijden, of meldingen van mogelijke geneesmiddel-testinteracties. Het genereren van interpretatief commentaar is een speciale aanvullende uitdaging, die nog veel aandacht vraagt. Ten slotte is er regelgeving omtrent een door een laboratorium zelf ontwikkeld CDS-systeem waaraan moet worden voldaan (IVDR en MDR).

* In 2022 heeft de NZa een facultatieve prestatie Reflecterend testen toegelaten voor de eerstelijns. Laboratoria kunnen in onderhandeling met een ziektekostenverzekeraar een tarief afspreken. Deze facultatieve prestatie heeft momenteel een geldigheid tot eind 2024. Zie: [Facultatieve prestatie – Reflecterend testen ten behoeve van eerstelijnsdiagnostiek \(klinische chemie/hematologie\) TB/REG-22652-01 - Nederlandse Zorgautoriteit \(overheid.nl\)](#)

Standpunt van de werkgroep

Deze notitie is het resultaat van de werkzaamheden van de werkgroep en beoogt daarvan een objectieve weergave te bieden. De werkgroep acht het ook zinvol om hier zelf een conclusie en advies aan te verbinden.

Er liggen veel mogelijkheden en kansen binnen het vakgebied van de klinische chemie om uitvoering te geven aan de ambities voor versterking van de consultverlening. Dit betreft zowel de pre-analyse (doelmatig aanvragen) als de post-analyse (automatisch gegenereerd interpretatief commentaar). Hierbij is een robuuste toepassing van CDS noodzakelijk. Bestaande systemen hebben te veel beperkingen – zeker voor toekomstige ontwikkelingen – waarmee toepassing van gespecialiseerde CDS-applicaties noodzakelijk is. Dit vraagt een strategische keuze van laboratorium- en ziekenhuisorganisaties. Kennis van deze systemen zal moeten toenemen en waarvoor binnen de opleiding tot klinisch chemicus ruimte dient te komen.

Het ontwikkelen van een CDS-systeem vraagt van een laboratorium een significante inspanning. Het is de vraag of deze ontwikkeling en het onderhoud door één laboratorium(organisatie) op te brengen is. Uitwisseling van kennis en ervaring zal krachtig gestimuleerd dienen te worden (bijv. in de vorm van *use cases*).

Een zekere centralisatie ligt voor de hand en lijkt te verwachten. Als we aannemen dat de ontwikkeling van een CDS-systeem nu – of op termijn – te omvangrijk is voor een enkel laboratorium, waar zal dan de regie van deze ontwikkeling terecht komen? Leveranciers van CDS-systemen missen de expertise voor het ontwikkelen van content en willen hier ook niet verantwoordelijk voor zijn. Beslisregels zijn nationaal en soms ook lokaal gekleurd. Het leveren van een compleet CDS-systeem is bovendien onderworpen aan Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen.

Er bestaan samenwerkingsverbanden tussen laboratoria met licenties waarbij gebruikers tegen bepaalde voorwaarden content uitwisselen. De leverancier coördineert dit, maar is inhoudelijk niet verantwoordelijk.

De inhoudelijke kennis is binnen de wetenschappelijke vereniging beschikbaar. De vereniging kan het ontwikkelen van (zoveel mogelijk generieke) kennis bevorderen en vrij beschikbaar stellen voor leden. Dit kan binnen de bestaande structuur door het instellen van commissies en werkgroepen, evt. gesteund door subsidie. De NVKC dient dit daadkrachtig te ondersteunen c.q. te bevorderen.

Mogelijk dat grote laboratoriumorganisaties de kritische massa hebben om de ontwikkeling van een CDS-systeem zelfstandig op zich te nemen. Daarmee dreigen kleinere laboratoriumorganisaties echter op een achterstand gezet te worden. Ten slotte kunnen grotere landelijke samenwerkingsverbanden met betrokkenheid van meerdere wetenschappelijke verenigingen mogelijk een rol van betekenis spelen.

Er zijn reeds goede stappen gezet in het kader van ontwikkeling (en implementatie) van CDS-systemen door individuele laboratoria en de industrie. Het is relevant en belangrijk dat CDS-systemen op de agenda blijven staan. Daarom zijn er vervolgstappen nodig. Dit kunnen we niet alleen. Alle betrokken partijen/organisaties zijn nodig om gezamenlijk tot een landelijke uitwisseling te komen: o.a. overheid (zoals VWS, Zorginstituut), aanvragers van diagnostiek (bijv. wetenschappelijke verenigingen FMS, LHV, zorginstellingen), patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars, industrie, NVKC en eventueel andere wetenschappelijke verenigingen die met dergelijke ontwikkelingen bezig zijn (bijv. apothekers, radiologen).

De werkgroep adviseert het NVKC bestuur om een versnellingsagenda op te (laten) stellen. De inzet van CDS-systemen voor het genereren van interpretatief commentaar bij laboratoriumuitslagen is een belangrijke ontwikkeling voor de komende 10 jaar. Het kan de zorg ontlasten en verduurzamen. Het is cruciaal om een strategie te ontwikkelen waarbij alle genoemde partijen aansluiten, zodat deze collectief tot een masterplan komen om de ontwikkeling en implementatie van CDS-systemen te versnellen.

Samenvattend is een bundeling van krachten aangewezen om de toepassing van CDS-systemen in de klinische chemie – en dan met name voor het bevorderen van de consultverlening – op alle mogelijke manieren te bevorderen.

Literatuur

- Acevedo A, Alf rez S, Merino A, et al. Recognition of peripheral blood cell images using convolutional neural networks. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019; 180: 105020.
- Agibetov A, Seirer B, Dachs T-M, et al. Machine learning enables prediction of cardiac amyloidosis by routine laboratory parameters: a proof-of-concept study. *J Clin Med.* 2020; 9: 1334.
- Albini A, Bruno A, Bassani B, et al. Serum steroid ratio profiles in prostate cancer: a new diagnostic tool toward a personalized medicine approach. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 110.
- AlinIQ CDS ADD 00065138. Exploring the benefits of Clinical Decision Support. 2018.
- AlinIQ CDS ADD-00067861. Beyond diagnostics, leveraging Clinical Decision Support to realize Atalmedial's strategic roadmap. 2019.
- AlinIQ CDS ADD-00069433. Applying Clinical Decision Support (CDS) to wellness and health checkup reports. 2020.
- AlinIQ Digital Solutions ADD-129933-GBL-EN 10/21. Using clinical decision support to tackle unnecessary imaging tests, unlocking hospital resources. 2021.
- Altinier S, Sarti L, Varagnolo M, et al. An expert system for the classification of serum protein electrophoresis patterns. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46: 1458–1463.
- Ambale-Venkatesh B, Xang X, Wu CO, et al. Cardiovascular event prediction by machine learning: the multi-ethnic study of atherosclerosis, *Circ. Res.* 2017; 121: 1092–1101.
- Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3775–3784.
- Baker MA, Kaelber DC, Bar-Shain DS, et al. Advanced clinical decision support for vaccine adverse event detection and reporting. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 864–70.
- Baron JM, Dighe AS. The role of informatics and decision support in utilization management. *Clin Chim Acta* 2014; 427: 196–201.
- Baron JM, Lewandrowski KB, Kamis IK, et al. A novel strategy for evaluating the effects of an electronic test ordering alert message: optimizing cardiac marker usage. *J Pathol Inform* 2012; 3: 3.
- Bartels R, Dudink J, Haitjema S, et al. A perspective on a quality management system for AI/ML-based clinical decision support in hospital care. *Front Digit Health* 2022; 4: 942588.
- Bateman EA, Gob A, Chin-Yee I, et al. Reducing waste: a guidelines-based approach to reducing inappropriate vitamin D and TSH testing in the inpatient rehabilitation setting. *BMJ Open Qual.* 2019; 8: e000674.
- Bates DW, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. A randomized trial of a computer-based intervention to reduce utilization of redundant laboratory tests. *Am J Med.* 1999; 106: 144–150.
- Beamtree[®], An introduction to RippleDown[®], 2011. <https://beamtree.com.au>
- Beeler PE, Eschmann E, Schneemann M, et al. Negligible impact of highly patient-specific decision support for potassium-increasing drug-drug interactions - a cluster-randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly.* 2019; 149: w20035.
- Bellodi E, Vagnoni E, Bonvento B, et al. Economic and organizational impact of a clinical decision support system on laboratory test ordering. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017; 17: 179.
- Bender R, Edwards G, McMahon J, et al. Interpretative comments specifically suggesting specialist referral increase the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology.* 2016; 48: 463-6.
- Benirschke RC, Gniadek TJ. Detection of falsely elevated point-of-care potassium results due to hemolysis using predictive analytics. *Am J Clin Pathol.* 2020; 154: 242–247.
- Benthin C, Pannu S, Khan A, Gong M; NHLBI Prevention and Early Treatment of Acute Lung injury (PETAL) network. The nature and variability of automated practice alerts derived from electronic health records in a U.S. nationwide critical care research network. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1784-1788.
- Berikol GB, Yildiz O,  zcan IT. Diagnosis of acute coronary syndrome with a support vector machine. *J Med Syst.* 2016; 40: 84.
- Boyce RD, Perera S, Nace DA, et al. A survey of nursing home physicians to determine laboratory monitoring adverse drug event alert preferences. *Appl Clin Inform.* 2014; 5: 895-906.
- Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 29–43.
- Bukowski M, Farkas R, Beyan O, et al. Implementation of eHealth and AI integrated diagnostics with multidisciplinary digitized data: are we ready from an international perspective? *Eur Radiol* 2020; 30: 5510-5524.

- Burton RJ, Albur M, Eberl M, et al. Using artificial intelligence to reduce diagnostic workload without compromising detection of urinary tract infections. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019; 19: 171.
- Cabitzza F, Banfi G. Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 516-524.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), HHS. Medicare and Medicaid programs; electronic health record incentive program—stage 2. Final rule. *Fed Regist.* 2012; 77: 53967–54162.
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), HHS. Medicare and Medicaid Programs; Electronic Health Record Incentive Program—Stage 3. Proposed Rule. *Fed Regist.* 2015; 16731–1804.
- Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA.* 2001; 286: 2839-2844.
- Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, et al., Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2019; 40: 1268–1276.
- CLSI. Autoverification of clinical laboratory test results; approved guideline (auto10-a). Vol. Wayne, PA, USA, 2006. p. 60.
- Criel M, Godefroid M, Deckers B, et al. Evaluation of the red blood cell advanced software application on the CellaVision DM96. *Int J Lab Hematol* 2016; 38: 366–374.
- Dauhawer I, Kasser S, Koch G, et al. Enhanced early prediction of clinically relevant neonatal hyperbilirubinemia with machine learning. *Pediatr Res* 2019; 86: 122–127.
- De Baca ME, Arnaout R, Brodsky V, et al. Ordo ab Chao: framework for an integrated disease report. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139: 165-70.
- De Bruyne S, Speeckaert MM, van Biesen W, et al. Recent evolutions of machine learning applications in clinical laboratory medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021; 58: 131-152.
- De Clercq PA, Hasman A, Blom JA, et al. Design and implementation of a framework to support the development of clinical guidelines. *Int J Med Inform* 2001; 64: 285–318.
- De Clercq PA. [Guideline-based decision support in medicine : modeling guidelines for the development and application of clinical decision support systems.](#) Thesis. The Netherlands: Technische Universiteit Eindhoven, 2003. Accessed: 28 april 2023.
- Delvaux N, van Thienen K, Heselmans A, et al. The effects of computerized clinical decision support systems on laboratory test ordering: a systematic review. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141: 585-595.
- Dighe AS. Enhancing the value of the laboratory with clinical decision support. *Clin Lab Med.* 2019; 39: ix-x.
- Dogan MV, Beach SRH, Simons RL, et al. Blood-based biomarkers for predicting the risk for five-year incident coronary heart disease in the Framingham heart study via machine learning, *Genes (Basel)* 2018; 9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30567402>. Accessed 13 november 2022.
- Downing NL, Rolnick J, Poole SF, et al. Electronic health record-based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf.* 2019; 28: 762-768.
- Durant TJS, Olson EM, Schulz WL, et al. Very deep convolutional neural networks for morphologic classification of erythrocytes. *Clin Chem* 2017; 63: 1847–1855.
- Eaton KP, Chida N, Apfel A, et al. Impact of nonintrusive clinical decision support systems on laboratory test utilization in a large academic centre. *J Eval Clin Pract.* 2018; 24: 474-479.
- Eckelt F, Remmler J, Kister T, et al. [Improved patient safety through a clinical decision support system in laboratory medicine] [Article in German]. *Internist (Berl).* 2020; 61: 452-459.
- Egele A, Stouten K, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, et al. Classification of several morphological red blood cell abnormalities by DM96 digital imaging. *Int J Lab Hematol* 2016; 38: e98–e101.
- Elkin PL, Peleg M, Lacson R, et al. Toward the standardization of electronic guidelines. *JAMA* 2000; 17: 39–44.
- Elnenaï M, Minney D, Clarke DB, et al. Reflex and reflective testing strategies for early detection of pituitary dysfunction. *Clin Biochem.* 2018; 54: 78-84.
- Ennis J, Gillen D, Rubenstein A, et al. Clinical decision support improves physician guideline adherence for laboratory monitoring of chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 163.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, et al. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: 66-71.
- Fischer SH, Tjia J, Field TS. Impact of health information technology interventions to improve medication laboratory monitoring for ambulatory patients: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2010; 17: 631-636.
- Fraccaro P, Brown B, Prosperi M, et al. Development and preliminary validation of a dynamic, patient-tailored method to detect abnormal laboratory test results. *Stud Health Technol Inform.* 2015; 216: 701-5.

Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes. A systematic review. *JAMA* 2005; 293: 1223-1228.

Gaston Medical. <https://www.gastonmedical.nl>

Georgiou A, Lam M, Allardice J, et al. Troponin testing in the emergency department: a longitudinal study to assess the impact and sustainability of decision support strategies. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 546-50.

Goodnough LT, Shah N. The next chapter in patient blood management: real-time clinical decision support. *Am J Clin Pathol.* 2014; 142: 741-7.

Gordon WJ, Baronas J, Lane WJ. A FHIR Human Leukocyte Antigen (HLA) interface for platelet transfusion support. *Appl Clin Inform.* 2017; 8: 603-611.

Greaves RF, Bernardini S, Ferrari M, et al. Key questions about the future of laboratory medicine in the next decade of the 21st century: A report from the IFCC-Emerging Technologies Division. *Clin Chim Acta* 2019; 495: 570-589.

Grigull L, Lechner WM. Supporting diagnostic decisions using hybrid and complementary data mining applications: a pilot study in the pediatric emergency department. *Pediatr Res.* 2012; 71: 725-31.

Gruson D, Bernardini S, Dabla PK, et al. Collaborative AI and laboratory medicine integration in precision cardiovascular medicine. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 67-71.

Guevara E, Torres-Galván JC, Ramírez-Elías MG, et al. Use of Raman spectroscopy to screen diabetes mellitus with machine learning tools. *Biomed Opt Express* 2018; 9: 4998–5010.

Gultepe E, Green JP, Nguyen H, et al. From vital signs to clinical outcomes for patients with sepsis: a machine learning basis for a clinical decision support system. *J Am Med Inform Assoc.* 2014; 21: 315-25.

Gupta A, Raja AS, Khorasani R. Examining clinical decision support integrity: is clinician self-reported data entry accurate? *J Am Med Inform Assoc.* 2014; 21: 23-6.

Harinstein LM, Kane-Gill SL, Smithburger PL, et al. Use of an abnormal laboratory value-drug combination alert to detect drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27: 242-9.

Hathaway QA, Roth SM, Pinti MV, et al. Machine-learning to stratify diabetic patients using novel cardiac biomarkers and integrative genomics. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 78.

Heathfield H, Pitty D, Hanka R. Evaluating information technology in health care: barriers and challenges. *BMJ.* 1998; 316: 1959-61.

Hernandez B, Herrero P, Rawson TM, et al. Supervised learning for infection risk inference using pathology data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017; 17: 168.

Hetlevik I, Holmen J, Kruger O, et al. Implementing clinical guidelines in the treatment of diabetes mellitus in general practice: evaluation of effort, process, and patient outcome related to implementation of a computer-based decision support system. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000; 16: 210–227.

Hickner JM, Fernald DH, Harris DM, et al. Issues and initiatives in the testing process in primary care physician offices. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety.* 2005; 31: 81-9.

Huang RS, Nedelcu E, Bai Y, et al. Mobile computing platform with decision support modules for chemotherapy. *Am J Clin Pathol.* 2014; 141: 834-40.

Hum RS, Cato K, Sheehan B, et al. Developing clinical decision support within a commercial electronic health record system to improve antimicrobial prescribing in the neonatal ICU. *Appl Clin Inform.* 2014; 5: 368-87.

Jackson BR. Decision support from a reference laboratory perspective. *Clin Lab Med.* 2019; 39: 295-302.

Jackups R Jr. FDA Regulation of laboratory clinical decision support software: Is it a medical device? *Clin Chem* 2023; 69: 327-329.

Jackups R Jr. The promise-and pitfalls-of computerized provider alerts for laboratory test ordering. *Clin Chem.* 2016; 62: 791-2.

Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AM, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, Schønheyder HC, Shapiro NI; CONSIDER Sepsis Network. Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *Eur J Emerg Med.* 2016; 23: 44-9.

Jørgensen PE. What is happening to laboratory medicine in Denmark? *Clin Chem Lab Med.* 2019; 57: 349-352.

Kavsak PA. The evidence for laboratory test-based computer clinical decision support tools on medication errors and adverse drug events [editorial]. *J Appl Lab Med.* 2019; 3: 922-924.

Kopanitsa G, Semenov I. Patient facing decision support system for interpretation of laboratory test results. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018; 18: 68.

Koyner JL, Carey KA, Edelson DP, et al. The development of a machine learning inpatient acute kidney injury prediction model. *Crit Care Med* 2018; 46: 1070–1077.

Krasowski MD, Davis SR, Drees D, et al. Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center. *J Pathol Inform* 2014; 5: 13.

- Krleza JL, Dorotic A, Grzunov A. External quality assessment of medical laboratories in Croatia: preliminary evaluation of post-analytical laboratory testing. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017; 27: 144-152.
- Lai H, Huang H, Keshavjee K, et al. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 101.
- Laposata M, Dighe A. 'Pre-pre' and 'post-post' analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 712-9.
- Lau B, Overby CL, Wirtz HS, et al. The association between use of a clinical decision support tool and adherence to monitoring for medication-laboratory guidelines in the ambulatory setting. *Appl Clin Inform*. 2013; 4: 476-98.
- Lee S, Hong S, Cha WC, et al. Predicting adverse outcomes for febrile patients in the emergency department using sparse laboratory data: development of a time adaptive model. *JMIR Med Inform* 2020; 8: e16117.
- Levick DL, Stern G, Meyerhoefer CD, et al. Reducing unnecessary testing in a CPOE system through implementation of a targeted CDS intervention. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013; 13: 43.
- Levy BP. Training aspects of laboratory-based decision support. *Clin Lab Med*. 2019; 39: 303-317.
- Lewandrowski K. Integrating decision support into a laboratory utilization management program. *Clin Lab Med*. 2019; 39: 245-257.
- Liang Y, Kang R, Lian C, et al. An end-to-end system for automatic urinary particle recognition with convolutional neural network. *J Med Syst* 2018; 42: 165.
- Lippi G, Brambilla M, Bonelli P, et al. Effectiveness of a computerized alert system based on re-testing intervals for limiting the inappropriateness of laboratory test requests. *Clin Biochem* 2015; 48(16-17): 1174-6.
- Liu J, Wyatt JC, Altman DG. 2006. Decision tools in health care: focus on the problem, not the solution. *MC Med Inform Decis Mak*. 2006; 6: 4.
- Low S, Vathsala A, Murali TM, et al. Electronic health records accurately predict renal replacement therapy in acute kidney injury *BMC Nephrol* 2019; 20: 32.
- Luo Y, Szolovits P, Dighe AS, et al. Using machine learning to predict laboratory test results. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145: 778-88.
- Maillet E, Pare G, Currie LM, et al. Laboratory testing in primary care: a systematic review of health IT impacts. *Int J Med Inform* 2018; 116: 52-69.
- Majeed RW, Stöhr MR, Röhrig R. Proactive authenticated notifications for health practitioners: two way human computer interaction through phone. *Stud Health Technol Inform*. 2012; 180: 388-92.
- Martins CM, da Costa Teixeira AS, de Azevedo LF, et al. The effect of a test ordering software intervention on the prescription of unnecessary laboratory tests - a randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017; 17: 20.
- Matek C, Schwarz S, Spiekermann K, et al. Human level recognition of blast cells in acute myeloid leukaemia with convolutional neural networks. *Nat Mach Intell* 2019; 1: 538-544.
- McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, et al. A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc*. 2012; 19: 346-52.
- McCoy AB, Wright A, Sittig DF. Cross-vendor evaluation of key user-defined clinical decision support capabilities: a scenario-based assessment of certified electronic health records with guidelines for future development. *J Am Med Inform Assoc*. 2015; 22: 1081-8.
- Melton BL, Zillich AJ, Russell SA, et al. Reducing prescribing errors through creatinine clearance alert redesign. *Am J Med*. 2015; 128: 1117-25.
- Mezzatesta S, Torino C, De Meo P, et al. A machine learning based approach for predicting the outbreak of cardiovascular diseases in patients on dialysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2019; 177: 9-15.
- Middleton B, Sittig DF, Wright A. Clinical decision support: a 25 year retrospective and a 25 year vision. *Yearb Med Inform* 2016; Suppl 1: S103-16.
- Miller RA. Computer-assisted diagnostic decision support: history, challenges, and possible paths forward. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009; 14 Suppl 1: 89-106.
- Mitani T, Doi S, Yokota S, et al. Highly accurate and explainable detection of specimen mix-up using a machine learning model. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 375-383.
- Naugler C, Church DL. Automation and artificial intelligence in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019; 56: 98-110.
- Nazlibilek S, Karacor D, Ercan T, et al. Automatic segmentation, counting, size determination and classification of white blood cells. *Measurement* 2014; 55: 58-65.
- Nikolic D, Richter SS, Asamoto K, et al. Implementation of a clinical decision support tool for stool cultures and parasitological studies in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2017; 55: 3350-3354.
- NVKC. [Leidraad voor implementatie en uitvoering van reflecterend testen in de tweede lijn](#). NVKC, 2020.

- NVKC. [Richtlijn Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde \(klinische chemie\)](#). NVKC, april 2012.
- NVKC. [Richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie](#). NVKC, april 2012.
- NVKC. [Visiedocument klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde 2025](#).
- Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC), Department of Health and Human Services. Health information technology: initial set of standards, implementation specifications, and certification criteria for electronic health record technology. Final rule. Fed Regist. 2010; 75(144): 44589–44654.
- Oosterhuis W. Adding clinical utility to the laboratory reports: automation of interpretative comments. Clin Chem Lab Med. 2019; 57: 365-370.
- Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. Clin Chem. 2000; 46: 1811-7.
- Osheroff JA, Teich JM, Middleton B, et al. A roadmap for national action on clinical decision support. J Am Med Assoc 2007; 14: 141–145 [Erratum in: J Am Med Assoc 2007; 14: 389].
- Paranjape K, Schinkel M, Hammer RD, et al. The value of artificial intelligence in laboratory medicine. Am J Clin Pathol 2021; 155: 823-831.
- Parreco J, Soe-Lin H, Parks JJ, et al. Comparing machine learning algorithms for predicting acute kidney injury. Am Surg 2019; 85: 725–729.
- Peng G, Tang Y, Cowan TM, et al. Reducing false-positive results in newborn screening using machine learning. Int J Neonatal Screen 2020; 6: 16.
- Piva E, Plebani M. Interpretative reports and critical values. Clin Chim Acta 2009; 404: 52–8.
- Plebani M, Aita A, Padoan A, et al. Decision support and patient safety. Clin Lab Med 2019; 39: 231–244.
- Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. Am J Clin Pathol. 2011; 136: 829-33.
- Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. Clin Chim Acta. 2009; 404: 16-23.
- Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem. 2010; 47: 101-10.
- Prinyakupt J, Pluempitwiriwajew C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. Biomed Eng Online 2015; 14: 63.
- Procop GW, Keating C, Stagno P, et al. Reducing duplicate testing: a comparison of two clinical decision support tools. Am J Clin Pathol. 2015; 143: 623-6.
- Procop GW, Weathers AL, Reddy AJ. Operational aspects of a clinical decision support program. Clin Lab Med. 2019; 39: 215-229.
- Procop GW, Yerian LM, Wyllie R, et al. Duplicate laboratory test reduction using a clinical decision support tool. Am J Clin Pathol. 2014; 141: 718-23.
- Prodan Žitnik I, Černe D, Mancini I, Simi L, Pazzagli M, Di Resta C, Podgornik H, Repič Lampret B, Trebušak Podkrajšek K, Sipeky C, van Schaik R, Brandslund I, Vermeersch P, Schwab M, Marc J; on behalf of EFLM/ESPT working group of Personalised Laboratory Medicine. Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 1981-1991.
- Ramesh N, Dangott B, Salama ME, et al. Isolation and two-step classification of normal white blood cells in peripheral blood smears. J Pathol Inform 2012; 3: 13.
- Randell EW, Yenice S, Khine Wamono AA, et al. Autoverification of test results in the core clinical laboratory. Clin Biochem 2019; 73: 11-25.
- Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, et al. Artificial intelligence and machine learning in pathology: the present landscape of supervised methods. Acad Pathol 2019; 6: 2374289519873088.
- Reddel SW, Barnett MH, Riminton S, et al. Successful implementation of an automated electronic support system for patient safety monitoring: the alemtuzumab in multiple sclerosis safety systems (AMS3) study. Mult Scler. 2019; 25: 1124-1131.
- Redwood S, Ngwenya NB, Hodson J, et al. Effects of a computerized feedback intervention on safety performance by junior doctors: results from a randomized mixed method study. BMC Med Inform Decis Mak. 2013; 13: 63.
- [Regulation \(EU\) 2016/ 679 of the European Parliament and of the Council - of 27 April 2016 - on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/ 46/ EC \(General Data Protection Regulation\) \(europa.eu\)](#)
- Rezatofighi SH, Soltanian-Zadeh H. Automatic recognition of five types of white blood cells in peripheral blood. Comput Med Imaging Graph 2011; 35: 333–343.
- RippleDown Auditor. Real-time auditing, error detection and alerts helped SEALS recover \$4.8m in debt in 21 months. 2021.

RippleDown Expert. Lancet Laboratories improves lab performance and quality of patient care through a transformative clinical intelligence solution. 2014.

Robbins GK, Lester W, Johnson KL, et al. Efficacy of a clinical decision-support system in an HIV practice: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 757-66.

Rodbard D, Vigersky RA. Design of a decision support system to help clinicians manage glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5: 402-11.

Rodriguez-Borja E, Corchon-Peyrallo A, Barba-Serrano E, et al. "Send & hold" clinical decision support rules improvement to reduce unnecessary testing of vitamins A, E, K, B1, B2, B3, B6 and C. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56: 1063-1070.

Romano MJ, Stafford RS. Electronic health records and clinical decision support systems: Impact on national ambulatory care quality. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 897–903.

Rommers MK, Zegers MH, de Clercq PA, et al. Development of a computerised alert system, ADEAS, to identify patients at risk for an adverse drug event. *Qual Saf Health Care.* 2010; 19: e35.

Rosenbaum MW, Baron JM. Using machine learning-based multianalyte delta checks to detect wrong blood in tube errors. *Am J Clin Pathol* 2018; 150: 555–566.

Ruan Y, Bellot A, Moysova Z, et al. Predicting the risk of inpatient hypoglycemia with machine learning using electronic health records. *Diabetes Care* 2020; 43: 1504–1511.

Rubinstein M, Hirsch R, Bandyopadhyay K, et al. Effectiveness of practices to support appropriate laboratory test utilization: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2018; 149: 197–221.

Rudolf JW, Dighe AS. Decision support tools within the electronic health record. *Clin Lab Med.* 2019; 39: 197-213.

Schneider J, Layefsky E, Udaltsova N, et al. Validation of an algorithm to identify patients at risk for colorectal cancer based on laboratory test and demographic data in diverse, community-based population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2734-2741.e6.

Semenov I, Kopanitsa G, Denisov D, et al. Patients decision aid system based on FHIR profiles. *J Med Syst.* 2018; 42: 166.

Semenov I, Kopanitsa G. Decision support system based on FHIR Profiles. *Stud Health Technol Inform.* 2018; 249: 117-121.

Semenov I, Kopanitsa G. Development of a clinical decision support system for the patients of a laboratory service. *Stud Health Technol Inform.* 2016; 228: 90-4.

Semenov I, Kopanitsa G. Implementation of a decision support system for interpretation of laboratory tests for patients. *Stud Health Technol Inform* 2016; 221: 79-83.

Sheikhtaheri A, Orooji A, Pazouki A, et al. A clinical decision support system for predicting the early complications of one-anastomosis gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2019; 29: 2276-2286.

Shirts BH, Jackson BR, Baird GS, et al. Clinical laboratory analytics: challenges and promise for an emerging discipline. *J Pathol Inform* 2015; 6: 9.

Shoolin JS. Clinical decision support and the electronic health record applications for psychiatry. *PM R* 2017; 9: S34–S40.

Shortliffe EH, Sepúlveda MJ. Clinical decision support in the era of artificial intelligence. *JAMA.* 2018; 320: 2199-2200.

Sonnenberg FA, Hagerty CG. Computer-interpretable clinical practice guidelines. Where are we and where are we going? *Yearb Med Inform* 2006: 145–58.

Stevens MJ. [Dreaming with data: Assembling responsible knowledge practices in data-driven healthcare.](#) Thesis. The Netherlands: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2021.

Stone EG. Unintended adverse consequences of a clinical decision support system: two cases. *J Am Med Inform Assoc.* 2018; 25: 564-567.

Su MC, Cheng CY, Wang PC. A neural-network-based approach to white blood cell classification. *Sci World J* 2014; 2014: 1–9.

Subramanian S, Hoover S, Wagner JL, et al. Immediate financial impact of computerized clinical decision support for long-term care residents with renal insufficiency: a case study. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: 439-42.

Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020; 3: 17.

Szymanski JJ, Qavi AJ, Laux K, et al. Once-per-visit alerts: a means to study alert compliance and reduce repeat laboratory testing. *Clin Chem* 2019; 65: 1125-1131.

- Teich JM, Osheroff JA, Pifer EA, Sittig DF, Jenders RA; CDS Expert Review Panel Clinical decision support in electronic prescribing: recommendations and an action plan: report of the joint clinical decision support workgroup. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12: 365–76.
- Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine learning to predict the likelihood of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019; 140: 899-909.
- Theek B, Magnuska Z, Gremse F, et al. Automation of data analysis in molecular cancer imaging and its potential impact on future clinical practice. *Methods* 2021; 188: 30-36.
- Tomasev N, Glorot X, Rae JW, et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature* 2019; 572(7767): 116–119.
- Topcu DI, Gulbahar O. A model to establish autoverification in the clinical laboratory. *Clinical Biochemistry* 2021; 93: 90–98.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine* 2019; 25: 44–56.
- Tuthill JM. Decision support to enhance automated laboratory testing by leveraging analytical capabilities. *Clin Lab Med* 2019; 39: 259–267.
- Uljon SN, Simmons DP, Rudolf JW, et al. Validation and implementation of an ordering alert to improve the efficiency of monoclonal gammopathy evaluation. *Am J Clin Pathol*. 2020; 153: 396-406.
- Valdigué PM, Rogari E, Corberand JX, et al. The performance of the knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996; 34: 371-6.
- Valdigué PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem*. 1992; 38: 83-7.
- Van Balveren JA, Verboeket-van de Venne WPHG, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, Oosterhuis WP, Schuijt MP, van der Sijs H, Verheul RJ, de Wolf HK, Kusters R, Hoedemakers RMJ; Dutch Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, task group 'SMILE': Signalling Medication Interactions and Laboratory test Expert system. *Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. Diagnosis (Berl)*. 2019; 6: 69-71.
- Van Deutekom HWM, Haitjema S. Recommendations for IVDR compliant in-house software development in clinical practice: a how-to paper with three use cases. *Clin Chem Lab Med* 2022; 60: 982–988.
- Van Doorn WPTM, Stassen PM, Borggreve HF, et al. A comparison of machine learning models versus clinical evaluation for mortality prediction in patients with sepsis. *PLoS ONE* 2021; 16: e0245157.
- Van Loon, SLM. [The search for synergy in laboratory data](#). Thesis. The Netherlands: Technische Universiteit Eindhoven, 2021, Accessed: 29 april 2023.
- Van Renterghem P, Sottas PE, Saugy M, et al. Statistical discrimination of steroid profiles in doping control with support vector machines. *Anal Chim Acta* 2013; 768: 41–48.
- Van Solinge WW, ten Berg MJ, Haitjema S. Data-gedreven integrale diagnostiek. De natuurlijke evolutie van de klinische chemie? *Ned Tijdschr Geneesk* 2019; 163: D3512.
- Van Wijk MAM, van der Lei J, Mosseveld M, et al. Assessment of decision support for blood test ordering in primary care: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 274–281.
- Vasikaran S, Sikaris K, Kilpatrick E, French J, Badrick T, Osypiw J, Plebani M; IFCC WG Harmonization of quality assessment of interpretative comments. Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54: 1901-1911.
- Walsh MN, Albert NM, Curtis AB, et al. Lack of association between electronic health record systems and improvement in use of evidence-based heart failure therapies in outpatient cardiology practices. *Clinical Cardiology* 2012; 35: 187-196.
- Wang H, Wang H, Zhang J, et al. Using machine learning to develop an autoverification system in a clinical biochemistry laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2020; 59, 883–891.
- Wang Q, Chang L, Zhou M, et al. A spectral and morphologic method for white blood cell classification. *Opt Laser Technol* 2016; 84: 144–148.
- Weng SF, Reys J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One* 2017; 12: e0174944.
- Whitehead NS, Williams L, Meleth S, et al. The effect of laboratory test-based clinical decision support tools on medication errors and adverse drug events: a laboratory medicine best practices systematic review. *J Appl Lab Med*. 2019; 3: 1035-1048.
- Wilkes EH, Rumsby G, Woodward GM. Using machine learning to aid the interpretation of urine steroid profiles. *Clin Chem* 2018; 64: 1586–1595.
- Wilkinson B, Whitehead SJ, George E, et al. Do reflex comments on laboratory reports alter patient management? *Ann Clin Biochem*. 2020; 57: 312-315.

- Wolowich WR, Steinberg JG. External validation of aminoglycoside models used in web calculators and clinical decision support systems after laboratory conversion to serum creatinine isotope dilution mass spectrometry assay. *Clin Ther.* 2012; 34: 803-10.
- Wright A, Hickman T-TT, McEvoy D, et al. Analysis of clinical decision support system malfunctions: a case series and survey. *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23: 1068–76.
- Wu CC, Hsu WD, Islam MM, et al. An artificial intelligence approach to early predict non-ST-elevation myocardial infarction patients with chest pain. *Comput. Methods Programs Biomed* 2019; 173: 109–117.
- Wynants L, van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020; 369: m1328.
- Yasini M, Ebrahimi V, Duclos C, et al. Comparing the use of SNOMED CT and ICD10 for coding clinical conditions to implement laboratory guidelines. *Stud Health Technol Inform.* 2013; 186: 200-4.
- Yu K-H, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 719–731.

Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

Enquête voor laboratoriumspecialisten klinische chemie

Beste collega,

Versterking van de consultfunctie staat centraal binnen de klinische chemie. Toevoegen van interpretatief commentaar aan laboratoriumuitslagen legt echter een grote druk op laboratoriumspecialisten. Ondersteuning door middel van een geautomatiseerd clinical decision support (CDS) systeem bij het samenstellen van een commentaar lijkt onmisbaar.

Met deze vragenlijst worden de knelpunten voor toepassing van CDS systemen geïnventariseerd onder laboratoriumspecialisten. Het invullen van de vragenlijst duurt 5-10 minuten.

Het onderzoek is geïnitieerd vanuit de NVKC en wordt gesubsidieerd door de SKMS.

Met vriendelijke groet,
Namens de werkgroep Klinische Besliskunde,

Herman Ulenkate, voorzitter
Wilhelmine Verboeket-van de Venne, secretaris
Ellen Elsenberg
Annemarieke Loot
Wytze Oosterhuis
Rebecca Vicente Steijn



Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

Algemene vragen

1. Wat is uw functie:

- Laboratoriumspecialist klinische chemie
- AIOS klinische chemie
- Anders, namelijk:

2. Waar bent u werkzaam?

S.v.p. de naam van de organisatie invullen. Hiermee wordt inzichtelijk of meerdere personen van hetzelfde laboratorium gereageerd hebben. Dit is nodig voor de interpretatie van de resultaten van de enquête.

Perifeer ziekenhuis

Universitair centrum

Eerstelijns centrum

Anders

Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

LIS systemen

3. Welk LIS wordt gebruikt in uw laboratorium?

- GLIMS
- MOLIS
- LabTrain
- LABOSYS
- Anders, namelijk:

4. Heeft u in het LIS routines ingebouwd met beslisriteria?

Met uitzondering van een anemieprotocol.

- Ja, ga verder met vraag 5
- Nee, ga verder met vraag 6

Toelichting:

5. Welke routines betreft het?

6. Wordt er in het LIS commentaar gegenereerd op basis van twee of meer testuitslagen?

- Ja
- Nee

Toelichting:

Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

CDS systemen

7. Maakt u momenteel in uw laboratorium gebruik van een systeem voor clinical decision support (CDS)?

- Ja, ga verder met vraag 8
- Nee, ga verder met vraag 13

Toelichting:

8. Welk systeem is dit?

9. Wie vult het CDS systeem?

- Dit wordt intern gedaan
- Met behulp van een externe partij

Toelichting:

10. Waarvoor wordt het CDS systeem gebruikt?

Geef toelichting.

Pre-analyse

Analyse

Post-analyse

Anders

11. Wordt CDS systeem enkel ingezet voor klinisch chemische uitslagen?

- Ja
- Nee, er zijn ook andere disciplines bij betrokken
- Anders, namelijk:

12. Hoe is de implementatie van dit CDS systeem verlopen?

- Intern
- Met behulp van (een) externe partij(en)
- Gezamenlijk: intern en extern
- Anders, namelijk:

Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

CDS systemen

13. U gebruikt geen CDS systeem. Heeft u wel interesse om het te gaan gebruiken?

- Ja
 Nee

Toelichting:

14. Noem enkele toepassingen waarvoor u het CDS systeem zou willen gebruiken.

15. Heeft u al eens concrete acties ondernomen om een CDS systeem aan te schaffen of te implementeren?

- Nee
 Ja, namelijk:

16. Waar loopt u persoonlijk tegenaan bij de aanschaf of implementatie van een CDS systeem?

Meerdere antwoorden mogelijk.

- Budget
 Tijd
 Draagvlak binnen de organisatie
 Technische ondersteuning
 Anders, namelijk:

Toepassing van systemen voor clinical decision support (CDS)

Afsluiting

17. U zou de werkgroep helpen door uw ervaringen/wensen m.b.t. CDS systemen uitgebreider met hen te delen.

Indien u hiertoe bereid bent kunt u uw e-mail adres invullen.

Maandag 28 november 2022 organiseert de werkgroep een invitational conference over dit onderwerp. Hiervoor worden diverse stakeholders uitgenodigd. Als u meer informatie hierover wenst of interesse heeft om deel te nemen aan de invitational conference, kunt u contact opnemen met Wilhelmine Verboeket-van de Venne (w.vandevenne@zuyderland.nl).

Hartelijk dank voor het invullen van deze enquête!

Verslag invitational conference Knelpuntenanalyse toepassing van systemen voor *clinical decision support* (CDS)

Datum: 28 november 2022

Tijd: 14.30 – 19.00 uur

Locatie: Jaarbeurs, Utrecht

Opening

Marius Buiting (Nederlandse Vereniging van Toezichthouders in Zorg en Welzijn (NVTZ)) opent de bijeenkomst.

Voorstelronde

Lia Boelman (NHG), Nannette Brouwer (bestuur NVKC), Bauke de Boer (Atalmedial diagnostische centra), Paul de Clercq (Gaston Medical), Rick Croese (Abbott), Jorn Heerink, IJsselland Ziekenhuis), Anne-Margreet de Jong (Atalmedial diagnostische centra), Kitty de Leur (NVKC WG AIOS Visie 2025), Frans Ekelaar (Abbott), Danielle Ekkel (MedicalPhit), Ellen Elsenberg (NVKC WG Klinische Besliskunde), Saskia Haitjema (UMC Utrecht), Dörte Hamann (bestuur CMI), Wim Hoeijenbos (MedicalPhit), Rien Hoge (Gaston Medical), Leo Jacobs (Meander Medisch Centrum), Yvette Kluiters (NVKC WG Flankerend Beleid Labuitslagen), Steef Kurstjens (NVKC Gebruikersgroep Gaston), Robert Olthuis (Abbott), Wytze Oosterhuis (NVKC WG Klinische Besliskunde), Robert-Jan Sanders (Star-SHL diagnostische centra), Mark Schellings (Maasstad Ziekenhuis), Eva Smets (Roche), Andrei Tintu (NVKC Cie AICT), Herman Ulenkate (NVKC WG Klinische Besliskunde), Bart van den Boogaard (Roche), André van Rossum (NVKC WG Leidraad Reflecterend Testen), Wilhelmine Verboeket (NVKC WG Klinische Besliskunde), Jos Wassing (Philips).

Doel van de bijeenkomst

Automatisering heeft in het klinisch chemisch laboratorium geleid tot veel positieve ontwikkelingen, zoals de toepassing van efficiënte processen die minder foutgevoelig zijn. Geavanceerde Laboratorium Informatie Systemen (LIS) bieden steeds meer mogelijkheden voor borging van de kwaliteit en maatwerk voor rapportage van uitslagen. Toch is er nog veel te ontwikkelen, vooral op het gebied van *clinical decision support* (CDS), ofwel klinische beslissingsondersteuning. CDS houdt een grote belofte in wat betreft een efficiënter en doelmatiger gebruik van diagnostische middelen, een betere consultverlening door het laboratorium en daarmee een betere patiëntenzorg.

Het doel van de invitational conference is om te bespreken welke belemmeringen de genoemde ontwikkelingen in de weg staan. Daarnaast proberen we gezamenlijk uitdagingen en kansen te benoemen die deze nieuwe toepassingen kunnen bevorderen.

De deelnemers hebben vóór de bijeenkomst een conceptnotitie ontvangen met een literatuurstudie en onderbouwing.

De toegevoegde waarde van interpretatief commentaar met behulp van CDS systemen –
Wytze Oosterhuis

Vraag: Hoe werkt het gebruik van de NZa code?

Toelichting: Er zijn verschillende vormen van reflecterend testen. Om de code te kunnen gebruiken moet de laboratoriumspecialist zelf commentaar geven n.a.v. testuitslagen. Een laboratorium dient afspraken te maken met de zorgverzekeraar voordat de code gebruikt kan worden. Het dient een besparing op te leveren of een vermindering van verwijzingen. De code is ook te gebruiken voor de tweede lijn. Je moet eerst investeren voordat het baten oplevert! Bovendien komen de baten op een andere plek.

Discussie:

- Het zou goed zijn als het aanvraagdgedrag van de huisarts beter geregeld wordt. Nu moet je als klinisch chemicus soms terugkijken in de status van de patiënt om te kijken of deze met een bepaald ziektebeeld bekend is.
- Als er geen klinische context bij een aanvraag gegeven wordt is het lastig om commentaar te geven.
- Soms wordt laboratoriumonderzoek aangevraagd om een diagnose te bevestigen en soms om juist een diagnose uit te sluiten.
- Probleem-georiënteerd aanvragen zou kunnen helpen, op voorwaarde dat de codes goed gebruikt worden.
- Je zou in ieder geval kunnen beginnen met het geven van commentaar waarvoor je weinig context nodig hebt.

Marius geeft aan dat literatuur hierover naar de werkgroep gestuurd kan worden:

- artikel over context/getallen waar je op moet letten tijdens ontwikkelen van CDS (<https://www.jmir.org/2022/11/e40516/>).

Waar staan we anno 2022 met de invoering van CDS systemen in de klinische chemie? –
Herman Ulenkate

Discussie:

- Alerts/waarschuwingen, zoals bijvoorbeeld over een geneesmiddel-testinteractie, zijn data-gestuurd. Deze kunnen vaak in het LIS geregeld worden. Voor probleemgestuurde acties zou je een CDS kunnen inzetten.
- We moeten niet bij elke uitslag een interpretatief commentaar willen toevoegen. Alleen als het zinvol is, uniform, en werkbaar.
- Ga met je aanvragers in gesprek: waar hebben zij behoefte aan?
- Uiteindelijk wil je bereiken dat de zorg voor de patiënt verbeterd wordt door de aanvrager te ondersteunen met interpretatief commentaar bij laboratoriumonderzoek.
- In de conceptnotitie wordt de kosten-baten analyse summier beschreven. Het ontbreekt aan een goede vraagstelling. De kennis om algoritmes te maken is aanwezig, maar waar zet je algoritmes in?
- Hoofdstuk 4 van de notitie mag kritischer: meer domein overstijgend, de laboratoria moeten bij een ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS) of huisartsinformatiesysteem (HIS) aangeven wat zij nodig hebben.

- Hoofdstuk 4 is nu een opsomming van de systemen/mogelijkheden die beschreven zijn. Ook benoemen dat er algoritmes zijn die niet werken.
- *Artificial intelligence* (AI) niet separaat van CDS beschrijven. AI betreft niet alleen maar neurale netwerken, heeft bijv. ook met statistiek te maken.
- Het zou goed zijn om te denken vanuit *use cases*. En hoe bottlenecks en barrières opgelost kunnen worden.
- Zijn er voorbeelden vanuit andere diagnostische specialismen, bijv. de radiologie? Zij krijgen wel de vraagstelling vanuit de aanvrager mee. Datasets van laboratoria zijn veel meer heterogeen.

Knelpunten, uitdagingen en kansen voor de klinische chemie – Ellen Elsenberg

Discussie:

- Je noemt dat één van de eisen van een CDS systeem is dat het transparant dient te zijn, men wil geen *black box*. Waar is dit op gebaseerd? In principe volstaat het om grofweg te weten hoe het systeem werkt. De statistische methode is bekend. Je moet weten welke informatie erin gaat en welke informatie er uit gaat. Is het erg als je niet in detail weet hoe het werkt? Volgens mij is de grootste winst die we met AI kunnen behalen d.m.v. een *black box*.
- Stel dat de zorgverzekeraars niet gaan betalen hiervoor? Hoort dit niet gewoon bij ons vak?
- De hamvraag is hoeveel testen je van commentaar wil voorzien. Je kunt een gedeelte automatiseren (eenvoudige algoritmen), en complexere diagnostiek handmatig van commentaar voorzien.
- Het blijft een feit dat de kosten voor de baten uit gaan.
- Duidelijk benoemen wat we onder de eindgebruiker verstaan. Bij de NHG is de eindgebruiker altijd de patiënt. Hier wordt als eindgebruiker de aanvrager bedoeld, en in tweede instantie de patiënt.
- Hoe zit het met de *early adopters*, die al een CDS systeem geïmplementeerd hebben? Gaan deze laboratoria anderen helpen? En wie is dan aansprakelijk hiervoor?

Discussie – Marius Buiting

Iedereen wordt uitgenodigd om commentaar op de conceptnotitie in te dienen. Dit zal verwerkt worden met een terugkoppeling hoe het verwerkt is.

In principe zijn er 4 pijlers te benoemen: de inhoud van het vak, het menselijke aspect, de systemen, en de businesscase.

Inhoud van het vak

- Er is nog een lange weg te gaan om de verschillende diagnostische disciplines (met name microbiologie, radiologie) te integreren op dit vlak. Dit heeft te maken met (het ontbreken van) de vraagstelling. Misschien zou je ook integratie kunnen bewerkstelligen met betrekking tot het ziektebeeld (bijv. anemie): patiënten, internisten, enz. Streven naar collectieve uitwisseling en het gezamenlijk oppakken. Expertise bij de klinisch chemicus laten, maar samenwerken in multidisciplinaire teams.

- Er bestaan verschillen tussen klinisch chemici m.b.t. het toevoegen van commentaar. Moeten we anders gaan opleiden?

Menselijk aspect

- Je wordt opgeleid met de kennis tot nu toe, moet dit niet meer toekomstgericht worden?
- Hoe kun je bewerkstelligen dat een aanvraag meer uniform binnenkomt bij het laboratorium? We moeten dit in co-creatie met de aanvragers organiseren.
- De klinische chemie werkt nu al veel samen met andere specialismen; laat je kracht ook zien. Er zijn al veel stappen gezet, zoals bijv. op het gebied van codering, verificatie en validatie.
- Het principe van *integrated diagnostics* wordt een beetje verlaten. Wel: hoe kunnen we samenwerken? Patiëntenfederatie of patiëntenorganisaties hierbij betrekken.

Systemen

- De vraag en behoefte naar CDS systemen is er, de markt ook. Business case nodig, zoals in Reinier de Graaf Groep Diagnostisch Centrum is gedaan bij CZ.
- Abbott maakt ook gebruik van *use cases*: ze maken een concept, de klinisch chemicus kan dit bekijken.
- De NVKC moet hierin de lead nemen! De vereniging zal dit niet organiseren, wel stimuleren.
- De klinisch chemicus streeft naar een 100% customized systeem; dit vraagt veel te veel beheer. Misschien moet je genoeg nemen met minder; het systeem hoeft niet 100% aan te sluiten bij je behoefte.
- Misschien zijn er parallellen te trekken met de werkwijze die apothekers hebben voor CDS systemen. Zij betalen voor het landelijk beheer van het systeem. Er dient wel een basisset te zijn, deze wordt aangeleverd door de apothekers zelf. Voor de klinische chemie is een CDS systeem voor becommentariëring van een anemieprotocol cruciaal. Huisartsen kunnen aangeven dat ze willen dat een anemieprotocol becommentarieerd wordt.
- De basisset voor de geneesmiddel-testinteracties wordt wel beheerd door de NVKC.

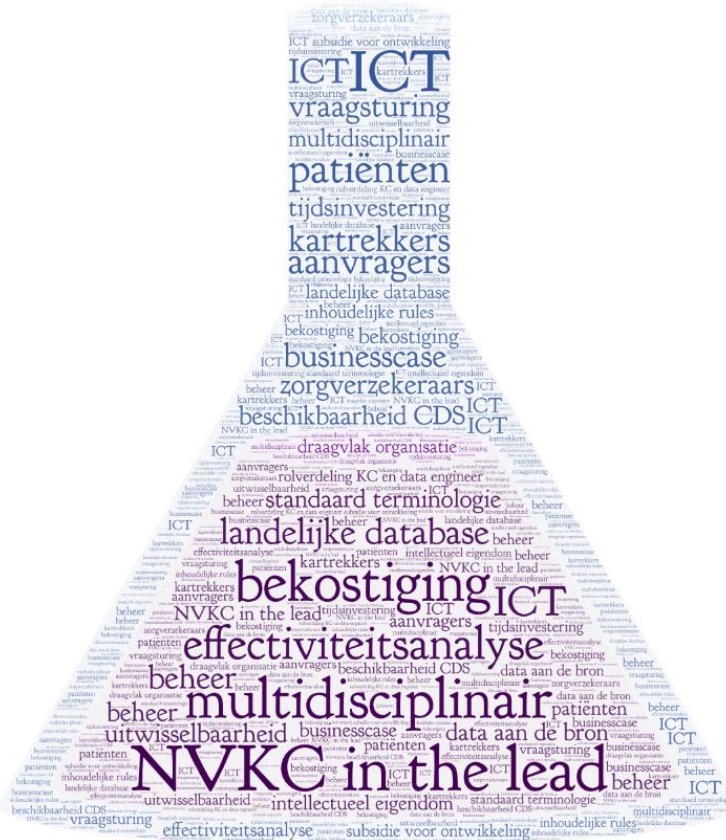
Businesscase

- Waarom het CDS systeem beperken tot het geven van interpretatie aan uitslagen?
- Soms wordt gewerkt met een controlelijst om te bepalen of testen die aangevraagd worden ook geïndiceerd zijn. In 20 tot 30% van de gevallen wordt een test afgekeurd door de klinisch chemicus. Dit zou je ook kunnen automatiseren.
- Dit is in feite de juiste zorg op de juiste plek.
- Bij de invoering van automatisering wordt vaak gevraagd hoeveel fte arbeid je hiermee bespaart.
- Het gaat om *achievable benefit not achieved* (Williamson). Waar heeft de patiënt de meeste baat bij?
- Zijn er budgetten beschikbaar waar we aanspraak op zouden kunnen maken? Niet qua winst, maar meer gericht op verbetering kwaliteit. Innovatiefondsen?

Toekomstperspectief – Marius Buiting

De deelnemers worden gevraagd om aan te geven hoe zij de toekomst zien (over 10 jaar). Specifiek wordt gevraagd naar de ambitie (vooruitstrevend, maar wel haalbaar), de twee belangrijkste zaken die hiervoor nodig zijn, en de eerste concrete stap (< 2 jaar) die gezet moet worden om dit te bereiken.

Samengevat is de ambitie om een uniform en uitwisselbaar systeem met algoritmes/*rules* te hebben dat ingezet kan worden binnen de medisch ondersteunende specialismen. Werk bij de ontwikkeling zoveel mogelijk samen in multidisciplinaire teams (klinisch chemicus, clinicus, data scientist) en zorg dat de behoefte vanuit de markt (aanvragers, patiënten) wordt meegenomen. Idealiter heeft de NVKC een sturende, stimulerende en ondersteunende rol in dit gehele proces.



In deze figuur is weergegeven welke aspecten volgens de deelnemers aan de invitational conference nodig zijn om deze ambities waar te kunnen maken. Als een aspect meerdere keren genoemd werd is dit te zien aan de lettergrootte.

Concrete eerste stappen die genomen dienen te worden volgens de deelnemers:

- 1) inventariseren van reeds geïmplementeerde algoritmes/*rules*;
- 2) delen van *best practices*;
- 3) starten met becommentariëren eenvoudigere diagnostiek c.q. uitwerken algoritme voor een vraagstelling met landelijke impact;
- 4) betrekken van alle stakeholders;
- 5) organiseren van financiële ondersteuning.