
Beslutningsstøttesystem for lægemiddelskift

Et hjælpemiddel til risikovurdering af lægemiddelskift



Sundhedsteknologi 3. semester, Master Projekt - Efterår 2018

Projekt gruppe 18gr9408
Maria Kaalund Kroustrup



AALBORG UNIVERSITET
STUDENTERRAPPORT

School of Medicine and Health
Biomedical Engineering and Informatics
Niels Jernes Vej 12, 9220 Aalborg Øst
<http://www.smh.aau.dk>

Titel:

Beslutningsstøttesystem for
lægemiddelskift

Synopsis:

...

Uddannelse og semester:

Sundhedsteknologi, 9. semester

Tema:

Anvendt sundhedsteknologi
og informatik

Projektperiode:

September 2018 - December 2018

Projektgruppe:

18gr9408

Deltagere:

Maria Kaalund Kroustrup

Vejledere:

Kirstine Rosenbeck Gøeg
Hanne Plet

Oplagstal: XX

Sidetel: XX

Appendiks: XX

Afsluttet XX-12-2018

Rapportens indhold er frit tilgængeligt, men offentliggørelse (med kildeangivelse) må kun ske efter aftale med forfatter.

Abstract

...

Forord

Denne rapport er et 3. semesters kandidatprojekt på kandidatuddannelsen Sundhedsteknologi (M.sc. Biomedical Engineering and Informatics) på Aalborg Universitet. Projektet er udarbejdet i perioden september 2018 til december 2018 af Maria Kaalund Kroustrup.

Projektet er udarbejdet med udgangspunkt i det overordnede tema for semesteret "Anvendt sundhedsteknologi og informatik". I studieordningen for uddannelsen fremgår det at fokus er at være i stand til selvstændigt at initiere eller udføre samarbejde inden for disciplinen samt tage ansvar for deres egen faglige udvikling [1].

Dette projekt omhandler udviklingen af en algoritme til kategorisering ved lægemiddelskift. Algoritmen udvikles med henblik på at opstille retningslinjer for behandlingsinstrukser i forhold til kategoriseringen.....

Der rettes stor tak til vejleder Kirstine Rosenbeck Gøeg for vejledningen i projektperioden. Yderligere rettes der tak til eksterne vejleder Hanne Plet for sparring og bidrag til viden inden for sygehusapoteket. Sidst men ikke mindst rettes der tak til samarbejdet med Sygehusapoteket Region Nordjylland.

Maria Kaalund Kroustrup
mkrous14@student.aau.dk

Læsevejledning

I dette afsnit beskrives opbygningen af rapporten samt hvordan referencer til figurer og tabeller er angivet. Ligeledes beskrives anvendelse af forkortelser, begreber og beskrivelser samt referencer til litteratur.

Rapporten påbegyndes i kapitel 1 med et initierende problem, hvor sundhedsrelaterede problemstillinger ved lægemiddelskift tydeliggøres. Disse problemstillinger analyseres i kapitel 2 ved problemanalysen, hvor overordnede problemstillinger identificeres og sammenfattes i en opsummering. Problemanalysen danner grundlag for udformningen af problemformuleringen. Ud fra problemformuleringen udformes kapitel 3 som indeholder metoder for projektet.....

Figurer og tabeller er i rapporten angivet efter det pågældende kapitel. Dette vil sige at den første figur i kapitel 2 er angivet figur 2.1 og den første tabel i kapitel 2 er angivet tabel 2.1.

Forkortelser er i rapporten angivet det førstnævnte sted med ordet med efterfølgende forkortelse angivet i parentes, hvorefter forkortelsen er anvendt i rapporten efterfølgende. De anvendte forkortelser fremgår yderligere af tabel 1. Begreber og beskrivelser anvendt i rapporten er yderligere beskrevet i henholdsvis tabel 2 og 3.

Kilder er i rapporten angivet efter vancouver som kildehenvisning, hvilket betyder at kilderne nummereres fortløbende og angives i firkantet parentes. Hvis en kilde er angivet før et punktum i en sætningen gælder denne for den pågældende sætningen, hvorimod en kilde efter punktum er gældende for hele sektionen.

TABEL 1 - FORKORTELSER

UTH	Utilsigtet hændelse
RS	Registreret specialitet
IRS	Ikke-registreret specialist
RADS	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical

TABEL 2 - BEGREBER

Analoge lægemidler:	Lægemidler med beslægtet kemi og ensartet klinisk virkning.
Generiske lægemidler:	Lægemidler med samme aktive stof og forskellige hjælpestoffer.
Kontraktskift:	Kontraktskift mellem leverandør og Amgros ved Amgros-udbud.
Restordre:	Efterspørgslen på et lægemiddel overstiger den tilgængelige mængde af lægemiddel.
Bagatelkøb	Indkøb af lægemidler med en omsætning på under 500.000 kroner årligt.
Utilsigtede hændelser	Begivenhed, der forekommer i forbindelse med sundhedsfaglig virksomhed, herunder præhospital indsats, eller i forbindelse med forsyning af og information om lægemidler. Omfatter på forhånd kendte og ukendte hændelser og fejl, som ikke skyldes patientens sygdom, og som enten er skadevoldende eller kunne have været skadevoldende, men forinden blev afværget eller i øvrigt ikke indtraf på grund af omstændighederne.
Registreret specialitet:	Lægemiddel registreret og godkendt af lægemiddelstyrelsen [2].
Ikke-registreret specialitet	Lægemiddel, der aldrig har været godkendt eller afregistreret i Danmark [2].
Magistrelt lægemiddel	Lægemiddel fremstillet på et apotek og ikke vurderet af myndighederne i forhold til kvalitet, sikkerhed og effekt [2].
Merværdi:	Den ekstra værdi et lægemiddel kan tilbyde sammenlignet med nuværende standardbehandling vurderet ud fra patientrelaterede kriterier som livsforlængelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet samt ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger
Standardbehandling	Lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe

TABEL 3 - BESKRIVELSER

Amgros:	Regionernes lægemiddelorganisation, hvis formål er at sikre forsyning af lægemidler til offentlige hospitaler i Danmark med henblik på at skærpe konkurrencen mest muligt, samtidigt med at kvalitet og patientsikkerhed sikres.
Medicinrådet:	Et uafhængigt råd, der udarbejder anbefalinger i forhold til standardbehandlinger og behandlingsvejledninger om lægemidler til de fem danske regioner.
Sygehusapoteket:	Sikre forsyning af lægemidler, fremstilling af sygehusspecifikke lægemidler og leverance af klinisk farmaceutiske serviceydelser.
Lægemiddelstyrelsen	Kontrollere og godkender lægemiddelvirksomheder og lægemidler på det danske marked samt overvåger bivirkninger ved lægemidler og godkender kliniske forsøg. Beslutter tilskud til lægemidler og fører tilsyn med medicinsk udstyr. Overvåger utilsigtede hændelser med medicinsk udstyr samt udpeger apotekere, tilrettelægger apoteksstrukturen og fører tilsyn med apoteker og detailforhandlere.
RADS	Sikrer ensartet anvendelse af dyr medicin på landets sygehus. Fra år 2017 har Medicinrådet overtaget RADS' opgaver og dens fagudvalg.

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1	Initierende problem	1
Kapitel 2	Problemanalyse	3
2.1	Udbud og indkøb af lægemidler	3
2.2	Levering af lægemidler	3
2.3	Substitution af lægemidler	3
2.4	Problemstillinger ved substitution	4
2.5	Beslutningsstøttesystemer	6
2.5.1	Info-knapper	6
2.5.2	Forgreningslogik	7
2.5.3	Sandsynlighedssystemer	7
Kapitel 3	OLD - Problemanalyse	9
3.1	Lægemiddelskift	9
3.2	Problemstillinger ved lægemiddelskift	10
3.3	Forebyggelse af problemstillinger ved lægemiddelskift	12
3.4	Problemafgræsning	13
3.5	Problemformulering	13
Kapitel 4	Teknologier	15
4.1	Ordination	15
4.1.1	Beslutningsstøttesystem	15
4.2	Transskribering	16
4.3	Dispensering	16
4.4	Administration	16
Kapitel 5	Beslutningsstøttesystemer	19
5.1	Computers rolle i beslutningsstøttesystemer	20
5.2	Typer af biomedicinsk information	20
5.3	Beslutningsstøttesystemer	21
5.4	Motivation for beslutningsstøttesystemer	21
5.5	Forskellige systemer	21
5.6	Nyere beslutningsstøttesystemer	22
5.6.1	Info-knapper	22
5.6.2	Forgreningslogik	22
5.6.3	Sandsynlighedssystemer	22
5.6.4	Regel-baseret	23
5.7	Klassificering og forudsigelse	23
Kapitel 6	Metode	25
6.1	Formål	25

6.2	Dataindsamling	25
6.3	Udviklingsproces	25
Kapitel 7	Systemanalyse	27
7.1	Valg af features	27
7.2	Præprocessering	28
7.3	Design	28
Kapitel 8	Implementering	31
8.1	Program	31
8.2	Præprocessering	31
8.3	Algoritme	31
Kapitel 9	Test	33
Kapitel 10	Syntese	35
10.1	Diskussion	35
10.2	Konklusion	35
10.3	Perspektivering	35
Litteratur		37
Appendiks A	Appendiks	41
A.1	Vurdering af lægemiddel	41
A.2	Vurdering af ligeværdige lægemidler	42
Appendiks B	Appendiks	43
B.1	Indkøb af lægemidler	43
Appendiks C	Appendiks	45

Initierende problem

1

Den stigende andel af ældre, forekomsten og varigheden af kroniske sygdomme samt udviklingen i sundhedsforventninger og teknologier er skyld i stigende sundhedsudgifter i flere europæiske lande [3]. Danmark brugte i år 2015 flere sundhedsudgifter end det gennemsnitlige land i Europa [4]. Siden år 2007 til 2015 er udgifterne til sygehusmedicin steget med 7,8 % i gennemsnit om året [5].

For at begrænse udgifterne til sygehusmedicin har Amgros, Regionernes lægemiddelorganisation, siden år 2007 sendt lægemidler i udbud årligt med henblik på at indkøbe lægemidler af høj kvalitet til bedst mulige priser til de offentlige danske hospitaler [6]. I år 2017 sparede Amgros samlet regionerne for 3,1 milliarder kroner. Udbud forekommer på lægemidler, hvor der findes mere end én leverandør, hvormed lægemidler bringes i konkurrence, hvilket kan give anledning til et kontraktsskift [7].

Kontraktsskift medfører substitution af lægemidler, hvilket betyder udskiftning af et lægemiddel til et andet lægemiddel [8]. Der findes to typer af substitution af lægemidler herunder analog og generisk. Analog substitution omhandler lægemidler som indeholder forskelligt aktivt stof, men forventes at have samme effekt og omtrent samme bivirkninger. Analog substitution kræver at lægen er involveret i ordinationen af lægemidlet. Generisk substitution omhandler lægemidler, som indeholder samme aktive stof, altså er hinandens synonyme. Generisk substitution foretages ofte og kræver modsat analog substitution ikke recept, hvormed dette kan varetages af en sygeplejerske. [8]

Der er patientsikkerhedsmæssige konsekvenser forbundet med generisk substitution, herunder fejlmedicinering [10]. Den hyppigste fejl ved generisk substitution skyldes i 82,1 % af tilfældene at sygeplejersken ordinerer det forkerte lægemiddel [10]. De typiske anledninger til forket lægemiddel er forveksling af emballager eller navne, hvilket i nogle tilfælde har medført forlænget indlæggelse, forværret sygdom og dødsfald [8]. Implementering af lægemiddelskift i klinikken er essentielt i forhold til forebyggelse af medicineringsfejl.

*** HER MANGLER NOGET TEKST OG BEGYNDELSE *** Informationssystemer har påvist at være anvendeligt i forebyggelsen af medicineringsfejl.

På baggrund af dette er det relevant at analysere, hvilke problemstillinger der opstår i forbindelse med lægemiddelskift med henblik på at undersøge, hvorledes disse problemstillinger kan forebygge medicineringsfejl.

Problemanalyse 2

I dette kapitel analyses problemstillinger, som opstår i forbindelse med lægemiddelskift. Disse problemstillinger vil sammenfattes i en opsummering og afsluttes med en problemformulering, der fremadrettet danner grundlaget for rapporten.

2.1 Udbud og indkøb af lægemidler

Siden år 2007 har Amgros, Regionens lægemiddelorganisation, årligt sendt lægemidler i udbud med henblik på mindske udgifterne til sygehusmedicin. I år 2017 sparede Amgros samlet regionerne for 3,1 milliarder kroner. Udbud forekommer på lægemidler, hvor der findes mere end én leverandør. Amgros bringer på denne måde lægemidlerne i konkurrence og bestræber sig på at indkøbe lægemidler af høj kvalitet til bedst mulige priser til de offentlige danske hospitaler.

En gang årligt fra start september til midt november sendes størstedelen af lægemidler i Anatomisk Terapeutisk Kemisk (ATC) gruppe i udbud, hvor udbud på ATC-grupper som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledninger sker løbende hen over året. Forinden et udbud foretages defineres antallet af vindere samt, hvorvidt udbuddet skal vurderes ud fra laveste pris eller være mest økonomisk fordelagtig. Ved mest økonomisk fordelagtig vægtes prisen mod andre kriterier som er opstillet ud fra et juridisk grundlag og kan f.eks. omfatte lægemidlets emballage, håndtering, administration eller patientsikkerhedsmæssige aspekter.

Inden et lægemiddel anvendes som standardbehandling foretages analyser og vurderinger af Amgros og Medicinrådet, som er yderligere beskrevet i Appendiks A. På baggrund af disse analyser og vurderinger foretages et kontraktskift mellem Amgros og den kommende leverandør af lægemidlet.

2.2 Levering af lægemidler

Sygehusapoteker står for produktion og levering af lægemidler til hospitaler og institutioner. Apoteket har et samarbejde med Amgros ...

2.3 Substitution af lægemidler

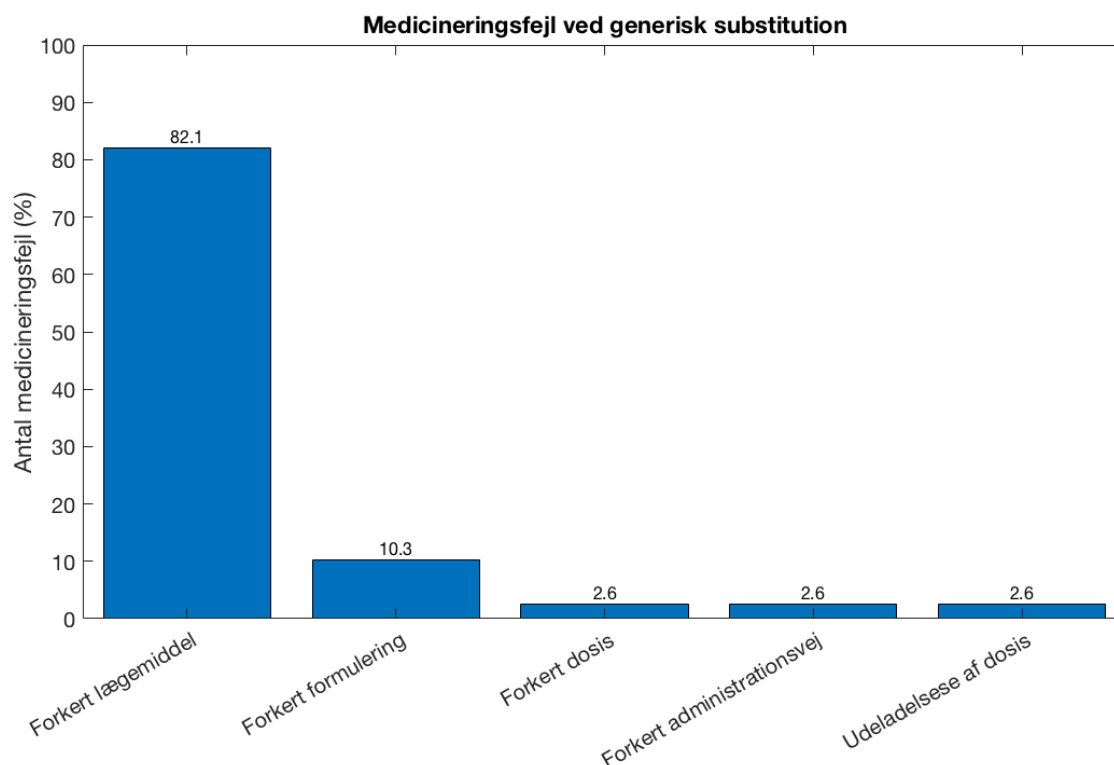
Kontraktskift medfører substitution af lægemidler, hvor et lægemiddel udskiftes til et andet lægemiddel. Der findes to typer af substitution herunder analoge lægemidler og generiske lægemidler. Analoge lægemidler indeholder forskelligt aktive stof, har omtrent samme effekt og bivirkninger. Denne form for substitution kræver ændringer i recept,

hvorfor denne skal ordineres af en læge. Generiske lægemidler indeholder samme aktive stof, hvorved lægemidlerne fungerer som hinandens synonyme. Denne type af substitution kræver modsat analog substitution ikke ændringer af recept og kan derfor ordineres af en sygeplejerske.

**** Lægemiddelstyrelsen bestemmer om generisk substitution af lægemidler *****

2.4 Problemstillinger ved substitution

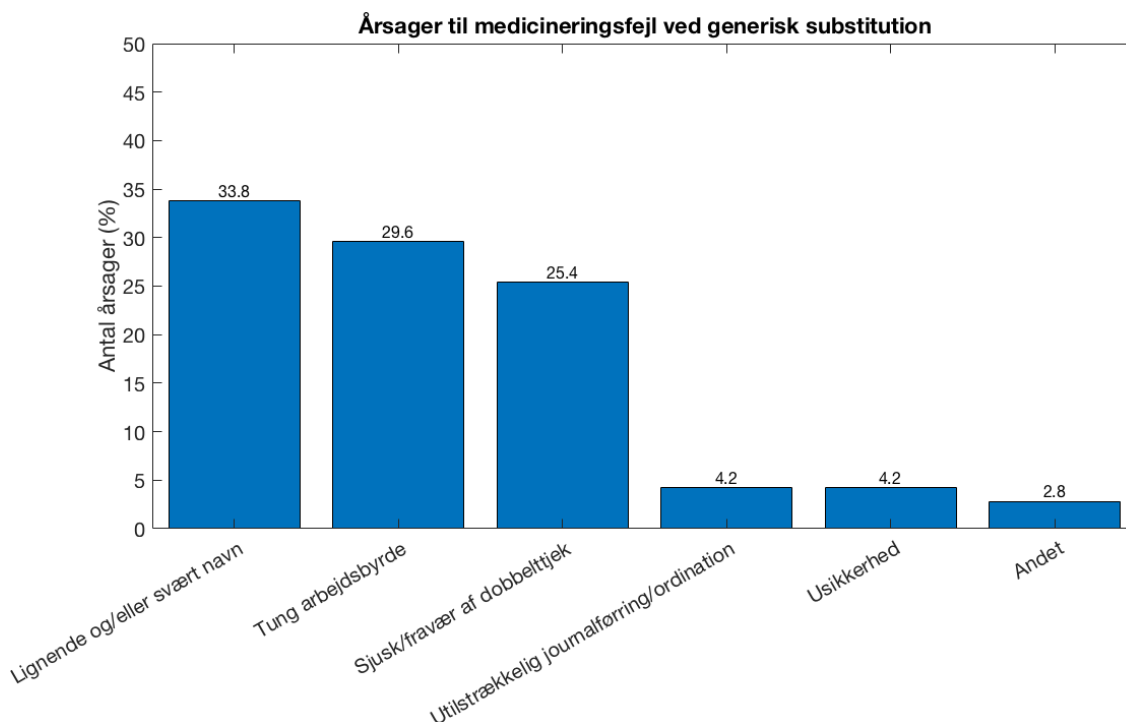
Substitution af lægemidler kan medføre patientsikkerhedsmæssige konsekvenser [8]. Et norsk studie har undersøgt konsekvenserne ved generisk substitution [10]. Interview med 100 sygeplejersker påviste at der opstod fejlmedicinering ved generiske lægemidler [10]. Ud af disse følte 92 % af sygeplejerskerne at generiske lægemidler var tidskrævende og 91 % at risikoen for fejl øges ved dispensering, hvoraf 42 % havde oplevet fejl som følge af generisk substitution [10]. Dokumenterede medicineringsfejl ved generisk substitution fremgår af Figur 3.1.



Figur 2.1. Medicineringsfejl ved generisk substitution rapporteret (n=100) [10].

Det fremgår af Figur 3.1 at størstedelen af fejlmedicinering ved generisk substitution skyldes forkert lægemiddel, hvor en mindre del skyldes forkert formulering og i sjældnere tilfælde forkert dosis, administrationsvej og udeladelse af dosis. Forkert lægemiddel forstås som at et andet lægemiddel end der oprindeligt er dispenseret. Formulering beskriver lægemidlets fysiske form som f.eks. tablettform, dosis beskriver mængden af lægemidlet og administrationsvej beskriver hvordan leveringen eller indgiften af et lægemiddel tages f.eks. via munden, peroralt.

Det norske studie undersøgte ligeledes årsagerne til medicineringsfejl, hvilket er rapporteret af 42 sygeplejersker [10] og fremgår af Figur 3.2.



Figur 2.2. Årsager til medicineringsfejl ved generisk substitution (n=42) [10].

Af Figur 3.2 fremgår det at størstedelen af årsagerne til medicineringsfejl ved generisk substitution skyldes lignende og/eller vanskeligt lægemiddelnavn, kraftig arbejdsbyrde og sjusk eller fravær af dobbelttjek. En mindre del skyldes utilstrækkeligt journalføring og/eller ordination, usikkerhed eller andet.

I flere lande, inklusiv Danmark, opstår forkert lægemiddel ofte i forbindelse med forvirring ved forveksling af navn eller emballage [8], hvilket afspejles i det norske studie. Et eksempel på forveksling af navn er panodil, som er et smertestillende, og plendil, som anvendes til behandling af forhøjet blodtryk. Disse fejl kan forekomme som følge af lægemidler med, uden eller forskellige suffix/præfix, som f.eks. Efexor kontra Efexor Depot, Levemir penfill kontra Levemir flexpen, hvilket kan give anledning til dispensering af et forkert lægemiddel. [8]

Nogle af sygeplejersker i det norske studie mente at forvirringen over at finde det korrekte substitution medvirkede til at dosering og formulation var skyld i medicineringsfejl [10]. Forveksling af lægemiddelnævne har i sjældnere tilfælde haft konsekvenser som har medført forlænget indlæggelse, forværret sygdom eller dødsfald. [8]

I takt med at hospitalets medicin opgørelse gennemgår ændringer jævnlige og antallet af generiske substitutioner stiger medvirker dette til at arbejdsbyrden er steget [10]. Til trods for at sygeplejerskernes arbejde er blevet mere kompleks og krævende har de kun modtaget en begrænset oplæring inden for området. [10]

I forhold til sjusk og fravær af dobbelttjek blev det i det norske studie rapporteret af 27 %

sygeplejersker at det var kutyme at en anden sygeplejerske dobbelttjekkede medicinen før den blev givet til patienten [10]. Yderligere angav 48 % at dobbelttjekket kun skete i de tilfælde hvor de var usikre over situation. [10] På trods af at dette er et norsk studie forventes det at lignende problemstillinger kan relateres til Danmark.

Generelt set er medicinering den hyppigste årsag til rapportering af utilsigtede hændelser i år 2013 [16]. Antallet af rapportering er i Region Nordjylland steget med over 36 % fra år 2012 til 2012. Ud af 824 rapporterede utilsigtede hændelser i år 2014 omhandlede 97% medicinering, 86% administration af medicin og 41% disponering [17], hvor mere end en rapporterede hændelse kan omhandle en eller flere årsager. I flere studier er der rapporteret fejl inden for ordination, dispensering og administration af medicin [18, 19, 20, 21]. En fælles årsag til rapporterede utilsigtede hændelser i disse studier var forkert dosis, forkert lægemiddel og udeladelse af henholdsvis ordination, dispensering og administration [18, 19, 20, 21].

***** SRKIV IND I DETTE AFSNIT **** Størstedelen af medicineringsfejl sker ved ordination [30, 31, 32] De gennemgående fejl ved ordinerings inkluderer brug af forkert lægemiddel, doseringsform, styrkeberegning, manglende kontrol af allergier og manglende evne til at justere doseringen hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. [30]

Der foretages et stort antal af dispenseringer på hospitalerne som kan lede til fejl [30]. Disse er ofte ikke opdaget og kan have alvorlige konsekvenser til følge [36].

En af de hyppigste årsager til medicineringsfejl er intravenøs administration [32]. Et intravenøs administration device, som anvender forenklet programmering og computerbaseret kontrol kan medvirke til at reducere fejl ved intravenøs medicinering. Dette medvirker blandt andet til at reducere sandsynligheden for tidobbelt overdoser. [32]

2.5 Beslutningsstøttesystemer

Anerkendelsen af den betydning som beslutningsstøttesystemer har er steget markant i de foregående år som følge af vækst i sundhedsplejen, kompleksiteten og omkostninger. Et system som skal behandle data som klinikerne foretager og derved muliggøre oprettelsen af modeller til klinisk beslutning samt indlysende samfundsmæssige fordele med henblik på at opnå kliniske resultater.

Nuværende beslutningssystemer anvender bayesian sandsynlighedsteori, regler eller medicin logik modul. Disse systemer er f.eks. info-knapper, forgreningslogik, sandsynlighedssystemer og regelbaseret systemer.

2.5.1 Info-knapper

Info-knapper er den mest simple form for beslutningsstøtte og anvendes i elektroniske patientjournal i forhold til at give klinikerne mulighed for yderligere information via tilgængelige informationsressourcer. Da dette system ikke hjælper til nogen form for beslutning direkte, men mere som en hjælpe middel til relevant information for klinikeren, anses dette for nogle ikke som et beslutningsstøtte.

2.5.2 Forgreningslogik

Mange beslutningsstøttesystemer bygger på indkodede problemspecifikke flowcharts designet af klinikere til brug på en computer. På trods af at være nyttige til formålet er denne form algoritmer ofte afvist af læger, da systemet har virket forsimplet til rutinemæssigt anvendelse og fordelene ved implementering af disse systemer ikke har virket klart for klinikerne. Algoritme repræsentation af kliniske procedurer har vist sig at være yderst nyttig til klinikere. Forgreningslogik er derfor ofte anvendt ved kliniske protokoller og retningslinjer som en komponent i kompleksiteten og den heterogene repræsentation af viden som er nødvendige for at køre avancerede beslutningsstøttesystemer.

2.5.3 Sandsynlighedssystemer

Studier har påvist at brugen af beslutningsstøtte ved generisk substitution har en positiv effekt i forhold til sikkerhed og kvalitet ved ordination [34, 35]. Opmærksom på tilgængeligheden af generisk substitution i det computerbaserede ordineringsystem medvirkede til et drastisk og vedvarende forbedring i andelen af generiske substitutioner [34]. Ligeledes var klinikere som anvendte ordination med beslutningsstøtte tilbøjelige til at ordinere generiske lægemidler, hvormed økonomiske besparelser var betydelige [35].

OLD - Problemanalyse 3

I dette kapitel analyses problemstillinger, som opstår i forbindelse med lægemiddelskift. Disse problemstillinger vil sammenfattes i en opsummering og afsluttes med en problemformulering, der fremadrettet danner grundlaget for rapporten.

3.1 Lægemiddelskift

Lægemiddelskift forekommer når en ny lægemiddelvirksomhed vinder leverancen af nyt lægemiddel som standardbehandling, hvormed der er indgået et kontraktsskift [7].

Forinden et kontraktsskift kan forekomme analyseres og vurderes lægemidlet i samarbejde med Medicinrådet og Amgros [14], som beskrevet i Appendiks A. Efter analyseringen og vurdering sendes lægemidlerne i udbud via Amgros med henblik på at indkøbe lægemidler af høj kvalitet til bedst mulige pris [6].

Størstedelen af lægemidler i ATC-grupper sendes i udbud en gang årligt fra start september til midt november, hvor udbud på ATC-grupper som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledninger sker løbende hen over året [6], som beskrevet i Appendiks C. Forinden udbuddet defineres antallet af vindere samt, hvorvidt udbuddet skal bygge på laveste pris eller være mest økonomisk fordelagtigt [15], som beskrevet i Appendiks ??.

På baggrund af de foregående analyser og vurderinger fastsættes et prisniveau der anvendes som beslutningsgrundlag for Medicinrådet om, hvorvidt lægemidlet skal anvendes som standardbehandling [14]. Hvis lægemidlet er den eneste standardbehandling inden for terapiområdet kan denne implementeres direkte på hospitalsafdelingen. I tilfælde af flere lægemidler inden for samme terapiområde, skal lægemidlernes ligeværdighed vurderes af Medicinrådet, som beskrevet i Appendiks A, med henblik på at udarbejde behandlingsvejledninger og rekommandationer for lægemidlerne. Disse videresendes til de danske hospitaler, som står for implementeringen. [14]

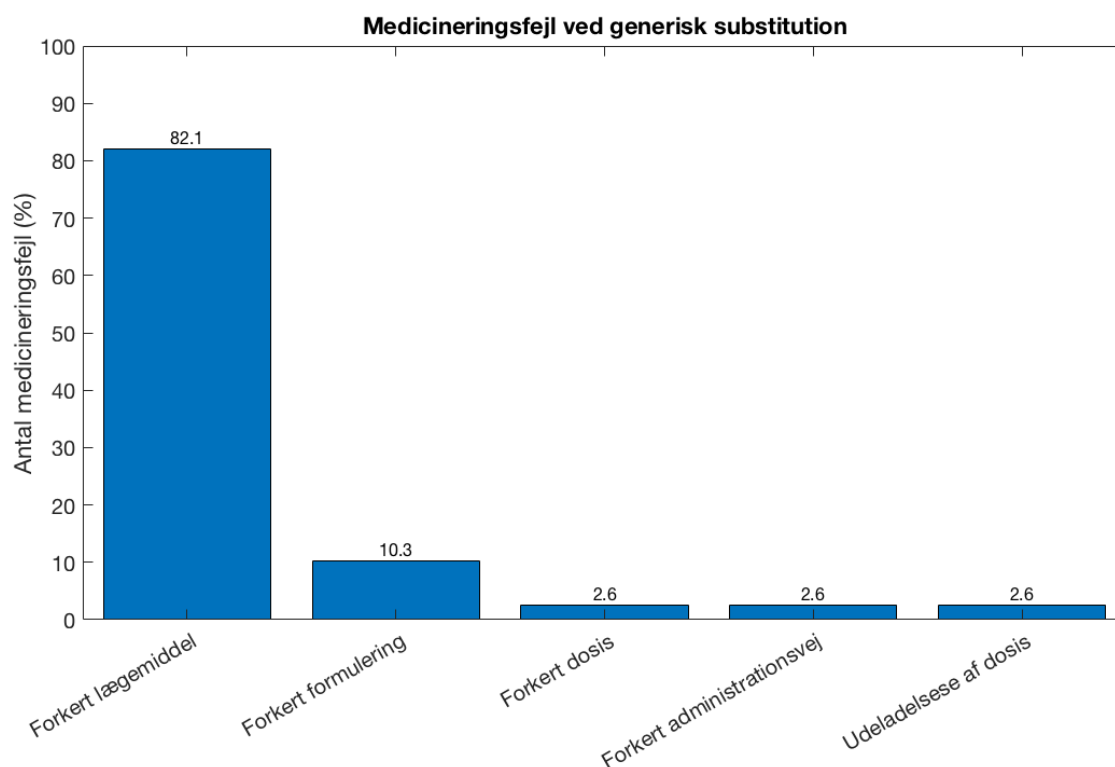
Kontraktsskift medfører substitution af lægemidler, hvor et lægemiddel udskiftes til et andet [8]. Der findes to typer af substitution herunder analog og generisk. Analog substitution omhandler lægemidler der indeholder forskelligt aktivt lægemiddelstof, har nogenlunde ens effekt og bivirkninger. Disse kræver ændring i ordination og skal derfor ordineres af en læge. Generisk substitution omhandler lægemidler som indeholder det samme virksomme lægemiddelstof og fungerer derfor som hinandens synonyme. Dette skift kræver ikke en ændring i recept og kan derfor varetages af en sygeplejerske. [8]

Et simpelt lægemiddelskift er vurderet til at påvirke hospitalsafdelingen i lav grad og varetages ofte af logistik afdelingen [2, 9]. Disse skift sker dagligt i forbindelse

med et simpel generisk lægemiddelskift. Hvorimod et kompleks lægemiddelskift påvirker klinikken i mellem til høj grad og kræver ofte involvering af flere interessenter som f.eks. medicinansvarlig, overlæger, kontaktsygeplejersker eller medicinservicefarmakonomer til at undersøge lægemidlets anvendelighed for det pågældende hospitalsafsnit. De komplekse skift sker ved lægemidler, hvor flere faktorer som f.eks. styrke og disponeringsform afviger fra den nuværende behandling. [2, 9]

3.2 Problemstillinger ved lægemiddelskift

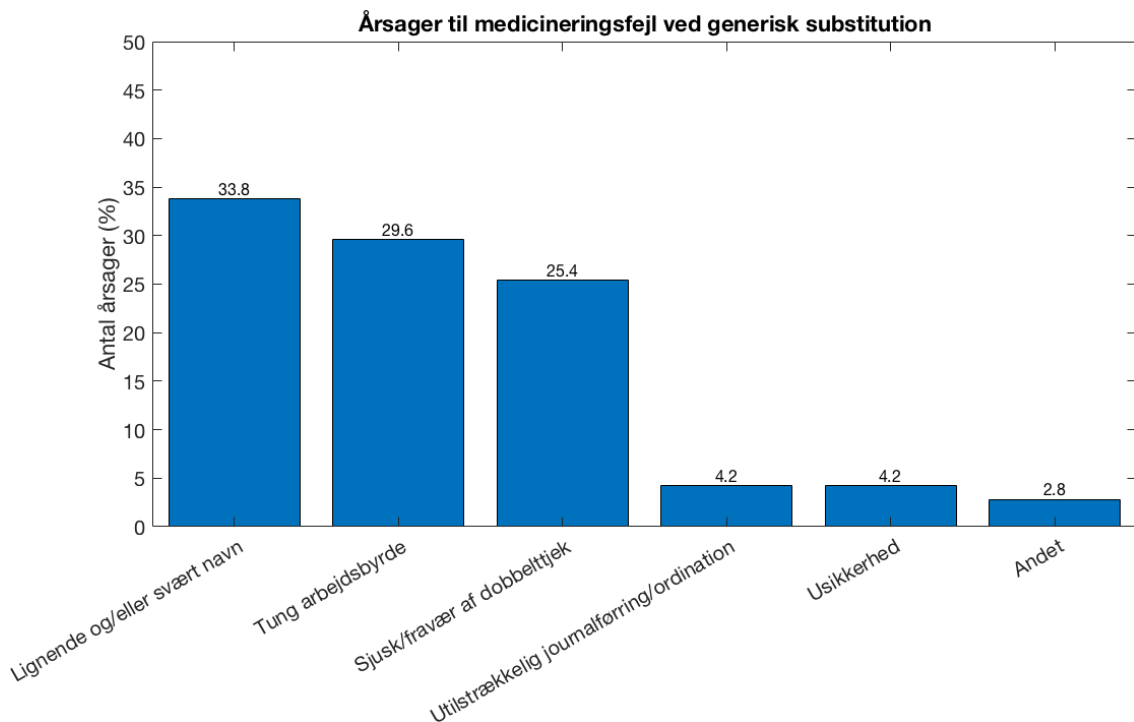
Substitution af lægemidler kan medføre patientsikkerhedsmæssige konsekvenser [8]. Et norsk studie har undersøgt konsekvenserne ved generisk substitution [10]. Interview med 100 sygeplejersker påviste at der opstod fejlmedicinering ved generiske lægemidler [10]. Ud af disse følte 92 % af sygeplejerskerne at generiske lægemidler var tidskrævende og 91 % at risikoen for fejl øges ved dispensering, hvoraf 42 % havde oplevede fejl som følge af generisk substitution [10]. Medicineringsfejl ved generisk substitution fremgår af Figur 3.1.



Figur 3.1. Medicineringsfejl ved generisk substitution rapporteret (n=100) [10].

Det fremgår af Figur 3.1 at størstedelen af fejlmedicinering ved generisk substitution skyldes forkert lægemiddel, hvor en mindre del skyldes forkert formulering og i sjældnere tilfælde forkert dosis, administrationsvej og udeladelse af dosis. Forkert lægemiddel forstås som at et andet lægemiddel end det oprindelige er dispenseret. Formulering beskriver lægemidlet fysiske form som f.eks. tabelletform, dosis beskriver mængden af lægemidlet og administrationsvej beskriver hvordan leveringen eller indgiften af et lægemiddel tages f.eks. via munden, peroralt.

Det norske studie undersøgte ligeledes årsagerne til medicineringsfejl, hvilket er rapporteret af 42 sygeplejersker [10] og fremgår af Figur 3.2.



Figur 3.2. Årsager til medicineringsfejl ved generisk substitution (n=42) [10].

Af Figur 3.2 fremgår det at størstedelen af årsagerne til medicineringsfejl ved generisk substitution skyldes lignende og/eller vanskeligt lægemiddelnavn, kraftig arbejdsbyrde og sløvhed eller fravær af dobbelttjek. En mindre del skyldes utilstrækkeligt lægeattest og/eller recept, usikkerhed eller andet.

I flere lande, inklusiv Danmark, opstår forkert lægemiddel ofte i forbindelse med forvirring ved forveksling af navn eller emballage [8], hvilket afspejles i det norske studie. Et eksempel på forveksling af navn er panodil, som er et smertestillende, og plendil, som anvendes til behandling af forhøjet blodtryk. Disse fejl kan forekomme som følge af lægemidler med, uden eller forskellige suffix/præfix, som f.eks. Efexor kontra Efexor Depot, Levemir penfill kontra Levemir flexpen, hvilket kan give anledning til dispensering af et forkert lægemiddel. [8]

Nogle af sygeplejersker i det norske studie mente at forvirringen over at finde det korrekte substitution kan medvirke til dosering og formulation var skyld i medicineringsfejl [10]. Forveksling af lægemiddelnavne har i sjældnere tilfælde haft konsekvenser som har medført forlænget indlæggelse, forværret sygdom eller dødsfald. [8]

I takt med at hospitalets medicin opgørelse gennemgår ændringer jævnlige og antallet af generiske substitutioner stiger medvirker dette til at arbejdsbyrden er steget [10]. Til trods for at sygeplejerskernes arbejde er blevet mere kompleks og krævende har de kun modtaget en lille træning inden for området. [10]

I forhold til sjusk og fravær af dobbelttjek blev det i det norske studie rapporteret af 27 %

sygeplejersker at det var kutyme at en anden sygeplejerske dobbelttjekkede medicinen før den blev givet til patienten [10]. Yderligere angav 48 % at dobbelttjekket kun skete i de tilfælde hvor de var usikre over situation. [10]

Medicinering var den hyppigste årsag til rapportering af utilsigtede hændelser i år 2013 [16]. Antallet af rapportering er i Region Nordjylland steget med over 36 % fra år 2012 til 2012. Ud af 824 rapporterede utilsigtede hændelser i år 2014 omhandlede 97% medicinering, 86% administration af medicin og 41% disponering [17], hvor mere end en rapporteret utilsigtede hændelser kan skyldes en eller flere grunde. I flere studier er der rapporteret fejl inden for ordination, dispensering og administration af medicin [18, 19, 20, 21]. En fælles årsag til rapporterede utilsigtede hændelser i disse studier var forkert dosis, forkert lægemiddel og udeladelse af henholdsvis ordination, dispensering og administration [18, 19, 20, 21].

3.3 Forebyggelse af problemstillinger ved lægemiddelskift

Den europæiske lægemiddelstyrelse har udviklet vejledninger med henblik på at forebygge problemer opstået ved forveksling af lægemidler og derved reducere antallet af medicineringsfejl [8]. Disse vejledninger er ikke indført i Danmark, men der har været fokus på problemer med emballage forvekslinger, hvormed lovgivningen i Danmark er at pakninger ikke må kunne forveksles.

Udover vejledninger har internationale studier påvist at stregkode teknologi reducerer antallet af fejl i medicineringsprocessen [11, 12] Stregkode teknologi kan anvendes til at sikre at den rette medicin modtages af den rette patient [22]. Amgros har siden år 2010 stillet krav til stregkode på yderste og inderste emballage på lægemidler [22]. Foruden at undgå alvorlige medicinrelaterede fejl kan stregkoder medfører en mere enkel og sikker registrering af lægemidler i patienternes medicinjournal og effektiv tilbagekaldelse af medicin via it-systemer [22]. Implementering af stregkode teknologi er påvirket af manglende stregkoder og dokumentation ved generisk lægemiddel [22].

Det anbefales yderligere at anvende store og små bogstaver til navne på lægemidlerne i flere lande med henblik på at advare sundhedspersonalet om lignende lægemidler [23, 24, 25]. Sundhedspersonalet vurderede at det vil have en gavnlig effekt at blive advaret via Tall Man Lettering og at dette især dette vil have en betydning for lægemidler, hvor navneforveksling kan opstå [13].

Ligeledes har klinisk beslutningsstøtte i forhold til advarsler ved forveksling af navn og styrke vist sig at have en positiv effektiv i forhold til at forebygge antallet af medicineringsfejl [13]. Flere studier har påvist at implementering af elektronisk beslutningsstøtte reducerer antallet af fejl [26, 27, 28, 29] og beskrives som et vigtigt redskab til at øge kvaliteten af medicinering med henblik på at nedbringe fejl [29]. Klinisk beslutningsstøtte er anvendt i vid udstrækning inden for sundhedssektoren som f.eks. ved kontrol af lægemiddelallergier og interaktioner mellem to eller flere lægemidler [29].

3.4 Problemafgørrelse

På trods af at lægemidlerne sendes i udbud via Amgros med henblik på at opnå økonomiske besparelser er sundhedsudgifter til sygehusmedicin stigende [5, 6]. Udover det økonomiske aspekt medvirker implementeringen af lægemiddelskift til patientsikkerhedsmæssige konsekvenser på grund af medicineringsfejl [8, 10]. Størstedelen af fejlene forekommer ved forkert lægemiddel ved generisk substitution og de hyppigste årsager til dette skyldes lignende og/eller svært navn på lægemidlet [10]. Vejledninger er udviklet med henblik på at undgå forveksling af navn samt emballage på lægemidlerne [8]. Stregkode teknologier har påvist at have gavnlige effekter ved at reducere antallet af medicineringsfejl [11, 12]. Ligeledes er klinisk beslutningssøtte, som er anvendt i vid udstrækning inden for sundhedssektoren, påvist i flere studier at medvirke til redueringen af fejl og anses samtidig som et vigtigt redskab til at øge kvaliteten ved medicinering [26, 27, 28, 29].

3.5 Problemformulering

Hvilket potentiale har en algoritme som beslutningsstøttesystem til kategorisering af lægemidler med henblik på at forebygge fejl ved medicinering?

Teknologier 4

Informationssystemer har påvist at være anvendeligt i forebyggelse af medicinfejl [30, 31]. Dette indebærer f.eks. computerbaseret lægeordreindgang, automatisk disperinsering skabe, stregkodet medicin administration samt elektronisk afstemning af medicin. Flere hospitaler med automatiserede journaler, ordreindgange og klinisk beslutningsstøtte har påvist færre komplikationer, lavere dødelighed og lavere omkostninger.

Håndteringen af medicin er kompleks, da det er en mangeartet operation som involverer flere personer og mange led, herunder ordination, transskribering, dispensering og administration. I alle led i processen er der påvist fejl, hvor størstedelen af fejl forekommer i forbindelse med ordination og administration, hvor en mindre del af fejl forekommer ved transskribering og dispensering [30, 31].

4.1 Ordination

Størstedelen af medicineringsfejl sker ved ordination [30, 31, 32] De gennemgående fejl ved ordinering inkluderer brug af forkert lægemiddel, doseringsform, styrkeberegning, manglende kontrol af allergier og manglende evne til at justere doseringen hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. [30]

Computerbaserede lægeordreindgange sikrer at alle ordre er struktureret, letlæselige og fuldkommen samt nødvendige oplysninger som styrke, rute og doseringsform er tilgængelige [30, 33]. Ligeledes kan f.eks. allergier og interaktioner af lægemidler kontrolleres samt beregning ved justering af styrke [30]. Yderligere sker ajourføring af ordination med det seneste lægemiddelinformation for at undgå at lægemidler er trukket tilbage [30].

Computerbaserede lægeordreindgange med patientspecifikt beslutningsstøtte har påvist at have en potentielt stærk effekt for forbedring af patientsikkerheden [30, 33]. Dette gør sig også gældende for systemer med en begrænset brug af beslutningsstøtte [33]. Antallet af alvorlige fejl faldt med 55 % i et studie og antallet af generelle fejl faldt med 83 % i et andet studie ved brug af computerbaseret lægeordreindgange [33].

4.1.1 Beslutningsstøttesystem

Beslutningsstøttesystemer kan blive implementeret som en isoleret applikation og kan være simpelt eller kompleks [32]. Et simpelt kan f.eks. anvendes til at støtte ved valg af medicin, styrke og varighed, hvor mere avanceret systemer inkorporerer patient-specifikke eller patogene-specifikke informationer som f.eks. er anvendt ved evaluering af antibiotika. [32]

Studier har påvist at brugen af beslutningsstøtte ved generisk substitution ved ordination

har en positiv effekt i forhold til sikkerhed og kvalitet [34, 35]. Opmærksom på tilgængeligheden af generisk substitution i det computerbaserede ordineringsystem medvirkede til et drastisk og vedvarende forbedring i andelen af generiske substitutioner [34]. Ligeledes var klinikere som anvendte ordination med beslutningsstøtte tilbøjelige til at ordinere generiske lægemidler, hvormed økonomiske besparelser var betydelige [35].

4.2 Transskribering

Dokumentation og tiltag på transskribering området er begrænset [32]. Det formodes at en kombination af computerbaserede lægeordreindgange og computerbaserede medicin administration journaler vil reducere antallet af fejl og derved forebygge fejl opstået ved transskribering [32].

4.3 Dispensering

Der foretages et stort antal af dispenseringer på hospitalerne som kan lede til fejl [30]. Disse er ofte ikke opdaget og kan have alvorlige konsekvenser til følge [36]. Forskellige teknologier med henblik på at reducere antallet af fejl er udviklet som f.eks. robotter til dispensering og automatiserede dispensering skabe. Disse teknologier reducerer antallet af dispenseringsfejl ved emballering, dispensering og anerkendelse af medicin ved stregkoder. [30]

Robotter anvendes til at automatisere dispenseringen af medicin hvor der er simple, rutine opgaver som f.eks. genkendelse af medicin ved brug af stregkoder [32]. Dispenseringsrobotter har påvist at mindske antallet af dispenseringsfejl med 50 %, som f.eks. forkert lægemiddel, styrke og mængde [?].

Automatiserede dispensering anordninger kan reducere antallet af fejl væsentligt, hvis disse er forbundet med stregkodning og informationssystemer på hospitalet [33]. Det er på denne måde muligt at holde lægemidler på et sted og udelade dem til en bestemt patient. Uden forbindelsen mellem systemer er effekten af automatiserede dispensering ukendt. [33]

4.4 Administration

For at reducere antallet af fejl ved administration er stregkodet medicin administration påvist at have en effekt. Denne bygger på fem rettigheder, den rigtige patient, medicin, dosis, administrationsvej og tid [30]. Stregkoder kræver at sygeplejerskerne skal scanne patientens identifikationsarmbånd hvormed enhedsdosis af medicinen administreres. Hvis der er fejlpasning af patientidentitet eller navn, dosis eller administrationsvej af medicin advares sygeplejersken via systemet. [30]

Stregkoder er anvendt i vid udstrækning i industrien til at forbedre nøjagtighed, men dette er ikke tilfældet inden for medicinal industrien [32]. Dette er grundet at virksomhederne som producerer medicinen ikke er enige om en fælles fremgangsmåde. Nogle individuelle hospitaler har indført stregkodet medicin, hvilket medvirker til en effektiv identificering af navn, styrke og administration tid af medicinen. Det er ligeledes muligt at tilknytte medicin til den rette patient og personale. Udover at være tidsbesparende for personalet er det påvist i et studie at stregkoder reducerede 80 % af administrationsfejlene. [32]

En af de hyppigste årsager til medicineringsfejl er intravenøs administration [32]. Et intravenøs administration device, som anvender forenklet programmering og computerbaseret kontrol kan medvirke til at reducere fejl ved intravenøs medicinering. Dette medvirker blandt andet til at reducere sandsynligheden for tidobbelt overdoser. [32]

Beslutningsstøttesystemer 5

Den hyppigste form for beslutning er anvendt i forbindelse med at stille en diagnose, som f.eks. at beslutte hvilket spørgsmål der ønskes besvares, hvilke test som skal bestilles eller hvilken procedure der skal udføres og bestemme værdien af resultatet relateret til den associerede risiko eller økonomiske udgift. I forhold til at stille en diagnose skal lægen beslutte hvad der er sandt i forhold til det patienten giver udtryk for samt finde den nødvendige data til at bestemme dette. Selvom diagnosen er kendt stilles der stadig krav til lægen viden og erfaring som f.eks. hvorvidt patienten skal behandles og hvis dette er tilfældet, hvilken behandling skal dermed foretages.

Inden for biomedicin er der også en række beslutningsopgaver, disse involverer i modsætning til diagnose ikke bestemte patienter eller sygdomme. Dette kan f.eks. være administration af hospitalet, hvor ledelsesdata anvendes til at styre beslutninger om resourceallokering på hospitalet. Udover kliniske beslutninger kan begreberne generaliseres til andre problemområder f.eks. inden for finansområdet.

Krav til at få den bedste beslutning er nøjagtige data, relevant viden og passende problemløsning færdigheder. Data for en given sag skal være tilstrækkelige, men ikke overdreven, til at det er muligt at træffe en velbegrundet beslutning. For mange oplysninger begrænser beslutningstageren i at behandle og syntetisere oplysninger intelligent og hurtigt og derved skabe forvirring i stedet for præcision. Et eksempel hvor dette kan opstå er operationsrum og intensiv, hvor der indsamles en masse data og beslutninger skal tages pludseligt.

Kvaliteten af det tilgængelige data er også vigtigt, herunder præcision i terminologi, læsebart, tilgængelige optagelser. Brug af defekte data kan have alvorlige konsekvenser for patienten, hvis et forkert beslutning bliver truffet på baggrund af dette. Derfor skal klinisk data ofte valideres. Selv god data er ubrugelig, hvis der ikke er grundlæggende viden, der er nødvendig for at anvende dem korrekt. Beslutningstagerne skal have en bred viden om medicin, dybtgående fortrolighed med deres ekspertområde og adgang til informationsressourcer, der giver relevante oplysninger. Deres viden skal være præcis og aktuelt i den hurtigt skiftende verden af medicin.

Det er ligeledes også vigtigt at beslutningstagere ved, hvordan man fastsætter passende mål for en opgave, hvordan der redegøres for hvert mål og hvordan afvejning mellem omkostninger og fordele ved diagnostiske processer tydeliggøres. Den dygtige kliniker trækker på person erfaring, hvor nye klinikere modsat skal bedømme baseret på at redegøre effektivt og hensigtsmæssigt om hvad der skal gøre i form af viden inden for området eller ved adgang til høj kvalitet data om patienten.

Programmerne skal have adgang til gode data, de skal have omfattende baggrundskendskab koder for det pågældende kliniske domæne, og de skal legemliggøre intelligent adgang til problemløsning, der er følsom over for krav til korrekt analyse, passende omkostningsfordele og effektivitet.

5.1 Computers rolle i beslutningsstøttesystemer

Et klinisk beslutningsstøttesystem er ethvert computerprogram designet til at hjælpe sundhedspleje fagfolk til at træffe klinisk beslutninger. Der findes tre typer af beslutningsstøttefunktioner som værktøjer til informationsstyring, kliniske laboratoriesystemer og patient-specifikke anbefalinger.

Informationsstyring omhandler sundhedsvæsenet informationssystemer og hvordan information lagres, deles og hentes fra disse systemer. Det hjælper klinikerer til at indhente relevant data og viden, men hjælper ikke til en bestemt beslutning. Fortolkningen af data er overladt til klinikerer, ligesom beslutningen om hvilke oplysninger der er nødvendige for at løse det kliniske problem.

Klinisk laboratoriesystemer som synliggøre værdier som ligger uden for normalen, lister over mulige forklaringer til de abnormiteter eller interaktioner af forskellige lægemidler. Disse systemer sørger for at gøre brugeren opmærksom på diagnoser eller problemer kan være overset. Disse systemer bruger ofte simple logikker, hvor der f.eks. vises faste lister eller standard svare på en bestemt eller potentiel abnormitet.

Patientspecifikke anbefalinger giver skræddersyede vurderinger eller rådgivning baseret på patientspecifikke data. De kan følge simple logikker, kan være baseret på beslutningsteori og omkostningsanalyse, eller kun anvende numeriske tilgange som en supplerende til symbolsk problemløsning. Nogle af disse systemer foreslår differentielle diagnoser eller indikere yderligere oplysninger, der kan medvirke til at begrænse udbuddet af ætiologiske muligheder¹. Andre systemer foreslår en enkelt forklaring på patientens symptomer. Andre systemer fortolker og opsummerer patientens journal over tid og på den måde følsom over for den kliniske kontekst. Grænserne mellem disse er ikke skarpe, men det er nyttigt at skelne mellem for at definere den række muligheder, som computere kan hjælpe med kliniske beslutninger.

5.2 Typer af biomedicinsk information

Biomedicinsk information kan opdeles i to kategorier, herunder patient-specifik information og vidensbaseret information. Patient-specifik information gælder for individuelle patienter og har til formål at oplyse sundhedspersonale om patientens sygdom og helbred. Vidensbaseret information er afledt og organiseret ud fra observation eller eksperimentel forskning som kan viden føres til den individuelle patient. Information er ofte hentet i form af bøger eller journaler.

¹FiXme Note: summen af de genetiske og miljømæssige faktorer, der igangsætter en sygdom, i modsætning til læren om sygdommens patogenese, der beskriver mekanismerne ved sygdomsprocesserne.

5.3 Beslutningsstøttesystemer

Giver relevant viden og analyser som gør det muligt for beslutningstagerne at udføre mere velinformerede vurderinger. **Osheroff et al. 2004** beskriver beslutningsstøttesystemer således: Giver den rigtige information til den rigtige person, i det rigtige format, gennem den rigtige kanal, på det rigtige tidspunkt i arbejdsgangen med henblik på at forbedre sundhed og omsorgsomkostninger og resultater. Systemer som leverer klinisk beslutningsstøttesystemer kommer i tre grundlæggende former, de kan bruge oplysninger om nuværende klinisk kontekst til at hente relevante online dokumenter, de kan give patientspecifikke, situationsspecifikke advarsler, påmindelser eller andre anbefalinger til direkte handling. Organiserer og præsenterer oplysninger så problemløsning og beslutningstagning via grafiske displays, dokumentation skabeloner.

5.4 Motivation for beslutningsstøttesystemer

Interessen i beslutningsstøttesystemer kommer på baggrund af ønsket om at forbedre sundhedsplejen og til bedre forståelse af processen med medicinsk beslutningstagning. Et system som forsøger at behandle data som klinikerne foretager og muliggør oprette formelle modeller af klinisk ræsonnement. På samme tid tilbyder disse systemer indlysende samfundsmæssige fordele i forhold til at opnå bedre kliniske resultater. Anerkendelsen af betydning af beslutningsstøttesystemer er steget markant i nyere tid som følge af den utrolige vækst i sundhedsplejen, kompleksiteten og omkostninger samt introduktion af sundhedslovgivningen rettet mod at imødegå disse tendenser.

5.5 Forskellige systemer

F.T. deDombal har udviklet et computer-baseret beslutningsstøttesystem til diagnosticering af mavesmerter ved brug af Bayesian sandsynlighedsteori. Til at udlede betingede sandsynligheder anvendes kirurgiske eller patologiske diagnoser som den gyldne standard, som blev indsamlet for tusindvis af patienter. Systemet anvendte data som følsomhed, specificitet og sygdomsprævalens for forskellige tegn, symptomer og testresultater til at beregne sandsynligheden for syv mulige forklaringer til akut mavesmerte. Den bayesiske formulering antager, at hver patient havde en af de syv tilstande og valgt den mest sandsynlige en på baggrund af de indspillede observationer. Hvis systemet og klinikerens diagnose blev sammenlignet var klinikerens diagnose kun korrekte i 65 til 80 % baseret på 304 tilfælde, hvor systemets diagnoser var korrekt i 91,8 % af tilfældene. Ligeledes var systemet bedre til at tildele patienterne i den rigtige sygdomskategori end en erfaren kliniker. Systemet viste dog ikke lignende resultater da det blev implementeret i andre klinikker. Denne uoverensstemmelse kan skyldes variationen i den måde en kliniker fortolker data som indtastes i computeren som f.eks. uenighed i kriterier for identifikation af visse patientresultater. En anden kan være at der er forskellige sandsynligheder mellem fund og diagnoser i forskellige patientpopulationer.

Et andet eksempel på et computerbaseret beslutningsstøttesystem er MYCIN, som et regelbaseret konsultationssystem som kombinerer diagnose med passende ledelse af patienter med infektioner. Udviklerne af MYCIN mente at ligefrem algoritmer eller statistiske metoder

var utilstrækkelige, da underliggende viden var dårlig forstået og eksperterne var ofte uenige om, hvordan forskellige patienter skulle styres. På baggrund af dette anvendes et regel-baseret system som med sin brug af interagerede regler til at repræsentere viden om organismer som kan medvirke til infektion og den mulige behandling med antibiotika.

Viden om smitsomme sygdomme i MYCIN blev repræsenteret som produktionsregler, som er en betinget erklæring der relaterer sig til observationer og tilhørende logik der kan trækkes. Beslutningen kan betegnes som input observation af andre regler når et system af andre regler når et system af regler benyttes til at redegøre.

Hjælp-systemet er et system som kan genere automatiserede advarsler når unormalt i patientjournaler blev noteret. Det er et overvågningsprogram som var bygget op omkring regler som vedrører værdierne af data i patientdatabasen til handlinger som sundhedspersonale kan blive mindet om at tage. Hver beslutnings regel et et medicinsk logik modul, som er en specialiseret form for begivenhed-betingelse-aktion regel, som anvendes i evalueringen af situationsspecifikke betingelser ekspressions logik udløses af en ekstern hændelse, hvis tilstanden vurderes at være sand, så udføres handlingen.

5.6 Nyere beslutningsstøttesystemer

Nyere systemer opnår typiske deres resultater ved brug af bayesian sandsynlighedsterori, regler og medicin logik modul.

5.6.1 Info-knapper

Den mest simple form for beslutningsstøttesystem er info-knapper i elektronisk patientjournal, som kan give yderligere information via tilgængelige informationsressource for klinikken. Dette er for flere ikke anset som et beslutningsstøtte, da den viser relevant information for klinikere, men ikke hjælper til nogen form for beslutning.

5.6.2 Forgreningslogik

Talrige af beslutningsstøttesystemer bygger på problemspecifikke flowcharts designet af klinikere og kodet dem til brug af en computer. På trods af at disse algoritmer er nyttige til formålet er disse afvist af læger, da de har virket forsimplet eller generisk til rutinemæssigt brug. Fordelen ved deres implementering på computere har ikke være klart. Brugen af disse har generelt vist sig tilstrækkelig til klinisk pleje. Selvom flowchart alene ofte ikke er tilstrækkelig repræsentation af beslutningstagning, er algoritmiske repræsentation af kliniske procedurer yderst nyttig til klinikere når de tænker på repræsentation af foretrukne kliniske arbejdsgang. Det er derfor hyppigt set at forgreningslogik er repræsenteret i kliniske protokoller og retningslinjer som en komponenter i kompleksiteten, heterogene repræsentation af viden som er nødvendig for at køre sofistikerede beslutningsstøttesystemer.

5.6.3 Sandsynlighedssystemer

Stort antal af bayesiske diagnoseprogrammet er udviklet og mange af disse har vist sig at være præcise i at vælge blandt konkurrerende forklaringer på en patients sygdomsstadie.

Selvom naive bayesian model kan have begrænsninger i nøjagtigt modellering af en diagnostisk problem er en stor styrke i denne tilgang beregningsevnen. Overvej en given finding, den forudgående sandsynlighed for hver mulig diagnose under overvejelse og de betingede sandsynligheder for finding givet hver diagnose. Efter dette anvendes Bayes-regler til at beregne den efterfølgende diagnose værdi af findingen.

- belief networks - populære fordi formalisme gør sandsynligheden forhold perspektiv over vinder antagelsen om betinget uafhængighed og muliggør ledsagerens sandsynligheder at blive lært ved analyse af passende datasæt.

Fordi de fleste beslutninger inden for medicin kræver vejning af omkostninger og fordele af handlinger, der kunne tages ved diagnosticering eller styre en patients sygdom. Forskere har også udviklede værktøjer som trækker på metoderne til beslutningsanalyse f.eks. beslutningstræ.

Der er en del supervised learning teknikker som kan bestemme, hvordan data er forbundet via hypoteser og dermed kan trænes for at komme frem til en konklusion baseret på input data. Regression analyse er mere sofistikeret teknik, som anvender kunstige neurale netværk og støtte vektormaskine. Når disse anvendes på rutinemæssigt indsamlede patientdata kan dette anvendes som beslutningsstøtte til at forudsigelse.

5.6.4 Regel-baseret

Brugen af metoder som ligger vægt på symbolsk forbindelser snarere end rent sandsynlighedsberegninger til at drive beslutningsstøtte, hvilket har medført til opbygningen af viden-baserede systemer. Viden-baserede systemer er programmer som symbolisere koncepter afledt af eksperter inden for en bestemt viden og anvender denne viden til at levere den slags problemanalyse og rådgivning som eksperten kan give. If-then regler er ofte brugt til at opbygge vidensbaserede systemer, som har nyere tilgange, der kode eksplicit modeller af applikations området. Viden i videnbaseret systemer kan omfatte sandsynligheds relationer, som f.eks. mellem sygdomme. Typisk er disse relationer kvalitative relationer, såsom kausalitet og tidsmæssige forhold. Når et vidensbaseret system er kodet ved hjælp af produktion regler, det er benævnt som et regel-baseret system.

Regel-baserede systemer giver den dominerede mekanisme for udviklere til at opbygge beslutningsstøtte systemer kapaciteter in i moderne informationssystemer. Fra beslutningsstøttesystemer der fortolker EKG-signaler til anbefaling af retningslinjebaseret handling, regler giver et yderst bekvent middel til at kode den nødvendige viden. Regel-baserede systemer kræver et formelt sprog til kodning af reglerne, og en inference engine, som abryder på reglerne for at genere den nødvendige adfærd. Et eksempel på en regel engine er JESS som er en populær java-baseret regel engine og er baseret på programmeringssproget C.

I de fleste implementerede regel-baserede beslutningssøtte er meget enklere men også mere begrænset.

5.7 Klassificering og forudsigelse

En af de simpleste metoder til klassificering er k-nearest-neighbor eller KNN. KNN bruger klassificering af de nærmeste forekomster til en given input, som et sæt af stemmer

som beskriver, hvordan inputtet skal klassificeres. KNN har desværre tendens til ikke at være nyttig for omics-baserede² klassificeringer, fordi det har tendens til at bryde ned i højdimensionele plads. For højdimensionele data har KNN vanskeligheder kultivere med at finde nok naboer til at forudsige, hvilket vil føre til stor variation i klassificering.

En mere generel statistisk tilgang til supervised learning som omfatter antallet af populære metoder er funktionen af tilnærmelse. I denne tilgang forsøger man at finde en nyttig tilnærmelse af funktionen $f(x)$ der ligger til grund for den faktiske relation mellem indgange og udgange. I det tilfælde vælges en metric som bedømmer nøjagtigheden af tilnærmelsen, f.eks. rest summen af kvadrater og bruger denne beregning til at optimere modellen til at oplyse træningsdatene. Bayesiske modellering, logistisk regression og Support Vector Machines bruger alle variationer ved denne tilgang.

Regelbaseret klassificering kan tænkes som en række regler, som hver især sætter sæt af forekomster baseret på en given karakteristik. Detaljer, som hvilke kriterier der bruges til at vælge funktionen hvorpå en regel skal baseres, og om algoritmen bruger forbedringer ved flere modeller sammen bestemmer specifikationen af klassifikations typen, for eksempel beslutningstræer, random forest eller covering regler.

Hvilken tilgang der tages i brug afhænger både af karakteren af data og spørgsmålet. Spørgsmålet kan prioritere følsomhed over specificitet eller omvendt. For eksempel for en test til at opdage en livstruende infektion, der er let at behandle med let tilgængelige antibiotika vil man måske hellere have fejl i forhold følsomhed. Derudover kan data være numeriske eller kategoriske eller har forskellige grader af støj, manglende værdier, korrelerede træk eller ikke-lineære interaktioner blandt funktioner. Disse forskellige kvaliteter er bedre håndteres af forskellige metoder. I mange tilfælde den bedste tilgang er faktisk at prøve en række forskellige metoder og at sammenligne resultaterne.

²FiXme Note: data i offentlige tilgængelige databaser er afgørende for design af eksperimenter og fortolkning af de opnåede resultater. Objektiv undersøgelse

Metode 6

I dette kapitel beskrives formålet med udviklingen af beslutningsstøttesystem til risikovurdering af lægemidler, hvordan data er indsamlet samt hvilken proces der er gennemgået i forhold til udvikling for algoritme til risikovurdering som beslutningsstøtte.

6.1 Formål

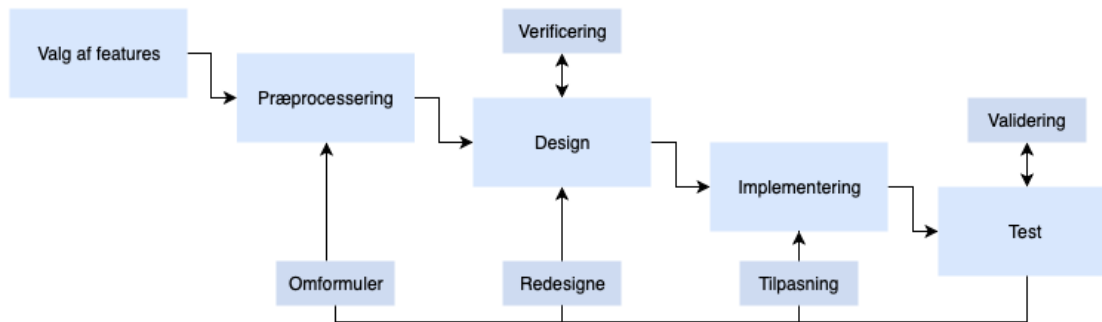
På nuværende tidspunkt vurderes kompleksiteten af implementering af lægemiddelskift af ATC-ansvarlige ud fra tidligere erfaringer og viden indsamlet via bl.a. pro.medicin. Flere faktorer vægtes ved vurderingen, hvilket gør denne proces meget personafhængig og stiller visse krav til den ATC-ansvarliges viden og erfaring inden for området. Vurderingen der foretages har betydning for implementeringen af lægemiddelskiftet i klinikken og det er derfor vigtigt at den rette vurdering foretages i forhold til at undgå medicineringsfejl som f.eks. forveksling af navnet på lægemidlet grundet ændringer af ved lægemiddelskift. For at imødekomme disse problemstillinger ønskes det at udvikle et beslutningsstøttesystem til den ATC-ansvarlige som foretager risikovurderingen af lægemiddelskift med henblik på at synliggøre de ændringer som sker ved et eventuelt lægemiddelskift, hvormed den ATC-ansvarlige har et bedre beslutningsgrundlag.

6.2 Dataindsamling

Data er indsamlet af Amgro og Sygehusapoteket Region Nordjylland (SRN) og omhandler lægemiddelskift i år 2018. Data fra Amgro omhandler oplysninger om lægemiddelskiftet foretaget fra år 2017 til 2018. Yderligere har Amgro udarbejdet et dokument over risikolægemidler. Risikolægemidler er lægemidler som er særligt risikofyldte hvis disse ender i restordre, da erstatninger er svære at finde samt risikoen for fejl øges ved erstatning. Data fra SRN omhandler de udbud af lægemidler Amgro foretog inden et eventuelt kontraktskift for år 2018.

6.3 Udviklingsproces

Udviklingen af et beslutningsstøttesystem bygger på forskellige processer herunder valg af features, præprocessering, design, implementering og test. Udviklingstrinene fremgår af Figur 6.1.



Figur 6.1. Udviklingstrin for beslutningsstøttesystem

Af Figur 6.1 illustreres de forskellige processer som der foretages ved udviklingen af beslutningsstøttesystemet. Udvælgelsen af features danner grundlag for de inputs som skalvægtes i forhold til beslutningen. Da data ikke er homogen ønskes det at foretage præprocessering på data for at gøre det sammenligneligt. Design bygger på design af algoritmen, denne verificeres i løbet af processen for at opnå det bedst mulige design. Efter designfasen implementeres systemet, hvorefter dette testes. I testfasen valideres hvorvidt systemet performer efter formålet, hvis dette ikke er tilfældet kan der vendes tilbage til de fortløbende udviklingstrin i forhold til at omformulere i forhold til præprocessing, redesigne i designfasen eller tilpasse i implementeringsfasen.

Systemanalyse 7

7.1 Valg af features

Features er udvalgt på baggrund af retningslinjer for den ATC-ansvarlige, som fremgår af Appendiks C, og litteratur som beskriver ændringer i forskellige faktorer som har ledt til medicineringsfejl i klinikken som følge af lægemiddelskift. Derudover er information omkring risikolægemidler og komplekse ATC-koder anvendt som er indsamlet af AmgroS eller er dokumenteret i forbindelse med AmgroSudbud af SRN. Features og begrundelse for valg af features fremgår af Tabel 7.1.

Tabel 7.1. Valg af features

Feature	Begrundelse
Navn	Forveksling ved ændringer i navn på lægemidler er en af de hyppigste årsager til medicineringsfejl jævnfør afsnit 3.2 [X]. Forvirring over ikke at kunne finde lægemidlet fordi navnet har ændret sig
Lignende navne	Forveksling ved ændringer i navn på lægemidler er en af de hyppigste årsager til medicineringsfejl jævnfør afsnit 3.2. [X] Disse forekommer grundet allerede eksisterende lægemiddel jævnfør afsnit 3.2. [X].
Dispenseringsform	FIND BEGRUNDELSE FOR DETTE
Styrke	Forkert dosis er dokumenteret se kilde 18,19,20 og 21
Risikolægemidler	Disse lægemidler kan være problematiske, hvis de ender i restordre, altså at lægemidlet ikke kan leveres og det derfor er nødvendigt at finde et erstatningslægemiddel. Disse lægemidler bør være på lager, da det er svært at finde erstatninger for disse samt risikoen for fejl øges ved erstatning. Beskrevet i Appendiks C[FIND KILDE, eller indsæt i appendiks]
ATC-koder	Der er nogle ATC-koder som er mere komplekse end andre. Dette er f.eks. på områder som indgår i produktionen på Sygehusapoteket Region Nordjylland og væsker, hvor en ændring i leverandør typisk vil forårsage ændringer af device, hvilket kan skabe problemer i klinikken. [KILDE]
Medicinråd	Nogle lægemidler omhandler medicinrådets behandlingsvejledninger. Disse lægemidler omfatter enkelte hospitalsafdelinger og kræver et tæt samarbejde med disse. Det ønskes ligeledes at lægemidlet implementeres hurtigt, da det er muligt at opnå store besparelser. [KILDE + APPENDIKS]

Pris	Pris er vigtigt i forhold til at opnå besparelser. Det skal ligeledes vægtes om det kan betale sig at skifte et lægemiddel med mindre besparelse, da udskiftningen kan få store betydninger for klinikken i forhold til arbejdsgangen og i værste tilfælde medføre patientsikkerhedsmæssige konsekvenser. [KILDE, AMGROS] Det er endnu ikke besluttet, hvordan denne faktor skal indgå i algoritmen.
-------------	---

7.2 Præprocessering

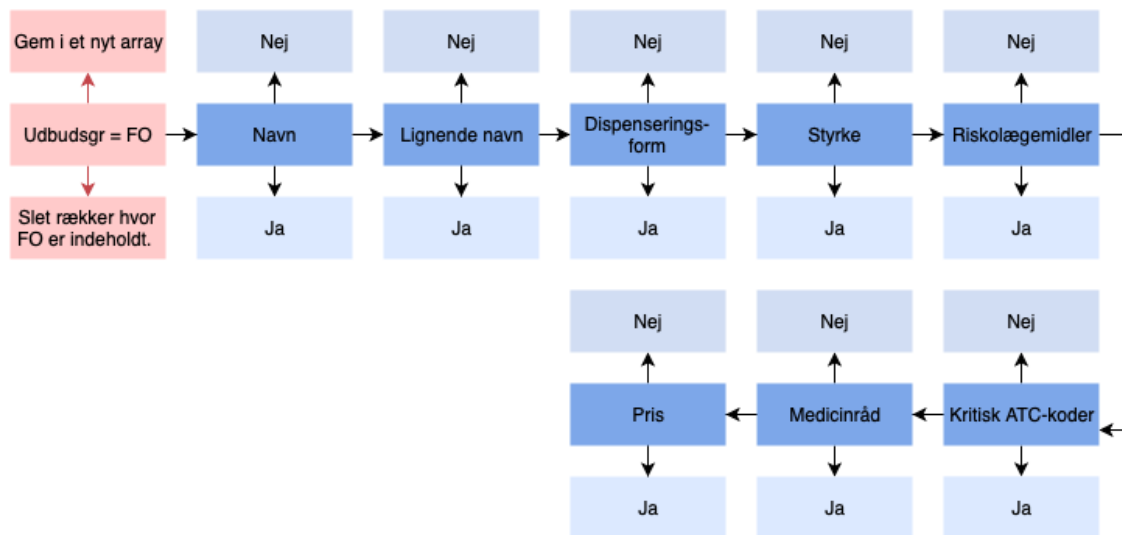
Data er manuelt indskrevet og indeholder tekst og er derfor ikke sammenligneligt, hvorfor data er præprocesseret før anvendelsen. Da det er forskelligt om data er skrevet med majuskel eller minuskel er det valgt at ændre alt data til minuskel. Noget data er skrevet med forkortelser hvorfor det er valgt at fjerne forkortelser og udskrive ordene med henblik på at gøre data generaliserbar.

Der er derudover lavet antagelser for navn og dispenseringsformer for lægemidler. Det er valgt kun at kigge på præfiks for alle lægemidler, hvorfor præfiks er fjernet fra alle lægemidler. Der er dog nogle lægemidler hvor ændring i præfiks betyder ændringer i styrke og dispenseringsform. Det er dog antaget at denne tages højde for i sammenligning af ændringer i styrke og dispenseringsform. Ligeledes antages det for dispenseringsformer som tabletter at disse er ens hvis dispenseringsform er en af følgende; filmovertrukne, overtrukne eller tabelletter. [Om der er tale om væske og opløselig væske. Tilføj også for styrke når dette er undersøgt. Derudover bliver der også fjernet forlængelser som det første - skriv dette til](#)

[Ved ikke om det giver mening at gøre dette mere konkret her ved at komme med eksempler eller om jeg godt kan vente med dette til implementering og vise det der. Synes at dette vil give mere mening.](#)

7.3 Design

[Tænker at dette afsnit skal være et flowdiagram over algoritmen som det billede jeg har sat ind på Figur 7.1.](#)



Figur 7.1. Flowchart af algoritme

Implementering 8

8.1 Program

Det er valgt at implementere i NetBeans som er et integreret udviklingsmiljø (IDE) til Java. Der er tilføjet biblioteker som JExcelApi og Apache POI til håndtering af Microsoft dokumenter herunder excel.

8.2 Præprocessering

Jeg tænker at dette kan repræsenteres som pseudo code eller tabel eller screendumps af kode.

8.3 Algoritme

Tænker at dette afsnit skal være et pseudo code over algoritmen som det billede jeg har sat ind på Figur 8.1. Denne figur er kun udkast og er blot få en idé af hvordan jeg har tænkt mig at implementere algoritmen. Jeg tænker at det output der skal komme ud af algoritmen er tekst som skriver hvad der er ændret. Ved ikke om der kunne være en fordel i at dele dette op på en måde? Men tænker bare at selve koden er det samme for meget af det.

```

IF Lægemeddelnavn == Lægemeddelnavn2018 && Lægemeddelnavn == Lægemeddelnavn2017
THEN Lægemeddelnavn er uændret

Findes der et lægemiddel med lignende navn && samme dispenseringsform SOUND-A-LIKE

IF Dispenseringsform == Dispenseringsform2018 && Dispenseringsform == Dispenseringsform2017
THEN Dispenseringsform er uændret
  IF Styrke == Styrke2018 && Styrke == Styrke2017
  THEN Styrke er uændret
    IF Risikolægemedler
    ...
    ...
      IF Kritisk ATC-koder
      ...
      ...
        IF Medicinråd
        ...
        ...
          IF Pris
          ...
          ...

    ELSE IF Styrke == Styrke2018 && Styrke != Styrke2017
    THEN Styrke er ændret
      IF
      ...
      ...

    ELSE
    THEN Fejl
  ELSE IF Dispenseringsform == Dispenseringsform2018 && Dispenseringsform != Dispenseringsform2017
  THEN Dispenseringsform er ændret
    IF Styrke == Styrke2018 && Styrke == Styrke2017
    THEN Styrke er uændret
      IF
      ...
      ...

    ELSE IF Styrke == Styrke2018 && Styrke != Styrke2017
    THEN Styrke er ændret
      IF
      ...
      ...

    ELSE
    THEN Fejl
  ELSE
  THEN Fejl
ELSE IF Lægemeddelnavn == Lægemeddelnavn2018 && Lægemeddelnavn != Lægemeddelnavn2017
THEN Lægemeddelnavn er ændret
  IF Dispenseringsform == Dispenseringsform2018 && Dispenseringsform == Dispenseringsform2017
  THEN Dispenseringsform er uændret
    IF
    ...
    ...

  ELSE IF Dispenseringsform == Dispenseringsform2018 && Dispenseringsform != Dispenseringsform2017
  THEN Dispenseringsform er ændret
    IF
    ...
    ...

  ELSE
  THEN Fejl
ELSE
THEN Fejl

```

Figur 8.1. Pseudo code

Test 9

Tænker at teste noget i forhold til falsk/positive. Hvor mange gang gør algoritmen det den skal?

Syntese 10

I dette kapitel

10.1 Diskussion

10.2 Konklusion

10.3 Perspektivering

Litteratur

- [1] Aalborg Universitet. Studieordning for Civilingeniør, cand.polyt. i sundhedsteknologi, 2011.
- [2] Lecia M. Nielsen. Et lægemiddel går i restordre. *Lægemiddelinformation*, 2017.
- [3] Silvia M Ess, Sebastian Schneeweiss, and Thomas D Szucs. European Health Care Policies for Controlling Drug Expenditures. *Pharmacoeconomics*, 21(2):89–103, 2003.
- [4] State of Health in the EU and Danmark. Danmark. 2017.
- [5] Sundheds- og Ældreministeriet. Sammenfattende rapport over sygehusmedicin og styregruppens anbefalinger. 23. Maj 2016, pages 0–8, 2016.
- [6] Sygehusapoteket. Amgros Estimering, 2017.
- [7] Flemming Sonne. Amgros status og perspektiver 2014-2015. *Regionernes lægemiddelorganisation, Amgros*, 2015.
- [8] Dansk Selskab for Patientsikkerhed. Et patientsikkerhedsperspektiv på medicinering i Danmark. 2009.
- [9] Sygehusapoteket. Lægemiddelskift Instruktion, 2016.
- [10] Helle Håkonsen, Heidi Skjønhaug Hopen, Linda Abelsen, Bjørg Ek, and Else Lydia Toverud. Generic substitution: A potential risk factor for medication errors in hospitals. *Advances in Therapy*, 27(2):118–126, 2010.
- [11] Eric G. Poon, Jennifer L. Cina, William Churchill, Nirali Patel, Erica Featherstone, Jeffrey M. Rothschild, Carol A. Keohane, Anthony D. Whittemore, David W. Bates, and Tejal K. Gandhi. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Annals of Internal Medicine*, 145(6):426–434, 2006.
- [12] Osnat Levtzion-korach, Thomas Moniz, D Pharm, Anthony D Whittemore, David W Bates, and Tejal K Gandhi. Effect of Bar-Code Technology on the Safety of Medication Administration. *N Engl J Med*, (18), 2010.
- [13] Zizi Campmans, Arianne Van Rhijn, René M. Dull, Jacqueline Santen-Reestman, Katja Taxis, and Sander D. Borgsteede. Preventing dispensing errors by alerting for drug confusions in the pharmacy information system—A survey of users. *PLoS ONE*, 13(5):1–11, 2018.
- [14] Thomas Birk Andersen and Ann Vilhelmsen. Model for vurdering af lægemidler. *Danske Regioner*, 2016.
- [15] Amgros. Udbudstyper og deres betydning. pages 1–5, 2018.

-
- [16] Patientombuddet. Årsberetning 2013, Dansk Patientsikkerheds Database Del 1. 2014.
- [17] Jens Winther Jensen. Årsrapport 2014 patientsikkerhed. *Region Nordjylland*, 2014.
- [18] Kenneth N.Barker, Elizabeth A Flynn, Ginette A.Pepper, David W.Bates, and Robert L Mikeal. Medication Errors Observed in 36 Healthcare Facilities. *Arch Intern Med.*, 162:1897–1903, 2002.
- [19] Sundhedsstyrelsen. Temarapport 2005: Medicinering. page 31, 2005.
- [20] Marianne Lisby, Lars Peter Nielsen, and Jan Mainz. Errors in the medication process: Frequency, type, and potential clinical consequences. *International Journal for Quality in Health Care*, 17(1):15–22, 2005.
- [21] Mary P. Tully and Iain E. Buchan. Prescribing errors during hospital inpatient care: Factors influencing identification by pharmacists. *Pharmacy World and Science*, 31(6):682–688, 2009.
- [22] Sonne Flemming. Status og perspektiver 2012-2013. *Amgros*, 2013.
- [23] ISMP. FDA and ISMP Lists of Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters. *Institute for Safe Medication Practices*, page 2008, 2011.
- [24] Health Quality & Safety Commission New Zealand (HQSC). *Tall Man Lettering List. Report December 2013*. Number December. 2013.
- [25] Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare. National Tall Man Lettering List. *Commonwealth of Australia*, (November), 2011.
- [26] Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, N Laird, Petersen LA, Teich JM, E Burdick, M Hickey, S Kleefield, B Shea, Vander Vliet M, and D Seger. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *Jama*, 280(15):1311–1316, 1998.
- [27] David W. Bates, Michael Cohen, Lucian L. Leape, J. Marc OverHage, M. Michael Shabot, and Thomas Sheridan. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *American Medical Informatics Association*, 78(3):A16, 2013.
- [28] C. M. Cheng. Hospital systems for the detection and prevention of adverse Drug Events. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(6):779–781, 2011.
- [29] Louise Isager Rabøl, Annemarie Hellebek, Beth Lilja Pedersen, Anette Petersen, and Jesper Lund Bredesen. Beslutningsstøtte til elektronisk medicinordination. Technical Report April, 2005.
- [30] Abha Agrawal. Medication errors: Prevention using information technology systems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(6):681–686, 2009.
- [31] James G. Anderson, Stephen J. Jay, Marilyn Anderson, and Thaddeus J. Hunt. Evaluating the capability of information technology to prevent adverse drug events: A computer simulation approach. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 9(5):479–490, 2002.
-

-
- [32] R Kaushal. Information technology and medication safety: what is the benefit? *Quality and Safety in Health Care*, 11(3):261–265, 2002.
- [33] David W Bates, Source Bmj, British Medical, No Mar, and David W Bates. Using Information Technology to Reduce Rates of Medication Errors in Hospitals. *British Medical Journal*, 320(7237):788–791, 2000.
- [34] Shane P. Stenner, Qingxia Chen, and Kevin B. Johnson. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 17(6):681–688, 2010.
- [35] Michael A Fischer, Christine Vogeli, and Margaret Stedman. Effect of Electronic Prescribing With Formulary Decision Support on Medication Use and Cost. 168(22):2433–2439, 2008.
- [36] Kathleen Rice Simpson. Medication safety with heparin. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 33(2):135, 2008.
- [37] Antoni Ligêza. *Logical Foundations for Rule-Based Systems*. Springer, 2006.
- [38] Amgros. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren. *Amgros*, 2017.
- [39] Sygehusapoteket Region Nordjylland. Statusnotat. 2013.
- [40] Sygehusapoteket. Lægemiddelskift Skabelon, 2017.

Rettelser

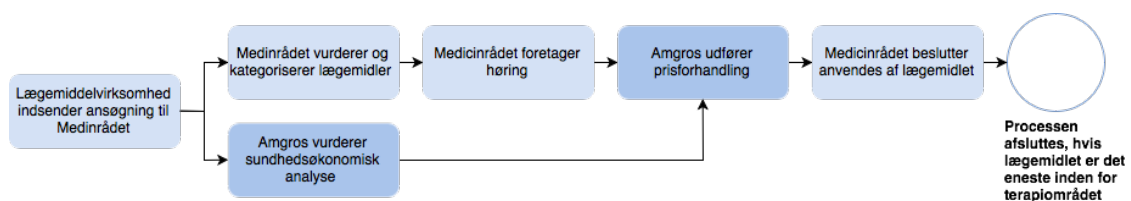
Note: summen af de genetiske og miljømæssige faktorer, der igangsætter en sygdom, i modsætning til læren om sygdommenes patogenese, der beskriver mekanismerne ved sygdomsprocesserne. 20

Note: data i offentlige tilgængelige databaser er afgørende for design af eksperimenter og fortolkning af de opnåede resultater. Objektiv undersøgelse 24

Appendiks A

A.1 Vurdering af lægemiddel

Forinden et lægemiddel kan anvendes som standardbehandling foretager Medicinrådet og Amgros forskellige vurderinger af lægemidlet, hvilket er illustreret på figur A.1.



Figur A.1. Proces for vurdering af nye lægemidler. [14]

Lægemedelvirksohmheder indsender som det første kliniske studier og sundhedsøkonomiske analyser til Medicinrådet med henblik på at ansøge om anvendelse af et nyt lægemiddel som standardbehandling [14].

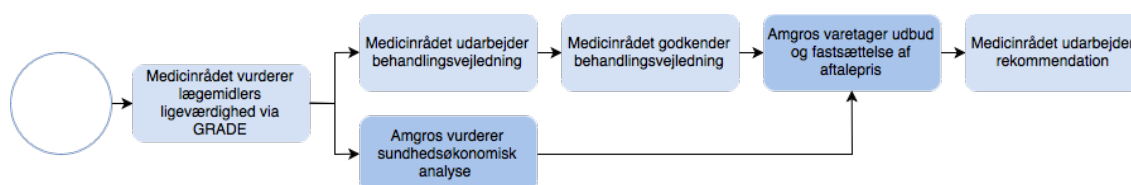
Efterfølgende kategoriserer Medicinrådet lægemidlet i merværdi på baggrund af ansøgningen samt en lægefaglig og statistisk vurdering. Kategoriseringen inddeles i seks kategorier ud fra nuværende standardbehandling til stor, vigtig, lille, ingen, negativ og ikke-dokumenterbar merværdi [14]. Yderligere høres Medicinrådets fagudvalg med henblik på at denne vurdering kan indgå i den samlede beslutning. [14]

Parallelt med kategoriseringen forbereder Amgros en sundhedsøkonomisk analyse [14] baseret på samfundsomkostninger per patient for den nuværende og ansøgte behandling og samlede økonomiske konsekvenser for regionerne ved at anvende den ansøgende behandling [38, 38]. På baggrund af dette beregnes et prisinterval der danner grundlag for prisforhandlingen med lægemedelvirksohmhederne [14].

Hvis den forhandlede pris er højere end den fastsatte kan lægemidlet ikke anbefales af Medicinrådet som standardbehandling [14]. Er den forhandlede pris modsat lavere eller lig det fastsatte prisinterval og opfylder Medicinrådets faglige kriterier fremsendes en anbefaling til regionerne om anvendelse af lægemidlet som standardbehandling eller protokolleret anvendelse. Ved protokolleret anvendelse tages lægemidlet i brug indtil der er tilstrækkeligt data til at Medicinrådet kan vurdere at lægemidlet kan anvendes som en fast behandling. [14]

A.2 Vurdering af ligeværdige lægemidler

Hvis der er flere eksisterende lægemidler inden for samme terapiområde gennemgår lægemidlerne endnu en proces som fremgår af figur A.2. I denne proces har Medicinrådet til formål at udarbejde et national konsensus om anvendelse af lægemidlet inden for terapiområder [14]. Processen varetages af fagudvalget, bestående af landets førende læger, der udarbejder forslag til fælles regionale behandlingsvejledninger. Disse forslag til behandlingsvejledningerne godkendes af Medicinrådet. [14]



Figur A.2. Proces for vurdering af ligeværdige lægemidler. [14]

Parallelt med udarbejdelse af forslag til behandlingsvejledning vurderer Amgros en sundhedsøkonomisk analyse [14]. Amgros varetager herefter et udbud på baggrund godkendte behandlingsvejledninger, hvorefter aftalepriser kan fastsættes og indføres i den sundhedsøkonomiske analyse. [14]

Medicinrådet udarbejder til sidst en rekommandation, som omfatter det billigste lægemiddel, ud fra den behandlingsvejledning fra fagudvalget og den sundhedsøkonomiske analyse [14]. Rekommandationen indskrives herefter i behandlingsvejledningen og sendes til regionerne, der er ansvarlige for implementeringen af denne. [14]

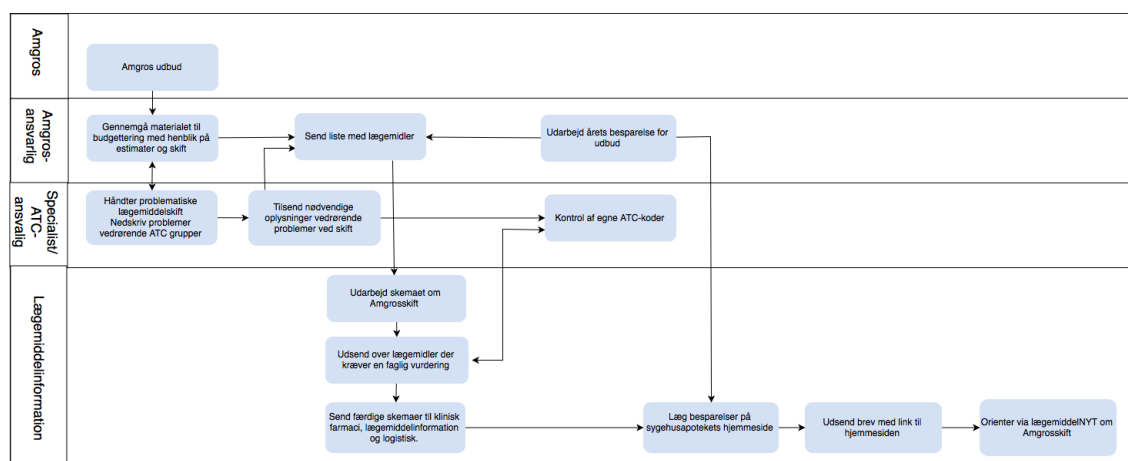
Appendiks B

B.1 Indkøb af lægemidler

Indkøb af lægemidler til distribution til de nordjyske hospitaler foretages af Sygehusapoteket Region Nordjylland (SRN) [39]. Salg til Region Nordjyllands (RN) egne institutioner udgør 98,4 % af det samlede salg i år 2012, hvor under 1 % går til andre regioners sygehusapoteker og til private apoteker samt andre kunder. Udover indkøb yder SRN information og tilbyder tjenesteydelser til de kliniske afsnit, herunder klinisk farmaci. [39]

Størstedelen af medicinindkøb i år 2012, svarende til 95 %, skete via. Amgros. Yderligere blev 2 % købt af andre sygehusapoteker, 1 % fra private apoteker og 2 % fra øvrige. [39] Bestilling af medicin fra hospitalsafsnittene sker via medicinservice varetaget af farmakonomet. Der bestilles medicin via ApoVision-Online. SRN forgår som lagerholder og fremtager medicin manuelt fra henholdsvis almindeligt hyldelager, pater Noster (halvautomatisk lager-reol) og høj-lager (paller). [39]

SRN er opdelt i forskellige afdelinger herunder ledelse, administration, lægemiddelinformation, klinisk farmaci, logistik, kvalitetsafdeling og produktion. De primære aktører ved Amgrosudbud i RN er Amgros-ansvalige, Specialistfarmaceut/ATC-asnarlige og Lægemiddelinformation. Opgaver for disse aktører fremgår af figurB.1.



Figur B.1. ...

Ved Amgrosudbud står den Amgros-ansvalige for at gennemgå udbudsmaterialet og budgettestimere i forbindelse med kommende kontrakter. I sammenhæng med dette håndteres problematiske lægemiddelskift af specialist/ATC-ansvalige. De problemer der vedrører ATC-grupper nedskrives og sendes tilbage til den Amgros-ansvalige. Den Amgros-

ansvarlige sender herefter en liste ud med lægemidler til Lægemiddelinformation, hvorefter der udarbejdes et skema om lægemiddelskift. Lægemiddelinformation udsender herefter en liste med lægemidler der kræver en faglig vurdering til Specialistfarmaceut/ATC-ansvarlige, som kontrollerer egne ATC-koder. Herefter sendes færdige skemaer til Klinisk farmaci, Lægemiddelinformationen og Logistik i SRN. Dernæst udarbejdes årets samlede besparelse af Amgros-ansvarlige og ligges på Sygehusapotekets hjemmeside af Lægemiddelinformationen som også sender brev med link til hjemmesiden og orientere via LægemiddelNyt omkring Amgrosskift.

Appendiks

Dette appendiks indeholder forskellige instruktioner som Sygehusapoteket Region Nordjylland anvender i forbindelse med Amgrosskift. Det forekommer i følgende rækkefølge

1. Implementering af lægemiddelskift - skabelon til vurdering. Angivet i litteraturlisten som [6]
2. Amgrosudbud - Estimering af lægemiddelforbrug og opfølgning. Angivet i litteraturlisten som [9]
3. Implementering af lægemiddelskift. Angivet i litteraturlisten som [40]
4. Kritiske lægemidler. Angivet i litteraturlisten som [XX]

DATO/INITIALER		
Lægemiddel NU	ATC kode, Lægemiddel	
Lægemiddel Efter	ATC kode, Lægemiddel	
Type	Beskrivelse	√
Lagerantal	Hvor mange pakninger af det nuværende lægemiddel har vi på lager? Er der lager der skal justeres? Husk aftaler med Indkøb (lagre skal bruges op, før end der skiftes).	
Skiftetidspunkt	Aftal skift med indkøb, som håndterer det praktiske ift. skift. Lager op/nedjusteringer.	
Skift har betydning for	Produktion, Logistik, KF, LM info, KFE, Klinikken, Andre?	
Amgrosudbud	Er der begrænsning ift. hvornår skiftet kan ske? Hvis ja. Husk aftaler med Indkøb.	
Patientkategori	Berører skiftet alle/nye/skifte patienter. Dette har betydning for information til afd., lager SRN og klinikken.	
Antal patienter i patientkategorier	Relevant ift. RADS: Antal patienter i ovenstående patientkategorier. Information sendes til RADS-ansvarlige farmaceut.	
Risikovurdering afsnit	Antal afsnit. som påvirkes af skift. Mange (≥ 10) = Høj; Mellem ($10 >$) = mellem; få ($=1$) = minimal	
Risikovurdering LM	Beredskab; Kritisk syge; Højfrekvente (bruges på mange afd.); specialespecifik ; varighed; risikovurdering ift. antal afsnit. Vær opmærksom på SPC-erne fx ift. opbevaring.	
Type skift	Kompleks = skift ift device, analogsubstitution, skift ift. doser, skift ift. inf. Væsker (TPN og elektrolytter) => her udarbejdes relevant information (evt. særlige patientgrupper. Medicinalfirmaerne udleverer ofte materiale om deres produkter direkte til forbrugende afsnit).	
Fokusområde	Er skiftet egnet til fokusområde? Tages med til kvalitetscirkel.	
Implementeringsmetode	Tag stilling til, hvordan der skal informeres om skiftet (ApoVision, Brev/Mail, LMNyt). Husk journalisering i E-doc.	
Formidling	Husk at sende materiale til dem, som LM-skift har betydning for: Produktion, Logistik, KF, LM info, KFE, Klinikken, Andre.	
Ændring i sortiment generelt	Fjernes LM fra standardsortiment? Erstattes LM på standardsortiment automatisk? Hvilke afsnit/debitorer må evt. beholde i standardsortiment? Er der behov for afklaring med klinikken inden skiftet sker? Overvej om der skal tages direkte kontakt med medicinansvarlige overlæger, MS-farmakonom eller KFc, Hjemmepatientteamet.	
Afsnit der må beholde i sortiment	Orienter Logistik-Indkøb om begrundelse og speciale/debitor. Logistik-Indkøb udfylder i ApoVision.	
Opdatere registre:	Husk af informere ansvarlige for opdatering af registre (IRL - Farve og formulering af tekst, Rekommandationsliste, ApoVision, Analogsubstitution).	
Standardordinationer/regimer	Dette håndteres i daglig drift af ansvarlig for området og relevante personer inddrages om nødvendigt. Overvej om det er et skift, der kræver særlig opmærksomhed ift. fx hvis der sker skift fra Insuman til NovoRapid. Er der SO'er eller SR'er, der skal tages højde for? Restordre håndteres særskilt.	
PRI-dokument	Dokumentniveau vurderes. Regionale PRI-dokumenter tilrettes af specialistgruppen. Afsnitsspecifikke. Dette er afsnittet ansvarlig for, med mindre andet er aftalt ifm. tilkøbt klinisk farmaceutisk ydelse.	

Formål

At sikre en optimal og ensartet gennemgang, estimering og opfølgning af Amgros udbudsmateriale og opfølgning i forhold til kommende skift og budgettal.

Gyldighedsområde

Logistik og Lægemiddelinformation.

Frekvens

Udbud for hovedparten af ATC grupper sker 1 gang årligt fra primo september til medio november. Derudover forekommer udbud hen over året.

ATC grupper, der indgår i RADS behandlingsvejledninger, sker hen over året.

Generelt

Sygehusapoteksportalen anvendes som værktøj til at bearbejde udbudsmateriale og til afgivelse af estimer til Amgros i forbindelse med kommende kontrakter. Det er væsentligt, at udbudsmaterialet gennemarbejdes omhyggeligt og at Sygehusapoteksportalen anvendes korrekt, da de efterfølgende processer er afhængige af korrekt behandlet materiale.

Hjælpeværktøjer til gennemgang af Amgrosudbud

- Excel Forbrugsrapport SRN (kliniske hjælpeværktøjer)
- Intern rekommandationsliste
- Oversigt over specialist/ATC-ansvarlige
- ApoVision
- Medicin.dk

Der er en række tværgående opgaver for proces ift. Amgrosudbud for den Amgros-ansvarlige (Indkøb) jf. instruktion: "Amgrosudbud – 7454-I".

Metode

Gennemgang af udbudsmateriale

- Gennemgå og behandl udbudsmaterialet i forhold til nedenstående typer af udbud.
 - Bagatel tilbud:
 - Er at betragte som tilbud som vi ikke er forpligtede til at benytte. Disse gennemgås i forhold til en mulig økonomisk gevinst og i givet fald behandles materialet med henblik på skift og en evt mulig besparelse. Der skal ikke afgives budgettal for disse.
 - Forlængelser af kontrakter:
 - Disse gennemgås med henblik på beregning af budgettal
 - Nye udbud:
 - Disse gennemgås i forhold til:
 - Budgettal
 - Evt skift
 - Økonomi

Når der er ny vinder i forhold til det vi bruger i dag

- Indsæt i kolonne v.nr skift 1 (1= skift og 0=ingen skift)
- Indsæt i kolonne SA-GI V.nr nuværende v.nr og varenavn (hvis der skal skiftes fra flere, skrives dette ind her også :eksempelvis 481747 + 481754

Økonomi

- Beregn for kontraktperioden ved skift om der bliver merudgifter eller besparelse og dette indsættes i bemærknings felt.
- Ved nye kontraktperioder og som ikke betyder skift, tjek op/beregn merudgifter/besparelser og anfør disse i bemærkningsfelt
- Ved forlængelser angiv kun et budgettal, her skal der ikke tages stilling til skift eller økonomi
- Ved udbud på områder, hvorpå vi bruger andet end vinder 1, anfør kliniske begrundelser; hvem der har truffet beslutning og foretag en beregning af mulige ekstra udgifter som anføres i bemærkningsfelt.

Varer der indgår i SRNs produktion

- Varer der er udbud og skift på, som anvendes i produktionerne, skal håndteres i dialog med relevante personer om der kan skiftes eller ej. Begrundelse for brug af andet end vinder 1 anføres i bemærkningsfelt.
- For Cytostatika området anvendes som udgangspunkt vinder 1. Behandling og formidling af udbudsmateriale skal ske i tæt dialog med afdelingsleder for cytostatika.

Opmærksomheds punkter ved behandling af udbudsmateriale

- Vær opmærksom på områder undervejs hvor man "undrer sig" og følg op på disse fx:
 - Skift med mulige problemstillinger undersøges
 - Mulige fejl i udbudsmaterialet
 - Der mangler udbud på nogle dispenseringsformer
 - Tidligere erfaringer i forhold til analogskift og mulige besparelser
- Hvis der er kommentarer/spørgsmål og lign på de enkelte "linjer" undervejs, noter dette i bemærkningsfelt til senere opfølgning.
- Hvis der er en dialog i gang med specialist/ATC-ansvarlig eller andre, noter dette i bemærkningsfelt og status.

Beregning af budgettal

- Som udgangspunkt skal budgettallet være så præcist som muligt, og vurder eksempelvis i forhold til nedenstående hensyn:
 - Beregn ud fra forbrug i kontraktperioden og hertil tillægges lidt.
 - Der bør være opmærksomhed på at kontraktperiodelængden, kan være forskellig.
 - Hvis der er tvivl om forbrug eller i de tilfælde, hvor der skal skiftes, og hvor der er tale om en ny leverandør eller en parallel importør, er det vigtigt at der ikke meldes for lidt ind, hellere for meget end for lidt. Dette minimerer risiko for restordre.
 - Medregn opmærksomhed på at alt relevant forbrug.
 - Vurder det beregnede forbrug om det ser fornuftigt ud fx ved at sammenligne med Amgros estimat.

Information til Lægemedelinformation vedr. kommende skift

- Send information til specialist/ATC-ansvarlig om kommende aktuelle skift samt udbudsmateriale.
- Send information til Lægemedelinformation vedr. alle kommende lægemiddelskift.
- Udarbejde en liste med lægemidler til den enkelte specialist/ATC-ansvarlig for dennes område til orientering og med henblik på at identificere evt. problemstillinger ved skiftene.
- Udarbejd en total liste ud fra behandlet materiale fra Sygehusapoteksportalen med lægemidler til Lægemedelinformation, som sørger for information til klinikken. Jf.

instruktion: " Amgrosudbud – Udarbejdelse af skiftelister – 7447-I".

Information til Sygehusapoteker vedr. økonomi for kommende udbud

- Udarbejd et dokument over resultatet af udbuddet ud fra behandlet materiale på Sygehusapoteksportalen set ud fra en økonomisk synsvinkel. Anfør i dokumentet de anslået merudgifter / besparelser for de enkelte ATC områder på vare niveau og evt. med forklaringer på årsagen til de forventede økonomiske ændringer. Dokumentet sendes til Sygehusapotekeren.

Opfølgning i Apovision/E3

For at kontraktlige forpligtelser overholdes, er det væsentligt, at der rettidigt tages hånd om at aktuelle gamle kontraktvarer bliver udfaset og tilsvarende nye kontraktvarer bliver indfaset.

Skift

- Træk fra Sygehusapoteksportalen kommende skifteliste
- Opret i Apovision kommende skift i spærrekladde for Amgrosskift
- Opdater E3 på de enkelte varer, der skal udfases med "dato" for skift
- Håndter datamæssige ændringer i Apovision i samarbejde med Indkøbsteam:
- Opsæt erstatninger samt klargøring af nye varer:
 - Opret nye varer i så god tid som muligt
 - Opret erstatninger
- Opret nye leverandører:
 - Amgros giver besked om hvilke nye leverandører der skal oprettes. Der skal gives besked til ansvarlig person, så det sikres at nye leverandører bliver oprettet rettidigt i ApoVision.
- Indlæs fil fra Amgros vedr leverandørændringer:
 - Leverandør ændringer kan først foretages sidste dag i kontraktperioden efter bestilling af varer
- Opdater E3 med nye varer i forhold til relevant indkøbsparameter

Skift af standardsortimenter, rekommandationer mm foretages af Indkøbsteam og sker løbende i takt med at lager på udfasende varer bliver opbrugt. Der informeres pr. mail til SRN Logistik, SRN Lægemiddelinformation, SRN Klinisk Farmaci når der er foretaget skift i ApoVision.

Revurdering af afgivne budgettal i gældende kontraktperiode

Det er væsentligt at budgettal er så præcise som muligt, og derfor vil det være nødvendigt at revurdere budgettal så der er overensstemmelse med aktuelt forbrug og afgivet budgettal. Med passende intervaller udarbejder Amgros lister over varer der bør revurderes i forhold til afvigende budgetter. Disse lister gennemarbejdes og der foretages en vurdering om budgettal skal revideres eller om budgettal er korrekt (= afvigelse skyldes andre årsager).

Relaterer til procedure

Indkøbsproces – 7.4.1.a

Tilhørende bilag

- Amgrosudbud – Årshjul – bilag 7451
- Amgrosudbud – Lægemidler og udlevering af priser – bilag 7452
- Amgrosudbud – Brev vedr. realiseret besparelse – bilag 7453
- Amgrosudbud – Flowdiagram over opgavefordeling – bilag 7891
- Amgrosudbud – Sygehusapoteksportalen – bilag 7892

Formål

Formålet er, at sikre, at implementering af lægemiddelskift (ved Amgrosudbud og ændringer i regionale og nationale (RADS) lægemiddelrekommandationer) sker så ensartet og kvalificeret som muligt til gavn for klinikken.

Generelt

Der er en række interessenter (figur 1), der tænkes ind ved koordinering i forhold til lægemiddelskift. Lægemiddelskift kan kategoriseres til at være simpel eller kompleks. Implementering af simpel lægemiddelskift varetages som udgangspunkt af Logistik.

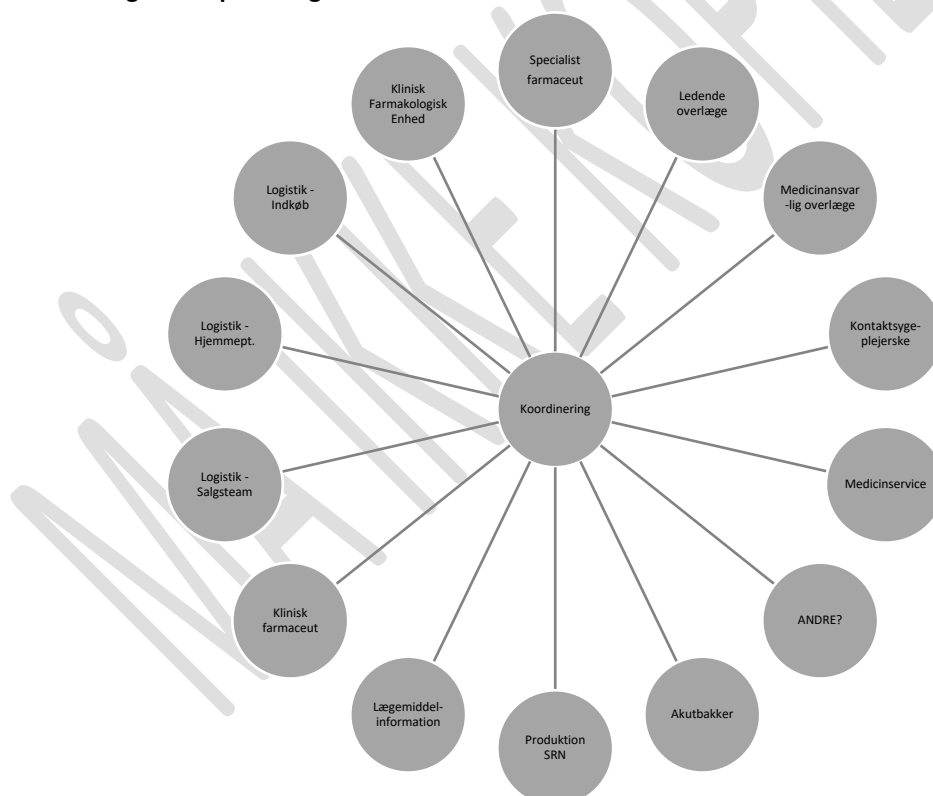
Et kompleks lægemiddelskift vurderes til af påvirke klinikken i mellem til høj grad, så der skal tages hensyn til interessenter ved implementering.

Eksempler på områder med kompleks lægemiddelskift:

LMWH (lavmolekylære hepariner); Erythropoietiner; TPN; Infusionsvæsker; Lægemidler, hvor der er tale om skift af device fx væksthormoner; lægemidler, hvor det skal håndteres anderledes i klinikken fx infusionsvæsker.

Det er vigtigt med koordinering på tværs af afdelinger på Sygehusapoteket Region Nordjylland (SRN), ligesom det er vigtigt, at tænke klinikken ind. Er der brug for at perspektivere inddrages kollegaer og interessenter med erfaring i implementering af lægemiddelskift.

Figur 1. Koordinering af kompleks lægemiddelskift.



Afdelingsledelserne på RNs hospitaler er ansvarlige for implementering. SRN understøtter bedst mulig implementering.

Metode

1. Anvend "Implementering af lægemiddelskift – Skabelon til vurdering" til at vurdere om lægemiddelskiftet er simpel eller kompleks
2. Foretag en samlet risikovurdering og overvej konsekvenser
3. Koordinator evt. med relevante interessenter enten pr. mail eller telefon
4. Udarbejd nødvendigt informationsmateriale og skiftestrategi ift. lægemiddelskiftet målrettet relevante afsnit, og som kan anvendes af SRN til at understøtte lægemiddelskift (vurder hvad der er relevant fra sag til sag ift. nedenstående punkter)
 - a. Oversigt med skift af lægemidler. Nu og pr. xx (dato)
 - b. Tekst i ApoVision
 - c. Udarbejd information i skabelon tilrettet type af lægemiddelskift
 - i. Om afsnittet selv skal sikre at lægemiddel optages på SS eller det varetages af SRN
 - ii. Hvis skiftet udelukkende vedrører nye eller skifte patienter tilføjes lægemidler i standardsortiment, og de eksisterende lægemidler bibeholdes
 - iii. Hvis skiftet vedrører en erstatning af et eksisterende lægemiddel, optages det nye lægemiddel på SS og det eksisterende lægemiddel slettes fra standardsortiment
 - d. Gælder lægemiddelskift nye/skifte/alle patienter
 - e. Besparelser/afsnit for området. Dette bidrager til, at KFc vurderer, hvilken indsats, der skal ydes (i samarbejde med KFE)
 - f. Hjælpeværktøj målrettet det enkelte skift fx skema med ækvipotente doser (Hvad giver mening at sende ud? Inddrag evt. relevante interessenter)
 - g. Evt. plan for skift
 - h. Skiftestrategi om hvem der skal skifte, og hvem der kan skifte
 - i. Sikre at information fra KFE (aftaler som KFE har lavet med specialer) når ud til Klinisk Farmaci
 - j. Overvej om skiftet er så komplekst, at der skal aftales et koordineringsmøde med en eller flere teams i Klinisk Farmaci
 - k. Overvej muligt fokusområde
 - l. Opmærksomhed på økonomien ift. implementering og uudnyttede besparelse. Dette koordineres med Amgros-ansvarlig(Info).
5. Send forslag til høring hos Klinisk Farmaci via mail: sortiment@rn.dk, der har 2-3 dage til at give tilbagemelding på forslaget
6. Tilret materialet
7. Send materiale til relevante afdelinger på SRN 1-2 dage før materialet sendes til klinikken
8. Aftal evt. informationsmøde med relevante teams i Klinisk Farmaci
9. Send materialet til medicinansvarlige overlæger og kontaktsygeplejersker
10. Udarbejd evt. information til Lægemiddelnyt, hvis lægemiddelskiftet dækker mange afsnit

BEMÆRK:

Hvis der ikke foreligger et godkendt brev fra specialistgruppen (regionale lægemiddelrekommandationer) eller Klinisk Farmakologisk Enhed (nationale lægemiddelrekommandationer) kan der sendes en foreløbig mail ud til Klinisk Farmaci, der informerer om, hvad der kommer til at ske. Ligeledes kan ovenstående punkter drøftes og problemstillinger vendes inden brev fra Specialistgruppen eller Klinisk Farmakologisk Enhed sendes ud.

Relaterer til procedure

ELA – Enhed for LægemiddelAnvendelse – 492
Styring af Serviceydelser – 7.5.1.c

Liste over kritiske lægemidler 2018/2019

C01 – Hjerte-kredsløb

C01BD01	Amiodaron	IV
C01CA03	Noradrenalin	IV
C08CA06	Nimodipin	Oral
C01CA24	Adrenalin	IV – sprøjter undtaget

J01 - Antibiotika

J01CA01	Ampicillin	IV
J01CA11	Mecillinam*	IV
J01CE01	Benzylpenicillin	IV
J01CF01	Dicloxacillin/cloxacillin	IV
J01CR05	Piperacillin/tazobactam	IV
J01DC02	Cefuroxim	IV
J01DD02	Ceftazidim	IV
J01DD04	Ceftriaxon	IV
J01DH02	Meropenem	IV
J01GB03	Gentamicin**	IV
J01XA01	Vancomycin**	IV
J01XD01	Metronidazol	IV

J05 – Antivirale midler til systemisk brug

J05AB01	Aciclovir	IV
---------	-----------	----

L01 – Cytostatika

L01AA01	Cyclophosphatmid*	IV
L01AA06	Ifosfamid*	IV
L01BA01	Methotrexate*	IV
L01BB05	Fludarabinphosphat*	IV
L01BC01	Cytarabin*	IV
L01BC02	fluorouracil*	IV
L01BC05	Gemcitabin*	IV
L01CA02	Vincristine*	IV
L01CA04	Vinorelbin*	IV
L01CB01	Etoposid	IV
L01CD01	Paclitaxil	IV
L01CD02	Docetaxel*	IV
L01DB01	Doxorubicin*	IV
L01DB03	Epirubicin*	IV
L01XA01	Cisplatin*	IV
L01XA02	Carboplatin*	IV
L01XA03	Oxaliplatin*	IV
L01XX17	Topotecan*	IV
L01XX19	Irinotecan*	IV

M05B – Midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering

M05BA08	Zoledronsyre	IV
---------	--------------	----

N01 - Anæstetika

N01AB08	Sevofluran	væske til inh.damp
N01AH06	Remifentanyl**	IV
N01AX10	Propofol	IV
N01BB01	Bupivacain	Inj.
N01BB09	Ropivacaine	Inj.

R07 – Andre respiratoriske midler

R07AA02	Phospholipidfraktion	Instillationsvæske
---------	----------------------	--------------------

V03AF – Antidoter ved cytostatika

V03AF03	Calciumfolinat**	IV
---------	------------------	----

*Kræver et ekstra personalemæssigt resursetræk ifm. skift (fx omstilling i produktion eller ændret håndtering af lægemidlet).

**Lægemidler, hvor der, i relation til skift, er vurderet øget risiko for utilsigtede hændelser.

Lægemidler på listen anbefales 8 ugers lager og overvåges særligt af Amgros

Liste for kritiske lægemidler – version 2.3, Godkendt af FILU 2018.04.04, årlig revision jf. Amgros procedure.