


Bivirkningsprofilen

-  udvikling af et beslutningsstøttesystem, baseret på strukturerede data, til overblik over en patients potentielle bivirkninger

Master of Information
Technology (MI) med
specialisering i
sundhedsinformatik.
Efter- og
Videreuddannelse,
Aalborg Universitet

3. årgang, 2007



Vejleder
Egil Boisen

Projektgruppe
Kell Erik Greibe
Mikkel Viggers



Forord

Maj 2007

Dette masterspeciale er udarbejdet af 2 studerende (fra IT-branchen og sundhedssektoren) på tredje år ved uddannelsen Master of Information Technology (MI) med specialisering i sundhedsinformatik ved Aalborg Universitet.

Temaet for projektet er ifølge studieordningen:

"Informationsteknologi i sundhedssektoren set i et videnskabeligt perspektiv".

Vi vil gerne rette en tak til vores vejleder Egil Boisen samt til Infomatum for udlån af data fra Medicin.dk til brug for projektet. Ligeledes vil vi rette en tak til Erik Falkø for levering af anonymiserede patientdata til test samt ikke mindst til alle de sundhedsprofessionelle, som har brugt deres tid på at teste Bivirkningsprofilen. Uden deres indsats kunne det ikke lade sig gøre.

Resumé

Introduktion: Patientsikkerhed – specielt indenfor medicinering – har været et stort fokusområde i flere år. Vores egen interesse i dette felt startede i 2004, hvor vi siden har gennemført to projekter. Et af de tilbagevendende spørgsmål er, hvorfor lægemiddelinformation ikke er tilgængelig i struktureret form.

Formålet med dette projekt er at udvikle et IT-baseret beslutningsstøttesystem, som i ordinations- og observationssituationen kan give klinikerne et samlet overblik over en patients potentielle bivirkninger. Da den tilgængelige lægemiddelinformation er præparatororienteret, findes et sådant system ikke. Ydermere findes struktureret bivirkningsinformation, som øvrig lægemiddelinformation, kun i begrænset omfang. Det er derfor nødvendigt at strukturere data, før de kan anvendes i beslutningsstøttmæssig sammenhæng.

Metode: På grund af den manglende strukturerede vidensrepræsentation har vi ved manuel organisering af semi-strukturerede data opbygget en database over bivirkningstermer. Ved hjælp af databasen og af Natural Language Processing teknikker som full text søgning, stemming og fonetisk søgning, har vi maskinelt transformeret lægemidlernes bivirkningsbeskrivelser i fri tekst til strukturerede data (præcision = 0,97, sensitivitet = 0,74). Det samlede strukturerede vidensgrundlag danner baggrund for en webbaseret applikation, Bivirkningsprofilen, som ved hjælp af en statistisk algoritme beregner sandsynligheden for, at en patient vil opleve bivirkninger ud fra hans ordinerede lægemidler. Bivirkningsprofilen præsenterer patientens bivirkningsprofil i grafisk og tekstuel layout – med fokus på bivirkningens navn, hvilket organsystem den vedrører samt med hvilken hyppighed den forekommer. Bivirkningsprofilen er udviklet i MS-SQL og ASP.NET. Efterfølgende er Bivirkningsprofilen afprøvet af 49 potentielle brugere – alle med sundhedsfaglig baggrund.

Konklusion: Vi kan konstatere, at to-tredjedele af vores hovedmålgruppe (de praktiserende læger) synes, det er uproblematisk at skabe sig et overblik i Bivirkningsprofilen. Ved siden af dette angiver 83 % af de praktiserende læger tillige, at de ville bruge Bivirkningsprofilen i en klinisk situation ugentligt eller oftere. 41 % mener endda, at de vil bruge den dagligt eller flere gange dagligt. Bivirkningsprofilen har vist sin berettigelse ved hjælp af den strukturerede opbygning af vidensrepræsentationen og sine effektive sorteringsfunktioner til fremvisning af beregnede resultater. I kombination med det unikke patientorienterede overblik, skaber Bivirkningsprofilen et mere præcist grundlag for at træffe kliniske beslutninger om patientens medicinering.

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| 1. Indledning | 6 |
| 2. Problemdefinition | 9 |
| 2.1 Historisk perspektiv..... | 9 |
| 2.2 Sundhedsfagligt perspektiv..... | 11 |
| 2.2.1 Definition af bivirkninger | 11 |
| 2.2.2 Bivirkninger i klinikken | 11 |
| 2.2.3 Indrapportering af bivirkninger | 11 |
| 2.2.4 To kliniske situationer - ordination og observation..... | 13 |
| 2.2.5 Polyfarmaci | 14 |
| 2.2.6 Patientorienteret syn..... | 15 |
| 2.3 Sundhedsinformatisk perspektiv..... | 15 |
| 2.3.1 Bivirkningsinformation..... | 15 |
| 2.3.2 Grader af strukturering..... | 16 |
| 2.3.3 Produktresumeeer - fri tekst og semistruktur..... | 16 |
| 2.3.4 Medicin.dk | 16 |
| 2.3.5 Terminologi og klassifikation | 17 |
| 2.3.6 MedDRA-terminologien | 18 |
| 2.3.7 Fordele ved strukturerede data | 19 |
| 2.4 Problemformulering | 20 |
| 2.4.1 Afgrænsning | 21 |
| 3. Teori og metoder | 23 |
| 3.1 Overblik og hukommelse | 23 |
| 3.2 Strukturering af begreber | 24 |
| 3.3 Information Extraction (Natural Language Processing)..... | 24 |
| 3.3.1 Stemming | 25 |
| 3.3.2 Fonetisk søgning - SoundEx..... | 26 |
| 3.3.3 Automatisk thesaurus-/vocabulary-konstruktion..... | 27 |
| 3.3.4 Test af NLP-metoder (precision og recall) | 27 |
| 3.4 Elementer af information..... | 29 |
| 3.4.1 Algoritme til beregning af hyppighed..... | 29 |
| 3.5 Patientorienteret præsentation..... | 30 |
| 3.6 Metoder til feedback | 31 |
| 3.6.1 Konstruktion af spørgsmål..... | 31 |
| 3.6.2 Design af spørgeskema | 32 |
| 4. Udvikling af Bivirkningsprofilen | 34 |
| 4.1 Proces..... | 34 |
| 4.2 Problemområde, formalisering | 35 |
| 4.3 Anvendelsesområde, formalisering..... | 36 |
| 4.4 Krav til Bivirkningsprofilen | 38 |
| 4.4.1 Funktionelle krav og elementer | 39 |
| 4.4.2 Ikke-funktionelle krav | 40 |
| 4.5 Bivirkningsprofilen, systemarkitektur..... | 41 |
| 4.6 Vidensrepræsentation, design og realisering..... | 43 |
| 4.6.1 Medicin.dk, vidensgrundlag..... | 43 |
| 4.6.2 Bivirkningsprofilen, vidensgrundlag/datamodel..... | 44 |
| 4.6.3 Dataorganisering og -transformation | 45 |
| 4.6.4 Information Extraction / Natural Language Processing (NLP) | 49 |
| 4.7 Webapplikation, design og realisering..... | 51 |
| 4.7.1 Model og funktioner..... | 51 |
| 4.7.2 Brugergrænseflade | 52 |
| 4.8 Test..... | 57 |
| 4.8.1 Vidensgrundlag - test af NLP-metoden til automatisk udledning af bivirkningstermer fra fritekstbeskrivelse. | 57 |
| 4.8.2 Applikation (forretningslogik og grænseflade)..... | 58 |
| 5. Brugertest af Bivirkningsprofilen | 60 |
| 5.1 Spørgeskema | 60 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1.1 Målgrupper | 60 |
| 5.1.2 Formål med spørgsmål..... | 61 |
| 5.1.3 Selektion af testpersoner | 62 |
| 5.1.4 Distribution..... | 62 |
| 5.1.5 Flow af afprøvning | 63 |
| 5.1.6 Opfølgning | 63 |
| 5.2 Resultat af afprøvningen | 64 |
| 5.2.1 Generelle baggrundsspørgsmål..... | 65 |
| 5.2.2 Bivirkning baggrundsspørgsmål..... | 65 |
| 5.2.3 Be-/afkræftelse af bivirkninger som problemområde | 66 |
| 5.2.4 Be-/afkræftelse af antagelse omkring tid og kortfattet struktureret information..... | 66 |
| 5.2.5 Be-/afkræftelse af antagelse om manglende overblik..... | 69 |
| 5.2.6 Be-/afkræftelse af hypotese om generel brugbarhed af vores løsningsforslag | 71 |
| 5.2.7 Undersøgelse af funktioner og deres brugbarhed..... | 75 |
| 5.2.8 Be-/afkræftelse af hypotese om skabelse af overblik..... | 79 |
| 6. Diskussion og konklusion | 82 |
| 6.1 Kritik af egen metode..... | 82 |
| 6.2 Konklusion | 84 |
| 7. Perspektivering..... | 86 |
| 8. Referencer..... | 91 |
| Abstract..... | 94 |
| Appendiks - oversigt..... | 95 |

1. Indledning

WHO¹ har udarbejdet en større undersøgelse i 26 forskellige lande [1] omkring kvaliteten af, og konsensus om, lægemiddelinformation inkl. bivirkninger for tre meget udbredte lægemidler.

Undersøgelsen viser en overraskende stor forskel i den information, de forskellige lande havde registreret om disse tre velkendte midler. I det globale informationsflow er det vigtigt, vi kan stole på, at information er ensartet og struktureret. Ellers kan vi ikke med sikkerhed bruge den i sammenhæng med egne data – og derved kan vi gå glip af den større sikkerhed i behandlingen, der kan skabes med et stort sammenligningsgrundlag.

Utilsigtede hændelser, patientsikkerhed, medicinering – og dermed også bivirkninger – er områder, der er fokus på for tiden.

Der er konstant historier i pressen, Internettet svømmer over med hjemmesider med gode råd og information, og der er større tiltag i gang hos myndighederne og private firmaer.

En ny version af Patientsikkerhedsdatabasen er på vej [2], og der udarbejdes ny strategi for referenceprogrammer i Sundhedsstyrelsen [3]. Produktresumeeer opdateres, og overvågningen af lægemidlers sikkerhed styrkes i Lægemiddelstyrelsen [4]. Institut for Rationel Farmakoterapi udarbejder nationale rekommandationslister [5], mens Region Hovedstaden opbygger Sundhedsfagligt Indhold (SFI) [6]. Infomatum arbejder på flere slags beslutningsstøtte, organiserer Medicin.dk og udgiver PDA versioner med lægemiddelinformation. Den sidste konference Dansk Selskab for Medicinsk Informatik (DSMI) holdt, var udelukkende om patientsikkerhedsområdet.

Samfundet har viden, ressourcer og teknologi til, at det ikke længere kan accepteres, at mennesker skal dø unødvendigt af lægemiddelrelaterede årsager, som ca. 2.000 personer om året stadig gør i Danmark [7].

IT kan være det værktøj, der skal til for at skabe overblik over den enorme mængde information, der findes i klassifikationssystemer, faglige databaser, patientdatabaser, medicindatabaser og mange andre databaser – herunder al den viden, som findes i alle de publicerede videnskabelige artikler.

Dog skal al denne viden først bringes på en sådan form, at IT-systemerne kan bruge den – et problem som er tydeligt, når man ser, hvor meget information, der kun findes i fritekstform.

¹ World Health Organization

Strukturering af viden er essentiel for at kunne lave beslutningsstøttesystemer; uden struktur er det desuden svært for sundhedspersonalet at overskue og håndtere en så stor mængde information.

I alle vore projekter gennem tre år på Aalborg Universitet har vi arbejdet med forskellige problemstillinger vedrørende beslutningsstøtte på medicineringsområdet.

- 📌 I 2005 undersøgte vi stregkodens brug i medicineringsprocessen
 - ved et litteraturstudie.
- 📌 I 2006 så vi den danske og den norske interaktionsdatabase efter i sømmene som beslutningsstøtte ved medicinordination
 - ved en sammenligning af de eksisterende databaser.
- 📌 I 2007 har vi arbejdet med bivirkningsområdet, hvor der stort set ikke findes elektroniske beslutningsstøttesystemer
 - ved egenudvikling af et nyt, unikt beslutningsstøttesystem.

Vores beslutningsstøtteprojekter har bevæget sig op i sværhedsgrad gennem årene fra at være af observerende art på første år, over testing af systemer andre har bygget på andet år, til, på tredje år, at kaste os ud i at bygge vores eget system.

Vi synes, beslutningsstøtteområdet er spændende, da det efter vores opfattelse er her, at IT og sundhedsfagligheden mødes optimalt.

Et menneske kan ikke indeholde og overskue de store mængder data, der er involveret i evidensbaseret sundhedsfaglig viden – det kan en computer. IT-redskaber som information extraction, databasestyring, klassifikationsystemer og gode brugergrænseflader gør dem ideelle til håndtering af store mængder data på en overskuelig måde.

Computeren skal så til gengæld have data leveret i en struktureret form, den kan bruge. Dette er eksperternes job – og her mangler der en del.

Produktet af menneske og maskine skal give et output, man kan stole på, og som kan støtte klinikerne, når svære, komplekse beslutninger skal træffes.

Vi synes, det er svært at finde videnskabelige eller tekniske grunde til, at der ikke er lavet et beslutningsstøttesystem som vores endnu. Data findes, og har eksisteret i mange år, selvom fuldstændig strukturering mangler. Teknisk er håndtering og præsentation af data ikke noget problem og kræver ikke avanceret teknologi.

Vi har opbygget vores projekt over en hypotese om, at et bedre overblik over alle bivirkninger kan skabes ved hjælp af en strukturering af information og en patientorienteret præsentation heraf i en IT-applikation.

Denne hypotese blev siden testet af potentielle brugere af vores system, og på stort set alle områder var testpersonerne enige om, at systemet er en stor succes.

2. Problemdefinition

I dette afsnit defineres problemområdet "bivirkninger" i 3 perspektiver – det historiske, sundhedsfaglige og sundhedsinformatiske perspektiv.

2.1 Historisk perspektiv

Alle symptomkomplekser, der kendes som lægemiddelbivirkninger, kan stort set også optræde som sygdomsbilleder uden forudgående eksposition for lægemidler. Muligheden for at forveksle symptomer og bivirkninger medfører dels en forsinket erkendelse af sidstnævnte og dels at andre symptomer fejlagtigt opfattes som bivirkninger [8].

Som et eksempel på forsinket erkendelse kan nævnes acetylsalicylsyre (det aktive indholdsstof i fx Aspirin). Stoffet blev første gang markedsført tilbage i 1899, men først i 1938 blev det rapporteret, at det måske kunne forårsage maveblødninger. Først i 1974 – altså 75 år efter markedsføringen – var det dokumenteret, at brugere af acetylsalicylsyre har en større risiko for maveblødning end andre.

Som eksempel på fejlagtig opfattelse af en bivirkning kan nævnes depression fremkaldt af betablokkere (blodtryksnedsættende lægemidler som fx Selo-Zok), som har været almindeligt kendt i årtier. Det er imidlertid tvivlsomt, om der er nogen overhyppighed af depression blandt brugere af betablokkere i forhold til ikke-brugere.

Det var for alvor i 1960'erne, at der kom fokus på bivirkninger. I løbet af 1950'erne havde ca. 40.000 kvinder på verdensplan indtaget thalidomid – et lægemiddel fra det tyske medicinalfirma Grünenthal, som kunne reducere morgenkvalme hos gravide. I 1959 begyndte der at komme rapporter ind om børn født med misdannelser på grund af mødrenes brug af thalidomid: Børnene var født mere eller mindre uden arme og ben. Firmaet afviste hårdnakket enhver sammenhæng med deres produkt, men indberetningerne om misdannede børn fortsatte. I 1960 påviste tyske og australske læger en markant stigning i antallet af børn født med misdannede lemmer, hvilket gjorde, at Grünenthal i 1961 måtte trække thalidomid ud af markedet. På det tidspunkt var der på verdensplan blevet født omkring 8.000 Thalidomid-børn, og der blev efterfølgende afholdt en verdenskongres i København om thalidomid. I løbet af kort tid blev der indført et meget strengt regelsæt for godkendelse af nye lægemidler, med hårde dokumentationskrav under lægemiddeludviklingen.

I årene efter katastrofen oprettede de fleste vestlige lande bivirkningsnævn, som det første organiserede forsøg på at indsamle erfaringer og observationer. Bivirkningsnævnet i Danmark blev etableret i 1968 [9,10].

Fortsat i vores tid oplever vi til tider nye hårdsblående beretninger om bivirkninger. De fleste husker sikkert skandalen om slankelægemidlet Letigen, som i efteråret 2002 med lynets hast blev fjernet fra markedet, da man konstaterede, at ét af lægemidlets indholdsstoffer (efedrin) kunne medføre hjerneblødninger og blodpropper hos specielt unge mennesker. Denne bivirkning var ikke beskrevet i lægemidlets SPC (Summary of Product Characteristics, dansk: produktresumé). SPC'en var heller ikke i produktets levetid blevet opdateret med denne information, selvom international dokumentation eksisterede. Med tilbagetrækningen af Letigen fra markedet reagerede danskerne ved stort set at stoppe købet af receptpligtige slankemidler (et fald fra 100.000 patienter til 12.000 patienter året efter). Dette selvom det var bevist, at det netop var stoffet efedrin, der var synderen, og at ingen af de øvrige slankemidler på markedet indeholdt dette stof. En så stor adfærdsregulering bevidner om, at både læger og patienter har stor respekt for bivirkningernes magt. Befolkningen syntes at mene, at midlet (de potentielle bivirkninger) ikke stod i forhold til målet (at blive slank). I andre tilfælde er situationen stik modsat. Fx er det velkendt, at en kemobehandling typisk medfører bivirkninger som hårtab og kvalme, men i dette tilfælde vil de fleste mene, at midlet står i forhold til målet.

For gennemsnitsdanskeren er det som udgangspunkt ligegyldigt, om han får en Kodimagnyl eller en Panodil, hvis han har hovedpine. Dette til trods for, at der er tale om vidt forskellige indholdsstoffer. På langt de fleste mennesker virker Kodimagnyl og Panodil da også ens – de fjerner eller reducerer smerterne. Men en del mennesker vil opleve forskelle mellem de to (fx at lægemidlet "går i maven") – og at de derfor skaber en præference for det ene lægemiddel frem for det andet. Valget af lægemiddel er i dette tilfælde primært forbrugerstyret og meget lidt klinisk begrundet.

Den seneste historie på bivirkningsområdet omhandler et britisk studie. Her var seks personer meget tæt på at miste livet på grund af bivirkninger ved et præparat, de indtog som deltagere i en klinisk undersøgelse. Yderligere forsøg med dette præparat er stoppet. Problemet er, at de nuværende regler ikke kræver, at bivirkninger fra præparater, der trækkes tilbage, indrapporteres. Alvorlige bivirkninger (allergiske reaktioner i dette tilfælde) kan derfor nemt forblive ukendte, og senere forsøg med lignende præparater kan derfor ikke tage tidligere erfaringer i betragtning. Lægemiddelstyrelsen er opmærksom på problemet, og ligeledes arbejdes der i EMEA² på at skabe en database på området [11].

² Det fælleseuropæiske Lægemiddelagentur

2.2 Sundhedsfagligt perspektiv

2.2.1 Definition af bivirkninger

WHO definerer en bivirkning (side effect) således [12]...

"Any unintended effect of a pharmaceutical product occurring at doses normally used in man which is related to the pharmacological properties of the drug."

En bivirkning er således defineret som en allerede indtruffet effekt, som kan ses i en patients kliniske situation. Allerede her ses de første problemer omkring bivirkninger.

2.2.2 Bivirkninger i klinikken

Det kan være svært for læger og sygeplejersker i en klinisk situation at opdage en bivirkning – specielt hvis det ikke er en særlig alvorlig bivirkning, som dermed nemt kan "drukne" i en måske alvorlig sygdom med mange symptomer.

Et andet problem er, hvordan man skelner mellem bivirkninger fra et bestemt præparat på den ene side, og effekter fra interventioner, en patients symptomer fra andre sygdomme, samt generelle eller aldersrelaterede påvirkninger af kroppen på den anden side. Kausaliteten mellem den udløsende årsag og den observerede skade er ikke krystalklar og meget svær at bestemme nøjagtigt, grundet de mange parametre, der er involveret.

For at komme kausalitetsproblemet i møde anvendes indberetninger af bivirkningsrapporter fra sundhedspersonale og patienter til bivirkningsdatabaser, som, ved hjælp af statistiske metoder, udregner sandsynligheden for, at et givet præparat har udløst en given bivirkning.

Denne information kan Lægemiddelstyrelsen og de farmaceutiske firmaer så reagere på og ændre i deres information (produktresumer) om de enkelte præparater, hvis nødvendigt. Dette forudsætter dog, at bivirkningen bliver indrapporteret, hvilket, ifølge undersøgelser, kun sker i mellem 1 og 10 % af tilfældene [13].

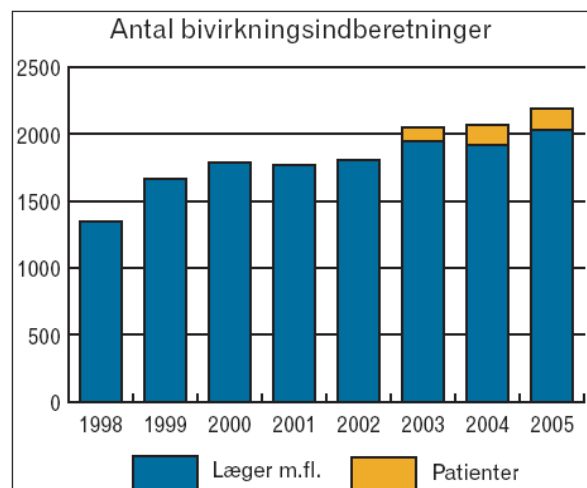
2.2.3 Indrapportering af bivirkninger

Læring om bivirkninger sker ud fra erfaringsopsamling. De kliniske studier, som gennemføres ved godkendelse af et nyt lægemiddel, er typisk rettet mod at undersøge/dokumentere stoffets effekt. Der er mindre fokus på bivirkningsområdet. Ligeledes er studierne så kortvarige og alene gennemført på en mindre gruppe patienter, at man i studiet kun har fået kendskab til en mindre del af de sikkerhedsproblemstillinger (bl.a. bivirkninger), der kan opstå på grund af lægemidlet. Resten af problemerne melder sig først, når stoffet kommer i

fri handel [14]. Dette bekræftes af en stor amerikansk undersøgelse fra 2002, hvor alle amerikanske lægemiddelgodkendelser i perioden 1975 til 1999 blev gennemgået. Man fandt, at der for 20 % af alle godkendte lægemidler var dokumenteret nye væsentlige bivirkningsoplysninger over den 25-årige periode, som enten medførte en indskrænkning i lægemidlets anvendelse, eller at lægemidlet blev trukket tilbage fra markedet [15].

Efter godkendelsen af præparatet til markedsføring vil bivirkninger, som findes ved brugen af stoffet i klinikken, blive indrapporteret til bivirkningsdatabasen hos Lægemiddelstyrelsen og herefter samlet i den europæiske EudraVigilance³ database. Danmark indberetter årligt ca. 2.000 bivirkningsrapporter [16] – se Figur 1.

Denne indrapportering er obligatorisk for lægen, som de første to år efter, at et lægemiddel er blevet godkendt, skal indberette alle bivirkninger ved lægemidlet. Derefter er det kun alvorlige eller uventede bivirkninger, der skal indberettes. Også patienter og pårørende kan indberette formodede bivirkninger på et særligt skema [17]. Alle disse rapporter bliver også sendt til den europæiske database, som modtager omkring 50.000 indberetninger om måneden [18]. Alt i alt udgør indberetningerne dog kun en lille del af de reelle bivirkninger. Det kan derfor være svært at se en statistisk sammenhæng mellem lægemidler og bivirkninger, når man tænker på, at der alene på det danske marked er registreret omkring 5.500 lægemidler.



Figur 1 - Antal bivirkningsindberetninger pr. år i Danmark

Der er gennem tiden foretaget mange undersøgelser med henblik på at kortlægge forekomsten af lægemiddelrelaterede problemer og konsekvenserne af disse. 3 internationale metaanalyser publiceret i 1998 hhv. 2002 viser, at rene bivirkningsrelaterede indlæggelser udgør mellem 3,1 og 4,9 % af alle hospitalsindlæggelser [19,20,21] – se Tabel 1.

³ Program til lægemiddelovervågning i EØS-lande

| Analyse | Bivirkningsrelateret årsag til hospitalsindlæggelse | Metaanalysen omfatter | Undersøgelsesområde |
|----------|---|--|---------------------------------|
| Kilde 19 | 4,83 % | 21 undersøgelser dækkende 28.017 indlæggelser | USA |
| Kilde 20 | 4,90 % | 68 undersøgelser dækkende 123.794 indlæggelser | USA, Europa, Australien, Canada |
| Kilde 21 | 3,10 % | 37 undersøgelser dækkende 133.471 indlæggelser | USA, Europa |

Tabel 1 - Størrelsen af bivirkningsrelaterede årsager til hospitalsindlæggelse

Ifølge Landspatientregistret var der i Danmark i 2005 i alt 1.155.963 hospitalsindlæggelser [22]. Anvendes metaanalysernes procentuelle resultater, betyder dette, at bivirkningsrelaterede indlæggelser kan estimeres til at udgøre mellem 35.000 og 57.000 pr. år i Danmark. Der skal naturligvis tages forbehold for dette estimat, da specifikke undersøgelser fra Danmark kun udgør en minimal del af metaanalyserne – og at der naturligvis kan være forhold i de enkelte undersøgelseslande, som ikke direkte kan overføres til danske forhold.

2.2.4 To kliniske situationer – ordination og observation

I klinikken optræder faren for bivirkninger på to tidspunkter. Når patienten ordineres et lægemiddel, er der en fare for nye bivirkninger, og når patienten observeres med symptomer, er der en fare for, at de skyldes en eksisterende bivirkning.

Ved ordination har lægen pligt til at forsøge at undgå de lægemidler, der kan forårsage de hyppigste og alvorligste bivirkninger. Til at hjælpe ham er der i meget lægemiddelinformation tilknyttet en hyppighed til hver bivirkning, der er opgivet for et præparat. Hyppighederne svinger dog fra meget sjældne (< 0,01 %) til meget almindelige (>10 %), en faktor 1000, som gør situationen svær at vurdere. Se afsnit 2.3.6.

Ved observation af bivirkningslignende symptomer hos patienten drejer det sig primært om at konstatere, hvilke (hvis nogle) lægemidler de stammer fra, så de kan blive seponeret og erstattet af andre præparater med en tilsvarende effekt.

Bivirkninger kan derfor inddeles i faktuelle og potentielle – to situationer som har forskellige indgangsvinkler. I den faktuelle situation har man en bivirkning, som med en vis sandsynlighed kan henføres til et præparat. I den potentielle situation har man et præparat, som med en vis sandsynlighed forårsager en bivirkning. Den information, man skal bruge i de to situationer, er også forskellige, som det kan ses i Tabel 2.

| Situation | Givet udgangspunkt | Sandsynlighed for | Nødvendig information |
|------------------|--------------------|-------------------|--|
| Faktuel | Bivirkning | Præparat | Oversigt over bivirkninger og de ordinerede præparater der kan forårsage dem |
| Potentiel | Præparat | Bivirkning | Oversigt over alle ordinationsmulige præparater og de bivirkninger de kan give |

Tabel 2 - Forskellige situationer

Informationsbehovet i den faktuelle situation kan ikke tilfredsstilles direkte, dvs. med udgangspunkt i bivirkningen. Det skyldes primært, at det er sjældent, at man kan identificere kausaliteten. Der findes heller ikke opgørelser over bivirkninger og de præparater, der kan forårsage dem. Det kan relativt nemt lade sig gøre at tage udgangspunkt i bivirkningerne, men det kræver, at alle bivirkninger er kategoriserede og ensartede benævnt, hvilket ikke er tilfældet i den lægemiddelinformation vi har i Danmark.

Den eneste mulighed for at finde ud af om en bivirkning skyldes et præparat er at behandle den faktuelle situation som den potentielle, hvilket vil sige, at man skal tage udgangspunkt i præparaterne et for et, og undersøge de tilhørende bivirkninger en for en. Den potentielle situation er meget nemmere at håndtere, da al lægemiddelinformation er præparatorienteret og beskriver bivirkninger ud fra det lægemiddel, der forårsager dem.

2.2.5 Polyfarmaci

Jo ældre en patient er, jo flere lægemidler tager han. 90 pct. af ældre over 70 år tager to eller flere receptpligtige lægemidler, og 20 pct. får fem eller flere receptpligtige lægemidler samtidig [23]. Risikoen for at få gigt, forhøjet blodtryk, åreforkalkning, sukkersyge, kræft og andre kroniske sygdomme stiger med alderen. Lægemiddelforbruget er da også stigende med befolkningens alder. I 2004 var 15 % af befolkningen over 65 år men brugte 61 % af alle lægemidler, som blev solgt i Danmark [24].

Jo flere lægemidler en patient tager, jo større risici for bivirkninger, er den simple måde at se på den komplekse bivirkningssituation ved polyfarmaci.

Udtrykket polyfarmaci bruges som betegnelse for samtidig behandling med forskellige lægemidler, og associerer til de uheldige og utilsigtede konsekvenser af brugen af mange lægemidler [25]. Der findes dog ingen entydig definition af præcis hvor mange lægemidler, der skal til for at diagnosticere polyfarmaci.

Problemerne ved polyfarmaci er talrige - her skal nævnes: bivirkninger, interaktioner og risiko for manglende overblik [26] - og risikoen herfor stiger eksponentielt med antallet af anvendte lægemidler [25].

I nogle tilfælde bliver der også ordineret lægemidler, der virker mod bivirkninger af tidligere ordineret medicin, ("piggy-back prescribing"), hvilket kan føre til proliferativ polyfarmaci med et utal af unødvendige lægemidler. Et australsk studie har vist, at op mod 10 % af de praktiserende læger jævnlige ordinerer medicin mod bivirkninger forårsaget af tidligere ordineret medicin [25].

Vi må antage, at det kan skyldes manglende overblik over bivirkningerne og de præparater, der forårsager dem.

I situationen med polyfarmaci bliver lægens overblik yderligere kompliceret.

I ordinationssituationen skal der tilføjes endnu et præparat til den måske i forvejen lange liste af præparater.

I observationssituationen handler det om at finde det præparat, som forårsager bivirkningen og fjerne det.

Der er derfor i begge situationer et behov for at skabe et overblik over de samlede bivirkninger for alle de lægemidler patienten får og hvilken effekt på det samlede billede en ændring medfører.

Her kommer lægemiddelinformation i sin nuværende form til kort, grundet den præparatorienterede struktur, som ikke muliggør at få et overbliksbillede over patientens præparater og de tilknyttede bivirkninger.

2.2.6 Patientorienteret syn

En mere hensigtsmæssig måde at anskue situationen på kunne være den patientorienterede. Her beskrives patientens samlede potentielle påvirkning af bivirkninger fra alle præparater. Denne form for lægemiddelinformation er dog ikke tilgængelig nogen steder – hverken elektronisk eller i bogform.

2.3 Sundhedsinformatisk perspektiv

2.3.1 Bivirkningsinformation

Mange lægemidlers effekt er målrettet et specifikt organ, fx ranitidin (mavesårsmiddel) er rettet mod mavesækkens syreproducerende celler, men dets bivirkninger kan optræde i mange andre organer, som ingen relation har til effekt-organet. Bivirkninger fra et præparat er derfor klassificeret efter de områder de påvirker, hvilket kan være et organ (eks. lever, nyre), eller et system (eks. kardiovaskulær, gastrointestinal).

2.3.2 Grader af strukturering

Der optræder forskellige grader af strukturering i de forskellige kilder til bivirkningsinformation, som findes i Danmark. De kan inddeles efter deres grad af struktur med den laveste grad først:

1. Produktresumeeer/dele af Medicin.dk med fri tekst alene.
2. Produktresumeeer med semi-struktureret tekst, hvor dele af informationen er organiseret.
3. Medicin.dk med en tabelform hvor nogle af præparaternes bivirkninger er struktureret.
4. MedDRA-klassifikationen som anvendes af farmaceutiske firmaer og Lægemedelstyrelsen.

2.3.3 Produktresumeeer – fri tekst og semistruktur

De bivirkningstermer, der bruges i produktresumeeet, indgår ikke i nogen officiel medicinsk terminologi, dvs., det ikke er defineret præcist, hvad en bivirkning betyder, hvilket kan skabe basis for misforståelser. Information om de enkelte bivirkninger er skrevet i fri tekst uden struktur og kan således være formuleret på mange forskellige måder, selv om vi snakker om den samme type bivirkninger.

Det er obligatorisk for de farmaceutiske firmaer at benytte sig af de klasser, der findes i MedDRA-terminologisystemet i deres inddeling af bivirkninger og de skal tillige tildeles en hyppighed, ligeledes defineret af MedDRA-systemet (se afsnit 2.3.6). En stor del af de eksisterende produktresumeeer er dog ikke struktureret på denne måde endnu, og kan bl.a. derfor være svære at overskue.

2.3.4 Medicin.dk

Medicin.dk er muligvis det mest omfattende forsøg på at strukturere lægemiddelinformation i Danmark. Medicin.dk's vidensgrundlag er udarbejdet af læger, tandlæger og farmaceuter – alle med specialviden inden for de pågældende områder. Medicin.dk er udarbejdet på baggrund af lægemidlets SPC, den foreliggende videnskabelige litteratur og forfatterens kliniske erfaring. Inden offentliggørelse gennemgås nyt eller revideret materiale af referenter udpeget af de medicinske selskaber [27].

Medicin.dk er afløseren for Lægemedelkataloget og indeholder oplysning om alle markedsførte lægemidler i Danmark. Oplysningerne inkluderer et afsnit specifikt om bivirkninger. I Medicin.dk findes bivirkningsinformation i enten fri tekst eller semi-struktureret form. De semi-strukturerede data findes som tabeller med de enkelte bivirkninger, de organsystemer de berører, samt den hyppighed de optræder med. Det skal dog bemærkes, at den information, der er til rådighed for lægen, alene er bivirkningens navn og dens hyppighed. Datagrundlaget i Medicin.dk er klassificeret ifølge organsystemer,

men de er ikke synliggjort for brugeren. Organsystemet der bruges (og som vi har fået adgang til) er ikke en officiel klassifikation, men et simplificeret klassifikationssystem, som har visse ligheder med MedDRA-systemet. Medicin.dk bruger dog kun 11 klasser (se Tabel 3).

| Organsystemer |
|------------------------------------|
| Cirkulatoriske/respiratoriske biv. |
| Gastro-intestinale biv. |
| Generelt/øvrige biv. |
| Neurologiske/psykiske biv. |
| Øjne og ører biv. |
| Immunologiske biv. |
| Hud biv. |
| Urogenitale biv. |
| Hæmatologiske biv. |
| Metaboliske/endokrinologiske biv. |
| Muskuloskeletale biv. |

Tabel 3 - Oversigt over klasser brugt af Medicin.dk

2.3.5 Terminologi og klassifikation

Terminologi er studiet af termer – dvs. ord og deres brug. En medicinsk terminologi består af ord og fraser, som beskriver et begreb indenfor et medicinsk område som fx bivirkninger. Terminologien indeholder alle de brugte begreber indenfor dens specialeområde, hvis betydning man er blevet enige om. Det er det begrænsede antal begreber i terminologien, som gør, at man tvinges til at indplacere ny information i det allerede eksisterende begrebssystem. På denne måde forhindrer man, at der opfindes nye termer, som allerede findes i terminologien – måske med et andet navn, men dækkende det samme begreb.

Klassifikationssystemer inddeler termene (bivirkningerne) i klasser og underklasser og ordner dem ifølge et vedtaget logisk system. Som tidligere nævnt er alle bivirkninger klassificeret ifølge det organsystem de påvirker, og ikke præparatets effekt-organ (se Figur 2).



Figur 2 – Eksempel på klassifikation

2.3.6 MedDRA-terminologien

Skulle den enkelte kliniker manuelt klassificere observerede bivirkninger, kunne det godt tænkes at medføre nogle problemer. Fx ville nogle klassificere bivirkningen "simpel kvalme", som optræder ved mange lægemidler, som stammende fra maveregionen. Andre ville påstå, at det er en CNS-relateret bivirkning. Dette problem løser MedDRA.

De enkelte bivirkninger klassificeres officielt i 27 områder (se Tabel 4). Lægemiddelstyrelsen og farmaceutiske firmaer bruger denne klassifikation til indrapporteringer til den europæiske EudraVigilance database, hvis formål er at skabe overblik over de ca. 50.000 bivirkninger [18], der indrapporteres månedligt.

| MedDRA-terminologiens klassifikationsområder | |
|---|---|
| Infektioner og infestationer | Neoplasmer, godartede og maligne (inklusive cyster og polypper) |
| Lidelser i blod og lymfe | Lidelser i immunsystemet |
| Endokrine lidelser | Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser |
| Psykiatriske lidelser | Lidelser i det centrale og perifere nervesystem |
| Lidelser i det autonome nervesystem | Lidelser i øjne |
| Lidelser i øre | Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper |
| Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser | Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum |
| Gastro-intestinale lidelser | Lever- og galdevejslidelser |
| Dermatologiske lidelser | Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser |
| Lidelser i nyrer og urinveje | Lidelser i forbindelse med graviditet, puerperium og den perinatale periode |
| Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae | Medfødte familiære / arvelige lidelser |
| Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted | Undersøgelser |
| Traumer og forgiftning | Kirurgiske og medicinske procedurer |
| Sociale årsager | |

Tabel 4 – MedDRA-klassifikationssystemet

MedDRA er en pragmatisk, medicinsk terminologi, som er nem at bruge til dataindtastning, genfindning, analyse og fremvisning, og med en passende balance mellem sensitivitet og specificitet indenfor det regulatoriske område [28].

MedDRA-terminologien bruges i alle faser af et lægemiddels udvikling, med undtagelse af dyretoksikologiske forsøg. For medicinalfirmaer, bioteknologiske firmaer og de godkendende myndigheder er det obligatorisk at bruge MedDRA til registrering og analyse af bivirkninger. Desværre findes MedDRA ikke i en dansk version, selvom der er taget skridt hertil af EU for 5 år siden. Det betyder, at når Lægemiddelstyrelsen registrerer og videresender indberettede bivirkninger, skal de først oversættes til den engelske term.

Som det fremgår af Tabel 4, er der ikke alene tale om organsystemer, men om en blanding af anatomiske- og systemnavne som stammer fra den traditionelle opfattelse af separate områder i kroppen. Der-

udover findes der andre klasser så som sociale årsager, undersøgelser og traumer, som også falder udenfor den klassiske opfattelse af organsystemer.

Bivirkningerne er inddelt efter, hvor hyppige de er. Tabel 5 viser en oversigt over de brugte spændvidder, og den betegnelse de har fået [29]. Disse hyppigheder er, som MedDRA-klasserne, obligatoriske at bruge på EU-plan i forbindelse med bivirkningsinformation.

| Betegnelse | Hyppighed |
|------------------|----------------------|
| Meget almindelig | >1/10 |
| Almindelig | >1/100 og <1/10 |
| Ikke almindelig | >1/1000 og <1/100 |
| Sjælden | >1/10.000 og <1/1000 |
| Meget sjælden | <1/10.000 |

Tabel 5 - Hyppighedsangivelser

Spændvidden i hyppighedsintervallerne er, som det kan ses, en faktor 10. I dagligdagen i klinikken er det en så stor forskel, at det er svært for lægen at vide, hvordan han skal forholde sig til det.

Intervallerne baserer sig på to indberetninger af bivirkninger. Den som sker i de kliniske forsøg under godkendelsesproceduren og den som sker efterfølgende i dagligt brug i klinikken. Sidstnævnte er meget lille. I Danmark indrapporteres kun ca. 2.000 bivirkninger årligt [16], så det er ikke muligt alene at basere sine hyppighedsangivelser på dem.

Gennem godkendelsesperioden registreres der bivirkninger i kliniske undersøgelser og her opdages mange af bivirkningerne første gang. Problemet er dog, at antallet af patienter, der deltager i disse kliniske undersøgelser, er små, og deres sammensætning repræsenterer ikke nødvendigvis de patienter, der senere skal bruge lægemidlet. Ældre patienter deltager fx sjældent i kliniske undersøgelser, da de mange gange fejler flere forskellige ting og får mange andre lægemidler. Konklusioner er derfor svære at drage om et specifikt lægemiddels bivirkninger.

2.3.7 Fordele ved strukturerede data

Strukturerede data, som er organiserede ved hjælp af en fælles terminologi og et klassifikationssystem, er at foretrække frem for fri tekst. Fordelene ved at have strukturerede data er, at der er fuldstændig enighed om, hvad termerne betyder og deres placering i hierarkiet. Denne faste struktur gør også, at der kan laves statistik, som kan skabe overblik og sammenhæng mellem de bivirkninger, der er observeret og de præparter, der var involveret.

Strukturerede data er også grundlæggende for at kunne udvikle beslutningsstøttesystemer. Uden en basal struktur i data er hjælpen, lægen kan få, begrænset til en simpel søgning efter ord og en alfabetisk opdeling. Der findes beslutningsstøtte indenfor en række områder omkring medicinering såsom interaktion (interaktionsdatabasen), cave (advarsler ved f.eks. allergi) og en dosisberegner for at nævne nogle få, og der udvikles til stadighed flere. Der findes dog endnu kun få indenfor bivirkninger, selvom 3 til 5 procent af alle hospitalsindlæggelser anslås at være bivirkningsrelaterede.

Et beslutningsstøttesystem som skaber overblik på bivirkningsområdet kunne være første skridt til at reducere disse tal.

2.4 Problemformulering

Som vi har forsøgt at belyse, kan bivirkningsproblematikken ses i mange nuancer. Fra de simple og ukomplekse bivirkninger, som ikke er specielt alvorlige – og som den enkelte patient selv kan håndtere – til de alvorlige bivirkninger, som er direkte skadevirkende for patienten og som kan kræve hospitalsindlæggelse eller i værste fald kan resultere i dødsfald.

I ordinationssituationen har læger behov for overblik over potentielle bivirkninger for alle de lægemidler en patient i forvejen får og ligeledes for det nye lægemiddel, der ordineres. Dette for at sikre patienten mod unødvendige akkumulerede bivirkninger.

En typisk ældre patient i en almen praksis får ca. 6 forskellige lægemidler [30] og i en patientsikkerhedsmæssig kontekst, er det de samlede bivirkningers påvirkning af patienten, der er interessant for lægen – ikke enkeltpræparaternes bivirkninger.

Bivirkninger er naturligt nok tilknyttet det lægemiddel, der forårsager dem, og den mest almindelige måde at få disse oplysninger er at slå de enkelte lægemidler op, notere sig hyppigheder for alle bivirkninger samt foretage en kalkulation af den samlede risiko, da flere præparater kan forårsage den samme bivirkning.

Alt i alt en stor opgave, som vil tage alt for lang tid – specielt når man tager i betragtning, at fx den praktiserende læge i gennemsnit har ca. 10 min pr. patient til hele konsultationen. Vi mener derfor ikke, at denne organisering af bivirkningsinformation er hensigtsmæssig.

Den lægemiddelinformation, der er tilgængelig for klinikerne, er evidensbaseret – og bliver bedre og bedre i løbet af lægemidlets levetid. Jo yngre lægemiddel des større sandsynlighed er der for, at potentielle bivirkninger ikke er opdaget – typisk på grund af, at bivirkningen ikke er konstateret under de kliniske afprøvninger af lægemidlet inden frigivelse. Bivirkningsbeskrivelserne er derfor under

kontinuerlig revision, og det kan også derfor være svært at bevare overblikket.

Bivirkningsinformation findes ofte i fri tekst, som indeholder stor mængde information, hvilket kan forårsage et informationsoverflow. Det bør være muligt at kategorisere bivirkningsinformation i enkeltbegreber og klassificere disse ifølge organsystemer. Herefter bør den præsenteres til brugeren på en dynamisk måde, hvor information løbende opdateres alt efter, hvordan situationen ændrer sig.

Der er flere nationale og internationale tiltag iværksat for at imødegå bivirkningsproblemstillingen, fx Sundhedsstyrelsens indrapportering af utilsigtede hændelser, Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase og EudraVigilance-databasen. Det er dog vores vurdering, at disse tiltag primært fokuserer på en forbedring af indsamling af erfaringer med henblik på at opdatere og formidle bivirkningsbeskrivelser for enkeltpræparater.

Vores samlede opfattelse er, at struktureret bivirkningsinformation bør være til stede i den kliniske situation i en patientorienteret kontekst, hvilket bringer os til følgende problemformulering:

Hvordan er det i ordinations- og observationssituationen muligt at skabe et klinisk overblik over en patients samlede potentielle bivirkninger på tværs af ordinerede lægemidler – struktureringsgraden af data taget i betragtning?

2.4.1 Afgrænsning

Teoretisk kan ovenstående problem løses ved hjælp af en meget omfattende bog, men da bøger ikke kan agere dynamisk, koncentrerer vi os om en IT-applikation som løsningsforslag.

Ligeledes kan problemet måske løses ved at have en så god hukommelse, at det er unødvendigt at bruge værktøjer som støtte. Mange erfarne læger har allerede et godt overblik over de præparater, de jævnligt ordinerer og disses bivirkninger, og bruger det i den kliniske situation. Vi tror, det er mere af mangel på brugbare værktøjer end et bevidst valg fra deres side, da hukommelsen ikke kan indeholde alle relevante data (se afsnit 3.1). Vi vil derfor antage, at et beslutningsstøttesystem vil være, om ikke andet, så en god støtte.

Information om både faktuelle såvel som potentielle bivirkninger bør kunne tilgås nemt og hurtigt. Observationssituationen (hvor patienten har bivirkningslignende symptomer) kan tilfredsstilles med en

søgefunktion for bivirkningsbegreber. Vi har i stedet valgt at koncentrere indsatsen på den potentielle bivirkningssituation, fordi vi mener, at man ved at kunne overskue alle bivirkninger for alle præparater, også hurtigt kan undersøge, om de observerede symptomer kan forårsages af et af de præparater, patienten får. Senere versioner kunne tænkes også at inkludere en søgefunktion for komplethedens skyld og fordi nogle brugere ville finde det naturligt at gå den vej.

Vi har valgt at gøre vores løsningsforslag patientorienteret og ikke præparatororienteret. Det betyder ikke, at præparatororienteret information ikke er til stede, men det er patientens samlede ordinationer, som er den primære indgang og derfor vises automatisk.

Vores løsningsforslag er udviklet på software til web-præsentation, hvor der ikke er de samme programmeringsmuligheder til rådighed som ved udvikling af traditionelle client/server-applikationer. Vi vælger dog web-applikationen for nemt at kunne præsentere vores ide for testpersoner og få feedback.

Præsentation på en hjemmeside er anderledes end præsentation som en del af eget system (fx som en del af et medicinmodul). Vi vil se bort fra kommentarer, som relaterer sig til dette, selvom vi godt ved, at det for testpersonen kan være svært at afprøve en ide uden at reagere på den kontekst, den er præsenteret i.

3. Teori og metoder

Afsnittet består af en generel gennemgang af de overordnede teorier og metoder, vi har valgt at fokusere på.

Vores hypotese er, at et bedre overblik over alle bivirkninger kan skabes ved hjælp af en strukturering af information og en patient-orienteret præsentation i en IT-applikation.

Vi vil klargøre vores hypotese ud fra de elementer, vi mener, indgår i overblikket og deres sammenhæng. Elementerne er derefter omsat til grafik, struktur og funktioner i en IT-applikation.

Til sidst vil vi efterprøve vores teori på den potentielle bruger af vores system ved at måle anvendelsen af funktionerne og brugerens overblik gennem en afprøvning med feedback.

3.1 Overblik og hukommelse

Overblik kan, som nævnt i afsnit 2.4.1, godt opnås ved hjælp af hukommelsen alene. Meget specialiserede læger, der kun ordinerer få præparater, kan have et godt overblik over præparaternes bivirkninger, de har nemlig lagret informationen i deres langtidshukommelse, fordi de bruger dem tit.

Praktiserende læger, som har mange patienter med mange forskellige sygdomme, kan have svært ved at huske alle de tilhørende bivirkninger, og bliver derfor nødt til at slå præparaterne op – en efter en. Her skal de bruge korttidshukommelsen til at huske og bruge den information, de får. Den klassiske Seven chunks teori fra 1956 [31] beskriver, at der er en øvre begrænsning på korttidshukommelsen på 7 ± 2 chunks. Chunks er en hukommelsesenhed, som kan indeholde alt fra et enkelt ord til en hel velkendt remse.

Det gennemsnitlige antal præparater en patient over 65 i almen praksis får, er 6,5 [30], og hvert præparat har i gennemsnit 5 bivirkninger af typen "almindelige" eller "meget almindelige", ifølge vores egen bivirkningsdatabase (se afsnit 4.6 om vidensrepræsentation).

Det kan ses, at det kræver en større hukommelseskapacitet, end almindelige mennesker besidder, at overskue alle disse præparater og bivirkninger. Vi mener, det i praksis ikke kan lade sig gøre, men vi ville gerne have haft tid til at afprøve de praktiserende lægers hukommelse ved en genkaldelsestest.

For at danne overblik kræves derfor et beslutningsstøttesystem, hvor vi, som sagt, mener, at det optimale er i form af en IT-applikation.

3.2 Strukturering af begreber

Klassificering er et af de vigtige elementer, når man skal skabe overblik over data. Det er en nødvendighed for at reducere antallet af informationsenheder så både brugere og systemet kan overskue og håndtere dem.

Mange lægemiddelinformationskilder (en del produktresumeer og en del præparater på Medicin.dk) findes kun i form af fri tekst. I disse tilfælde bruges der ikke specielt udvalgte termer til bivirkningerne, og der bruges forskellige formuleringer under forskellige præparater, selvom bivirkningen er den samme. Derfor er en reduktion og kondensering af antallet af bivirkningsbeskrivelser i en række samlende begreber en nødvendighed for at kunne håndtere disse i en IT-applikation.

Fx er bivirkningsbeskrivelserne mavesmerter og abdominalsmerter egentlig det samme begreb, og burde derfor være beskrevet med samme term. Hvilken term, man vælger, er sådan set ligegyldig, så længe man er enige om det.

Denne proces, hvor fri tekst bliver struktureret, kan delvist foregå manuelt – dvs. teksten gennemgås af eksperter, og der besluttes, hvilke begreber den indeholder – og delvist ved hjælp af maskinelle metoder.

3.3 Information Extraction (Natural Language Processing)

Information Extraction er den del af computervidenskaben, som omhandler måder, hvorpå (strukturerede) data via automatiserede processer kan udledes fra fri tekst. Information Extraction er en del af vidensfelterne data/text mining og Natural Language Processing (NLP), hvor NLP udgør de datalogiske metoder til at søge i en indekseret tekst.

NLP har gennem de senere år været meget omdiskuteret inden for det sundhedsinformatiske domæne. Dog har det naturlige omdrejningspunkt for diskussionen været den elektroniske patientjournal – og hvordan klinikerne ved hjælp af fritekstsøgninger kan skabe overblik i denne. Elementerne i NLP kan dog også, som ovenfor anført, anvendes til automatisk dataekstraktion [32].

“NLP is incredibly old... Until about 1960, it was quite feasible to write definitive histories of NLP, with reviews of any and all significant work. However, since then, there has been so much research, that it is no longer reasonable to write exhaustive histories. However, it is possible to pick out the most influential systems and the trends that emerged...”

Ovenstående udtalelse skrevet af P.J. Hancox, fra University of Birmingham, School of Computer Science, viser, at der er nuancer og fortolkninger i alle udgivelser omhandlende NLP – det er ikke en eksakt videnskab. De komponenter af NLP vi har medtaget, og som vi anvender til ekstraktion af data, vises i Tabel 6.

| Komponent | Forklaring |
|----------------------|---|
| Full text search | Gennemøgning af en indekseret tekststreng |
| Stemming | Søgning på bøjninger af ord |
| Phonetics | Søgning på ord som udtales på samme måde |
| Thesaurus/vocabulary | Søgning efter ord som findes i en begrebs-/ordliste |

Tabel 6 – Anvendte NLP-komponenter

3.3.1 Stemming

Ved stemming (stamform) teknikken vurderer computeren alle bøjninger af et ord – fx "smerte" og "smerterne" betragtes som værende ens og kan derfor udledes som værende ét og samme begreb. Når man taler om ordbehandling i denne sammenhæng, er det typisk i forbindelse med at udlede ordstammer – eller et ords grammatiske rod. Der findes flere automatiske metoder til at udføre stemming: Affix Removal, N-Gram, Table Lookup og Successor Variety er alle stemming-metoder – hver med deres fordele og ulemper [33].

Den nok hyppigst anvendte metode til automatisk at fremfinde et ords ordstamme er "Porterstemming". Metoden tilhører gruppen "Affix Removal". Affix Removal metoder anvendes generelt hyppigt – og foretrækkes af de fleste – da disse metoder er intuitive og enkle og dermed kan implementeres effektivt [33]. Det engelske begreb "Affix" dækker over begreberne "Prefix" (forstavelse) og "Suffix" (endelse). Metoden handler derfor om at fjerne forstavelser og endelser på ord. For germanske sprogstammer (som dansk) fjernes der dog kun endelser, da de fleste varianter af ord skabes ved forskellige endelser og ikke af forskellige forstavelser. Dette betyder, at ordene "kvalme" og "kvalmen" vil blive betragtet som værende ens, fordi "kvalmen" stemmes til "kvalme".

Algoritmen er udviklet af Martin Porter i 1980 – og blev samme år beskrevet første gang [34]. Porters algoritme er frit tilgængelig som open source, og kan downloades fra nettet – men er dog også præimplementeret i mange standardværktøjer – herunder MS SQL⁴, som vi anvender som database for vores applikation. Algoritmen understøtter p.t. stemming på 12 sprog. I dag findes algoritmen i mange forskellige varianter, og Porter driver fortsat udviklingen af den – for

⁴ Microsoft SQL Server (SQL=Structured Query Language)

at kunne omfatte flere (talte) sprog og flere programmeringssprog [35]. Det er den danske version af stemmingsalgoritmen [36], som vi har benyttet ved udvikling af vidensgrundlaget (se afsnit 4.6.4).

Steps i Porters stemmingsalgoritme

Forklaring:

Metoden er inddelt i flere steps og regelsæt. Da der er forskellige regler på forskellige sprog, er der forskellige regler for, hvordan algoritmen skal søge efter endelser. Dette kaldes en "regionsdefinition", og benævnes R1 og R2 i algoritmen. For dansk (og andre germanske sprogstammer) er kun R1 gældende. Med "region" menes i denne forbindelse en del af et ord jfr. nedenfor.

R1 er regionen efter den første "ikke-vokal" som følger en vokal, eller er NULL ved slutningen af ordet hvis der ikke findes en sådan "ikke-vokal". Ordet "ikke-vokal" benyttes fordi, der kan forekomme andre tegn end konsonanter. Definitionen af vokaler varierer fra sprog til sprog, hvorfor algoritmen er beskrevet eksplicit til sproget den skal stemme ord fra.

Step 1: Søg efter den længste af disse endelser i R1, og udfør handling.

- (a) hed, ethed, ered, e, erede, ende, erende, ene, erne, ere, en, heden, eren, er, heder, erer, heds, es, endes, erendes, enes, ernes, eres, ens, hedens, erens, ers, ets, erets, et, eret. Handling = Slet.

- (b) s. Handling = Slet hvis en gyldig forestående s-endelse foreligger.

Step 2: Søg efter disse endelser i R1, og udfør handling.

- (a) gd, dt, gt, kt. Handling = Slet sidste bogstav.

Step 3: Hvis ordet ender på *igst*, fjern da **st**. Søg efter den længste af disse endelser i R1 og udfør handling.

- (a) *ig, lig, elig, els*. Handling = Slet og gentag step 2.

- (b) *løst*. Handling = Slet t.

Step 4: hvis ordet ender med dobbeltkonsonant, fjern da den ene konsonant.

Eksempel på to forskellige ord, hvor stemmingsalgoritmen udleder samme ordstamme.

bestemmelse ->bestemmels (step 1) ->bestemm (step 3a) ->bestem (step 4)

bestemmende ->bestemm (step1) ->bestem (step4)

Da de to ord er stemt til samme ordstamme, kan ordene nu betragtes som værende ens.

3.3.2 Fonetisk søgning - SoundEx

Fonetisk søgning er ligeledes et element i Natural Language Processing. Fonetiske algoritmer er algoritmer, der indekserer ord efter udtalelse. SoundEx er et eksempel på en fonetisk algoritme, som er patenteret i 1918 og 1922 [37]. SoundEx-algoritmen er i dag implementeret i en række standardiserede værktøjer.

Steps i SoundEx-algoritmen:

Step 1: Begynd med ordets begyndelsesbogstav

Step 2: Fjern alle forekomster af følgende bogstaver, medmindre det er det første bogstav: a, e, h, i, o, u, w, y

Step 3: Tildel følgende numre til de resterende bogstaver (efter det første):

b, f, p, v = **1**
c, g, j, k, q, s, x, z = **2**
d, t = **3**
l = **4**
m, n = **5**
r = **6**

Step 4: Hvis to eller flere bogstaver med det samme nummer følger hinanden, fjern da alle på nær det første

Step 5: Returner de første 4 karakterer i koden. Sæt efterstillende nuller, hvis længden af koden er mindre end 4.

Eksempel på to forskellige stavemåder af et ord, hvor SoundEx-algoritmen udleder samme kode for ordene:

akne -> a (step 1) -> akn (step 2) -> a25 (step 3) -> a250 (step 5)

acne -> a (step 1) -> acn (step 2) -> a25 (step 3) -> a250 (step 5)

Da de to ord har fået beregnet samme SoundEx-kode, betyder dette, at ordene fonetisk er identiske. Denne kode kan efterfølgende bruges i databehandlingen, som bindeled mellem de to ord, som dermed kan betragtes som værende ens.

3.3.3 Automatisk thesaurus-/vocabulary-konstruktion

Thesaurus er en database som indeholder termer. Den bruges som et opslagsværk, hvori computeren søger efter et hit for ord fra friteksten, den skal vurdere.

NLP kan således være en hjælp, når der skal skabes et overblik over store mængder af fri tekst, men der er også fejlmuligheder. Modificerende tillægsord, som kan forstyrre fortolkningen, kan være et problem, f.eks. brugen af tillægsordet "øget" eller "mindsket" i forbindelse med blødning betyder en hel del for den korrekte fremstilling af bivirkningen. Ligeledes kan den underforståelse, der er i vores brug af fraser og ord, være umulige at lave regler om til en computer. For at komme problemerne med NLP-tolkning i møde har vi lavet en lille test af metoden, inden vi implementerede den i vores applikation.

3.3.4 Test af NLP-metoder (precision og recall)

Cranfield eksperimentet i 1967 [38] satte en milepæl omkring evalueringsmetoder for information retrieval systemer. Man kan derfor i

dag ikke tale om automatisk genkendelse af ustruktureret tekst uden at nævne målemetoderne precision og recall. Begge er ord, som stort set altid anvendes i forbindelse med evaluering af en søgnings kvalitet. Med dette menes, at det ikke er sikkert, at søgeteknikken er præcis (lille precision) i sine fund – altså at ikke alle fundne dokumenter handler om det, man efterspurgte. Søgeteknikken kan også have for lille recall – at der i mængden af relevante dokumenter kun blev fundet en delmængde.

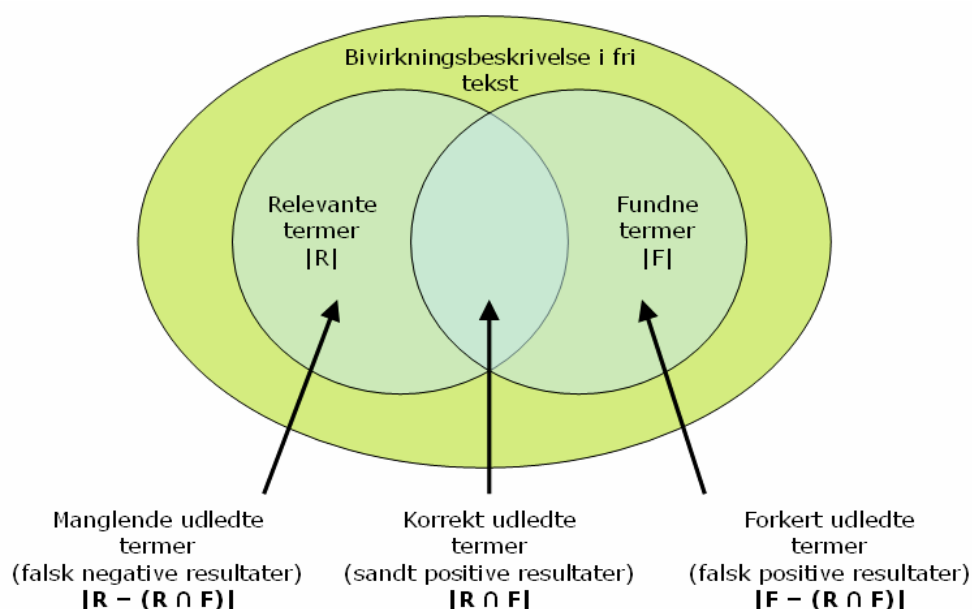
Ovenstående metode kan let appliceres til information extraction, hvor det med samme teknikker handler om at fremfinde data (og ikke dokumenter). Forskellen er blot, at man i dette tilfælde ikke ved, hvad man søger efter – men man søger principielt efter alt (i vores tilfælde alle bivirkningstermer i tekststrengen). Metoden til beregning af søgningens (eller i dette tilfælde dataudledningens) precision og recall kan derfor uproblematisk anvendes til at udtrykke metodens positive prædiktive værdi og sensitivitet.

$Precision = |R \cap F| / |F|$ = Andel relevante bivirkningstermer som fremfindes ud af alle fundne termer.

Svarer til søgningens positive prædiktive værdi

$Recall = |R \cap F| / |R|$ = Andel relevante bivirkningstermer som fremfindes ud af alle relevante termer.

Svarer til søgningens sensitivitet.



Hvor metoderne er meget anvendte, er selve resultatet af precision og recall fuldstændig afhængig af den faktiske implementering. Man kan derfor ikke generelt udtrykke et normalområde for værdierne.

3.4 Elementer af information

Flere forskellige indgangsvinkler til data kan bruges som en del af processen med at danne sig overblik. Data har karakteristiske træk, som bruges til at sortere efter.

Dette er en almindelig brugt måde at skabe sig overblik på. Den bruges fx når vi benytter en MP3-musikafspiller. Her ser vi flere måder at sortere data på: ud fra kunstner, titel, album etc. Vi vælger den indgangsvinkel, som passer til vores situation og ønsker om information. Man kan sige, at musikdata har karakteristiske træk, som her er kunstner, titel, album etc. Hvor mange af den slags karakteristiske træk, det er nødvendigt at kunne sortere ud fra, er svært at sige. Det afhænger af datamængden, brugerens behov og situationen, de skal bruges i.

Bivirkninger har også karakteristiske træk i form af:

1. begrebsnavn
2. hyppighed
3. tilhørende organsystem

Vi vil antage, at der er en sundhedsfaglig værdi i at kunne få et overblik over alle bivirkninger, der rammer et specifikt organsystem med en given hyppighed. Fx hvis patienten i forvejen har problemer med maven, vil vi antage, at det vil være hensigtsmæssigt at undgå midler, som medfører potentielle bivirkninger i det gastro-intestinale system.

På samme måde vil bivirkninger blive akkumuleret, når den samme bivirkning forårsages af flere forskellige af patientens ordinerede præparater. Fx kan både Orabet og Furix potentielt forårsage kvalme.

Hyppighederne af bivirkningerne kan være enten indbyrdes afhængige, dvs., at den enes effekt kan påvirke den andens effekt (betinget sandsynlighed) – eller de kan være uafhængige. Den indbyrdes påvirkning kan være af dæmpende eller forstærkende art.

Der er ikke lavet kliniske undersøgelser, hvor man har undersøgt bivirkningers indbyrdes påvirkninger, når disse stammer fra flere præparater. Konsekvenserne af den indbyrdes påvirkning kendes ikke, og vi er derfor nødt til at antage, at de er uafhængige af hinanden. Til beregning af uafhængig sandsynlighed bruges en algoritme.

3.4.1 Algoritme til beregning af hyppighed

Når flere forskellige bivirkninger påvirker et enkelt organsystem, skal den samlede effekt af hyppighederne beregnes.

Til beregning af uafhængig sandsynlighed bruges multiplikationsreglen [39]. Sandsynligheden i situationen, hvor den samme bivirkning stammer fra forskellige præparater, beregnes på samme måde.

$$p(a \cap b) = p(a) \times p(b)$$

Vi vil beregne den tilstand, hvor patienten påvirkes af en eller flere bivirkninger. Dette gøres ved først at beregne den situation, hvor patienten ingen bivirkninger har. Man starter med at tage hver enkelt bivirkningssandsynlighed (hyppighed) og trække den fra 100 %. Dette giver sandsynligheden for, at patienten ikke har denne bivirkning. Det samme gøres for øvrige bivirkninger.

Sandsynligheden for at være uden bivirkning 1, er $(100 \% - B_1 \%)$

Sandsynligheden for at være uden bivirkning 2, er $(100 \% - B_2 \%)$

osv...

Sandsynligheden for at være uden bivirkning 1 og bivirkning 2, er derfor ifølge multiplikationsreglen:

$$(100 \% - B_1 \%) \times (100 \% - B_2 \%)$$

Til sidst trækkes resultatet fra 100 % for at få situationen, hvor patienten er påvirket af bivirkning 1 og/eller bivirkning 2. Den fulde formel bliver derfor:

$$100 \% - (100 \% - B_1 \%) \times (100 \% - B_2 \%) \dots (100 \% - B_n \%)$$

3.5 Patientorienteret præsentation

Patienten, og dermed de præparater han får, er det centrale omdrejningspunkt. Uden denne opbygning mener vi ikke, at målet om overblik over alle bivirkninger fra alle præparater kan nås. Relationerne mellem detaljerne og helheden skal være tydelig for, at de kan bruges, dvs. forholdet mellem de enkelte bivirkninger og det organsystem de tilhører, skal være klar.

Information kan præsenteres på flere forskellige måder, men de to mest basale præsentationsformer er grafisk og tekstuel. Vi mener, det er vigtigt at skabe en balance mellem disse i en præsentation af data. Det grafiske billede giver et hurtigt overblik, mens teksten giver detaljer.

3.6 Metoder til feedback

Der er forskellige metoder man kan anvende til at få feedback:

- Brugergruppeundersøgelser
- Interview af almindelige brugere
- Interview af ekspertbrugere
- Spørgeskemaundersøgelser

Brugergruppeundersøgelser er anvendelige i udviklingsfasen, hvor en form for brainstorming kan finde sted. Selvom vi kan betragte vores applikation som værende i en udviklingsfase, da den ikke er blevet grundigt testet før, er det som udgangspunkt ikke feedback med hensyn til videreudviklingen, vi ønsker. Vi ønsker derimod feedback på ideen om, at en struktureret, patientorienteret applikation kan give det overblik, som lægerne mangler.

Interviews er begrænset af den store tid, de kræver, og bruges mest til at gå i dybden med få udvalgte brugere på et specifikt område. I senere faser af udviklingsforløbet kunne man forestille sig, at interviews kunne være mere nyttige, men vi ønsker at få nogle enkle spørgsmål besvaret på dette tidspunkt.

Spørgeskemaundersøgelser i web-form har den fordel, at de er hurtige at distribuere og kan nå mange og forskellige typer brugere på kort tid. Da vi er mere interesserede i, om brugerne finder at applikationen kan understøtte vores ide om overblik, end vi er i de dybere-liggende spørgsmål om bivirkninger og medicinordination, er spørgeskemametoden, hvad vi har valgt.

3.6.1 Konstruktion af spørgsmål

Ved konstruktion af spørgsmålene i et spørgeskema, er der en række ting, man bør være opmærksom på ved formuleringen [40], se Tabel 7.

| Principper for udfærdigelse af spørgsmål | |
|--|--------------------------|
| Entydighed | Vær forståelig |
| Endimensionalitet | Vær ikke provokerende |
| Ikke ledende | Undgå dobbeltnegationer |
| Korte | Vær høflig |
| Præcise | Placeringen af spørgsmål |

Tabel 7 - Principper for udfærdigelse af spørgsmål

Spørgsmål kan opdeles i åbne og lukkede.

Ved åbne spørgsmål giver brugeren sit svar ved hjælp af egne ord, som giver ham en frihed til at udtrykke lige, hvad han vil. Ulempen er, at disse spørgsmål er svære at analysere.

Lukkede spørgsmål giver brugeren en række fastlagte svarkategorier at vælge imellem. Disse kan fx være på en skala. Der findes forskellige typer skalaer til forskellige typer af data, se Tabel 8.

Andre, fx Likert skalaer, hvor brugeren udtrykker sin enighed med et postulat, og den semantiske differentielle skala, hvor brugeren skal udtrykke sin enighed med udtalelser på en specielt udformet skala - er specialiserede skalaer [41]. Vi har primært brugt ordinalskaaler i vores spørgsmål.

| Skala type | Forklaring |
|----------------|---|
| Nominal skala | Måler kvalitativt forskellige størrelser (klassifikations-skala) Hver kategori er veldefineret, eksklusive og ekshaustive |
| Ordinal skala | Måler om værdierne er større eller lig med hinanden (rangskala) |
| Interval skala | Lineariseret rangorden skala – lige stor afstand mellem værdier |
| Ratio skala | Fastlægger et egentlig nulpunkt (nulpunktskala) |

Tabel 8 - Typer af skalaer

3.6.2 Design af spørgeskema

Ved design af spørgeskema er der en række rettesnore, man bør følge [42]:

- spørgsmål skal være klare og specifikke
- vælg lukkede spørgsmål, når muligt
- hav logik i rækkefølgen
- generelle spørgsmål før specifikke
- undgå komplekse, multiple spørgsmål
- sørg for at skalaer ikke overlapper
- sørg for at kategorier er klare og logisk inddelt
- overvej at have forskellige skemaer til forskellige målgrupper
- giv klar instruktion om udfyldelsen
- hold skemaet så kort som muligt – lange skemaer bliver ikke udfyldt så ofte som korte

Vi har valgt et online webbaseret spørgeskema for at kunne nå ud til så mange brugere som muligt. Der er to former for online spørgeskemaer, e-mail- og webbaserede [42].

Hovedfordelen med mail er, at man kan målrette sine spørgeskemaer, mens fordelene ved webskemaer er mange [43]:

- svar kommer som regel hurtigt
- distributionsomkostningerne er små
- data overføres øjeblikkeligt til en analysedatabase
- tidsforbrug ved analyse er nedsat
- fejl i spørgeskemaerne kan rettes under processen

Et problem med webbaserede spørgeskemaer kan være, at man ikke kan få en randomiseret udvælgelse af brugere, men vores største ønske er, at få så mange brugere som muligt til at svare. Derfor har vi valgt at se bort fra udvælgelse og randomisering af brugere. I udviklingen af et spørgeskema designes først et papirbaseret skema, som så senere overføres til det webbaserede skema gennem fire skridt [42].

1. Udfærdigelse af et fejlfrit web-skema med klare instruktioner og uden inputfejl. Fx hvis kun ét "kryds" kan accepteres, skal det ikke være muligt at sætte flere. Indbygget hjælp er også en mulighed.
2. Gør skemaet tilgængeligt fra alle browsere, alle skærmstørrelser og alle netværkslokationer. Specialiserede hardwarekrav og nødvendigheden af, at brugeren downloader software, bør undgås, da det kan stoppe uøvede brugere.
3. Sørg for, at det er muligt, at identificere testpersonen, så det kan undgås, at den samme person sender flere svar ind ved en fejltagelse.
4. Lav en pilot-test af systemet inden det tages i brug.

Vi har så vidt muligt fulgt ovenstående principper i konstruktionen af spørgsmål, spørgeskema og i processen - detaljer forklares nærmere i afsnit 5 om afprøvning af Bivirkningsprofilen.

4. Udvikling af Bivirkningsprofilen

Med baggrund i elementer i afsnit 3, præsenteres nu, hvordan beslutningsstøttesystemet (Bivirkningsprofilen) er udviklet. Præsentationen tager udgangspunkt i en komponentbaseret gennemgang og udgør alene en delmængde af den samlede dokumentation. Yderligere dokumentation – herunder programkode – findes på vedlagte CD-ROM (se appendiks 1).

Gå til adressen <http://www.bivirkningsprofilen.dk> og se det fuldt fungerende resultat af udviklingen.

4.1 Proces

I traditionel systemudvikling anvendes sekventielle udviklingsmetoder som fx vandfaldsmodellen (projektmodellen) [42,44]. Ved gennemførelse af et systemudviklingsprojekt efter vandfaldsmodellen skal man kunne lagdele den analyse- og designmæssige erkendelsesproces, for at man kan arbejde ”oppefra og nedefter” i faserne analyse, design, udvikling og test. Dette betyder, at tidligere klarlagte elementer eller karakteristika i den videre proces lægger rammen for, hvad der skal ske. Et sådant gunstigt fundament for udvikling af nye IT-systemer, er ikke altid muligt at skabe [42,45].

Som alternativ til den traditionelle vandfaldsmodel, er der i de senere år sat fokus på mere agile eller iterative softwareudviklingsmetoder med fokus på at gennemføre et eksplorativt design. Dette i erkendelse af, at krav ændres over tid – og at forbedringer skal kunne ske, når man er blevet klogere. Har man derimod allerede udviklet seksogtyve varianter af et tekstbehandlingssystem – så kræver det ikke alverden at udvikle ”system syvogtyve”. Sikkerheden for at kunne nå målet (løsningen af problemet) er på forhånd rimelig stor grundet tidligere erfaring både hos brugere, designere og udviklere. I sådanne tilfælde er analyse og design efter vandfaldsmodellens foreskrifter ideelle.

Analysen og designet af Bivirkningsprofilen har taget udgangspunkt i eksplorativt design – både hvad angår vidensgrundlag og slutbrugerapplikation. Dette skyldes, at Bivirkningsprofilen skal forsøge at løfte en ukendt opgave – en opgave, som ingen har løftet før. Indenfor eksplorativt design skelner man ofte mellem en idebaseret tilgang og en problemafklarende tilgang [45]. I den idebaserede tilgang tages der udgangspunkt i en mere eller mindre defineret ide om en løsning, hvor der i den problemafklarende tilgang søges en god beskrivelse af den kontekst, som systemet skal indgå i. Gennem vores problemdefinition har vi beskrevet problemområdet og gennem vores hypotese har vi skabt en ide, som vi ønsker at implementere og ef-

terprøve. Vi mener derfor ikke, at den ene tilgang udelukker den anden – og vores tilgang er derfor en kombination af begge.

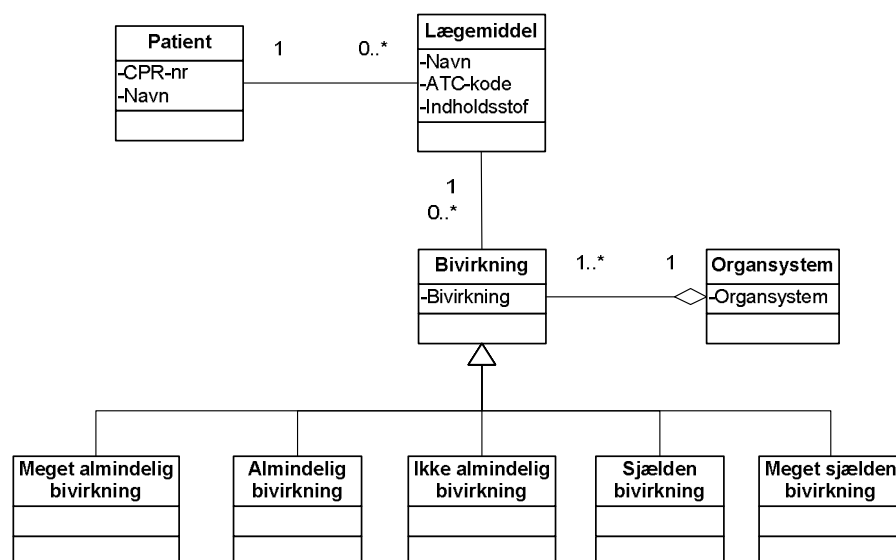
En anden typisk egenskab ved agile udviklingsmetoder er princippet om time-boxing – dvs., at man afsætter en given tid til at analysere/ designe/ udvikle en funktionalitet. Al udvikling i dette projekt har været time-boxed, hvilket da også har medført, at der i enkelte tilfælde er "klippet en hæl og hugget en tå".

Diagrammer og modeller vist i dette afsnit, hvor figurteksten indledes med "UML..." betyder, at Unified Modeling Language er anvendt som notation.

4.2 Problemområde, formalisering

Applikationen tilstræber at give brugeren et overblik over de samlede bivirkninger i en patients ordinerede medicin.

Af problemdefinitionen har vi kunnet udlede følgende objekter: Patient, lægemiddel, bivirkning og organsystem. Relationerne mellem disse objekter har vi opstillet i nedenstående konceptuelle model af problemområdet.



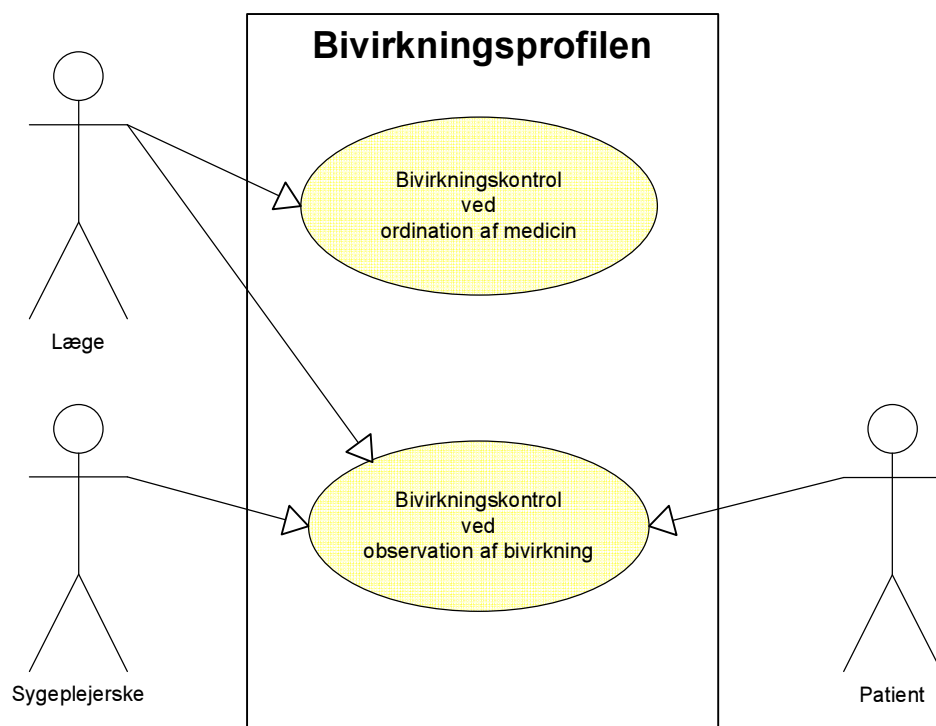
Figur 3 – UML klassediagram af problemområdet

Relationen mellem de enkelte objekter i klassediagrammet skal forstås således:

En patient, som modtager x antal lægemidler, som hver potentielt medfører y antal bivirkninger, som hver er en del af et organsystem.

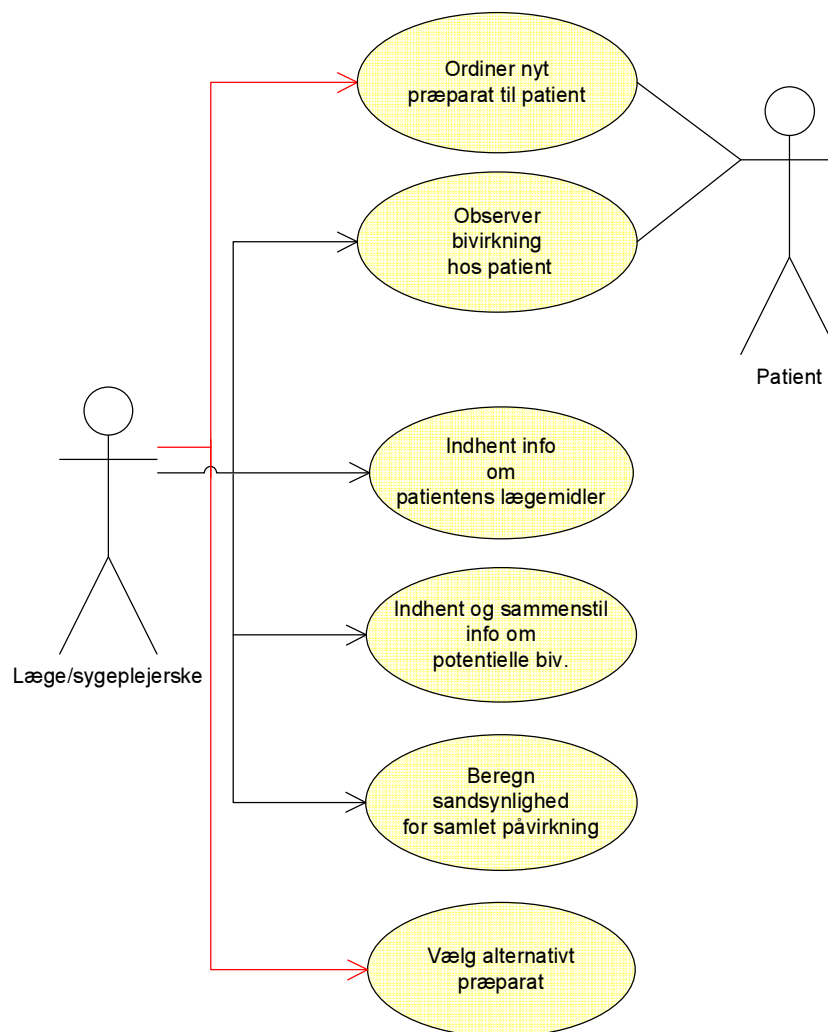
Bivirkningen er yderligere specialiseret efter hyppighed.

4.3 Anvendelsesområde, formalisering



Figur 4 – UML use case, identifikation af anvendelsessituationer

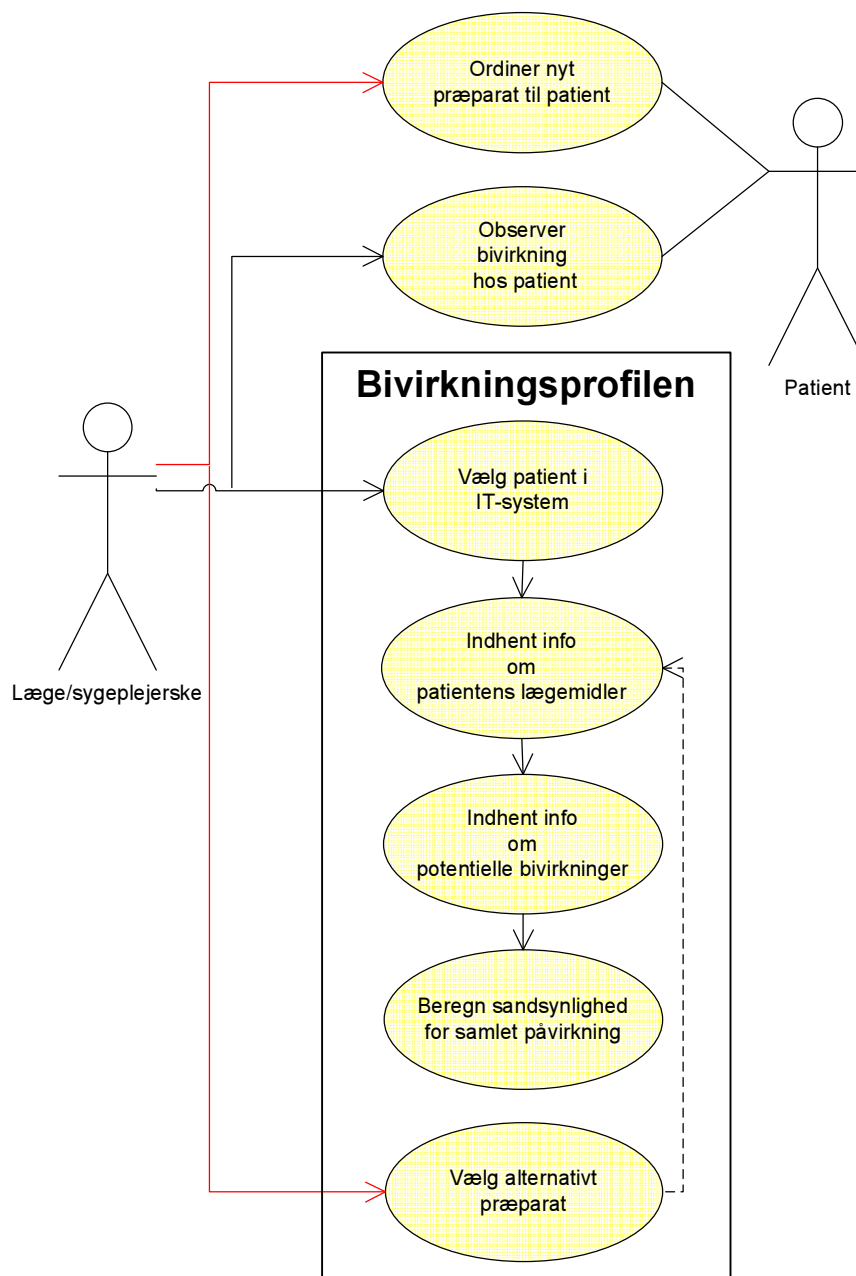
De to anvendelsessituationer for bivirkningsinformation er vist i figuren ovenfor – ordinations- og observationsscenariet, som tidligere er gennemgået. Bemærk, at aktøren sygeplejerske alene indgår i anvendelsessituationen, hvor bivirkninger observeres. Dette skyldes, at sygeplejersker ikke er ordinationsberettigede. Nedenfor vises en samlet use case for de to brugsscenarier i to versioner – den aktuelle situation (uden IT-understøttelse) og den fremtidige situation (med Bivirkningsprofilen som IT-understøttelse). Vi har valgt at samle de egentlig 2 anvendelsessituationer i én use case model, da de enkelte delaktiviteter (og processen for gennemførelse af aktiviteterne) stort set er ens i de to situationer.



Figur 5 - UML use case, ordination/observation (nuværende situation)

Diagrammet afviger en smule fra standard UML-notation. Sorte pile angiver arbejdsprocesser som både er relevante for aktørerne "Læge" og "Sygeplejerske". Røde pile angiver arbejdsprocesser som kun er relevante for aktøren "Læge". Diagrammet viser en formaliseret udgave af den aktuelle arbejdsproces for vidensindsamling om bivirkninger. Alle steps i processen gennemføres manuelt (IT-redskaber kan understøtte enkelte af processerne - fx "Indhent info om patientens lægemidler" kan ske ved hjælp af et elektronisk medicinmodul), men IT støtter ikke brugeren i den samlede proces.

Nedenfor har vi beskrevet samme situation, men ved brug af Bivirkningsprofilen, hvor beslutningsstøtteprocessen automatiseres, men hvor beslutningerne fortsat tages af klinikerne.



Figur 6 - UML use case, ordination/observation (fremtidig situation)

4.4 Krav til Bivirkningsprofilen

For at kunne accepteres som løsningsforslag til problemformuleringen, stilles der følgende krav til systemet:

- A. Systemet skal tage udgangspunkt i de samlede ordinerede præparater ved beregninger og præsentation af data.
- B. Systemet skal kunne præsentere data både på graf- og listeform.
- C. Systemet skal kunne beregne den samlede påvirkning af et organsystem fra alle bivirkninger, der berører det.

- D. Systemet skal kunne beregne den samlede påvirkning den samme bivirkning, kommende fra flere præparater, har på et enkelt organsystem.
- E. Systemet skal indeholde struktureret viden om bivirkninger for alle præparater
- F. Systemet skal kunne præsentere data, svarende til de karakteristiske træk ved bivirkninger: navnet, hyppighed og det organsystem den tilhører.
- G. Systemet skal kunne tage udgangspunkt i forskellige hyppigheder og dermed justeres til at vise best case og worst case scenarier
- H. Systemet skal være dynamisk og opdatere visninger, når præparater tilføjes eller fjernes fra patientens ordinationsliste.

4.4.1 Funktionelle krav og elementer

Funktionelle krav kan "oversættes" til elementer i applikationen. Det kan ses i nedenstående tabel, hvordan de forskellige elementer understøtter kravspecifikationen, og hvordan de skal præsenteres.

| Nr. | Krav | Applikationselement | Præsentation |
|-----|------|---|--|
| 1 | A | Liste over alle <u>ordinerede</u> præparater for patienten | Med flueben til at indikere at det er medtaget i visningerne |
| 2 | C,F | Graf, kalkuleret for <u>alle</u> påvirkede organsystemer | De største kolonner yderst til venstre og derefter mindre og mindre kolonner |
| 3 | D,F | Graf, kalkuleret for alle bivirkninger i <u>et</u> organsystem, | De største kolonner yderst til venstre, derefter mindre og mindre kolonner |
| 4 | C,F | Liste, kalkuleret for <u>alle</u> bivirkninger for <u>alle</u> præparater | Sorteret efter hyppighed med de hyppigste øverst |
| 5 | D,F | Liste, kalkuleret for bivirkninger i <u>et</u> organsystem | Sorteret efter hyppighed med de hyppigste øverst |
| 6 | H | Liste over lægemidler til at <u>tilføje</u> til ordinationslisten | Drop-down liste i alfabetisk rækkefølge |
| 7 | G | Indstilling af hvilken hyppighed der skal tages udgangspunkt i ved beregning, høj eller lav | Drop-down liste med høj/lav mulighed |

Tabel 9 - Liste over applikationselementer, tilhørende krav og præsentation

Krav, vi har valgt ikke at inkludere, er muligheden for at tage udgangspunkt i en bivirkning og udsøge de præparater, der forårsager den, fx at søge på "kvalme" og finde alle de præparater, der kan forårsage det. Grunden til, vi ikke har gjort det, er, at informationen al-

lerede er til stede – man kan se den under de enkelte organsystemer (i tilfældet ”kvalme” kan man under det gastro-intestinale organsystem finde information om hyppigheden for alle de præparater, der forårsager den).

Vi vil dog ikke helt se bort fra, at nogle brugere måske ville sætte pris på en sådan mulighed, så vi sætter den på listen over mulige funktioner i senere versioner.

Ligesom tilfældet er med navnet på bivirkningen, kan man heller ikke direkte søge på dens hyppighed som fx ”Meget almindelige”. Vi finder, det er en unødvendig funktion, da alle bivirkninger allerede automatisk sorteres og listes efter hyppighed med de mest hyppige øverst.

4.4.2 Ikke-funktionelle krav

Ikke-funktionelle krav har ingen applikationselementer associeret med sig, men er centrale, for at systemet kan fungere. Se Tabel 10 for en liste over opmærksomhedsområder med særlige krav.

| Områder med særlige opmærksomhedskrav |
|---|
| Opbygning af struktureret bivirkningsdatabase |
| Tilgængelighed af database over alle lægemidler |
| Udvikling af algoritme til bivirkningshyppighedsberegning |
| Brugergrænsefladedesign (layout, farver, grafik og tekst) |
| Navigation i applikationen via links |
| Drift (servere, internet, tilgængelighed) |
| Programmering (valg af udviklingsværktøj) |

Tabel 10 - Områder med særlige opmærksomhedskrav

Mange af de ikke-funktionelle krav tilhører områder, som er perifere i forhold til vores fokus. Disse vil vi ikke komme nærmere ind på, hvorimod andre, fx opbygningen af en struktureret bivirkningsdatabase, er særdeles vigtig for systemets funktion, og vil derfor blive gennemgået i detaljer i afsnit 4.6.

Tillige vil Bivirkningsprofilen have en liste med testpatienter og de præparater, de får. En sådan er dog ikke reelt en del af Bivirkningsprofilen. Vi forestiller os, at systemet vil være integreret i et medicinmodul og kan kaldes derfra med de præparater den aktuelle patient modtager. Testpatienterne i vores system er ”rigtige” patienter, hvis data vi har modtaget i anonymiseret form fra en praktiserende læge. Vi mener, det giver et mere realistisk billede af en situation fra

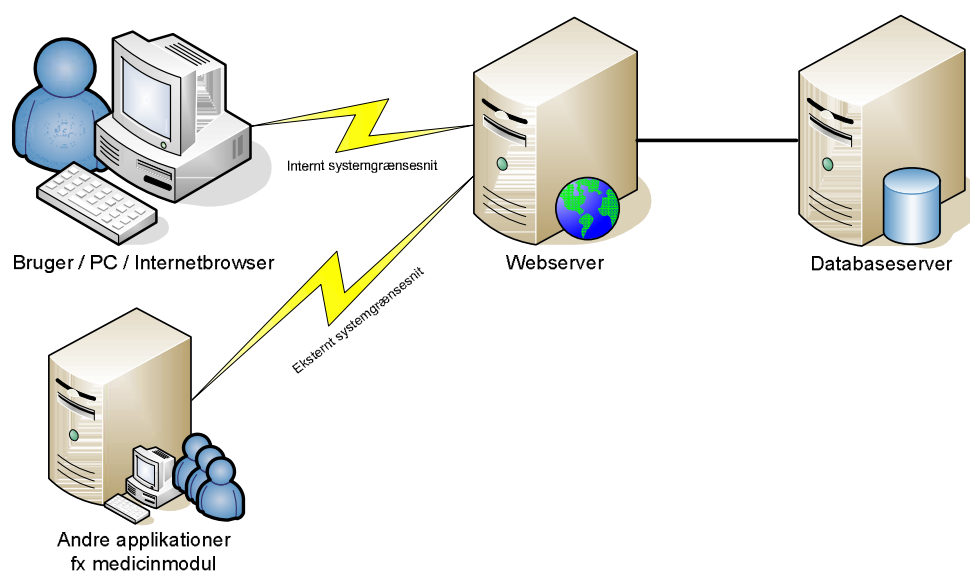
den kliniske hverdag, end brugen af opfundne fiktive patienter ville gøre.

4.5 Bivirkningsprofilen, systemarkitektur

Bivirkningsprofilens tekniske arkitektur er opbygget i en traditionel lagdelt struktur med adskillelse af præsenterings-, forretnings- og datalag (ALT-modellen). Fordelen ved denne arkitektur er, at Bivirkningsprofilens data- og forretningslag kan betragtes som en selvstændig applikation – og disse dele udgør da også den forretnings-tunge del af den samlede applikation. Dette betyder, at Bivirkningsprofilen let kan kaldes fra andre applikationer, som ønsker at gøre brug af Bivirkningsprofilens services – men som ønsker at præsentere data i en anden kontekst (fx integreret i et medicinmodul).

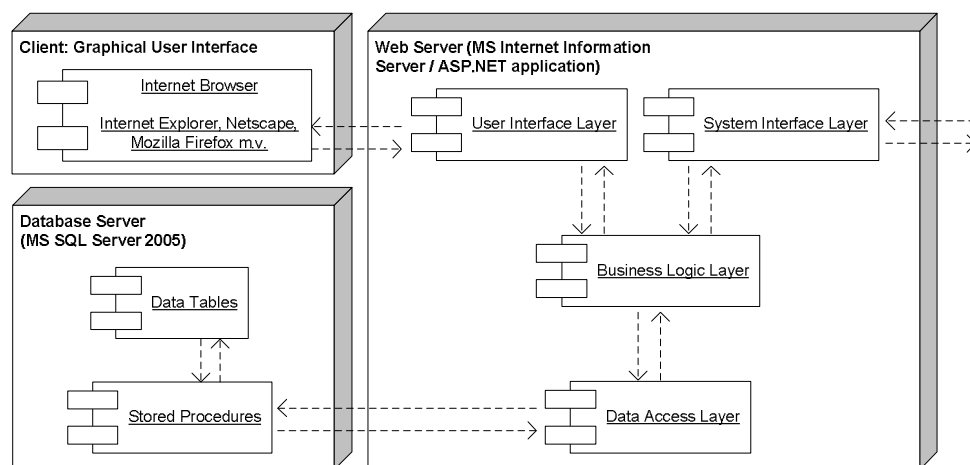
Den samlede arkitektur er fordelt på følgende elementer:

1. PC, hvorfra brugeren tilgår applikationen.
2. Webserver, som brugerens internetbrowser kommunikerer med – og som driver selve web-applikationen.
3. Databaseserver, som indeholder Bivirkningsprofilens vidensrepræsentation.
4. Eksternt systemgrænsesnit, som muliggør integration af Bivirkningsprofilens services i andre applikationer (fx elektroniske medicinmoduler).



Figur 7 - Overordnet systemarkitektur

De enkelte elementer uddybes i figuren nedenfor med visning af elementernes komponentbaserede struktur.



Figur 8 – UML komponentarkitektur/fordelingsdiagram, Bivirkningsprofilen

I den aktuelle version af Bivirkningsprofilen (hvor brugeren anvender vores internetbaserede brugergrænseflade) tilgår brugeren Bivirkningsprofilen gennem sin internetbrowser via webadressen <http://www.bivirkningsprofilen.dk>.

Parametervalg foretaget på brugergrænsefladen (valg af lægemidler, valg af hyppighed og/eller valg af specifikt organsystem) sendes til webserveren (User Interface Layer), så snart brugeren har ændret et parameter.

Denne proces kan erstattes af adgang via Bivirkningsprofilens systemgrænsesnit (System Interface Layer).

Forretningslaget (Business Logic Layer) afgør i begge tilfælde herefter, hvilken funktion i datakommunikationsinterfacet (Data Access Layer), som skal kaldes og hvilke parametre, der skal medsendes.

Datakommunikationsinterfacet kalder herefter den korrekte procedure (Stored Procedure) på databaseserveren, som ud fra de medsendte parametre beregner og returnerer de relevante data til patientens bivirkningsprofil (hvilke bivirkninger der er aktuelle samt hyppigheden for disse bivirkninger).

Forretningslaget modtager det returnerede datasæt og gennemløber dette for at danne elementer til brugergrænsefladen eller systemgrænsefladen.

Den dannede brugergrænseflade indeholdende den grafiske præsentation af patientens bivirkningsprofil sendes til sidst til brugerens internetbrowser. Kommunikeres via systemgrænsefladen leverer Bivirkningsprofilen "rådata" til det modtagende system.

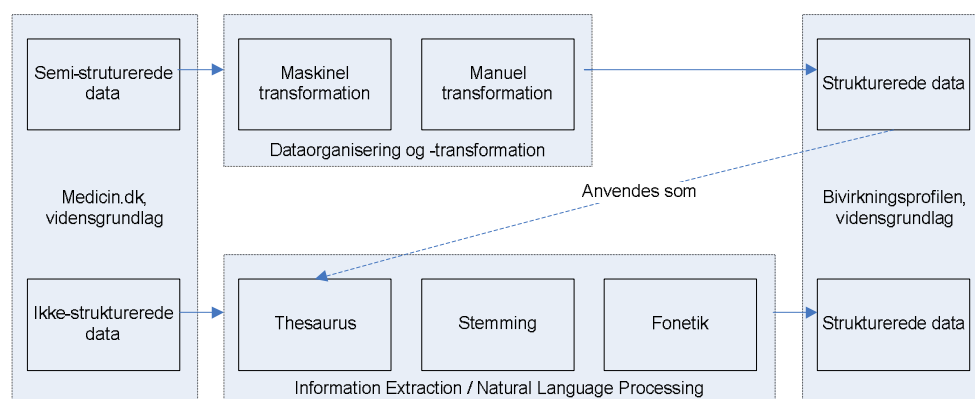
4.6 Vidensrepræsentation, design og realisering

Kernen i Bivirkningsprofilen er viden om bivirkninger – hvilke præparater er forbundet med hvilke potentielle bivirkninger, og hvor hyppigt forekommer de. Vidensrepræsentationen (datagrundlaget) er delvist baseret på virksomheden Infomatums datagrundlag for lægemidler (Medicin.dk) samt en yderligere strukturering af disse data. Vi vil i dette afsnit beskrive, hvordan vi har udarbejdet datagrundlaget for Bivirkningsprofilen.

Strategien for dannelse af vidensrepræsentation til Bivirkningsprofilen er illustreret i figuren herunder – og består af 2 forskellige processer.

Den ene proces omfatter data, som oprindeligt i Medicin.dk er ”semi-strukturerede” – dvs., at disse data til en vis grad matcher en egentlig datamodel for bivirkningsinformation. Vi har valgt at kalde denne proces for ”Dataorganisering og -transformation”.

Den anden proces omfatter data, som oprindeligt er ”ikke-strukturerede” – dvs., at disse data alene er beskrevet i naturligt sprog/ fri tekst, og at de derfor ikke umiddelbart kan passes ind i en datamodel. Denne proces har vi valgt at kalde ”Information extraction/ Natural Language Processing”. Behandlingen af de ikke-strukturerede data kræver anvendelse af resultatet af behandlingen af de semi-strukturerede data, som vist på figuren nedenfor.



Figur 9 – Strategi for dannelse af vidensgrundlag

Nedenfor gennemgås hver enkelt af modellens fire områder.

4.6.1 Medicin.dk, vidensgrundlag

Datagrundlaget fra Medicin.dk beskriver samtlige præparater, som markedsføres i Danmark, og indeholder i alt:

- Semi-strukturerede data: 1.042 lægemidler med bivirkningsinformation angivet i kommaseparerede begrebssekvenser pr. hyppighed og organsystem. Disse lægemidler har vi struktureret

reret ved anvendelse af maskinelle og manuelle teknikker (se afsnit 4.6.2)

- Ikke-strukturerede data: 824 lægemidler med bivirkningsinformation i fri tekst, som vi efterfølgende har struktureret ved brug af Natural Language Processing teknikker (se afsnit 4.6.4)

Datagrundlaget fra Medicin.dk har vi modtaget i tabelform svarende til nedenstående tabeldefinition for hhv. semi- og ikke-strukturerede data

| MedicinDK_SemiStruktureret | |
|----------------------------|---|
| PK | <u>PraepID</u> |
| | Navn ATC Hyppighed Organsystem Bivirkningstekst |

| MedicinDK_IkkeStruktureret | |
|----------------------------|---------------------------------|
| PK | <u>PraepID</u> |
| | Navn ATC Bivirkningstekst |

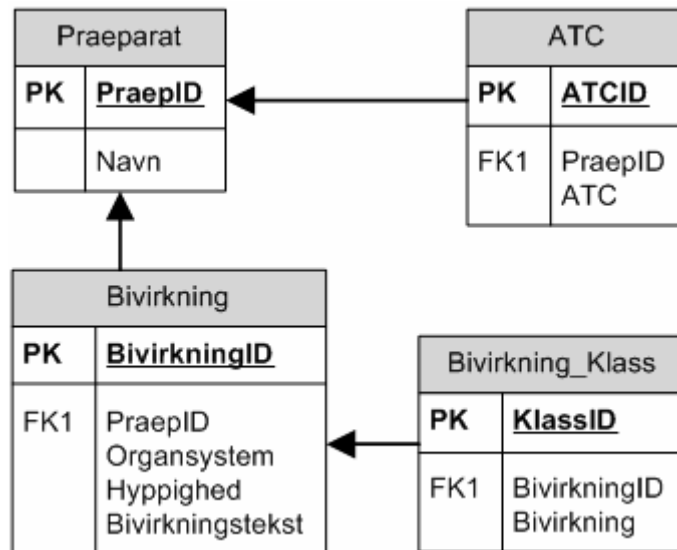
Beskrivelse af attributter i datagrundlaget:

| Attributnavn | Beskrivelse, semi-strukturerede data | Beskrivelse, ikke-strukturerede data |
|------------------|--|--|
| PraepID | Unik identifikation af præparat/lægemiddel | Unik identifikation af præparat/lægemiddel |
| Navn | Lægemidlets navn | Lægemidlets navn |
| ATC | Lægemidlets ATC-kode | Lægemidlets ATC-kode |
| Organsystem | Organsystem hvor bivirkningen optræder | |
| Hyppighed | Hyppigheden hvormed bivirkningen optræder – klassificeret i henhold til MedDRA's hyppighedsklassifikation. | |
| Bivirkningstekst | Bivirkninger relateret til organsystem og hyppighed i kommasepareret liste. | Bivirkningen relateret til lægemidlet beskrevet i fri tekst. |

Tabel 11 - Attributliste, Medicin.dk

4.6.2 Bivirkningsprofilen, vidensgrundlag/datamodel

Bivirkningsprofilens database er designet ud fra UML-diagrammet af problemområdet og består af 4 klasser. Pilene udtrykker relationen mellem klasserne.



Klassen "Praeparat" indeholder præparatets navn.

Klassen "ATC" indeholder præparatets ATC-koder i relationen 1-n. Ét præparat kan have flere ATC-koder – typisk i situationer, hvor præparatet findes i flere former (fx både som tablet og salve). ATC-koden indgik ikke i beskrivelsen af problemområdet – og anvendes da heller ikke af Bivirkningsprofilen i den aktuelle version, men forventes at skulle anvendes i senere versioner.

Klassen "Bivirkning" indeholder organsystem, hyppighed og bivirkningstekst (fra Medicin.dk).

Klassen "Bivirkning_Klass" indeholder udledte klassificerede bivirkningsbegreber fra klassen Bivirkning (feltet bivirkningstekst). Denne begrebsudledning er beskrevet i afsnit 4.6.3 og 4.6.4.

4.6.3 Dataorganisering og -transformation

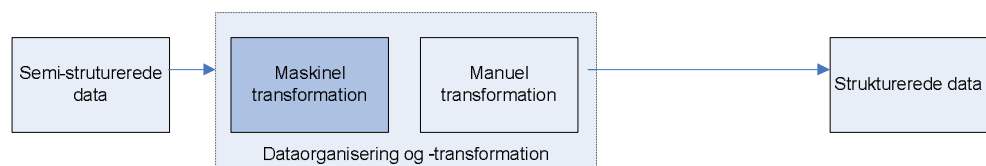
Som ovenfor beskrevet er de semi-strukturerede data fra Medicin.dk kendetegnet ved, at lægemidlets bivirkningsbeskrivelse indeholder information om hyppighed (i henhold til MedDRA's hyppigheds-klassifikation), organsystem samt en kommasepareret liste over bivirkninger.

Nedenfor vises et eksempel på data for ét semi-struktureret lægemiddel:

| PraepID | Navn | ATC | Hypighed | Organsystem | Bivirkningstekst |
|---------|---------|---------|---------------------------|-----------------------------------|---|
| 1234 | Testium | J01MA14 | Almindelige (1-10%) | Gastro-intestinale biv | Kvalme, opkastning, diarré. |
| 1234 | Testium | J01MA14 | Ikke almindelige (0,1-1%) | Cirkulatoriske/respiratoriske biv | Takykardi, atrieflimren, angina pectoris. |
| 1234 | Testium | J01MA14 | Meget sjældne (< 0,01%) | Cirkulatoriske/respiratoriske biv | Hypertension, perifere ødemer. |

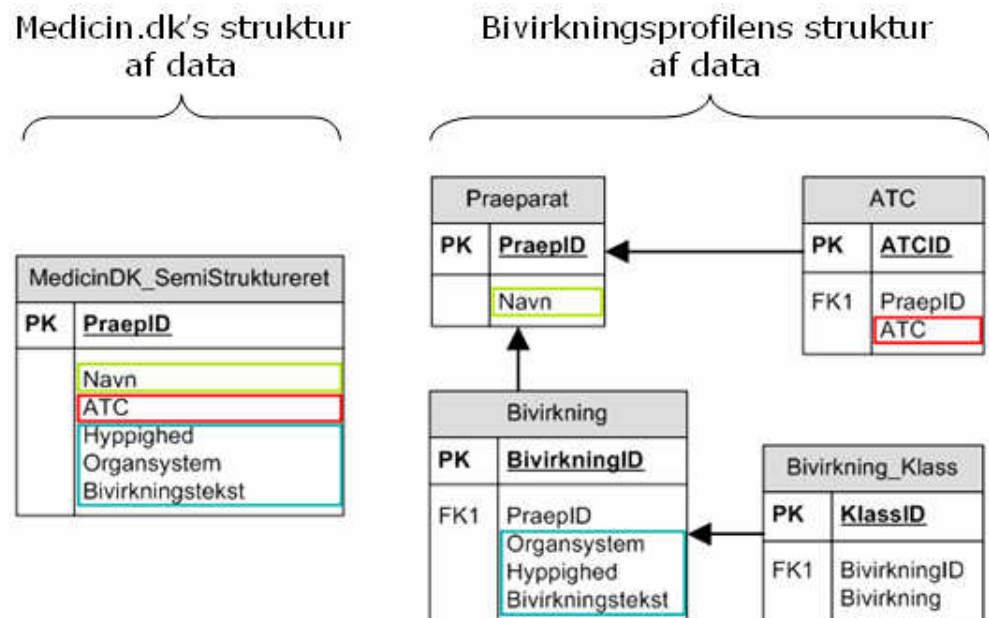
Tabel 12 - Lægemiddel med semi-struktureret bivirkningsbeskrivelse (konstrueret eksempel)

Maskinel transformation⁵



Figur 10 - Delproces, semi-strukturerede data, maskinel transformation

De semi-strukturerede bivirkningsdata har vi maskinelt organiseret i nedenstående normaliserede databasestruktur, som udgør basisstrukturen i Bivirkningsprofilen.



Figur 11 - Organisering af semi-strukturerede data fra Medicin.dk til Bivirkningsprofilen

⁵ Den maskinelle transformation er udført i T-SQL (Transact Structure Query Language). Programkode er beskrevet i appendiks 1.

Indholdet i tabellen Bivirkning_Klass (klassificerede bivirkningsbegreber) dannes efterfølgende automatisk ved hjælp af et program, som gennemløber den kommaseparerede liste i feltet Bivirkningstekst (i tabellen Bivirkning). Hver gang programmet møder et komma i teksten gemmes begrebet i feltet Bivirkning. Søgningen fortsætter på denne måde til enden af teksten nås.

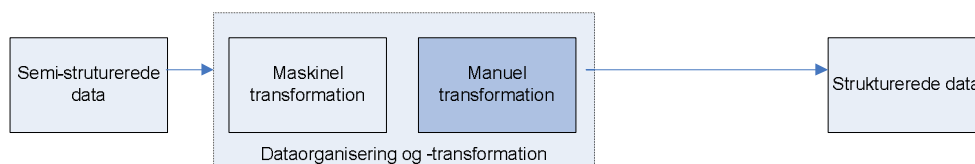


Figur 12 - Udlægning af klassificerede bivirkningsbegreber fra semi-strukturerede data

På denne måde indgår de enkelte bivirkningsbegreber nu i en normaliseret datamodel – og relaterer til kombinationen af et organsystem og en hyppighed. På denne måde kan vi ved en almindelig databasesøgning eksakt udlede (i ovenstående eksempel), at for netop dette præparat er bivirkningen "kvalme" en "gastro-intestinal" bivirkning med hyppigheden "almindelig".

Resultatet af transformationen var fundet af 1.131 unikke klassificerede bivirkningstermer. Dette antal er efterfølgende reduceret i den manuelle transformationsproces.

Manuel transformation



Figur 13 - Delproces, semi-strukturerede data, manuel transformation

Efter gennemførelse af den automatiske transformation beskrevet ovenfor kunne vi ved analyse af resultatet konstatere følgende problemer i forhold til at kunne betragte datagrundlaget som endegyldigt struktureret.

- De klassificerede bivirkninger indeholdt semantiske dubletter – dvs., at samme bivirkningsbegreb var beskrevet med forskellige ord. De semantiske dubletter kunne inddeles i følgende typer:
 - Forskellige begreber for samme bivirkning (fx begrebet mavesmerter og begrebet abdominalsmerter som udtrykker den samme bivirkning)

- Forskellige bøjningsformer af begreber (ental/flertal, ubestemt/bestemt form)
- Forskellige (lovlige) stavemåder af samme begreb (fx ace og akne).
- Forskellige (ulovlige) stavemåder af samme begreb (stavefejl).
- Samme bivirkning var beskrevet i forhold til forskellige organsystemer
- Samme bivirkning var beskrevet i forhold til ét af de 3 organsystemer, som i Medicin.dk's datagrundlag dækker flere organsystemer (cirkulatoriske/respiratoriske, neurologiske/psykiske og øjne/ører). Disse benævnes herefter som kombinationssystemer.

De semantiske dubletter blev manuelt gennemgået således, at én bivirkning altid optræder med samme begreb i Bivirkningsprofilen. Resultatet af transformationen medførte en reduktion i antallet af unikke klassificerede bivirkningstermer fra 1.131 til 978 termer (se appendiks 2).

Bivirkningstermer relateret til forskellige organsystemer blev placeret i ét unikt organsystem (se appendiks 3).

De anvendte organsystemer i Medicin.dk har vi omdannet på følgende måde.

| Medicin.dk | Bivirkningsprofilen |
|------------------------------------|--|
| Muskuloskeletale biv. | Muskuloskeletale biv. |
| Metaboliske/endokrinologiske biv. | Metaboliske/endokrinologiske biv. |
| Hæmatologiske biv. | Hæmatologiske biv. |
| Urogenitale biv. | Urogenitale biv. |
| Hud biv. | Hud biv. |
| Immunologiske biv. | Immunologiske biv. |
| Generelt/øvrige biv. | Generelt/øvrige biv. |
| Gastro-intestinale biv. | Gastro-intestinale biv. |
| Cirkulatoriske/respiratoriske biv. | <i>OPSPLITTET I:</i> Cirkulatoriske biv. Respiratoriske biv. |
| Neurologiske/psykiske biv. | <i>OPSPLITTET I:</i> Neurologiske biv. Psykiske biv. |
| Øjne og ører | <i>OPSPLITTET I:</i> Øjne biv. Ører biv. |

Tabel 13 - Opsplitning af organsystemer fra Medicin.dk

Årsagen til, at tre af kombinationssystemerne er opsplittet, er, at vi føler, det vil give større værdi for klinikerne, hvis bivirkningen er præsenteret i en mere præcis organklasse. Herudover har vi fundet det sundhedsfagligt forsvarligt, at foretage denne opsplittning. Fx mener vi ikke, det kan tillægges nogen værdi, at en bivirkning tilhører klassen "øjne og ører". Andre kombinationsklasser har vi derimod ikke opsplittet, da det vil kræve ekspertkendskab, som vi ikke føler, vi har.

De bivirkninger, som var placeret i Medicin.dk's kombinationssystemer, er ligeledes manuelt gennemgået og omplaceret i forhold til de opsplittede organsystemer (se appendiks 3).

4.6.4 Information Extraction / Natural Language Processing (NLP)

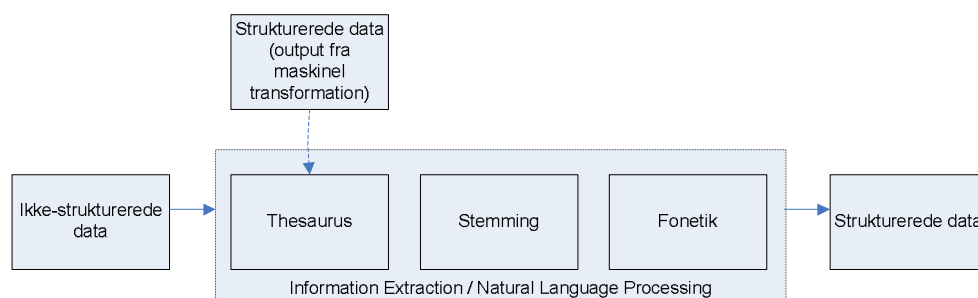
De ikke-strukturerede data fra Medicin.dk er kendetegnet ved, at lægemidlets bivirkningstekst alene er beskrevet i fri tekst. Ingen bivirkningstermer er i forvejen udledt af teksten, ligesom bivirkningsteksten ej heller beskriver organsystem og hyppighed (angivelse af hyppighed indgår dog i enkelte tilfælde i bivirkningstekst).

Nedenfor vises et eksempel på data for et ikke-struktureret lægemiddel:

| PraepID | Navn | ATC | Bivirkningstekst |
|---------|----------|---------|--|
| 4321 | Testorid | A12BA01 | Gastro-intestinale gener kan forekomme. Meget sjældent ulceration ved høj lokal koncentration i mave-tarmkanalen. Hypercaliæmi ses oftest i forbindelse med nedsat nyrefunktion. Allergiske reaktioner ses i meget sjældne tilfælde. |

Tabel 14 - Lægemiddel med ikke-struktureret bivirkningsbeskrivelse (konstrueret eksempel)

Ved hjælp resultatet af dataorganiseringen og transformationen af de semi-strukturerede bivirkningsbeskrivelser (978 unikke bivirkningstermer) kan vi nu anvende disse som vocabulary/thesaurus. Denne thesaurus anvendes sammen med NLP-algoritmer gennemgået i afsnit 3.3.1 (Porter-stemming) og afsnit 3.3.2 (SoundEx).

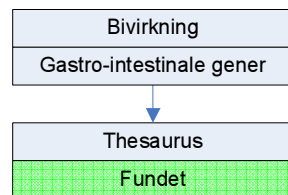


Figur 14 - Delproces, ikke-strukturerede data, information extraction vha. NLP-algoritmer

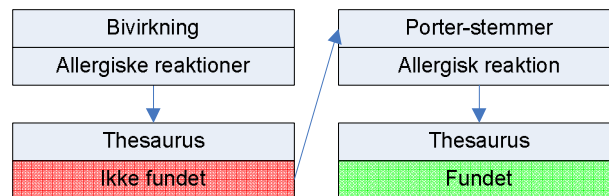
Vi har derfor konstrueret et program⁶, som ved hjælp af disse algoritmer udleder bivirkningsbegreber fra den frie tekst.

I eksemplet i Tabel 14 er ordene "Gastro-intestinale gener", "Ulceration", "Hypercaliæmi" og "Allergiske reaktioner" bivirkningstermer, som automatisk bør udledes af teksten via vores program.

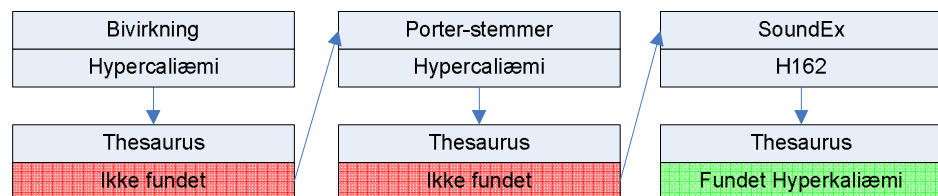
For at illustrere, hvordan de enkelte elementer af NLP-programmet fungerer, eksemplificerer vi nedenfor NLP-søgningen for de 4 bivirkningstermer.



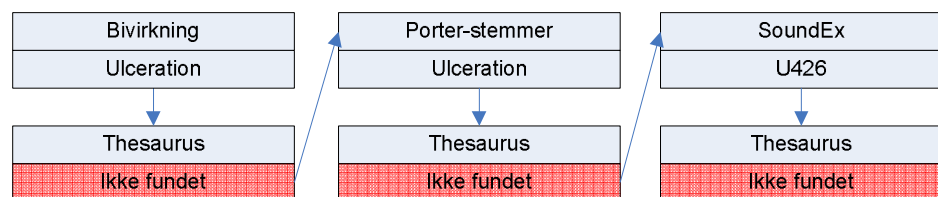
Figur 15 - NLP, simpelt match



Figur 16 - NLP, match ved stemming



Figur 17 - NLP, fonetisk match (samme ord med forskellig stavemåde)

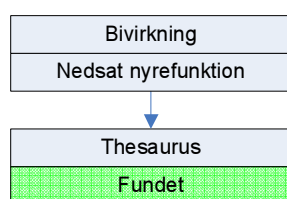


Figur 18 - NLP, intet match (bivirkningsterm ikke fundet – falsk negativt resultat)

I eksemplet indgår også begrebet "Nedsat nyrefunktion" – ikke som bivirkning, men som beskrivelse af en patienttilstand. Da dette begreb i andre tilfælde kan angive en bivirkning (og derfor indgår i

⁶ Programkode i T-SQL er beskrevet i appendiks 1

thesaurus) udleder programmet fejlagtigt også dette begreb, som værende en bivirkning (svarende til et falsk positivt resultat).



Figur 19 - NLP, forkert match (falsk positivt resultat)

Test af programmets præcision og sensitivitet (precision og recall) beskrives nærmere i afsnit 4.8.1.

Organklasse svarende til bivirkningsbegrebet udledes og påhæftes automatisk af thesaurus, hvorimod bivirkningens hyppighed ikke kan udledes. De klassificerede bivirkninger fundet via denne metode vil derfor indgå i Bivirkningsprofilen uden hyppighedsangivelse.

4.7 Webapplikation, design og realisering

Valget at udvikle en webapplikation ovenpå Bivirkningsprofilens vidensgrundlag er alene foretaget for at kunne afprøve ideen bag Bivirkningsprofilen i "den virkelige verden". Webteknologien som basis for Bivirkningsprofilen (dvs., at andre systemer tilgår Bivirkningsprofilens services via systemgrænsesnittet) er efter vores opfattelse en langt mere realistisk måde at betragte konceptet på. I en situation, hvor stort set alle hospitaler og praktiserende læger anvender elektroniske medicineringsmoduler, vil det ikke være realistisk at antage, at en webbaseret "stand-alone-løsning" nogensinde ville blive en succes.

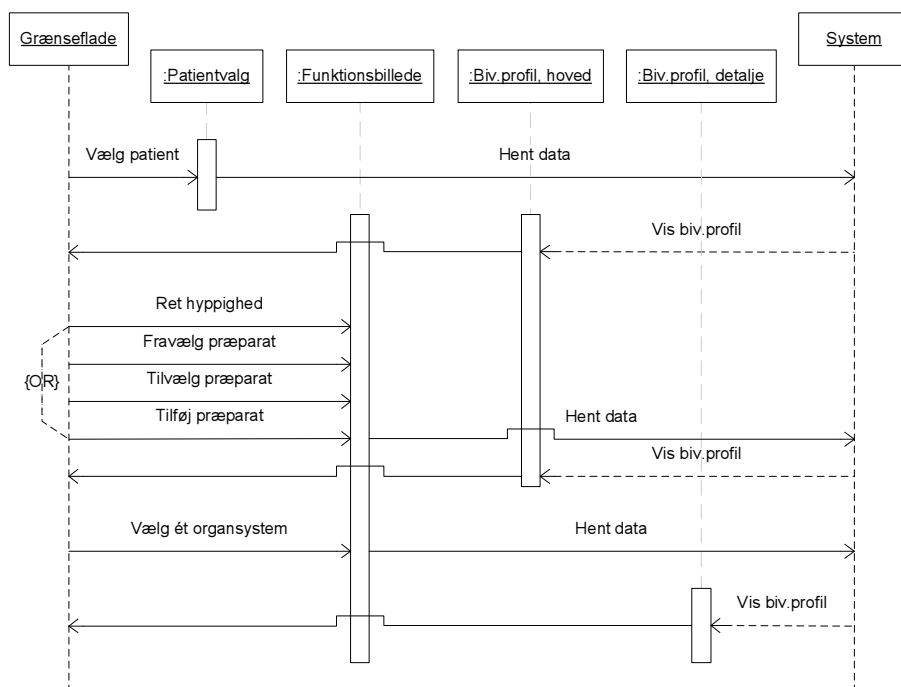
Webapplikationen har derfor alene til formål at vise den af os postulerede nytteværdi af beslutningsstøttesystemet for potentielle brugere, da vi i dette projekt hverken har haft tid eller mulighed for, at lave en egentlig integration til et eksisterende medicinmodul.

Design af webapplikationen har taget udgangspunkt i UML-diagrammerne for problem- hhv. anvendelsesområdet – samt vidensrepræsentationens opbygning.

4.7.1 Model og funktioner

Nedenstående figur viser det logiske forhold mellem de forskellige applikationselementer i Bivirkningsprofilen udtrykt i et tilstandsdiagram.

Mockup'ens formål var at visualisere vores ide på en måde, som "almindelige mennesker" kunne forstå. Mockup'en blev derfor anvendt som diskussionsgrundlag med diverse potentielle brugere af systemet (læger og sygeplejersker). Mockup'en giver en ide om mulig skærmpresentation af Bivirkningsprofil. Da et af vores primære fokuspunkter var at skabe overblik, var det vigtigt for os at forsøge at præsentere alle data i ét skærbillede med præsentation af diverse funktioner, som dynamisk kan opdatere datapræsentationen. Diskussionen med brugerne tog derfor primært udgangspunkt i den forholdsvis store mængde data, der skal præsenteres på én gang.



Figur 22 - UML sekvensdiagram/brugsmønsterspecifikation, implementeret løsning

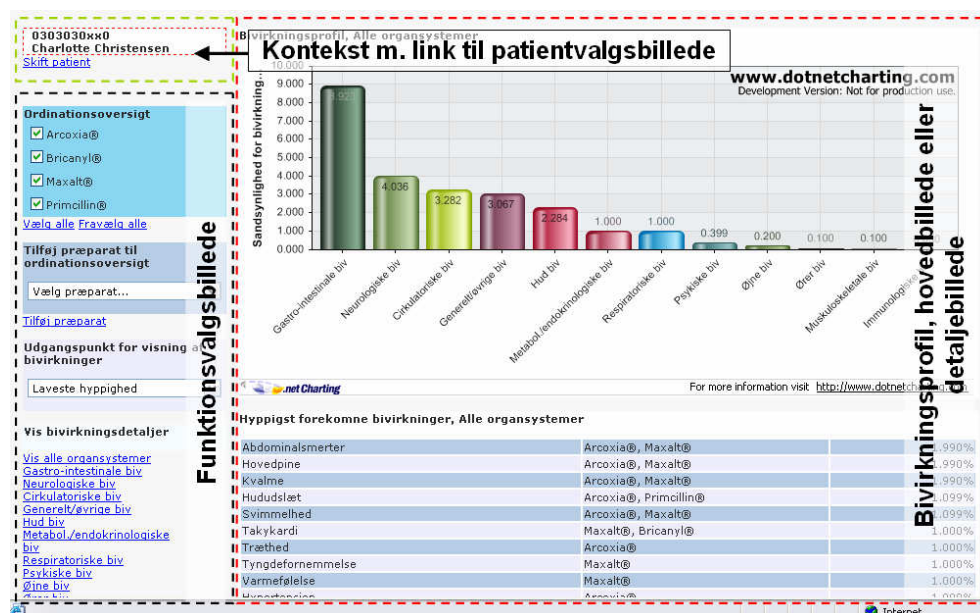
Sekvensdiagrammet viser mulig brugerinteraktion i Bivirkningsprofilen, som består af 4 skærbilleder:

1. Patientvalg – giver brugeren mulighed for at vælge en patient og automatisk få vist dennes liste af ordinerede lægemidler. Dette skærbillede præsenteres ikke videre.
2. Funktionsbillede – giver mulighed for at foretage funktionsvalg i Bivirkningsprofilen. Billedet er statisk – dvs., at brugeren hele tiden ser disse funktionsvalg på brugergrænsefladen.
3. Bivirkningsprofil, hovedbillede (beregnet resultat) – viser den beregnede bivirkningsprofil for alle organsystemer. Billedet er dynamisk – dvs., at billedet kun vises efter et funktionsvalg, som leder til denne visning.

4. Bivirkningsprofil, detaljebillede (beregnet resultat) – viser den beregnede bivirkningsprofil for et udvalgt organsystem. Dette billede er ligeledes dynamisk.

Med beregnet resultat forstås beregning af den akkumulerede hyppighed for bivirkninger beregnet i henhold til formel præsenteret i afsnit 3.4.1.

Implementeringen af denne model har resulteret i nedenstående brugergrænseflade, som vi herefter vil gennemgå.



Figur 23 - Brugergrænsefladestruktur, Bivirkningsprofilen

Funktionsvalgsbillede

Funktionsvalgsbilledet er som før omtalt ikke et "rigtigt" skærmbillede, men udgør en statisk del af det samlede skærmbillede. Alle funktioner i applikationen kan udføres herfra. I funktionsvalgsbilledet foretager brugeren AL interaktion med applikationen – og de enkelte funktionsmuligheder har vi forsøgt at synliggøre, ved at samle funktionerne i "paneler" med hver sin farve. På hvert funktionspanel kan brugeren få hjælp til funktionen gennem tooltip.

Ordinationsoversigt

Patientens aktuelle ordinationsoversigt vises i en checkbox-kontrol (afkrydsningsliste). Valget af denne kontroltype er baseret på, at brugeren skal kunne fra- og tilvælge aktuelle præparater i Bivirkningsprofilen. På denne måde kan klinikerne simulere bivirkningsmæssige konsekvenser ved ændringer i præparatsammensætningen. Pga. vores princip om, at Bivirkningsprofilen automatisk skal opdateres efter hvert valg på brugergrænsefladen, viste dette sig her hurtigt uhensigtsmæssigt, hvis man fx kun ville se den beregnede bivirkningsprofil for 1 præparat – og der aktuelt var mange præparater

i listen. Brugeren skulle så vente på en beregnet bivirkningsprofil mellem hvert fravalg. Dette problem blev minimeret væsentligt ved at tilføje en funktion for at "fravælge alle" og tilsvarende "vælge alle".

Tilføj præparat til ordinationsoversigt

I en combobox-kontrol (valgliste) vises de markedsførte præparater fra lægemiddelkataloget. Herfra kan brugeren vælge et nyt præparat og tilføje præparatet til patientens bivirkningsprofil. Vi må dog konstatere, at valget af combobox-kontrol har været u hensigtsmæssigt. Listen indeholder 1.886 præparater, hvilket giver en større udfordring at finde det rigtige præparat. Vi var opmærksomme på denne problemstilling inden vi startede brugertesten, men funktionen blev offer for time-boxing-princippet, idet vi ikke kunne nå at lave en egentlig søgefunktion, som det burde have været. Trods manglen, var der kun én bruger i testforløbet, som udtrykte sin irritation over den besværlige interaktion.

Udgangspunkt for visning af bivirkninger

Brugeren kan vælge, om Bivirkningsprofilen skal beregnes ud fra bivirkningernes laveste eller højeste hyppighedsangivelse. Dette skyldes, som tidligere nævnt, at bivirkningers hyppighed er angivet i intervaller. Brugeren kan derfor vælge mellem disse to indstillinger i en combobox. Da vi udviklede funktionen, gav vi brugeren mulighed for at vælge "sensitiviteten" på en skala fra 1-10 (som udtryk for spændet mellem laveste og højeste hyppighed). Det viste sig dog at være uforståeligt for stort set alle, vi præsenterede det for. Derfor valgte vi den mere enkle (og mere forståelige) løsning.

Vis bivirkningsdetaljer

Her vises liste over de organsystemer, hvori der er konstateret bivirkninger i den aktuelle patients bivirkningsprofil. De enkelte organsystemer vises som links. Ved klik på et link genberegnes patientens Bivirkningsprofil med data kun vedrørende det ene organsystem (detaljebillede). Linket "vis alle organsystemer" genberegner patientens bivirkningsprofil med data for alle organsystemer (hovedbillede).

Bivirkningsprofil, hovedbillede og detaljebillede

Både hoved- og detaljebilledet viser den beregnede bivirkningsprofil for den aktuelle patient. Som ovenfor anført vises hovedbilledet, såfremt alle organsystemer er valgt – detaljebilledet såfremt et udvalgt organsystem er valgt. Resultatet af den beregnede bivirkningsprofil har vi valgt at vise som både graf og liste. Vi har valgt at anvende traditionelle bjælkeagrammer som udgangspunkt for den grafiske visning, da der er tale om en almindelig hyppighedsfordeling [39]. Da der ikke findes en standard grafkontrol i Microsoft ASP.Net, har

vi været nødsaget til at finde en 3.-partskontrol. Valget af kontrolskete ud fra en ren økonomisk betragtning. Der findes utallige grafkontroller, som typisk koster mellem \$300 og \$1.000, så valget faldt på én af de få, som giver gratis mulighed for at anvende kontrollen i udviklingsmæssig sammenhæng. Konsekvensen er dog, at der er "forstyrrende elementer" i visningen, idet der vises reklame for firmaet, som tilbyder kontrollen.

På hovedbilledet viser grafen den beregnede hyppighed for bivirkninger for organsystemer (fx hyppigheden for bivirkning i det gastro-intestinale system) og på detaljbilledet den beregnede hyppighed for den enkelte bivirkning (fx hyppigheden for kvalme eller maveblødning).

Listevisningen er derimod den samme på begge skærbilleder. Denne viser en liste over alle potentielle bivirkninger sorteret med den største beregnede hyppighed øverst. Dog er listen filtreret på detaljbilledet, så der her kun vises det udsnit af bivirkninger, som vedrører det valgte organsystem. Det fremgår ligeledes af listen, hvilke navngivne præparater, der er årsag til bivirkningen.

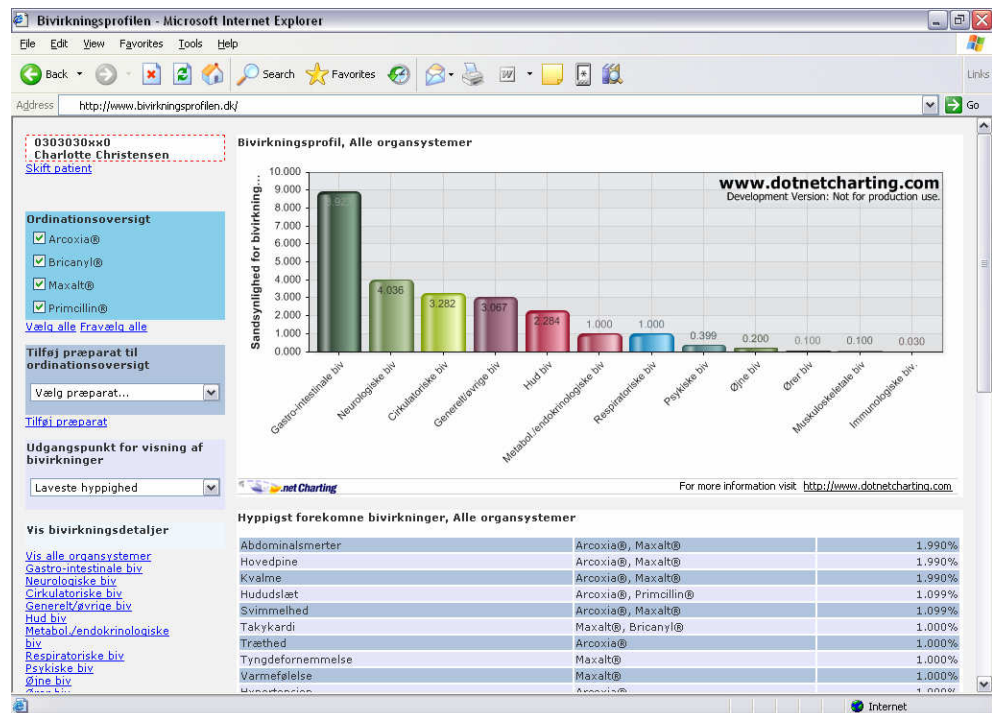
I både hoved- og detaljbilledet kan brugeren få hjælp til at forstå og/eller tolke data – eller til at få vist yderligere detaljer om de viste data. Til dette har vi anvendt tooltips. Et eksempel herpå er vist nedenfor.

Hyppest forekomne bivirkninger, Alle organsystemer

| | | |
|-------------------------|---|---------|
| Hovedpine | Imovane®, Centyl® med Kaliumklorid, Catapresan® | 10.989% |
| Mundtørhed | Imovane®, Catapresan® | 10.900% |
| Ortostatisk hypotension | Centyl® med Kaliumklorid, Catapresan® | 9.0% |
| Svimmelhed | Imovane®, Centyl® med Kaliumklorid | 9.0% |
| Træthed | Centyl® med Kaliumklorid | 9.0% |
| Sedation | Catapresan® | 9.0% |

Præparat(er) som medfører bivirkningen:
 Imovane®: 0,1-1%
 Centyl® med Kaliumklorid: >10%
 Catapresan®: 1-10%

Figur 24 - Eksempel på anvendelse af tooltips



Figur 25 - Brugergrensefladeeksempel, implementeret løsning

4.8 Test

Udviklingen af Bivirkningsprofilen er sket gennem en iterativ proces, hvor funktionalitet løbende er implementeret og testet.

4.8.1 Vidensgrundlag – test af NLP-metoden til automatisk udledning af bivirkningstermer fra fritekstbeskrivelse.

Vi har brugt NLP-metoderne til information extraction for bivirkningstermer, på alle fritekstbeskrivelserne, vi modtog fra Medicin.dk. Vi vil derfor kontrollere kvaliteten af denne proces ved at gennemgå en mindre stikprøve af disse tekster. Først er stikprøvens tekster manuelt gennemgået (af en læge), som har udledt bivirkningstermer fra teksten. Herefter har vi sammenlignet lægens manuelle resultat med de termer, som NLP-metoderne fandt.

Ud af de i alt 824 lægemidler, hvor bivirkningsteksten alene fandtes i fri tekst, er 50 randomiseret udvalgt med henblik på at foretage samme klassificering manuelt (den manuelle klassificering findes i appendiks 4). Dette for at kunne beregne metodens sikkerhed ved hjælp af værdierne precision og recall (se afsnit 3.3.4).

Vores program har for disse 50 lægemidler i alt udledt 245 bivirkningstermer, hvoraf de 238 er korrekte og 7 er forkerte. 84 bivirkninger er ikke fundet af programmet. Vi kan dermed beregne precision og recall på følgende måde:

Precision: $238 / (238 + 7) = 0,97$

Recall: $238 / (238 + 84) = 0,74$

Værdien for precision udtrykker, at metoden korrekt har udpeget 97 % af bivirkningstermerne ud af alle fundne termer (dvs., at 3 % af de fundne termer ikke er korrekte – falsk positive resultater).

Værdien for recall udtrykker, at metoden korrekt har udpeget 74 % af bivirkningstermerne ud af alle relevante termer (dvs., at 26 % af de relevante termer ikke er fundet – falsk negative resultater).

4.8.2 Applikation (forretningslogik og grænseflade)

Bivirkningsprofilens forretningslogik består næsten udelukkende af beregning i forbindelse med databaseforespørgsler. Aftestningen af de statistiske hyppighedsberegninger er sket ved simpel sammenligning mellem manuelle beregninger (udarbejdet i en Excel-skabelon) og systemets beregninger.

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|----------------------|---------------------|--------|
| | Biv 1 | Biv 2 | Biv 3 | Biv 4 | Biv 5 | Biv 6 | Biv 7 | Biv 8 | Biv 9 | Biv 1 | Formel | Præparat | Organsystem checket | Status |
| 1 | | | | | | | | | | | 19,000% | abbotocin | GI | OK |
| 2 | 10 | 10 | | | | | | | | | 28,694% | actilyse | Cirk | OK |
| 3 | 10 | 10 | 10 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | | | | 14,411% | Baklofen | Neuro | OK |
| 4 | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | 23,893% | Burinex | Meta/Endo | OK |
| 5 | 10 | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 27,100% | Cardizem | Hud | OK |
| 6 | 10 | 10 | 10 | | | | | | | | 27,173% | Doltard | GI | OK |
| 7 | 10 | 10 | 10 | 0,1 | | | | | | | 2,088% | Ebixa | Psyk | OK |
| 8 | 1 | 1 | 0,1 | 1 | 0 | | | | | | 2,980% | Felden | Hæmo | OK |
| 9 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | 0,200% | Glimepirid "Actavis" | Hud | OK |
| 10 | 0,1 | 0,1 | | | | | | | | | 1,494% | Halcion | Neuro | OK |
| 11 | 1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | | | | | 100,000% | abbotocin | GI | OK |
| 12 | 100 | 100 | 100 | 100 | 10 | 10 | 0,1 | 0 | | | 100,000% | actilyse | Cirk | OK |
| 13 | 100 | 100 | 100 | 10 | 10 | 1 | | | | | 100,000% | Baklofen | Neuro | OK |
| 14 | 100 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | | | | 19,000% | Buscopan | Cirk | OK |
| 15 | 10 | 10 | | | | | | | | | 46,856% | Capoten | GI | OK |
| 16 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | | | | 10,090% | Engerix-B | Gen | OK |
| 17 | 10 | 0,1 | | | | | | | | | 5,852% | Hepsera | GI | OK |
| 18 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | 11,967% | Imoclone | Neuro | OK |
| 19 | 10 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | | | | | | 35,066% | Naproxen | Hud | Ok |
| 20 | 10 | 10 | 10 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | 46,909% | Nexium | GI | OK |
| 21 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0,1 | | | | | | | |

Figur 26 - Testlog, beregninger i Bivirkningsprofilen

Webapplikationens brugergrænseflade har vi løbende testet, som funktionalitet er færdiggjort. Al funktionalitet er gennemgået tre testfaser.

1. Modul- og integrationstest udført af projektdeltager (programmør)
2. Funktionstest udført af projektdeltager (ikke programmør)
3. Kvalitetstest udført af potentielle brugere – alle med sundhedsfaglig baggrund.

Alle fejl meldt i disse testfaser har vi efterfølgende klassificeret efter følgende model:

| Fejltype | Beskrivelse |
|--------------------------|---|
| Tekniske fejl | Fejl vedrørende systemets arkitektur og funktioner |
| Meningsforstyrrende fejl | Fejl som opstår ved at systemets information fejltolkes af brugeren. |
| Programmeringsfejl | Fejl som skyldes fejl i programmering – fx beregningsfejl. |
| Designfejl | Fejl som skyldes forkert eller manglende design – fx manglende eller forkert placering af elementer i brugergrænsefladen. |

Figur 27 – Fejltyper

Hver enkelt fejl blev herefter analyseret og gennemgået – og korrektionsbeskrivelse blev udarbejdet. Herefter blev fejlene korrigeret, afvist eller henlagt.

Den webbaserede systemgrænseflade til andre systemer vil først blive testet efter færdiggørelsen af dette projekt.

5. Brugertest af Bivirkningsprofilen

Afsnittet præsenterer resultaterne fra vores spørgeskemaundersøgelse.

5.1 Spørgeskema

For at teste vores løsningsforslag var det nødvendigt at få feedback fra potentielle brugere via et spørgeskema. Dette for at undersøge, om de finder vores applikation brugbar til dens formål.

5.1.1 Målgrupper

De typer af brugere vi primært er interesserede i, og de områder der er fokus på, kan ses i Tabel 15. Tabellen illustrerer vores vurdering af størrelsen af det fokus, der er på de enkelte områder, som har betydning for overblikket.

| Type af bruger/fokusomr. | Tidsforbrug | Ordination | Observering | Mange pat. | Mange præp. |
|--------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Praktiserende læger | XXX | XXX | X | XXX | XXX |
| Hospitalslæger | XX | XX | XX | XX | XX |
| Sygeplejersker | XX | | XXX | XX | XX |

Tabel 15 - Typer af brugere og fokusområder

Vi har valgt læger som vores primære målgruppe. Undergruppen af praktiserende læger er nok den mest interessante, da de, som det kan ses af Tabel 15, scorer højt på alle de områder, hvor vi mener, der er en fordel ved at anvende Bivirkningsprofilen. De praktiserende læger er dog svære at få til at deltage i undersøgelser, da de har meget lidt tid tilovers. Ved at skelne mellem praktiserende- og hospitalslæger er det muligt at undersøge forskellen mellem de to ordinationssituationer. Her kan faktorer som tid, patienttype og nem tilgængelighed af computer gøre en forskel i den fordel/ulempe, det er at bruge applikationen.

Vi har også inkluderet udvalgte læger, der arbejder andre steder end i praksis og på hospital, såsom i Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og lignende. Disse læger har ikke direkte patientkontakt, men de har specielt kendskab og interesse enten på bivirkningsområdet eller i brugen af strukturerede data. Vi har derfor inkluderet dem for at få deres specialistsyn på applikationen.

Sygeplejersker har vi inkluderet, fordi deres primære opgave er at observere i modsætning til lægens, som er at ordinere. Vi ønsker at afprøve, om vores applikation er lige velegnet til begge situationer.

5.1.2 Formål med spørgsmål

De fleste af spørgsmålene i vores spørgeskema er formuleret med det formål at afdække brugernes holdninger på en række områder, som vi mener, kan være med til at be-/afkræfte vores hypoteser omkring brugbarhed af en IT-applikation til at skabe overblik.

Andre spørgsmål er af mere generel type, hvis formål det er at skaffe baggrundsinformation om brugeren eller bivirkningsområdet.

De generelle baggrundsinformations-spørgsmål fungerer også som en form for let opvarmning, før de sværere spørgsmål kommer.

Bivirkningsbaggrunds-spørgsmålene bruges for at sætte brugeren i gang med at tænke i bivirkningsbaner, inden de mere afgørende spørgsmål kommer til sidst.

Hovedformålene for spørgeskemaundersøgelsen kan kort formuleres sådan:

1. Generelle baggrundsspørgsmål
2. Bivirkning baggrundsspørgsmål
3. Be-/afkræftelse af bivirkninger som problemområde
4. Be-/afkræftelse af antagelse omkring tid og kortfattet struktureret information
5. Be-/afkræftelse af antagelse om manglende overblik
6. Be-/afkræftelse af hypotese om generel brugbarhed af vores løsningsforslag
7. Undersøgelse af funktioner og deres brugbarhed
8. Be-/afkræftelse af hypotese om skabelse af overblik

Nedenfor er der en tabel med de stillede spørgsmål, deres type – åbent eller lukket – og hvordan deres forbindelse er til hovedformålene. De enkelte spørgsmål og deres formål vil blive gennemgået i detaljer i afsnit 5.2. Se det originale spørgeskema i appendiks 5.

| Spørgsmål nr. | Formåls kategori | Spørgsmål | Type af spørgsmål |
|---------------|------------------|--|-------------------|
| 1 | 1 | Navn | Åbent |
| 2 | 1 | E-mail | Åbent |
| 3 | 1 | Uddannelse | Åbent |
| 4 | 1 | Arbudssted | Åbent |
| 5 | 1 | Arbejdserfaring fra endt uddannelse til nu | Lukket |
| 6 | 1 | Hvordan vil du rangere dine færdigheder med IT/PC generelt? | Lukket |
| 7 | 3 | Er bivirkninger i forbindelse med medicinering et klinisk problem? | Lukket |
| 8 | 3 | Hvor vigtigt er et godt overblik over bivirkninger? | Lukket |
| 9 | 2 | Hvordan vil du rangere dit kendskab til bivirkninger generelt? | Lukket |
| 10 | 2 | Hvor ofte har du brug for at finde viden om bivirkninger? | Lukket |

| | | | |
|----|---|---|--------|
| 11 | 6 | Hvilke værktøjer bruger du til at finde viden om bivirkninger? | Åbent |
| 12 | 5 | Er det et problem at skabe overblik over en patients samlede bivirkninger fra alle ordinerede lægemidler? | Lukket |
| 13 | 5 | Hvis det er et problem, hvad er årsagen til dette? | Åbent |
| 14 | 7 | Hvilke fakta om bivirkninger synes du er de vigtigste? | Åbent |
| 15 | 6 | Vil Bivirkningsprofilen integreret i et medicineringsmodul, være brugbar? | Lukket |
| 16 | 6 | Hvis ja, i hvilke situationer ville Bivirkningsprofilen være brugbar? | Åbent |
| 17 | 8 | Hvordan er det at skabe overblik over de samlede bivirkninger fra alle lægemidler en patient får, ved hjælp af bivirkningsprofilen? | Lukket |
| 18 | 7 | Hvordan vil du vurdere funktionen som grafisk giver overblik over bivirkninger i organsystemer? | Lukket |
| 19 | 7 | Hvordan vil du vurdere funktionen som grafisk giver detaljer om bivirkninger i ét organsystem? | Lukket |
| 20 | 7 | Hvordan vil du vurdere funktionen som overordnet lister alle de hyppigste bivirkninger? | Lukket |
| 21 | 7 | Hvordan vil du vurdere funktionen som lister alle de hyppigste bivirkninger i ét organsystem? | Lukket |
| 22 | 7 | Hvordan vil du vurdere funktionen som kan tilføje nye præparater til ordinationsoversigten? | Lukket |
| 23 | 7 | Hvilke nye funktioner ville gøre Bivirkningsprofilen bedre? | Åbent |
| 24 | 4 | Er Bivirkningsprofilens summariske og kortfattede information om bivirkninger tilstrækkelig i klinisk øjemed? | Lukket |
| 25 | 4 | Tror du, at brug af Bivirkningsprofilen vil medføre øget eller mindre tidsforbrug ifm. videnssøgning om bivirkninger? | Lukket |
| 26 | 4 | Hvordan vil du vægte tidsbesparelse overfor detaljerigdom ved bivirkningsinformation? | Lukket |
| 27 | 8 | Hvor ofte tror du, du ville bruge Bivirkningsprofilen, i en klinisk situation? | Lukket |

Tabel 16 - Spørgsmål forbundet med formål

5.1.3 Selektion af testpersoner

Vi ville gerne have haft muligheden for at selekttere alle i de tidligere nævnte målgrupper. Dette ville have gjort os i stand til at få bedre feedback og statistik, men var i praksis ikke muligt. Vi har derfor gennem kontakter via vores arbejde, studie og venner sammensat en lang liste af potentielle testpersoner.

5.1.4 Distribution

Vi startede med at sende en introduktionsmail (se appendiks 5) ud til alle vores testpersoner, hvor de fik information om baggrunden for projektet og en nøje gennemgang af forløbet i afprøvningen. Mailen indeholdt en adresse til hjemmesiden <http://www.bivirkningsprofilen.dk/skema1a.aspx>, hvor testen skulle begynde. Derudover indeholdt mailen en opfordring til at

sende introduktionsmailen videre til andre interesserede (fx en kollega).

Det var vores ide, at vi dermed kunne nå en større, men stadig relevant brugerskare.

5.1.5 Flow af afprøvning

Vi designede vores spørgeskema som et webskema i to dele. Den første del af spørgeskemaet blev testpersonen sendt til via linket i introduktionsmailen.

Når spørgsmålene her var besvaret blev brugeren videresendt til selve Bivirkningsprofilen, hvor han blev opfordret til at undersøge nogle af de patientprofiler, der var til rådighed, og teste funktionerne. Når brugeren havde fået overblik over applikationen, kunne han klikke sig videre til sidste del af spørgeskemaet. Herefter var afprøvningen slut, og han blev præsenteret for en side, som takkede ham for hans indsats.

Gå til adressen <http://www.bivirkningsprofilen.dk/skema1a.aspx> og følg forløbet i afprøvningen.

Fordelene ved et sådant setup er, at der er et naturligt flow i forløbet, og spørgsmål præsenteres på de tidspunkter, de er logiske at besvare. Den frie "leg" på selve Bivirkningsprofilen giver brugeren den individuelle tid, han har brug for til at danne sin mening.

Ulemperne er, at det ikke er muligt at stoppe midt i forløbet uden at begynde forfra. Desuden er der den fare, at nogle brugere fejlagtigt vil lukke Bivirkningsprofilen, når de er færdige med den i den tro, at spørgeskemaet stadig er åbent bagved. Hvis det sker, er den eneste mulighed at starte forfra, og nogle brugere vil måske ikke være klar over, at dette er muligt - mens andre måske ikke ønsker at bruge tiden på det igen.

5.1.6 Opfølgning

En af fordelene ved at lave webskemaer er, at man kan korrigere dem under afprøvningen, men det er selvfølgelig optimalt ikke at behøve det. Al mulig indsats skal gøres for at forhindre fejl inden publiceringen, og vores spørgeskemaer blev da også testet i en mindre pilotundersøgelse inden. Dog var der nogle småfejl, som først blev først opdaget under selve brugen.

Vi korrigerede primært fejl af teknisk årsag, nogle få meningsforstyrende og en enkelt forglemmelse. Se Tabel 17 for en oversigt.

| Type af fejl | Fejl | Korrektion |
|---------------------|--|---|
| Teknisk | æ-ø-å-problem | Indsættelse af en UTF-8 header |
| Teknisk | Fejl i grafikvisning i Internet Explorer ver.7 | Ændring af højde indstilling til automatisk i grafik objekter |
| Teknisk | Server timeout | Ikke muligt at ændre |
| Teknisk | Fatal fejl grundet netværksopstilling | Ikke muligt at ændre |
| Teknisk | Fejl ved flere samtidige klik | Frysning af applikationen ved første klik indtil data er hentet |
| Meningsforstyrrende | Manglende del 2 af spørgeskema | Klargørelse af flow vha. tydeligere instrukser |
| Meningsforstyrrende | Manglende del 2 af spørgeskema | Brug af større skrifttyper |
| Design | Manglende spørgsmål om brugers e-mail adresse | Indsættelse af et e-mail felt til opfølgning på svar. |

Tabel 17 - Oversigt over opståede fejl

Vi checkede jævnligt vores svardatabase og sendte mails til de brugere, der manglede del 2 af spørgeskemaet. Vi sendte dem link til en speciel version af denne del, som også indeholdt et navnefelt (som i første del). På denne måde kunne vi matche del et og to, uden at de skulle igennem hele processen igen.

Da tiden for afprøvningens afslutning nærmede sig – brugerne fik 10 dage til at svare – sendte vi yderligere opfordringer ud til de resterende testpersoner.

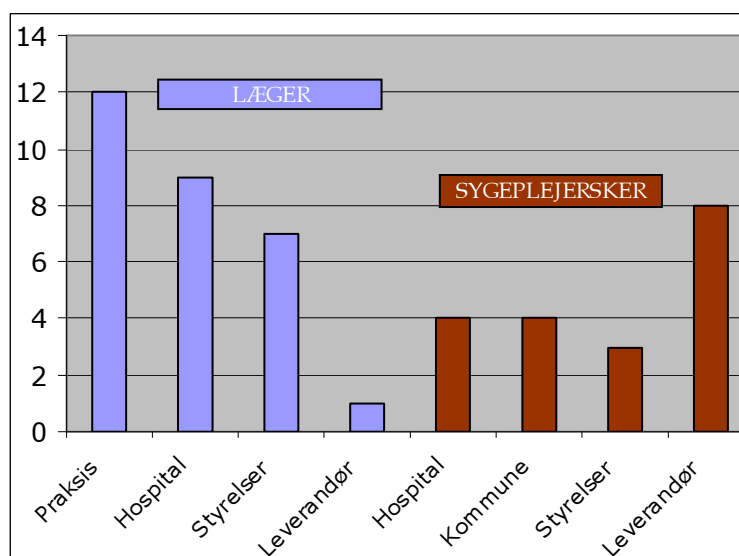
5.2 Resultat af afprøvningen

I alt 49 personer deltog i afprøvningen og udfyldte spørgeskemaet. Se appendiks 6 for alle svar fra de enkelte testpersoner. En række forskellige grupper af testpersoner er interessante at se på i forskellige sammenhænge – se Tabel 18. Vi har defineret dem efter deres funktioner og forskellige arbejdspladser.

| Grupper af testpersoner |
|-------------------------|
| Alle brugere |
| Alle læger |
| Praktiserende læger |
| Hospitalslæger |
| Alle sygeplejersker |
| Hospitalssygeplejersker |
| Hjemmesygeplejersker |

Tabel 18 - Grupper af testpersoner

Alle grupper vil ikke blive undersøgt ved hvert spørgsmål, kun de udvalgte grupper, hvor der er fundet signifikante forskelle, vil blive præsenteret. Se fordelingen på læger/sygeplejersker i Figur 28.



Figur 28 - Fordelingen mellem læger og sygeplejersker i besvarelserne

5.2.1 Generelle baggrundsspørgsmål

Der er tale om testpersoner med en særdeles god erfaring, ca. to-tredjedele rapporterede at have over 16 års erfaring – og næsten halvdelen har over 21 års erfaring. Der er også en ”meget god” / ”god” erfaring med IT hos tre-fjerdedele af testpersonerne, så vi kan konkludere, at brugen af IT-applikationen i sig selv, ikke bør være en barriere.

5.2.2 Bivirkning baggrundsspørgsmål

Omkring 86 % af alle læger – der var ingen signifikant forskel imellem praktiserende- og hospitalslæger – rangerede deres kendskab til bivirkninger som ”gennemsnitligt” eller ”godt”. Ingen påtog sig et ”meget godt” kendskab (spørgsmål 9).

Hos sygeplejerskerne var det en anelse lavere i de to kategorier, med nogle få flere, som mente, de havde et dårligt kendskab.

Med hensyn til at finde viden om bivirkninger (spørgsmål 10) var der stor forskel på de forskellige gruppers behov. De praktiserende læger havde i to-tredjedele af tilfældene behov for at finde viden om bivirkninger ”dagligt” / ”flere gange dagligt” – mens hospitalslægerne havde sjældnere behov som ”ugentligt” og ”månedligt”. Denne forskel kan meget vel skyldes de forskellige funktioner, hospitalslægerne i vores afprøvning har. Der er adskillige professorer og overlæger, der har besvaret spørgsmålene. Deres behov for bivirkningsinformation til ordinationssituationer kan ikke sammenlignes med en almindelig reservelæges. De praktiserende lægers ordinationer er derimod mere almindeligt forekommende, og deres behov for viden om bivirkninger er derfor større.

Vi må konstatere, at der bør foretages yderligere undersøgelser blandt reservelæger på hospitaler for at få deres behov fastlagt til den videre udvikling af applikationen. Samtidig kan vi dog konstatere, at der i vores hovedgruppe af praktiserende læger er et stort behov for at finde viden om bivirkninger.

5.2.3 Be-/afkræftelse af bivirkninger som problemområde

Vi prøver med disse spørgsmål (spørgsmål nr. 7 og 8) at bekræfte, at bivirkninger er et klinisk problem, som det er vigtigt at have overblik over. Besvarelserne viser, at vores antagelse var korrekt.

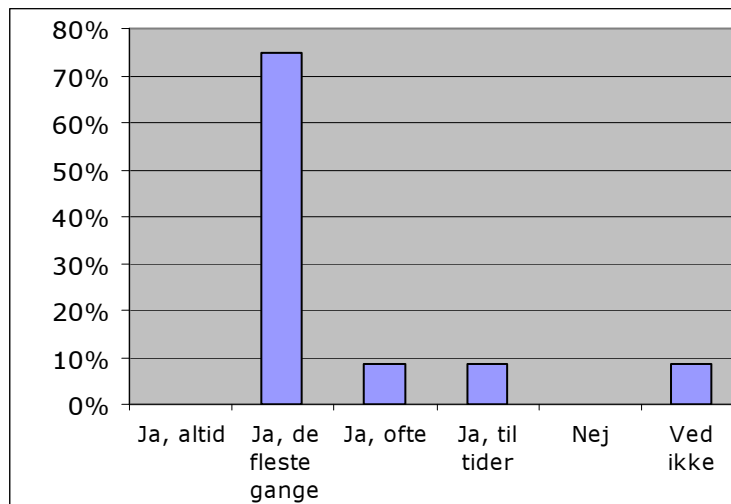
80 % af alle brugere svarer, at bivirkninger er et "anseeligt" eller et "stort problem". Ingen mener, det kun er et "mindre" eller slet ikke et problem. Denne indstilling går igen i alle grupper. Samme fordeling går også igen i testpersonernes vurdering af overblikkets vigtighed, hvor næsten 85 % mener, det er "meget vigtigt" eller "essentielt" at have et godt overblik

Disse tal er basalt set ens i alle grupper og bekræfter vores antagelse om vigtigheden af bivirkningsområdet.

5.2.4 Be-/afkræftelse af antagelse omkring tid og kortfattet struktureret information

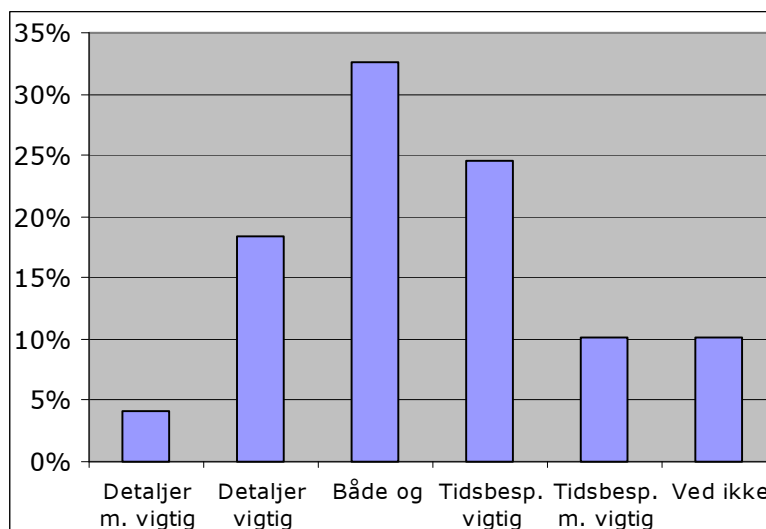
Det er vel kendt, at praktiserende læger i gennemsnit afsætter 10 minutter pr. konsultation. Denne gruppe burde derfor finde Bivirkningsprofilens hurtige oversigt, med summarisk og kortfattet information, brugbar (spørgsmål 24). Hospitalslæger har måske lidt bedre tid generelt til at tage sig af den enkelt patient, men derimod ikke så meget tid ved deres PC.

To-tredjedele af hospitalslægerne svarer "ja, altid" / "ja, de fleste gange", mens de praktiserende læger er mere overvældende positive. Dette ses i Figur 29 med tre-fjerdedele, som mener, at de, i de fleste tilfælde, vil være tilfredse med den information Bivirkningsprofilen leverer. Som man kunne regne med, vil ingen af de praktiserende læger dog sige, at det gælder i alle situationer. I svære tilfælde kan der naturligvis være brug for mere detaljeret information.



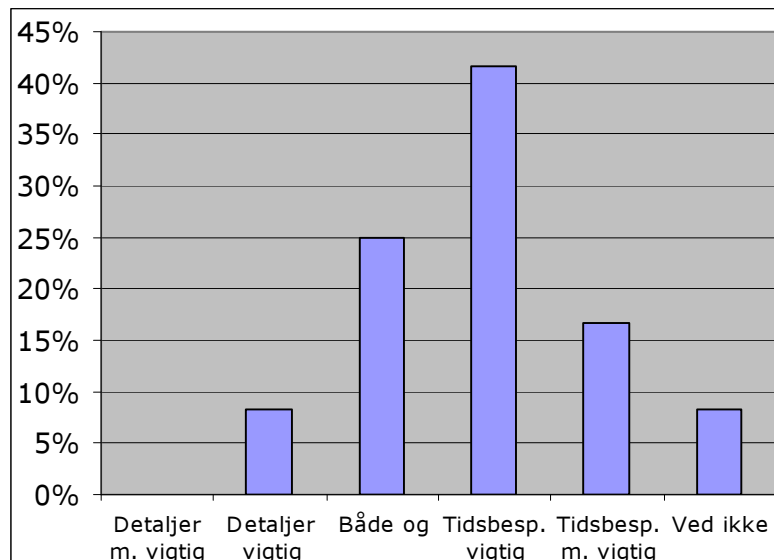
Figur 29 - Tilstrækkeligheden af Bivirkningsprofilens information – praktiserende læger

Som et forsøg på at få endnu en bekræftelse af, at den kortfattede information var tilstrækkelig (spørgsmål 26), spurgte vi til testpersonernes vægtning af tidsanvendelse overfor detaljer. Den tilnærmelsesvis normale fordeling, vi ser hen over alle svarmuligheder, var, hvad vi havde forventet. Se Figur 30.



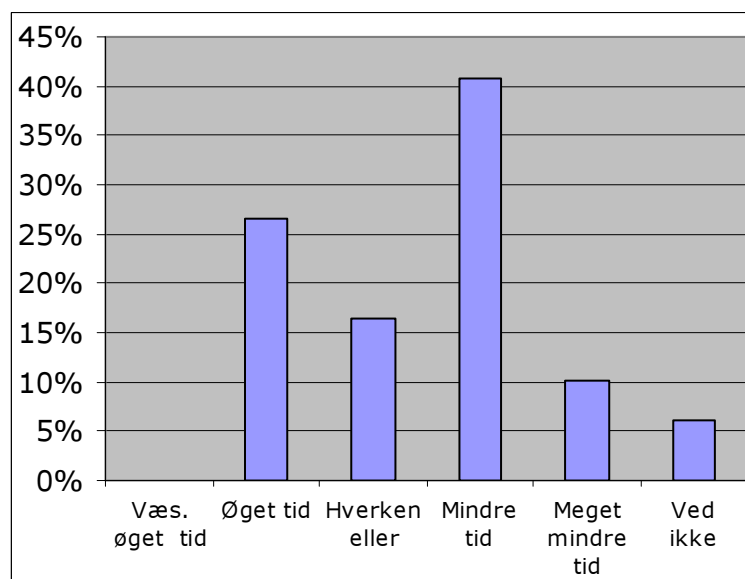
Figur 30 - Detaljer versus tid – alle brugere

Det er altid svært at svare på et sådant spørgsmål, da det afhænger meget af den specifikke situation, man er i. Nogle gange har man brug for detaljerne, og så må tiden gå, mens andre gange er tid vigtigst. Da det er svært at vide, hvilken situation, man skal svare ud fra, så har de fleste svaret "både og". Der er dog betydeligt flere af testpersonerne, som svarer, at tidsbesparelse er vigtig, end som siger, detaljer er vigtige. Specielt udtalt er det hos de praktiserende læger, hvor der kun er en enkelt, som foretrækker detaljer frem for tidsmæssig besparelse, se Figur 31.



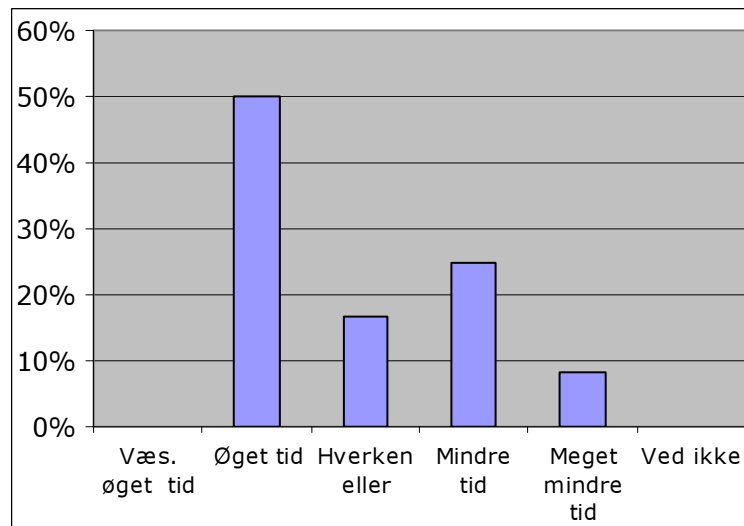
Figur 31 - Detaljer versus tid – praktiserende læger

Om Bivirkningsprofilen giver anledning til en direkte tidsbesparelse ved informationssøgning om bivirkninger (spørgsmål 25), er der delte meninger. Ca. halvdelen af testpersonerne mener, at der er en tidsbesparelse ("meget mindre tidsforbrug"/"mindre tidsforbrug") mens ca. en fjerdedel mener det modsatte.



Figur 32 - Tidsforbrug – alle brugere

Ser vi nærmere på de grupper af testpersoner, som tilkendegiver, at skulle bruge mere tid ved anvendelse af Bivirkningsprofilen, finder vi, at de fleste er læger – og ca. en tredjedel er praktiserende læger. De samlede svar fra de praktiserende læger ses i Figur 33.



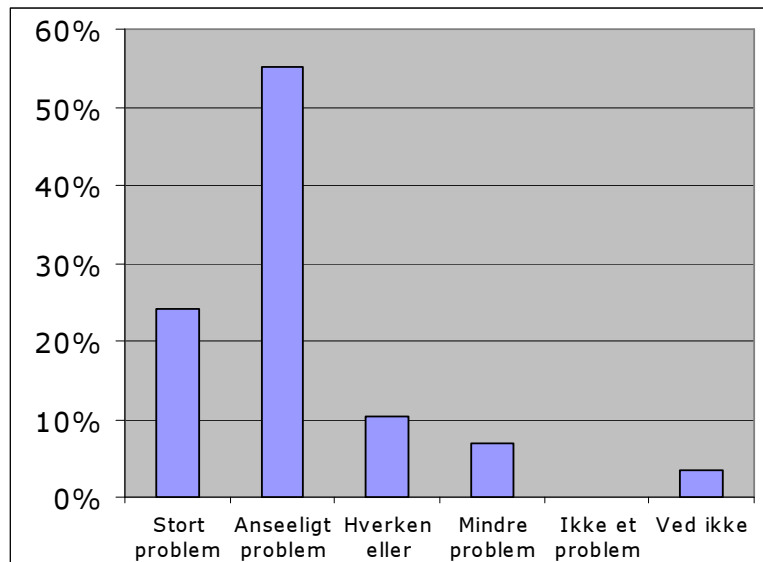
Figur 33 - Tidsforbrug – praktiserende læger

Vi kan kun gætte på grunden til dette. Bivirkningsprofilen er et nyt værktøj, som selvfølgelig kræver tid at vænne sig til. Hvis Bivirkningsprofilen skal bruges ved siden af øvrige værktøjer, vil det selvfølgelig øge tidsforbruget. Men da 75 % af de praktiserende læger finder Bivirkningsprofilens information tilstrækkelig, er det vores opfattelse, at den hurtigt vil kunne afløse de andre værktøjer, som lægen bruger.

5.2.5 Be-/afkræftelse af antagelse om manglende overblik

Her vil vi forsøge at få bekræftet vores antagelse om, at det er et problem at skabe sig et overblik over de samlede bivirkninger, en patient får (spørgsmål 12 og 13). Der er ét lukket og ét åbent spørgsmål.

Vores mistanke om, at det kan være svært at skabe sig det ønskede overblik, bekræftes, idet 80 % af de praktiserende læger og 72 % af gruppen med alle lægerne (se Figur 34) svarer, at det er et "anseligt" eller "stort problem". Tilsvarende tal gælder de andre grupper.



Figur 34 - Svar fra gruppen "alle læger" på spørgsmål om manglende overblik

Med hensyn til det åbne spørgsmål om årsagerne til det manglende overblik, bekræftede svarene vores antagelse om, at det er ressourcekrævende og besværligt at få overblik.

Et lille udpluk af de kommentarer, vi fik, illustrerer problemernes årsager og bekræfter vores idé:

"intet samlet overblik over præparater og dosis"

"de kan ikke præsenteres samlet, skal slås op enkeltvis"

"mange opslag"

"svært at huske når pt. får flere medikamenter og de står forskellige steder i opslagsværk"

"svært at sammenstille mange ordinationer på en gang"

"mange præparater kræver mange opslag"

"mange lægemidler har de samme bivirkninger"

Én ting, som mange af testpersonerne nævnte som et specifikt problemområde, er interaktioner. Interaktioner er et selvstændigt område og ikke en bivirkning ved et enkelt præparat, da en interaktion kræver to præparaters tilstedeværelse. Ikke desto mindre er interaktioner et vigtigt område indenfor medicinordination og observation, hvor der allerede eksisterer en database, som er konstrueret og vedligeholdt af Lægemiddelstyrelsen.

Vi har i vores projekt fra 2006 allerede gennemgået interaktionsproblematikken, testet den danske interaktionsdatabase og sammenlignet den med dens norske pendant [46]. Vi finder det naturligt at placere en interaktionskontrol sammen med bivirkningsinformation, og vi vil derfor indarbejde en sådan funktion i en fremtidig version af Bivirkningsprofilen.

5.2.6 Be-/afkræftelse af hypotese om generel brugbarhed af vores løsningsforslag

Dette område har tre spørgsmål knyttet til sig (spørgsmål 11, 15 og 16), hvoraf de to er åbne. For at undersøge om vores løsning er brugbar, må vi forholde os til, hvilke værktøjer brugerne anvender på nuværende tidspunkt til at skabe overblik over bivirkningsinformation. Vi undersøger derfor med spørgsmålet omkring værktøjer, (spørgsmål 11) hvilke(n) metode(r) brugerne foretrækker til videnssøgning om bivirkninger. I Tabel 19 ses svarmulighederne fra spørgeskemaet.

| Værktøjer til bivirkningsinformation Forvalgte |
|---|
| Opslagsbogen "Medicin.dk" |
| Hjemmesiden www.medicin.dk |
| Kittelbogen |
| Produktresumeer/indlægssedler |
| Elektronisk praksissystem/medicinmodul |

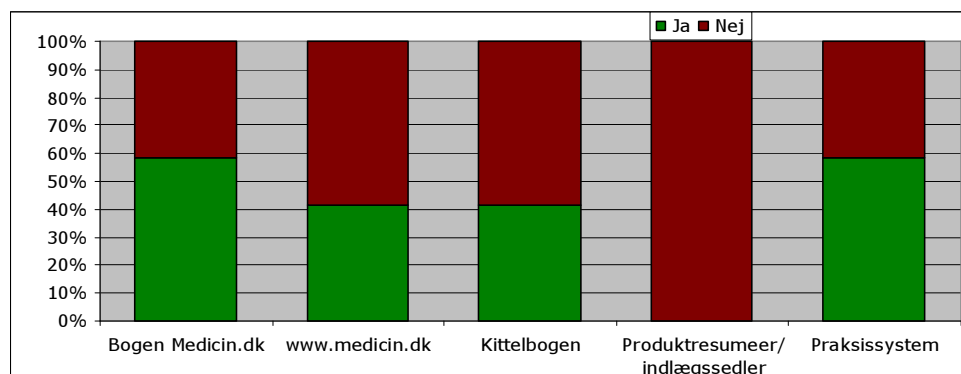
Tabel 19 - Værktøjer til bivirkningsinformation - forvalgte

Desuden var det muligt for testpersonen selv at kunne angive andre værktøjer. De angivne kan ses i Tabel 20. De relativt få brugere, som foreslog andre værktøjer, har ledt os til den antagelse, at vi allerede havde udvalgt de allermest almindelige.

| Værktøjer til bivirkningsinformation Andre |
|---|
| Lægesystem, medicinprofilen, IRF |
| Fagbøger, Pubmed |
| FASS |
| Producentens hjemmeside; andre hjemmesider |

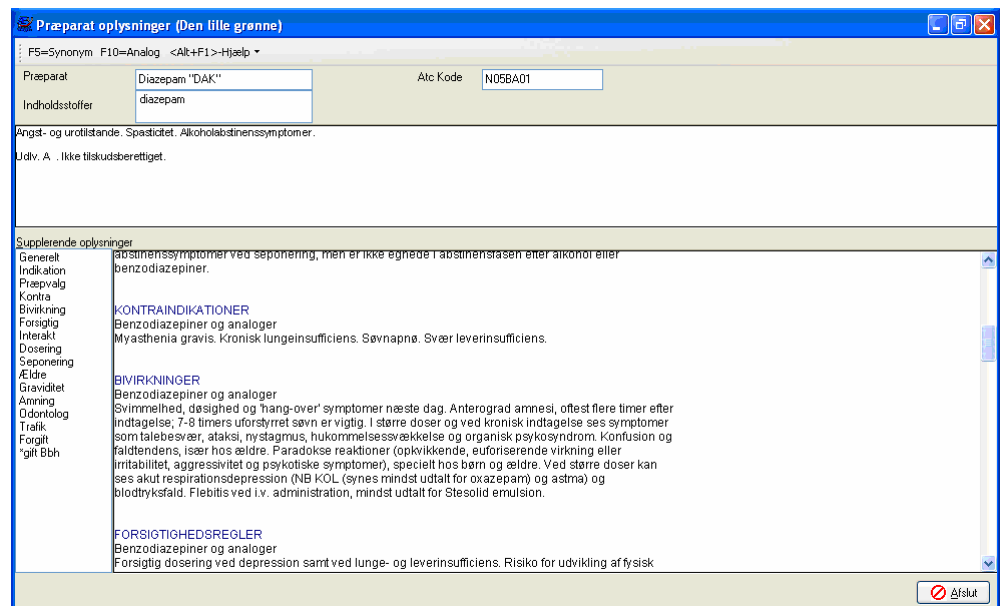
Tabel 20 - Værktøjer til bivirkningsinformation - andre

De praktiserende læger brugte, som det kan ses i Figur 35, i ca. 60 % af tilfældene opslagsbogen Medicin.dk eller deres praksissystem til at finde bivirkningsinformation.



Figur 35 - Praktiserende lægers brug af informationsmedier

Også hjemmesiden Medicin.dk samt Kittelbogen anvendes forholdsvis hyppigt. Vi er derudover blevet gjort bekendt med, at den bivirkningsinformation, som findes i nogle praksissystemer, er en elektronisk version af Kittelbogen – dvs. også i fri tekst.



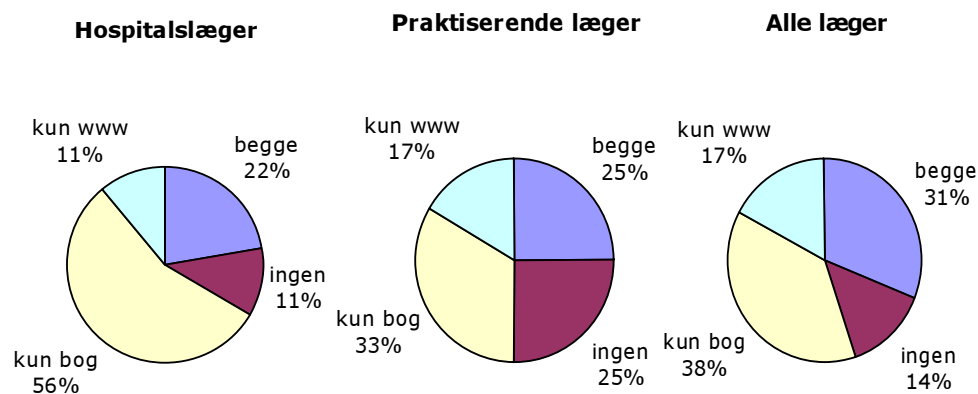
Figur 36 – Skærmbillede fra praksissystemet "Æskulap" – Kittelbogen (Den lille grønne) indlejret i tekstuel udgave.

Én ting, de praktiserende læger ikke bruger overhovedet, er produktresuméer. Vi tager det som udtryk for, at den nødvendige viden kan opnås gennem de andre værktøjer og at de lavstrukturerede produktresuméer ikke let kan anvendes i den kliniske situation. Dermed kan man konkludere, at al bivirkningsinformation de praktiserende læger bruger, er baseret på Medicin.dk's datagrundlag.

Antallet af forskellige værktøjer, den praktiserende læge anvender, varierer jævnt – en tredjedel et, en tredjedel to og en tredjedel bruger tre forskellige – mens gruppen af alle læger i gennemsnit bruger 2,5 værktøjer – primært opslags- og kittelbogen.

Hvis vi ser nærmere på to af de brugssituationer, hvor indholdet er det samme, men præsentationen er forskellig – hjemmesiden og bogen Medicin.dk – kan det sige os noget om de præferencer, brugerne har.

En fjerdedel af alle de praktiserende læger benytter både hjemmesiden og bogen Medicin.dk, mens halvdelen kun benytter sig af én af de to. Af den halvdel, som kun benytter én af de to, bruger to-tredjedele bogen.

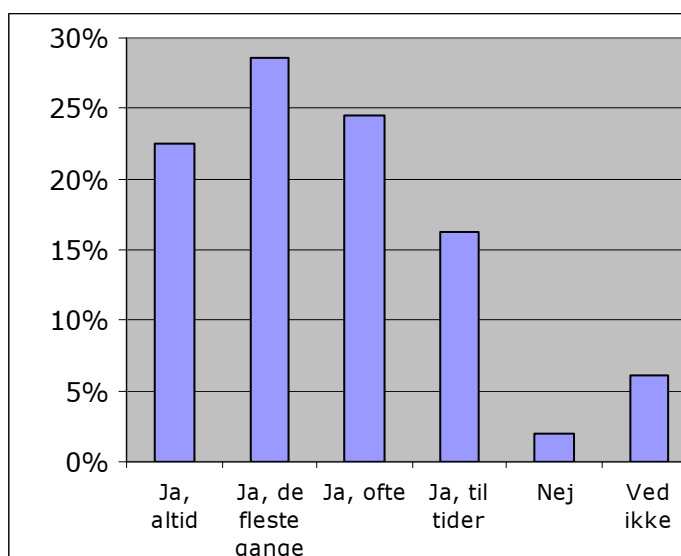


Figur 37 - Brug af forskellige medietyper af Medicin.dk

Ser vi mere bredt på gruppen med "alle læger", igen på de to forskellige brugssituationer af Medicin.dk, antager vi, at gruppen, der bruger begge medier - og udgør 31 % - nok ingen problemer har med en IT-applikation, selvom vi ikke ved, hvor tit de bruger de forskellige medier. Hos de 14 % der ingen af delene bruger, og som formodentlig støtter sig til sin hukommelse, er der et godt potentiale for vores applikation.

Der er dog stadig et betydeligt antal læger, 38 % overfor 17 %, som foretrækker bogen frem for hjemmesiden. Det ligner meget situationen hos de praktiserende læger, men hos hospitalslægerne er situationen en lidt anden. Her bruger alle hospitalslæger Medicin.dk opslags- og kittelbog lige ofte, men i mindre grad hjemmesiden. Den store brug af opslags- og kittelbogen - og mindre brug af IT-baserede medier - synes naturlig omgivelserne taget i betragtning, da der kan være et stykke vej til den nærmeste PC.

Det generelle spørgsmål (spørgsmål 15) - om Bivirkningsprofilen, integreret i et medicinmodul, vil være brugbar - er det første spørgsmål, der præsenteres, når testpersonen er færdig med sin test og klikker væk fra Bivirkningsprofilen. Vi ved at "brugbar" kan betyde mange ting, men vi forsøger bevidst at få et umiddelbart svar, baseret på den følelse testpersonen har lige efter testen, og inden de mere dyberegående spørgsmål kommer - se Figur 38. Vi tror, det giver os et godt indtryk af testpersonernes umiddelbare indstilling til ideen.



Figur 38 - Brugbarheden af Bivirkningsprofilen - alle brugere

Over halvdelen af gruppen med alle brugerne svarer "ja, altid" / "ja, de fleste gange". Tæller vi dem med, som mener, at de "ofte" vil bruge Bivirkningsprofilen, er vi oppe på tre-fjerdedele af alle brugerne.

Hospitalslægerne ligner gruppen med alle testpersoner, mens en tredjedel i gruppen med praktiserende mener, at Bivirkningsprofilen er brugbar de "fleste gange". Tæller vi dem med, som mener, at de "ofte" vil bruge Bivirkningsprofilen, er vi oppe på omkring 60 %. Et tilfredsstillende resultat.

Sidste spørgsmål i denne gruppe (spørgsmål 16) er et åbent spørgsmål, som spørger ind til, i hvilke situationer Bivirkningsprofilen vil være brugbar. 77 % af brugerne havde en kommentar.

Det, synes vi, er imponerende mange i betragtning af, at det er et åbent spørgsmål, og at mange har en tendens til at springe uddybende, åbne spørgsmål over, med mindre de brænder for området. Vi har forsøgt at organisere kommentarerne. De kan findes i deres fulde længde i appendiks 7.

Vi har kategoriseret kommentarerne efter indhold, antallet af kommentarer for hver kategori kan ses i Tabel 21.

| Kategorier | Antal |
|--------------------------|-------|
| Ordination | 17 |
| Patient med symptomer | 14 |
| Polyfarmaci | 8 |
| Overblik | 6 |
| Patient der spørger | 5 |
| Konsultation & udredning | 5 |
| Observation | 2 |
| Seponering | 2 |

Tabel 21 - Antal kommentarer i kategorier

Det første, man lægger mærke til, er, at de to topkommentarer ganske godt svarer til de to situationer, hvor vi mener, Bivirkningsprofilen kommer til sin ret – ordination og observation.

Polyfarmaci og overblik er andre gode årsager, vores afprøvere fandt til at bruge Bivirkningsprofilen, og det falder også godt i tråd med vores påstande.

Men også en situation, vi ikke har behandlet, hvor patienten spørger om bivirkninger, er interessant som en ny anvendelsessituation. Man kan forestille sig, at patienten selv bruger Bivirkningsprofilen på nettet, at den bruges i samtalen med lægen eller på apoteket ved udlevering af medicin.

Hvis vi skal konkludere, om vi har fået bekræftelse af den generelle brugbarhed af vores løsning, vil vi sige ja.

Det kommer dog til at kræve en del oplysningsarbejde og undervisning for at få specielt hospitalslægerne hen foran en PC for at bruge Bivirkningsprofilen. De praktiserende læger har en PC foran sig, men skal vænnes til at bruge den noget mere til dette område. Vi tror dog, at når først Bivirkningsprofilen bliver præsenteret som en del af deres eget medicinmodul, vil det ikke være et problem at få dem til at bruge den. Alternativet, ved hjælp af Medicin.dk's opslags-, kittelbog eller hjemmeside, er stadig alt for ressourcekrævende.

5.2.7 Undersøgelse af funktioner og deres brugbarhed

Vi har indbygget de funktioner i Bivirkningsprofilen, som vi mente, var nyttige på basis af vores analyse af problemområdet samt antagelser om, hvordan man skaber overblik ved hjælp af strukturerede data.

Spørgsmålene i spørgeskemaet (spørgsmål 19, 20, 21, 22, 23) skal undersøge, om vi har valgt de rigtige funktioner efter brugerens opfattelse. Alle ovenstående spørgsmål er lukkede og har ens svarmuligheder. Vi har desuden to åbne spørgsmål – hvilke fakta om bivirkninger brugeren finder mest relevante (spørgsmål 14), og – hvilke funktioner brugeren kunne ønske sig yderligere (spørgsmål 23).

Spørgsmål 14 optræder i første del af spørgeskemaet og er derfor placeret, før brugeren har set, hvilke fakta og funktioner der findes i Bivirkningsprofilen. Vi får derfor fat i nogle ønsker, som ikke er påvirket af applikationens ideer, og kan derfor bedre sammenligne dem. Spørgsmål 23 optræder i anden del af spørgeskemaet og kan derved bruges til at se, om brugeren har fået nye ideer ved at anvende Bivirkningsprofilen.

Tabel 22 viser de antal kommentarer, som testpersonerne foreslog i førstedels-spørgsmålet som de vigtigste fakta om bivirkninger.

Der var også en lang række af enkeltstående forslag, som kan ses i appendiks 8.

| Kategorier | Antal |
|-------------|-------|
| Alvorlighed | 15 |
| Hyppighed | 14 |
| Interaktion | 7 |

Tabel 22 - Antal kommentarer i kategorier

Interaktioner, som vi har nævnt før, er ikke en bivirkning, sådan som vi i denne forbindelse definerer dem – men absolut stadig et vigtigt område. Som tidligere nævnt vil vi derfor, i en kommende version af Bivirkningsprofilen, indbygge en interaktionskontrol.

Alvorlighed er de vigtigste fakta man gerne vil have om bivirkninger, men som en af vore testpersoner ganske rigtig siger det...

... "oplysninger skal nok sorteres efter "alvorlighed" (hvad det så end er)"...

Alvorlighed er ikke noget, som hver bivirkning bliver vurderet efter, så der er ingen gradinddeling efter alvorlighed.

Man kan argumentere, at præparaterne ikke ville være på markedet, hvis de giver hyppige, alvorlige bivirkninger hos mange patienter. Dette ville blive fanget i de tidlige kliniske undersøgelser. Men hvornår skal et præparat fjernes fra markedet af bivirkningsmæssige årsager? Hvis en ud af 10.000 patienter får en fatal bivirkning, skal de øvrige så have taget deres medicin fra dem? Hvad med én af 1.000, hvis det fx er en effektiv kræftmedicin de får?

Disse vurderinger er nogle, som Lægemiddelstyrelsen laver fra præparat til præparat baseret på indrapporteringer til bivirkningsdatabasen, statistiske rapporter fra EudraVigilance-databasen og faglige vurderinger ud fra det enkelte præparats brugssituation. Præparater på ikke-livstruende områder, som slankemidlet Letigen, tillades selvfølgelig ikke at have alvorlige bivirkninger og trækkes derfor fra markedet.

Efter alvorlighed er hyppighed de fakta om bivirkninger, vores testpersoner spørger mest efter. Hyppighed er en af de mest brugte parametre til at sortere de præsenterede bivirkninger efter i Bivirkningsprofilen, så vi må konstatere, at vi opfylder deres ønske her.

Organsystemer blev slet ikke nævnt af brugerne. Vi vil undersøge nærmere, om det er fordi, de mener, at de ikke har brug for denne information, eller det er fordi, de ikke har tænkt i de baner.

Spørgsmålet om nye funktioner gav en række gode ideer, som vi vil beskrive nærmere i vores perspektivering. De hyppigste kan ses i Tabel 23 og resten kan findes i appendiks 9.

| Kategorier | Antal |
|--|-------|
| Interaktion | 11 |
| Forslag til substitution | 2 |
| Andre faktorer associeret med bivirkninger | 6 |

Tabel 23 - Forslag til nye funktioner

Der er fem indbyggede funktioner i Bivirkningsprofilen: To graf-funktioner og to liste-funktioner til overbliksdannelse, samt en funktion, som tilføjer et nyt præparat til ordinationslisten. Se Tabel 24 for en liste.

| Funktioner |
|---|
| Grafisk overblik i organsystemer |
| Grafisk overblik i et organsystem |
| Liste med hyppigste bivirkninger |
| Liste med hyppigste bivirkninger i et organsystem |
| Tilføjelse af nye præparater |

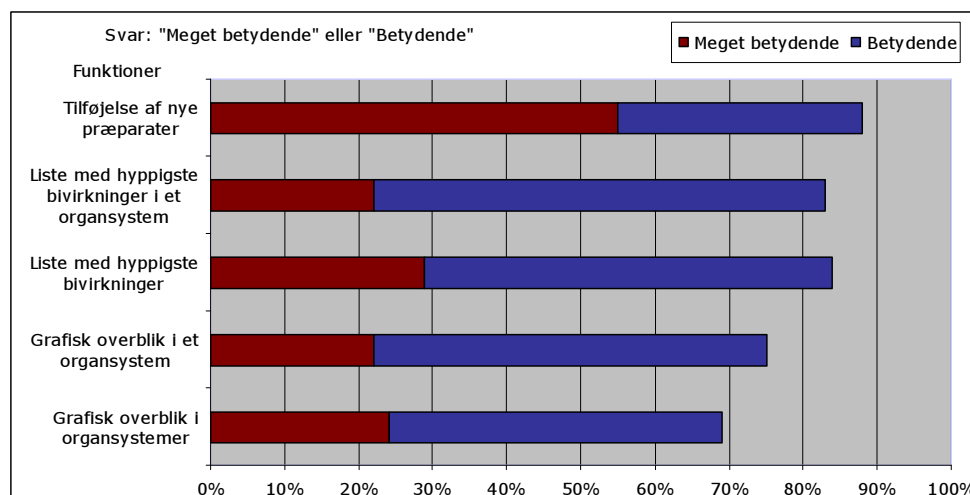
Tabel 24 - Funktioner i Bivirkningsprofilen

Svarmulighederne for alle disse funktionsspørgsmål var de samme, for bedre at kunne sammenligne – se Tabel 25.

| Svarmuligheder |
|------------------|
| Meget betydende |
| Betydende |
| Hverken eller |
| Mindre betydende |
| Unødvendig |
| Ved ikke |

Tabel 25 - Svarmuligheder - funktionsspørgsmål

Nedenstående Figur 39 giver et overblik over svarene fra alle testpersoner på disse fem spørgsmål, hvis man tager svarene "meget betydende" og "betydende", og slår dem sammen.

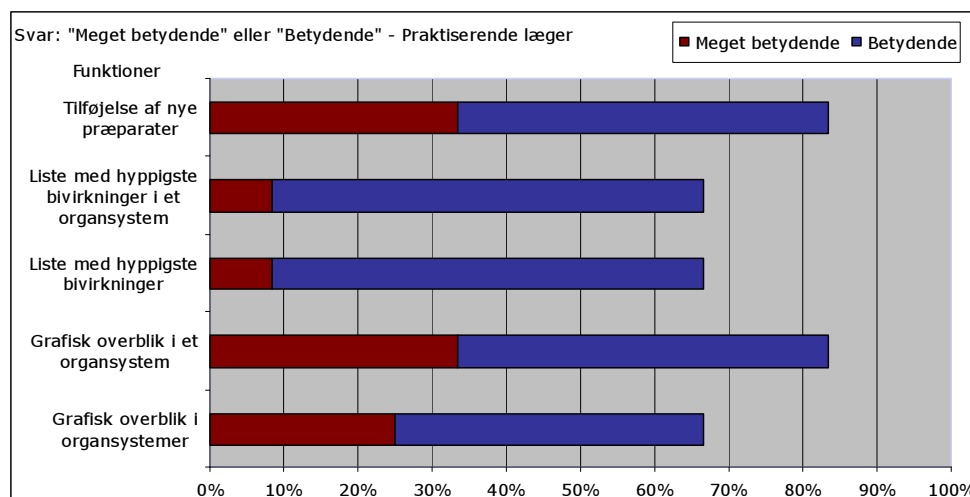


Figur 39 – Positive vurderinger af funktioner - alle brugere

Alle funktioner er meget populære. De ligger alle mellem ca. 70 % og 88 %. Funktionen "tilføjelse af nye præparater" er den mest populære med 55 %, som rangerer den helt i top og finder den "Meget betydende". Det er dobbelt så mange, som med de andre funktioner.

Billedet er det samme, hvis vi ser på gruppen af alle læger. Tilføjesfunktionen er endda en lille tand mere populær – det er, som vi ville forvente, da den er grundlæggende i ordinationssituationen.

Gruppen af praktiserende læger er, som det kan ses i Figur 40, næsten lige så glade for funktionerne, som de øvrige brugere. Betragter man de to grupper "meget betydende" og "betydende" tilsammen, synes der dog ikke at være så mange i den højeste af de to grupper. Hvorfor dette er tilfældet, ved vi ikke, men det ser generelt ud til, at de praktiserende læger har en relativt mindre begejstring (hvis man kan kalde det det, når så mange af svarene findes i de to topgrupper). Det er ikke noget, som bekymrer os.



Figur 40 - Vurdering af funktioner - praktiserende læger

En anden ting, der kan bemærkes, er de praktiserende lægers større interesse for funktionen, som skaber et grafisk overblik over bivirkninger i et organsystem. De ligger ca. 10 procentpoint over gruppen af alle testpersoner. Tidligere i dette afsnit har vi undret os over, at organsystemer ikke blev nævnt, da vi spurgte testpersonerne om, hvilke faktorer, de fandt de vigtigste omkring bivirkninger. Vi kan nu se, at det må have været en forglemmelse og ikke en bevidst udeladelse.

Da kun i alt seks brugere (de tre er "ved ikke") af 49 ligger udenfor de to nævnte svargrupper "meget betydende" og "betydende", giver det ingen mening at se nærmere på dem.

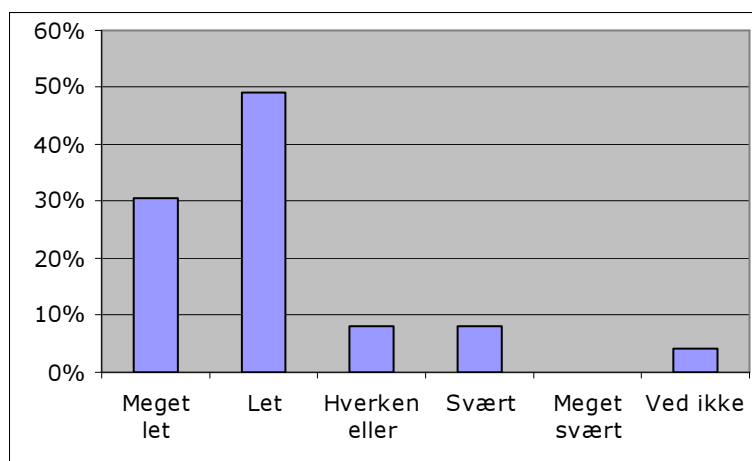
Der blev givet 49 svar for hver af de fem funktioner - et samlet antal svar på 245 - og ud af disse var der 6 svar (fra kun 4 forskellige brugere) som gav betegnelsen "Unødvendig" - svarende til 2 %.

Hvis vi skal konkludere på brugbarheden af funktionerne, så vil vi, med en positiv rating for alle funktioner mellem 70 % og 88 %, sige, at de var en stor succes.

5.2.8 Be-/afkræftelse af hypotese om skabelse af overblik

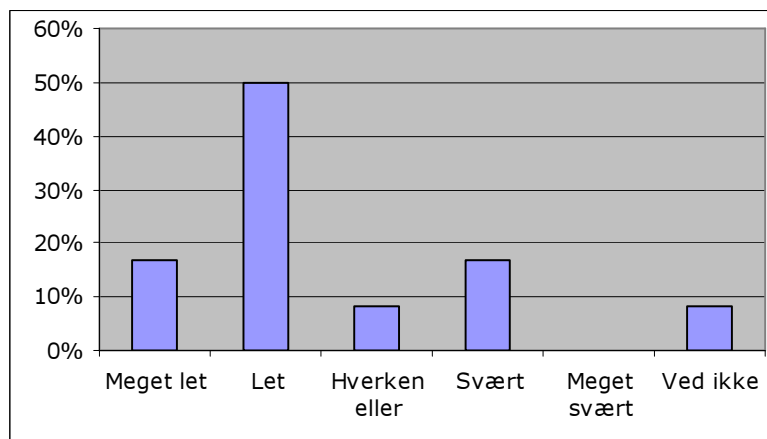
Denne sidste del er opbygget af to spørgsmål: Ét som direkte spørger til overblik (spørgsmål 17) og ét som vi tager til udtryk for, at vores løsning er en god ide (spørgsmål 27) - og at brugeren får det overblik, vi er overbeviste om, at han gerne vil have.

På spørgsmålet om, hvordan det er at skabe overblik ved hjælp af Bivirkningsprofilen, svarer 80 % af alle testpersoner "meget let" eller "let" - se Figur 41. Tallet er nede på 70 % i gruppen af alle læger.



Figur 41 - Overblik med Bivirkningsprofilen - alle testpersoner

Hos de praktiserende læger er tallet ikke så højt, men to-tredjedele finder det dog "meget let" eller "let" at skabe sig overblik - se Figur 42.

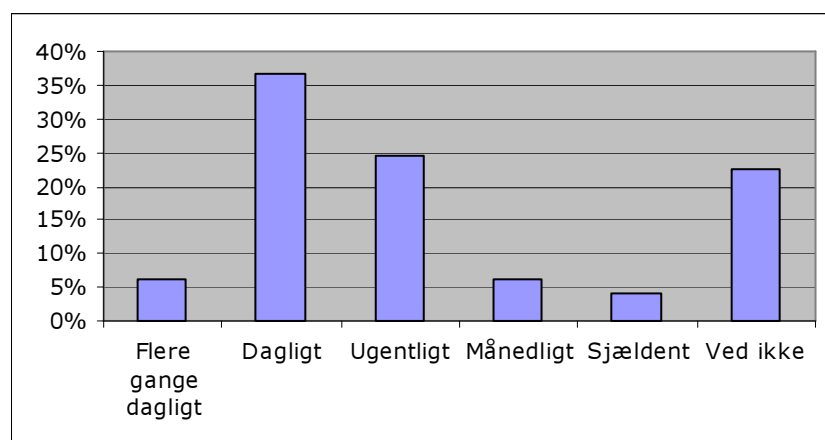


Figur 42 - Overblik med Bivirkningsprofilen - praktiserende læger

Vi kan konkludere, at langt de fleste synes, det er uproblematisk at skabe sig et overblik i Bivirkningsprofilen. Et resultat der bekræfter, at vores løsningsforslag kan bruges til dets formål.

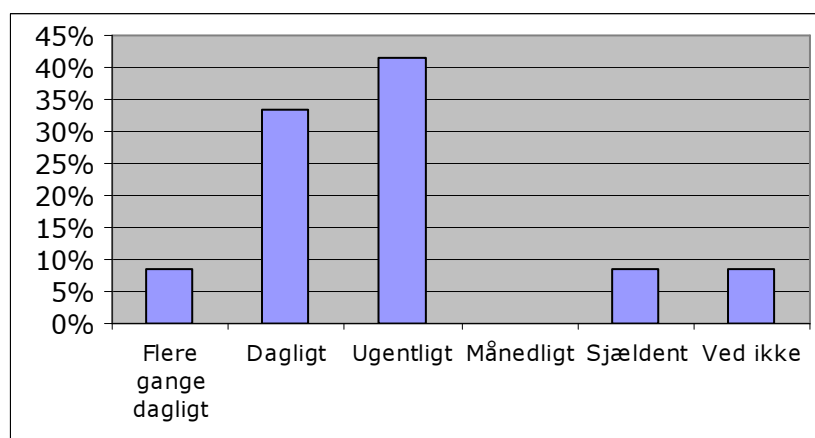
Det sidste spørgsmål på spørgeskemaet prøver at summere brugerens oplevelse op i forhold til den kliniske situation. Testpersonen skal angive den frekvens, med hvilken han forventer at anvende Bivirkningsprofilen. Vi betragter denne som en indikator på anvendeligheden i dagligdagen.

Lidt under halvdelen af alle brugere ville anvende Bivirkningsprofilen "flere gange dagligt" eller "dagligt", mens en fjerdedel syntes ugentligt var tilstrækkeligt – se Figur 43.



Figur 43 Brug af Bivirkningsprofilen - alle brugere

Blandt gruppen af læger var det godt 60 %, som ville anvende Bivirkningsprofilen ugentligt eller oftere. 41 % af de praktiserende læger ville anvende Bivirkningsprofilen "dagligt" eller "flere gange dagligt", mens de som angav, at ugentlig brug var tilstrækkeligt, ligger på 42 % - se Figur 44.



Figur 44 - Brug af Bivirkningsprofilen – praktiserende læger

I alt 83 % som mindst ville bruge Bivirkningsprofilen ugentligt – et meget positivt tal, som viser, at brugerne, og specielt vores hovedmålgruppe af praktiserende læger, har taget ideen om Bivirkningsprofilen til sig.

6. Diskussion og konklusion

6.1 Kritik af egen metode

Vi vil i dette afsnit diskutere nogle af de forhold, hvor der kan rejses tvivl om de anvendte metoder (udviklingen af det it-baserede beslutningsstøttesystem og afprøvningen heraf) samt komme med forslag til andre tilgange, som kan anvendes i det videre arbejde med Bivirkningsprofilen.

Afprøvningen af Bivirkningsprofilen er gennemført af 49 potentielle brugere – alle med sundhedsfaglig baggrund – og kun 12 af disse var praktiserende læger, som var vores primære målgruppe. Andre grupper var tilsvarende små, hvilket gør at vores resultater skal tages med dette forbehold. Ønsker man at arbejde videre med vores løsningsforslag, bør afprøvningen gennemføres af langt flere potentielle brugere. 49 ud af alle sundhedsprofessionelle som potentielle brugere udgør en så lille del, at den målte brugeroplevelse på ingen måde kan siges at være repræsentativ.

Ligeledes kan man kritisere, at vores testpersoner ikke er udvalgt systematisk, men, at der i stedet har været tale om et "så mange som muligt" princip. Vi mener dog ikke, at denne tilgang ubetinget er forkert. Ved den enkelte testpersons videredistribution af vores introduktionsmail, har vi nået en ny potentiel bruger, som vi formentlig på ingen måde ville have kunnet nå på anden vis. Omvendt kan det tænkes, at mailen kun har nået persontyper, som andre brugere ved, synes det er "sjovt" at "lege" med en ny IT-applikation, som potentielt kan understøtte dem i deres daglige arbejde. Dog kan man ligeledes stille spørgsmålstegn ved, om dette ville være anderledes i en kontrolleret undersøgelse. Det er jo trods alt altid frivilligt at deltage i en undersøgelse. I så fald skulle man på forhånd kortlægge forskellige brugertyper for at sikre en spredning i besvarelsene. Vi mener dog, med fordel at kunne anvende begge metoder (kontrolleret undersøgelse og "pyramide-metoden"). På denne måde kan de to metoder krydsvalidere hinanden, og hvis man opnår en rimelig enighed mellem de to metoder, vil man være temmelig sikker på den samlede undersøgelses resultat.

Selve afprøvningen af Bivirkningsprofilen er ikke sket i en klinisk situation – hverken reel eller konstrueret. Vi har dog ved hjælp af beskrivelserne af testpatienterne forsøgt at skabe et forholdsvist realistisk testscenarium for at undgå, at brugerne blev forstyrret, hvis testdata ikke var realistiske. Vi mener dog, at en egentlig case-baseret afprøvning kunne være nyttig. Dvs., at man på forhånd havde sat testpersonen ind i en klinisk situation, og hvor denne skulle udføre specifikke opgaver med Bivirkningsprofilen.

I spørgeskema-delen kunne vi have konsulteret udvalgte personer omkring formuleringen af spørgsmålene. Sådanne personer, med kendskab til de forskellige arbejdssituationer og domæneområdet bivirkninger, kunne have sikret, at alle formuleringer var i overensstemmelse med domænet og de daglige brugssituationer. Derved kunne vi have haft bedre chancer for at forhindre meningsforstyrrende fejl. Vi sendte istedet spørgsmålene til validering hos udvalgte testpersoner inden det blev distribueret bredt, og heldigvis var der kun få fejl i det udsendte spørgeskema.

Vi blev ligeledes opfordret til at lave en sammenligning mellem eksisterende og fremtidig arbejdsgang – primært for at kunne kortlægge klinikerens tidsanvendelse ved manuelle opslag og ved brug af Bivirkningsprofilen. Vi har dog fundet, at resultatet af en sådan test kan forudsiges. På ingen måde kan en person opslå flere præparater i eksisterende medier for lægemiddelinformation på samme tid, som de kan danne en bivirkningsprofil ved hjælp af vores værktøj (det tager 5 sekunder!).

De tekniske fejl, der i starten af brugertesten blev konstateret (fx at applikationen viste en brugergrænseflade, hvor elementerne stod "hulter-til-bulter", hvis testpersonen anvendte Internet Explorer 7) kan have haft indflydelse på testresultaterne. Dog blev de alvorlige fejl rettet meget hurtigt i testforløbet, men et par enkelte brugere, der blev ramt af førnævnte problem, har dog direkte givet udtryk for, at testsituationen var dårlig. Med samlet få deltagere i undersøgelsen, er den slags situationer ekstra uheldige, da de vil påvirke resultatet forholdsvis meget. En konklusion er derfor, at den interne afprøvning bør prioriteres meget højt – ikke kun på den funktionelle afprøvning, men også på gennemførelse af tests i mange forskellige tekniske setup's (selvom alle tænkelige konstellationer naturligvis er umulige at forudse).

Selve udviklingen af applikationen ville vi i højere grad gerne have udviklet i samarbejde med potentielle brugere (kunder) som anbefalet i de agile udviklingsmetoder. Dette er et problem, idet vi selv har undersøgt og defineret problemet, og på denne måde har stablet en ide på benene. Vi ville i dette tilfælde alligevel have farvet "kunden" – da det jo oprindeligt ikke er kundens ide at skulle udvikle et sådant system. Vi mener dette udtrykker forskellen på at udvikle software i akademisk (ide) og i praktisk (produkt) forstand. I vores tilfælde var der ikke tale om et kunde-leverandørforhold – og var vi egentlig kunder eller leverandører? – eller begge dele?

6.2 Konklusion

Vores hypotese om, at et bedre overblik over alle bivirkninger kan skabes ved hjælp af en strukturering af information og en patientorienteret præsentation i en IT-applikation, mener vi, er blevet bekræftet.

Vi har gennem udvikling og efterfølgende test af Bivirkningsprofilen belyst, hvordan man ved hjælp af et IT-baseret beslutningsstøttesystem kan give klinikerne et bedre overblik over en patients potentielle bivirkninger. Vi har ligeledes konstateret, at det er muligt ved videreudvikling af den eksisterende vidensrepræsentation at udvikle en patientorienteret bivirkningsprofil, som de potentielle brugere er positive overfor.

Bivirkninger er generelt meget svære at overskue, hvilket omkring tre-fjerdedele af testpersonerne bekræfter – både i ordinations- og observationssituationen.

Vi har sandsynliggjort, at sammenstillingen "i hovedet" af den præparatororienterede information for flere lægemidler er umulig. - Men hvordan skal klinikerne så skabe sig det vigtige overblik?

Vores løsning er et IT-baseret beslutningsstøttesystem, og brugbarheden af Bivirkningsprofilen bekræftes af omkring tre-fjerdedele af vores testpersoner.

Vidensfundamentet for systemet er fremstillet ved delvist maskinelle og manuelle teknikker. Ved hjælp af bl.a. teknikker indenfor Information Extraction og Natural Language Processing har det været muligt at tilvejebringe et klassificeret vidensgrundlag, som kan bruges i et elektronisk beslutningsstøttesystem. Dette via en egenopbygget thesaurus, ordstemning og fonetisk søgning, som med en præcision på 0,97 og en sensitivitet på 0,74 automatisk har kunnet udlede klassificerede bivirkningstermer fra præparaternes bivirkningstekst til vores egen bivirkningsdatabase. Det er dog vores opfattelse, at sensitiviteten kan øges væsentligt, hvis der fandtes en dansk version af MedDRA-klassifikationen. I så tilfælde ville denne i stedet kunne anvendes som thesaurus.

Webapplikationen, som bygger på vidensrepræsentationen, har vist sin værdi gennem den måde, den stiller bivirkningsinformation til rådighed for brugeren på en struktureret, summarisk og kortfattet måde. Ikke mindre end 75 % af de praktiserende læger var enige i dette. Adgangen til alle bivirkningsdata fås gennem Bivirkningsprofilens forskellige funktioner, som mellem 70 % og 88 % af alle testpersonerne fandt særdeles brugbare. Der var kun i 2 % af alle svar en negativ indstilling til funktionernes brugbarhed.

Den danske lægemiddelinformation giver i dag kun klinikerne mulighed for at skaffe viden om bivirkninger i en præparatororienteret vinkel – og vores problematisering om klinikerens manglende patientorienterede overblik er i vid udstrækning blevet bekræftet af de potentielle brugere.

Den patientorienterede vinkel giver et samlet billede af bivirkningsprofilen for en patient og beregner den påvirkning, de forskellige bivirkninger har på et organsystem samt den samlede påvirkning identiske bivirkninger har.

Denne præsentation er unik for vores system. Ingen af de etablerede udbydere af lægemiddelinformation i Danmark kan vise de samme data.

Vi kan konstatere, at to-tredjedele af vores hovedmålgruppe (de praktiserende læger) synes, det er uproblematisk at skabe sig et overblik i Bivirkningsprofilen. Ved siden af dette angiver 83 % af de praktiserende læger tillige, at de ville bruge Bivirkningsprofilen i en klinisk situation ugentligt eller oftere. 41 % mener endda, at de vil bruge den dagligt eller flere gange dagligt.

Hovedkonklusionen må blive, at Bivirkningsprofilen har vist sin berettigelse ved hjælp af den strukturerede opbygning af vidensrepræsentationen og sine effektive sorteringsfunktioner til fremvisning af beregnede resultater. I kombination med det unikke patientorienterede overblik, skaber Bivirkningsprofilen et mere præcist grundlag for at træffe kliniske beslutninger om patientens medicinering.

7. Perspektivering

Vi mener, at Bivirkningsprofilen hjælper med at skabe fokus på patientsikkerhedsområdet omkring medicinering. Derved skabes øget opmærksomhed på indrapportering af bivirkninger fra sundhedspersonalet. En måde at fremme indberetningerne kunne være at indbygge et direkte link til Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase i Bivirkningsprofilen. Indberetning af nye præparater er obligatorisk i de første to år af et nyt præparats levetid. Et nyopdaget symptom kan kontrolleres – først i Bivirkningsprofilen og, hvis det ikke findes blandt de potentielle bivirkninger for patienten, kan det, med et tryk på en knap, indberettes. Hurtigere og nemmere end at skulle anvende et andet system til denne indberetning – noget som så også kan risikere at blive glemt.

At Bivirkningsprofilen er udviklet i standardværktøjer og følger en 3-lagsarkitektur (grænseflade, logik, data) giver stort potentiale for ikke kun hele systemet, men også for enkelte delkomponenter. Som også tidligere nævnt, har vi udviklet et systemgrænsesnit (webservices), som gør, at andre applikationer (fx medicinmoduler, praksissystemer, hjemmeplejesystemer) kan gøre brug af Bivirkningsprofilens services. Bivirkningskontrollen kan derfor potentielt anvendes ALLE steder (i alle systemer), hvor det er relevant at skabe sig det patientorienterede overblik over bivirkninger. Dette vil naturligvis være op til den enkelte systemejer, men vi mener, at det kun vil højne den samlede kvalitet af hans system.

Med hensyn til målgrupper for Bivirkningsprofilen har vi i projektet fokuseret på læger og sygeplejersker – dvs. de faggrupper, som umiddelbart har med medicin håndtering at gøre i deres daglige arbejde. En farmaceut gav dog inspiration til en yderligere udbredelse af Bivirkningsprofilen. På apoteket, hvor hr. og fru Jensen henter deres medicin, vejledes der ofte i forskellige aspekter omkring lægemiddelanvendelsen – herunder om lægemidlets potentielle bivirkninger. Igen kan dette i dag kun foretages præparatororienteret.

Muligheden for at kunne danne det patientorienterede overblik på apoteket, som farmaceuten eller apoteksassistenten kan bruge som udgangspunkt for dialogen med kunden, vil derfor være til stede med Bivirkningsprofilen. Basis for dette er efter vores opfattelse til rådighed. Den Personlige Elektroniske Medicinprofil (PEM) indeholder om formentlig kort tid data om alle udleverede præparater. Kundens (patientens) aktuelle lægemidler, som Bivirkningsprofilen skal anvende for at kunne beregne en bivirkningsprofil, vil derfor kunne fødes fra PEM. Herved vil apotekspersonalet automatisk kunne hente patientens medicineringsdata ind i Bivirkningsprofilen og rådgive patienten ved udlevering af medicinen.

En anden potentiel brugergruppe, som vi ikke har haft i fokus, er patienten selv. Egenomsorg og sundhedsrelaterede services via Internet er gennem de senere år kraftigt ekspanderet. Sundhed.dk, som er patientens primære indgang til sundhedsrelaterede services på Internet, indeholder i forvejen patientorienteret funktionalitet – dvs. funktionalitet, hvor patienten har adgang til egne data (egenaccess). Bl.a. har patienten via Sundhed.dk allerede i dag adgang til PEM, hvor patientens aktuelle lægemidler fremgår. Der skal derfor ikke stor fantasi til at forestille sig, at bivirkningskontrollen også her kunne implementeres.

I vores spørgeskema opfordrede vi testpersonerne til at komme med forslag til funktionalitet, som kunne være med til at højne kvaliteten af Bivirkningsprofilen. Der var to konkrete ønsker, som flere af testpersonerne omtalte.

1. Mulighed for interaktionskontrol mellem alle patientens præparater
2. Mulighed for at generere forslag til substitution af lægemiddel, som forårsager bivirkning

Disse forslag er vi helt enige i – og er da også funktioner, som vi i forvejen havde på "ønskelisten", men som ikke kunne nå at blive udviklet i dette projekt. Disse funktioner har høj prioritet i vores videre udvikling af Bivirkningsprofilen.

Interaktionskontrol skal foregå ved, at alle præparater i ordinationslisten kombineres og undersøges i en interaktionsdatabase⁷. Bivirkningsprofilen viser herefter med de velkendte grønne, gule og røde ikoner, når interaktionsinformation findes.

Automatisk generering af forslag til substitution af lægemiddel, som forårsager bivirkning, ser vi implementeret på to måder. Man kan forestille sig en simpel søgning i ATC-koden på niveau 3, det farmakologiske niveau, hvorefter brugeren præsenteres for en række alternative præparater, som han så kan se effekten af ved at tilføje dem til ordinationslisten. En mere avanceret løsning kunne være, at Bivirkningsprofilen automatisk udvælger det præparat fra ovennævnte søgning, der giver den optimale reduktion af bivirkningerne. Den avancerede funktionalitet vil dog være kompleks at implementere, idet man ikke altid kan opnå en reduktion i alle bivirkninger. Der vil typisk forekomme både op- og nedadgående hyppigheder for forskellige lægemidler.

⁷ Læs mere om interaktionsdatabaser og interaktionskontrol i vores projekt fra 2006, Elektronisk interaktionskontrol – test og sammenligning af nationale databaser.

To andre forslag var ønsket om en søgefunktion efter specifikke symptomer og en filtreringsmekanisme, så kun bivirkninger over en bestemt hyppighed vises. Sidstnævnte kræver lidt tanke omkring hvilke mulige cut-off hyppigheder, man skal give brugerne at vælge imellem, så der ikke opstår utilsigtede situationer, men i bund og grund er begge konkrete forslag, som er forholdsvis lette at implementere i Bivirkningsprofilen.

Implementering af andre interessante forslag vil kræve en del assistance fra fagpersoner. Disse forslag har nemlig karakter af ændringer i vidensrepræsentationen – såsom associationer mellem bivirkninger og alder, køn, ordinationslængde, forgiftninger og kontraindikationer.

Den vidensrepræsentation, der er basis for Bivirkningsprofilen, kan videreudvikles. MedDRA, som er den officielle terminologi på området og bruges ved indberetning og statistisk analyse af data, burde også være den terminologi, som er basis for Bivirkningsprofilen.

Dette kræver imidlertid, at MedDRA oversættes til dansk – en opgave, vi mener, er i Lægemedelstyrelsens interesse at udføre. Den danske MedDRA vil derefter kunne mappes til både ICPC- og Snomed-terminologierne.

ICPC er den terminologi de praktiserende læger bruger i deres praksissystem og som vores egenudviklede terminologi minder betydeligt om.

Snomed er en meget stor terminologi (350.000 unikke termer), som indeholder praktisk taget alle begreber til brug i klinikken.

Ved en mapning forstås den proces, hvor der skabes forbindelse mellem ensbetydende begreber i de forskellige terminologier. Efter en mapning (som kan være en fagligt krævende proces) vil terminologierne og den viden, de indeholder, være forbundne. Fx findes begrebet "Abdominalmerter" i alle terminologierne og efter en mapning er anden tilhørende viden omkring dette begreb automatisk tilgængelig. Viden findes i bl.a. diagnose- og procedurehierakierne i fx Snomed, hvor interne associationer begreberne imellem allerede eksisterer.

Ligeledes kan vi forestille os en mapning af bivirkningstermer til de præparater, der forårsager dem. Lægemedler klassificeres efter ATC-systemet, men de er også en del af Snomed. ATC-systemet er dog ikke entydigt som Snomed. Bl.a. kan forskellige kombinationspræparater have den samme ATC-kode. Sådanne faktorer vil man blive nødt til at forholde sig til i mapnings-processen. Alternativt kunne

Lægemiddelstyrelsen beslutte at bruge Snomed på alle områder i stedet for.

Ved mapning og brug af de rigtige terminologi- og klassifikationssystemer kan der opbygges en stor viden, som kan danne grundlag for et endnu bedre beslutningsstøttesystem.

Indførelse af et system, de involverede aktører aldrig har set før, kan risikere at skabe skepsis. Dette kan man komme omkring ved at indføre grundig oplæring, ikke kun i brugen af funktionerne, men også i den bagvedliggende behandling af data.

Vi har haft testpersoner, som var skeptiske over den måde, vi akkumulerer hyppigheder (hyppighedsalgoritmen). Deres tro var, at vi brugte en simpel addition af hyppighederne, og det skabte usikkerhed hos dem omkring validiteten af systemet.

Ligeledes var der undring hos enkelte over, at systemet nogle gange viser 100 % sandsynlighed for en bivirkning. Dette sker, hvis man sætter "sensitiviteten" til "høj", og der optræder en bivirkning med hyppighed større end 10 %. Vi bliver nødt til statistisk at behandle en sådan hyppighedsangivelse som værende mellem 10 % og 100 % – de samme intervalstørrelser som alle de andre bivirkninger anvender. Dette kan ikke undgås, selvom vi godt ved det lyder usandsynligt, men det skaber skepsis over funktionaliteten af systemet (brugerne troede at systemet var i stykker).

Ved at undervise brugerne i, hvordan datagrundlaget er opbygget, og hvordan datahåndteringen sker, mener vi, man kan komme meget skeptis til livs. Skepsis som ignoreres, eller ikke bliver tages alvorligt, kan ultimativt føre til, at brugerne ikke anvender systemet – ligegyldigt hvor godt det er på papiret.

Las os forestille os, at vores system skal tages i brug på fx et hospital. Når man indfører et nyt system, er der andre overvejelser end de rent funktionelle, man skal gøre sig. Nye systemer kan ændre ved allerede etablerede arbejdsgange og måske endda ved de roller, de forskellige aktører har.

Ligeledes kan man, hvis brugen af systemet på hospitalet er frivilligt, risikere at se en opsplittning af "for" og "imod" brugen – igen noget som kan være kritisk for et nyt system. Hvorvidt vi vil anbefale, at det skal være obligatorisk eller frivilligt at anvende systemet, vil vi ikke spekulere over her, men blot påpege én af mange ting, som bør diskuteres i implementeringssituationen.

Mulighederne med Bivirkningsprofilen synes at være store – både mht. den funktionelle videreudvikling samt muligheden for at få "solgt" ideen til sundhedsprofessionelle, hvilket må være første

skridt på vejen til øgning af patientsikkerheden. Spørgsmålet er, om Bivirkningsprofilen kun skal videreudvikles i relation til bivirkninger – eller om fokusområdet skal udvides, som mange ønsker, til at omfatte andre former for patientsikkerhedsmæssige aspekter i forbindelse med medicinering. Vi må i så fald erkende, at vi nok har valgt et for "snævert" navn til applikationen...

8. Referencer

- [1] The International Comparative Study on Drug Information (ICSODI) Collaborative Group. Prescribing information in 26 countries: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:263-270.
- [2] Dansk Patientsikkerheds Database. www.dpsd.dk.
- [3] Sundhedsstyrelsen. Nationale kliniske retningslinier. www.sst.dk.
- [4] Lægemiddelstyrelsen. Guidelines om pharmacovigilance. April 2007.
- [5] Institut for Rationel Farmakoterapi. Nationale rekommendationslister. http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/national_rekommandationsliste.htm.
- [6] Sundhedsfagligt Indhold. www.sfi-hovedstaden.dk.
- [7] Lægemiddelstyrelsens arbejdsgruppe om klinisk farmaci. Brug medicinen bedre - perspektiver i klinisk farmaci. Juni 2004.
- [8] Hallas J, Sørensen HT. Farmakoepidemiologi. *Ugeskr Læger* 2005;167(20):2186.
- [9] Schou HS. Bivirkningsnævnet. *Praktisk Lægemiddelinformation* 1996;13(12).
- [10] Sundhedsstyrelsen. Cirkulære af 1. maj 1968.
- [11] Ingeniøren. Lægemiddelstyrelsen afviser at standse farlige medicinforsøg. 25. maj 2007.
- [12] WHO International Drug Monitoring Programme. September 1991. www.who-umc.org
- [13] DR Dokumentar. Den tamme vagthund: bivirkninger. www.dr.dk.
- [14] Andreasen J. Dine indberetninger bliver set. *Ugeskr Læger* 2002;164(33):3892.
- [15] Lasser KE et al. Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications. *JAMA* 2002; 287:2215-2220.
- [16] Lægemiddelstyrelsen. Faktablade, 15 marts 2006.
- [17] Lægemiddelstyrelsen. Indberetning af bivirkninger for patienter og pårørende. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/include/8257/eblanket.asp>
- [18] Lægemiddelstyrelsens bivirkningsafdeling, personlig kommunikation.
- [19] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279:1200-1205
- [20] Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24:46-54
- [21] Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra. Evidence based health care*. Juni 2002.

- [22] Danmarks Statistik, Statistikbanken. www.statistikbanken.dk.
- [23] Fønnesbech J. Blandingsmisbrug. Teknologirådet. 15. april 2002. www.tekno.dk
- [24] Andersen SE. Polyfarmaci hos ældre, *Gerontologi* 2005;21(3):4-7
- [25] Bjerrum L. Polyfarmaci - når sygdommen skyldes behandlingen. *Praktisk Lægemedelinformation*. 1998;15(11)
- [26] Rosholm J, Holm EA. Den multimedicerede ældre patient – det evige problem, *Ugeskr Læger* 2007;169(12):1105
- [27] www.medicin.dk
- [28] www.meddramsso.com
- [29] Lægemedelstyrelsen. Vejledning vedrørende udarbejdelse af produktresuméer for farmaceutiske specialiteter til human brug. 24. januar 2003, revideret 19. januar 2006.
- [30] Amtsrådsforeningen. Amternes økonomi, budgetoversigt 2003.
- [31] Miller GA. The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on Our Capacity for Processing Information. *The Psychological Review* 1956;63:81-97
- [32] Natural Language Processing:
http://en.wikipedia.org/wiki/Natural_language_processing
- [33] Baeza-Yates R, Ribeiro-Neto B. *Modern Information Retrieval*. ACM Press. Addison Wesley. 1999.
- [34] Porter M. An algorithm for suffix stripping. *Program* 1980;14(3):130-137
- [35] Snowball. Porterstemmer. <http://snowball.tartarus.org>.
- [36] Porter Stemming Algorithm – Danish version.
<http://snowball.tartarus.org/algorithms/danish/stemmer.html>
- [37] US Patent nr. 1.261.167 og US Patent nr. 1.435.663.
- [38] Cleverdon C. The Cranfield tests on English language devices. *Aslib Proceedings* 1967;19(6):173-194.
- [39] Johansen K. *Basal sundhedsvidenskabelig statistik*.
- [40] Nøhr C, Bertelsen P. *Kursus i videnskabelige metoder*. Aalborg Universitet. 2007.
- [41] Scale: en.wikipedia.org/wiki/Scale_%28social_sciences%29#Scale_evaluation
- [42] Preece J, Sharp H, Rogers Y. *Interaction design: beyond human-computer interaction*, 2002.
- [43] Lazar J, Preece J. Designing and implementing web-based surveys. *The Journal of Computer Information Systems* 1999;4:63-67.

[44] Mathiassen L, Munk-Madsen A, Nielsen PA, Stage J. Objektorienteret Analyse og Design.

[45] Löwgren J, Stolterman E. Thoughtful Interaction Design: A Design Perspective on Information Technology, 2004

[46] Greibe K, Viggers M. Elektronisk interaktionskontrol – test og sammenligning af nationale databaser. 2006.

Abstract

Introduction: Patient safety, concerning medication in particular, has been brought into focus over the last years. The outcome of our own interest in this field, starting in 2004, has been the elaboration of two projects. One recurring question is why drug information is not available in structured form. This project's aim is to develop a decision support system, which, in the prescribing and monitoring situation, will provide the clinician a general overview of a patient's potential side effects. Such a system does not exist, because the available drug information is drug - and not patient - oriented. Furthermore, structured information on side effects, like other drug information, is only available to a limited extent. Before using data in a decision support context they must first be structured.

Method: By manually organising semi structured data, we have created a side effect term base. Using this database and Natural Language Processing techniques (full text search, stemming and phonetic search), we have transformed the information concerning side effects from free text to structured data (precision = 0.97, sensitivity = 0.74). The complete structured body of knowledge provides the backend for a web based application, Bivirkningsprofilen. Using a probability algorithm it calculates whether a patient is likely to experience side effects from his prescribed drugs. Bivirkningsprofilen shows the patient's side effect profile in a graphical and textual layout, focusing on the side effect's name, which organ system it concerns, and the frequency of its occurrence. Bivirkningsprofilen has been developed in MS-SQL and ASP.NET. Subsequently Bivirkningsprofilen has been tested by 49 potential users, all of whom have medical backgrounds.

Conclusion: We can conclude that two-thirds of our primary target group (the general practitioners) find that getting a general overview in Bivirkningsprofilen is without problems. In addition 83 % of the general practitioners state that they would use Bivirkningsprofilen in a clinical situation weekly or more often. 41 % even find that they would use it on a daily basis. Bivirkningsprofilen has shown its legitimacy due to the structured body of knowledge and its effective sorting functions for the presentation of calculated results. Combining this with the unique patient oriented view, Bivirkningsprofilen creates a better foundation for clinical decisions on medication.

Appendiks – oversigt

Appendiks 1 – programkode

Appendiks 2 – manuel gennemgang af bivirkningstermer automatisk udledt fra Medicin.dk

Appendiks 3 – manuel gennemgang af bivirkningstermers placering i organklasser

Appendiks 4 – aftestning af NLP-metode

Appendiks 5 – introduktionsmail og spørgeskema

Appendiks 6 – svar på spørgeskema

Appendiks 7 – kommentarer til spørgsmål 16

Appendiks 8 – kommentarer til spørgsmål 14

Appendiks 9 – kommentarer til spørgsmål 23