

Informacijske rešitve pri implementaciji razširjenega presejalnega testiranja novorojencev v Sloveniji

Information technology solutions following implementation of expanded newborn screening in Slovenia

Žiga Iztok Remec¹, Ana Marija Jelovšek²

¹UUniverzitetni klinični Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko

²Univerzitetni klinični Ljubljana, SUPAS, Služba za zdravstveno informatiko

Avtor za korespondenco:

Žiga Iztok Remec, univ. dipl. biol.

Pediatrična klinika, Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana,

e-pošta: ziga.remec@kclj.si

POVZETEK

Leta 2018 je v Sloveniji prišlo do širitve presejalnega testiranja novorojencev na prirojene bolezni. Pri presejanju testiramo vse novorojence, kar na leto predstavlja približno 20.000 vzorcev. Odvzem, označevanje in pošiljanje vzorcev predstavljajo številne možnosti za predanalizno napako. Sprejem, obdelava, analiza, prenos rezultatov in pošiljanje izvidov pa možnosti za napako na strani laboratorija. Za analizo vzorcev se uporablja metodologija masne spektrometrije, ki ustvarja velike količine podatkov. Zaradi naštetih razlogov je bila informatizacija celotnega procesa nujno potrebna.

Za uspešno izvedbo informatizacije je bilo treba zagotoviti uporabo informacijskih tehnologij na vseh ravneh procesa. Medsebojno je bilo treba povezati štirinajst slovenskih porodnišnic, dva klinična oddelka in dva laboratorija, ki uporabljajo štiri različne bolnišnične informacijske sisteme in en

laboratorijski informacijski sistem (LIS). Prav tako je bilo treba zagotoviti sledljivost in avtomatizacijo z uporabo informacijskih tehnologij znotraj laboratorija. Za povezavo vseh odvzemnih mest z informacijskim sistemom obeh laboratorijev smo uporabili komunikacijsko platformo medGateway, ki je do sedaj služila prenašanju podatkov o napotnicah in receptih. Informacijske rešitve znotraj laboratorijev je zagotovila programska hiša Kobis, d. o. o., s programom LIS.

Glavne prednosti informatizacije razširjenega programa presejalnega testiranja so dobra sledljivost vzorcev in rezultatov, manjša časovna obremenitev zaposlenih, manjša možnost napak, hitrejši prenos izvidov in večja varnost podatkov.

Ključne besede: informacijska tehnologija, IT, presejalno testiranje novorojencev, NBS, laboratorijski informacijski sistem, medicinska informatika

ABSTRACT

Expanded newborn screening was implemented in Slovenia in 2018. Newborn screening amounts to around 20,000 samples per year. Collection, labeling and transport of samples represent possible sources of an error. Admission of samples, their preparation and analysis along with transmission of results are main sources of an error within the laboratory. Mass spectrometry is used for sample analysis and generates large amounts of data. To minimize risk of errors, use of information technology for management of the whole process was necessary.

For successful computerization, use of information technologies had to be implemented on all levels of the process. All 14 Slovenian maternity wards and two clinical departments had to be connected to two laboratories. Four different hospital information systems needed connection

to laboratory information management system (LIS). Communication platform medGateway that is commonly used for transferring medical data such as prescriptions and referrals was used for the first time to link hospitals with laboratories. Information technology solution within laboratories was provided by Kobis with software LIS.

Main advantages of computerization of expanded newborn screening program are good traceability of samples and results, reduced workload for employees, decreased possibility of errors, faster delivery of reports and increased data safety.

Key words: information technology, IT, newborn screening, NBS, laboratory information management system, healthcare informatics

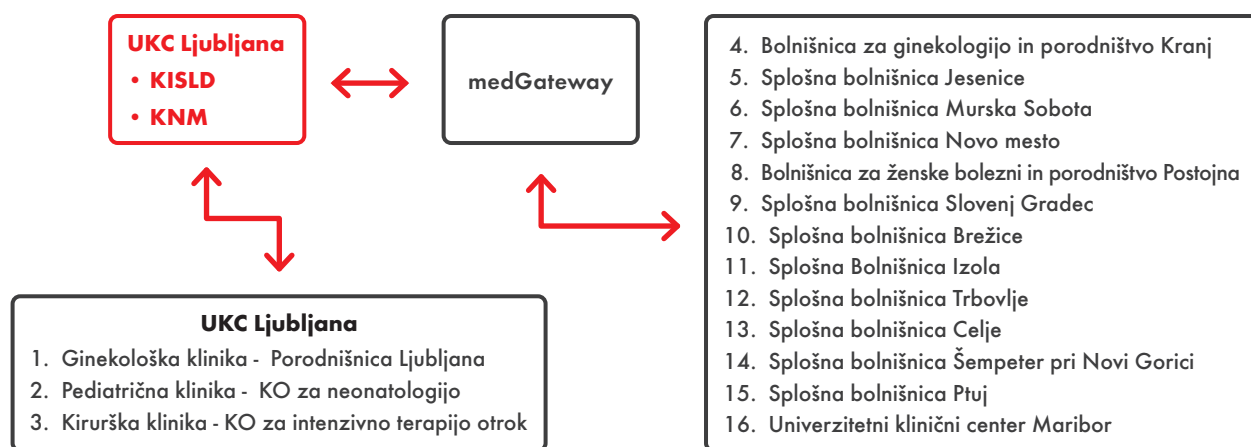
UVOD

Septembra 2018 je v okviru preventivnega zdravstva na primarni ravni v Sloveniji pričel teči »razširjeni« program presejalnega testiranja novorojencev na prirojene bolezni (1, 2). Do takrat smo novorojence v Sloveniji presejalno testirali na dve bolezni, novi program pa zajema testiranje na 17 dodatnih prirojelih boleznih presnove, torej skupno 18 prirojelih boleznih presnove in kongenitalno hipotirozo. V predhodnem programu presejalnega testiranja novorojencev sta bili merjeni vrednosti dveh analitov (3, 4). V razširjenem programu merimo koncentracije 57 analitov, poleg tega pa za diagnostiko uporabljamo še 28 izračunanih razmerij med izbranimi analiti, kar pomeni znatno povečanje količine podatkov.

Do uvedbe razširjenega presejalnega testiranja novorojencev smo podatke o preiskovancih ročno vpisovali na odvzemne kartice, kar je bilo zamudno in morebiten vir napak (5). S testiranjem na nove bolezni so podatki o novorojencu, ki prej niso bili diagnostično pomembni, postali nujni za pravilno interpretacijo rezultatov. Predvsem so za pravilno diagnostiko pomembni gestacijska starost, porodna teža in prehranska specifika novorojenca. Ročna priprava delovnih listov, njihovo prepisovanje v analizator ter prepisovanje izmerjenih rezultatov v laboratorijski informacijski sistem (LIS) predstavljajo številne možnos-

ti za nastanek napak, zato je bila potreba po uporabi informacijske tehnologije za obvladovanje naročil, sledenje vzorcev (sprejem, obdelava, analiza in interpretacija rezultatov) in izdajo izvidov nujna.

V programu presejalnega testiranja novorojencev na prirojene bolezni presnove sodelujeta dva laboratorija Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL), in sicer Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko (KISLD) Pediatrične klinike (PEK) in Oddelek za klinično radiokemijo Klinike za nuklearno medicino (KNM) (1). Poleg laboratorijev je v program povezanih tudi štirinajst porodnišnic, od katerih je ljubljanska del UKCL. Odvzemi vzorcev za presejalno testiranje novorojencev potekajo še na dveh kliničnih oddelkih za nego novorojencev znotraj UKCL, to sta Klinični oddelek za neonatologijo na PEK in Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok na Kirurški kliniki (Slika 1). Velika heterogenost informatizacije procesov v udeleženi ustanovah je predstavljala velik organizacijski izziv pri vpeljavi programa presejalnega testiranja. »



Slika 1: Organizacijska shema sistema elektronske izmenjave naročil in rezultatov (UKC – Univerzitetni klinični center; KISLD – Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko; KNM – Klinika za nuklearno medicino; KO – klinični oddelek).

Figure 1: Organizational chart of electronic test ordering and results system (UKC – University Medical Centre; KISLD – Clinical Institute of Special Laboratory Diagnostics; KNM – Laboratory for medical radiochemistry Department of Nuclear Medicine; KO – Clinical department).

INFORMATIZACIJA PROCESA

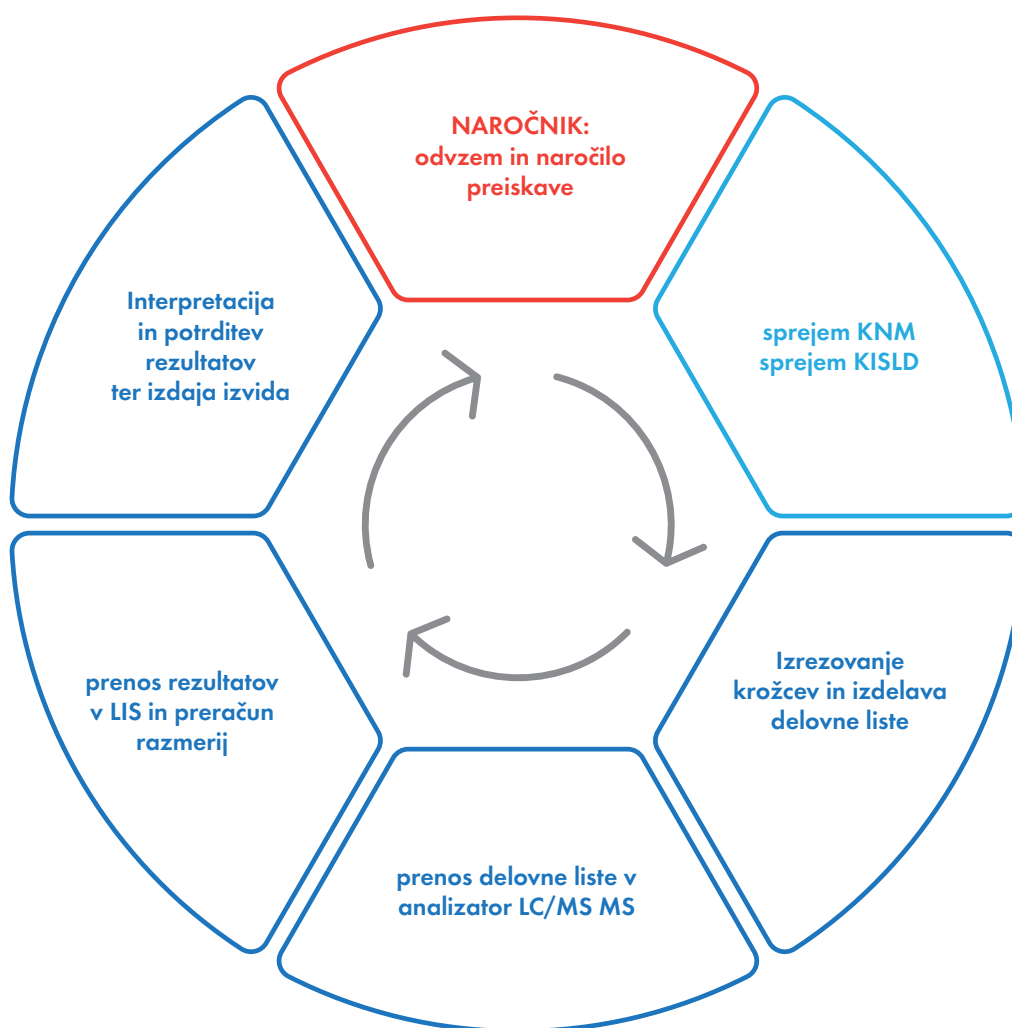
Za vodenje in obdelavo podatkov omenjene enote uporabljajo različne programske rešitve petih različnih programskih hiš. Oba laboratorija uporabljata informacijski sistem LIS programske hiše Kobis, podatkovni bazi obeh laboratorijev pa sta ločeni. Porodnišnica Ljubljana uporablja za vodenje podatkov o bolnikih in naročanje preiskav bolnišnični informacijski sistem (BIS) Hipokrat programske hiše List, d. o. o., ki je že pred začetkom razširjenega presejalnega testiranja omogočal naročanje laboratorijskih preiskav in sprejemanje odobrenih rezultatov preko povezave z LIS. Klinična oddelka, za neonatologijo na Pediatrični kliniki in za intenzivno terapijo otrok Kirurške klinike, uporabljata v ta namen platformo BIS Clinical programske hiše Better, ki je prav tako že omogočala naročanje preiskav in sprejemanje rezultatov preko povezave z LIS. Ostale porodnišnice v Sloveniji uporabljajo poleg programa Hipokrat še program BIRPIS21 programske hiše SRC Infonet ali MEDIS programske hiše Pinna. Pred začetkom programa presejalnega testiranja nobena izmed platform ni omogočala naročanja preiskav iz zunanjih ustanov v LIS UKCL, kar je predstavljalo precejšen organizacijsko-tehnični zalogaj.

Poseben izziv predstavljajo tudi porodi na domu, ki so od leta 2016 ponovno pogostejši (6). V Protokolu za izvajanje presejalnega testiranja novorojencev na priložene bolezni v Sloveniji smo predvideli informatizacijo tudi teh porodov. V primeru poroda na domu ali izven porodnišnice je potreben odvzem vzorca na enak način, kot bi bil izveden v porodnišnici. Odvzem v priporočenem času in po protokolu opravi medicinska sestra ob prvem pregledu novorojenca v porodnišnici ali zdravstveni ustanovi izbranega pediatra (7).

Da bi omogočili informatizacijo celotne poti od odvzema vzorca do izdaje izvidov, je bilo treba zagotoviti uporabo informacijske tehnologije na več nivojih (Slika 2). Na odvzemnih mestih je bilo treba poiskati lažjo in bolj zanesljivo rešitev, ki bi zamenjala ročno izpolnjevanje podatkov o preiskovancih na karticah za odvzem vzorcev. Povezati je bilo treba štiri različne bolnišnične informacijske sisteme z laboratorijskim informacijskim sistemom LIS obeh laboratorijev. Povezava BIS in LIS za enote znotraj UKCL je že obstajala, za zunanje naročnike pa še ne. Možnost prenosa podatkov in s tem povezave vseh odvzemnih

mest z laboratoriji je ponujala komunikacijska platforma medGateway programske hiše SRC Infonet, ki je do sedaj služila prenašanju drugih medicinskih podatkov, kot so podatki o napotnicah in receptih. Platforma doslej še ni bila uporabljena za prenos rezultatov laboratorijskih preiskav. Omogočiti je bilo treba tudi prenos podatkov med obema bazama LIS obeh laboratorijskih enot, ki presejalno testiranje izvajata, saj je izvid skupen za vse rezulta-

te obeh enot. Zadnji nivo je predstavljala avtomatizacija sledenja vzorcev in njihovih rezultatov znotraj laboratorija. Glavni koraki, pri katerih uporaba informacijske tehnologije lahko zmanjša možnost napake, so sprejem z odčitanjem črtne kode, obdelava vzorcev, kreiranje delovne liste vzorcev in njen prenos v analizator ter prenos rezultatov iz analizatorja v LIS.



Slika 2: Nivoji informatizacije procesa (KNM – Klinika za nuklearno medicino; KISLD – Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko; LC/MS-MS – tekočinski kromatograf, sklopljen s tandemskim masnim spektrometrom; LIS – laboratorijski informacijski sistem (v danem primeru LIS Kobis)).

Figure 2: Levels of process computerization (KNM – Laboratory for medical radiochemistry Department of Nuclear Medicine; KISLD – Clinical Institute of Special Laboratory Diagnostics; LC/MS-MS – liquid chromatography tandem mass spectrometry; LIS – laboratory information system (in this case LIS Kobis)).

»

OPIS SISTEMA

Trenutno sistem omogoča pripravo elektronskih naročil ne glede na tip BIS-a, ki ga naročnik uporablja. Ob odvzemu se v BIS kreira elektronsko naročilo, ki zajema tri preiskave, ki se določajo v madežu krvi (okr. mK): določanje tiroide stimulirajočega hormona (TSH) za diagnostiko kongenitalne hipotiroze (ime preiskave: mK-Neonatalni TSH), fenilalanina za diagnostiko fenilketonurije (ime preiskave: mK-PKU) in 57 analizov s tandemskim masnim spektrometrom za diagnostiko 17 prirojenih bolezni presnove (ime preiskave: mK-MS-MS-presejanje). Prvi dve preiskavi opravlja laboratorij KNM, zadnjo pa KISLD. Po potrebi je – v primeru ponovnega odvzema zaradi mejnega ali pozitivnega rezultata – možno naročiti tudi posamezno preiskavo ali kombinacijo dveh preiskav. Elektronsko naročanje omogoča tudi samodejni prenos vseh zahtevanih podatkov o preiskovancu iz porodnega zapisnika v elektronsko naročilo. Te podatke je pred uvedbo novega sistema medicinsko osebje na odzemni kartici izpolnjevalo ročno (Slika 3). Dodatno se ob elektronskem naročilu vpišeta le še datum in ura odvzema. Danes se ob kreiranju naročila samodejno natisnejo nalepke s črtno in QR kodo (»Quick Response« oz. matrična črna koda) (Slika 4). Črtna koda vsebuje številko LIS naročila. QR koda vsebuje tudi vse potrebne podatke o preiskovancu. Obvezni podatki, s katerimi je opremljena vsaka kartica, so: podatki matere (ime in priimek, datum rojstva, številka ZZZS, ID matere – številka poroda), podatki novorojenca (ime in priimek, ID številka otroka – številka poroda, spol, zaporedje v primeru sorojencev, datum in ura rojstva, gestacijska starost ter teža novorojenca), datum in ura odvzema vzorca ter naziv naročnika. Omenjene podatke je mogoče uporabiti za identifikacijo vzorcev ob morebitnem izpadu celotne informacijske mreže. Zaposleni v porodnišnicah ob vsaki odposlani seriji vzorcev kreirajo tudi transportni list, ki ga priložijo vzorcem v pošno kuverto in služi kot kontrola transportnega procesa ob sprejemu vzorcev v laboratoriju. Ko je naročilo v porodnišnici potrjeno, se prenese v komunikacijsko platformo medGateway, do katere lahko dostopa LIS obeh laboratorijev. Ob prejemu vzorcev vsak laboratorij preko črtno kode sprejme vzorce v LIS. Vzorci imajo v obeh laboratorijih UKCL enako številko, kar omogoča jasno sledljivost rezultatov. LIS

nato kreira zaporedni seznam vzorcev glede na vrstni red sprejema, ki služi kot vzporedna kontrola pri sledenju vzorcev. Sledi izrezovanje 3,2 mm krožcev filtrirnega papirja, prepojenega s posušeno krvjo. Aparat za izrezovanje (Perkin Elmer – Waltham, MA, ZDA) omogoča branje črtnih kod vzorcev, ki jih poveže s koordinato luknjice na mikrotitrski ploščici s 96 mesti, v katero je bil izrezan posamezen vzorec. Po končanem izrezovanju vzorcev generira programska oprema izrezovalnika (Wallac DBS Puncher) seznam vzorcev v seriji z ustreznimi koordinatami in LIS številkami. Omenjeni seznam prenesemo v LIS, kjer se – glede na LIS številko – dopolni s podatki o preiskovancu (ime in priimek ter datum rojstva). Dodajo se tudi nastavitve za vse analizne parametre tandemskega masnega spektrometra Xevo TQ-D (Waters – ZDA, Milford Massachusetts). LIS nato generira in izvozi delovno listo v formatu programske opreme masnega spektrometra (MassLynx – Waters). Po končani analizi s programsko opremo MassLynx generiramo poročilo v formatu .csv (comma separated values), ki vsebuje rezultate za posamezen vzorec, označen s številko vzorca v LIS. Datoteko uvozimo v LIS, ki avtomatsko prenese rezultate za vse vzorce. Pred pregledom rezultatov LIS uvozi odobrene rezultate laboratorija KNM in preračuna razmerja med izbranimi analiti, ki so potrebni za interpretacijo rezultatov. Vsak rezultat za preiskavo mK-MS-MS-presejanje ima na koncu skoraj 100 vrednosti. Analiza le-teh poteka v programu LIS, kjer so vrednosti analizov za posamezno bolezen združeni in barvno kodirani za lažjo interpretacijo. Analitik pregleda rezultate vsakega vzorca in ga glede na vrednosti analizov označi kot negativnega, mejnega ali pozitivnega. Pri negativnih vzorcih se ob odobritvi generira elektronski izvid, ki se prek medGateway prenese v BIS naročnika. Mejne in pozitivne rezultate pred zaključkom pregleda in odobri še zdravnik, nadaljnja pot pa je enaka kot pri negativnih izvidih. V primeru mejnega ali pozitivnega izvida je naročnik v komentarju izvida naprošen za ponovni odzem krvi na filtrirni papir oziroma za naročilo dodatnih potrditvenih preiskav. Naročnik nato ponovi odzem in ustvari novo naročilo v BIS ali pa pošlje preiskovanca na dodatne preiskave na PEK (7).

NAVODILO ZA IZPOLNJEVANJE KARTICE ZA ODVZEM VZORCA KRVI PRI NOVOROJENČKU

1 ID številka matere **2** Podatki matere **3** Datum prejema vzorca (libostojilj)

4 Ime matere **5** Datum rojstva matere

6 Priimek matere **8** Podpis (libostojilj)

11 ID **14** I **17** E **20** I **21** Naslov **22** Poštna številka **23** Kraj

24 Datum odzema vzorca **25** Ura odvzema vzorca **26** Št. dni hranjenja z mlekom/prehrani **27** Težna funkcija krvi? **28** Datum zadnje transf. krvi **29** a, b, c

30 + **31** + **32** + **33** + **34** + **35** +

Zaporedje (16):
 1/1 en novorojenček (enojček) 2/2 dvojčka/drugi novorojenček
 2/1 dvojčka/prvi novorojenček 3/2 trojčki/drugi novorojenček 3/3 trojčki/tretji novorojenček
 itd.

Slika 3: Primer prejšnje kartice za odvzem vzorca krvi pri novorojencu, pri kateri so bili podatki o novorojencu in materi vnašani ročno.
 Figure 3: Example of an old sampling card, which was manually fulfilled.



Slika 4: Nova oblika kartice za presejalno testiranje novorojencev, ki ne potrebuje ročnega izpolnjevanja podatkov o novorojencu in materi. Zahtevani podatki se samodejno prenesejo iz bolnišničnega informacijskega sistema (BIS), ki generira naročilo in črtno ter QR kodo.
 Figure 4: The new form of sampling card, which does not need manual input. The needed data is automatically transferred from BIS, which generates barcode and QR code.

»

ZAKLJUČEK

Glavne prednosti informatizacije razširjenega programa presejalnega testiranja novorojencev na prirojene bolezni so dobra sledljivost vzorcev in njihovih rezultatov, manjša časovna obremenitev zaposlenih, manjša možnost za nastanek napak, hitrejši prenos izvidov nazaj k naročnikom in večja varnost podatkov. Pri odvzemu so sedaj podatki o preiskovancu zajeti v črtni in QR kodi, prej pa so bili zapisani na odvzemno kartico ročno. To predstavlja manj dela za zaposlene, manjšo možnost za zamenjavo vzorca in manj napak pri vnosu podatkov o vzorcu. Sprejem vzorcev v laboratorij poteka preko skeniranja črtnih kod, kar je prav tako hitreje in močno zmanjša možnost napak. Ker se ob izrezovanju krvnih madežev za vsak vzorec obvezno odčita črtna koda, je možnost, da bi prišlo do zamenjave položajev vzorcev na mikrotitrski ploščici, praktično nična. Ker se vzorci pri meritvi na tandemskem masnem spektrometru vodijo glede na številko vzorca v LIS, prav tako pa se samodejno prenesejo tudi rezultati, je vrstni red vzorcev na ploščici – z vidika zamenjave – nepomemben. Samodejno generiranje delovne liste preko LIS prihrani veliko časa in dodatno zmanjša možnost za napake. Analitik tako samo preveri delovno listo in zažene meritev. Po končani meritvi se vzorci prenesejo v LIS – vsaka meritev k pripadajočemu rezultatu za vsak posamezen vzorec glede na številko naročila.

Program razširjenega presejalnega testiranja novorojencev je prinesel nove izzive pri obvladovanju večjega števila podatkov. Poleg tega je bilo z organizacijskega vidika pomembno povezati porodnišnice z obema laboratorijema, ki program izvajata, saj smo želeli s čim manj dodatnega dela za porodnišnice zagotoviti hiter in zanesljiv prenos vzorcev in rezultatov. Informacijske rešitve, ki smo jih vpeljali, so učinkovite in smo ob tem vzor marsikateremu laboratoriju, ki se s presejalnim testiranjem ukvarja že dalj časa. Z vsakodnevno uporabo sproti odkrivamo šibke točke in hkrati možnosti za izboljšave sistema. V povezavi s skrbniki LIS se trudimo sistem nenehno nadgrajevati. V letu 2020 so se na PEK UKCL začele priprave na novo širitev programa presejalnega testiranja novorojencev, v kateri bomo vpeljali nove diagnostične tehnologije za diagnostiko 21 novih prirojenih bolezni. Zaradi specifične testiranja omenjenih bolezni bo nova širitev predstavljala velik izziv na področju uporabe informacijskih tehnologij. Skupno bo po širitvi testiranih 40 prirojenih bolezni (8). Eden od glavnih ciljev je povečati stopnjo avtomatizacije in s tem, kolikor je to mogoče, izključiti človeški dejavnik. Pomembne so tudi izboljšave v samem poteku dela z LIS, pri katerem je treba stremeti k enostavnosti uporabniške izkušnje.

LITERATURA

1. Lampret BR, Remec ŽI, Torkar AD, Tanšek MŽ, Šmon A, Koračin V, et al. Expanded Newborn Screening Program in Slovenia using Tandem Mass Spectrometry and Confirmatory Next Generation Sequencing Genetic Testing. *Zdr Varst.* 2020;59(4):256–263.
2. Kolar Celarc M. Uradni list Republike Slovenije št. 47, . 2439. Sect. MINISTRSTVA Jun 7, 2018 p. 7938.
3. Šmon A, Grošelj U, Žerjav Tanšek M, Biček A, Oblak A, Zupančič M, et al. Newborn screening in slovenia. *Zdr Varst.* 2015;54(2):86–90.
4. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):42–45.
5. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S296–307.
6. Rudolf A, Mihevc Ponikvar B. Porodi in rojstva v Sloveniji 2016 - 2018. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020.
7. Pediatrična klinika. Navodilo za izvajanje razširjenega presejanja novorojencev v Sloveniji [Internet]. [cited 2021 Apr 13]. Available from: https://www.redkebolezni.si/assets1191/wp-content/uploads/2016/05/Redke-bolezni_Protokol-razsirjenega-presejanja-novorojencev-marec-2019.pdf?x96556
8. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, Brincat I, Djordjevic M, Drole Torkar A, et al. Current status of newborn screening in Southeastern Europe. *Frontiers in Pediatrics.* 2021; 9: 648939.