

Effect van beslissingsondersteuning op het verminderen van interacterende medicatie-combinaties op de intensive care

M.S. Ongerling ^{a*}, T. Bakker ^b, D.A. Dongelmans ^c,
N.F. de Keizer ^b, A. Abu-Hanna ^b en J.E. Klopotoska ^b

^a Department of Clinical Pharmacy, Amsterdam UMC location AMC.

^b Department of Medical Informatics, Amsterdam UMC location AMC.

^c Department of Intensive Care Medicine, Amsterdam UMC location AMC.

* Correspondentie: m.ongering@pasdepeu.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.S. Ongerling.

Citeer als: Ongerling MS, Bakker T, Dongelmans DA, de Keizer NF, Abu-Hanna A, Klopotoska JE. Effect van beslissingsondersteuning op het verminderen van interacterende medicatiecombinaties op de intensive care. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1703.

Kernpunten

- De implementatie van een medicatie-interactiemodule (MiM) op de IC heeft niet geleid tot een vermindering van het aantal potentiële geneesmiddelinteracties.
- Vrijwel alle door de MiM getoonde interactiemeldingen zijn overschreven (97%) – ongeacht het niveau van ernst.
- De lage acceptatie van interactiemeldingen door IC-artsen is mogelijk gerelateerd aan onvoldoende afstemming van de meldingen op de IC-setting.
- We hebben echter onvoldoende begrip van en missen consensus over welke interactiemeldingen klinisch relevant zijn voor de IC-setting. Hiervoor is een nadere afstemming nodig tussen IC-artsen en ziekenhuisapothekers met IC-expertise.

Inleiding

Intensive care (IC)-patiënten hebben een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan medicatie-interacties (MIA's). Dit verhoogde risico is gerelateerd aan onder andere frequent gebruik van meerdere geneesmiddelen, snelle wisselingen in het farmacotherapeutisch beleid en veranderde farmacokinetiek en dynamiek van geneesmiddelen door bijvoorbeeld orgaanfalen [1-7].

Medicatiebewakingssystemen (MBS) kunnen artsen ondersteunen bij het veilig voorschrijven van geneesmiddelen. Deze systemen genereren meldingen die

ABSTRACT

Effect of a clinical decision support system on reducing drug-drug interactions in the intensive care unit

BACKGROUND

Patients in the intensive care unit (ICU) are at a higher risk of medication-related harm due to potential drug-drug interactions (DDIs). This increased risk is related to the high number of drugs administered. Clinical decision support systems (CDSSs) have the potential to reduce potential DDIs (pDDIs) and improve medication safety.

OBJECTIVE

To evaluate the effect of a CDSS on the incidence of serious pDDIs in the ICU of an academic hospital.

DESIGN and METHODS

This study was conducted at the ICU department of the Amsterdam UMC (location AMC) in the Netherlands. Interrupted time series analysis was used to evaluate the effect of a CDSS. This CDSS generated pDDI alerts during prescribing. Data on medication administrations, pDDIs and pDDI alerts were gathered a year before and a year after implementation of the CDSS from April 2011 till April 2013. The primary outcome was the rate of serious pDDIs per 100 medication administrations. Secondary outcomes were the proportions of overridden pDDI alerts and monitoring actions related to pDDI alerts.

RESULTS

In total 2711 patients having 58.455 drugs administered were included. The rate of serious pDDIs did not significantly change after CDSS implementation ($P = 0,098$). The mean proportion of overridden pDDI alerts was high: 97% (total: 11.592 alerts). The mean proportion of pDDI alerts followed by a monitoring action varied between alert types [5,8-44,9%].

CONCLUSION

The implementation of a CDSS did not result in a decrease of serious pDDIs at the ICU. Lack of agreement on which pDDIs are clinically relevant for the ICU may explain our findings, since almost all alerts were overridden. Future research should focus on identifying which pDDIs are important in the ICU setting.

de artsen waarschuwen voor – potentieel – risicovolle situaties zoals medicatie-interacties [8,9]. De afgelopen jaren is er echter ook steeds meer aandacht

voor de negatieve gevolgen van MBS. Deze systemen waarschuwen de voorschrijvende artsen zó vaak, dat de vele meldingen worden genegeerd en overschreven. Dit wordt signaalmoetheid genoemd [10-18]. Een systeem, dat het voorschrijven van geneesmiddelen in ziekenhuizen veiliger zou moeten maken, werkt daardoor suboptimaal [8,10].

In april 2012 is op de IC van het Amsterdam UMC locatie AMC een MBS geïntroduceerd, de zogenaamde medicatie-interactiemodule (MiM).

Het doel van dit onderzoek was om het effect van MiM op het aantal potentiële medicatie-interacties (pMIA's) te evalueren. Daarnaast is gekeken naar de acceptatie van de interactiemeldingen door IC-artsen en monitoringsacties naar aanleiding van deze meldingen.

Methoden

Onderzoekopzet

Patiënten opgenomen op de IC van het Amsterdam UMC locatie AMC in de periode 12 april 2011 t/m 12 april 2013, met een opnameduur ≥ 24 uur en toediening van tenminste één geneesmiddel, zijn geïncludeerd.

In deze periode waren 44 IC-bedden operationeel en werd er gebruikt gemaakt van het Patiënt Data Management Systeem (PDMS) Metavision van iMDsoft. Dit PDMS was uitgerust met een elektronisch voorschrijfsysteem, maar tot april 2012 zonder geautomatiseerde beslissingsondersteuning voor medicatie.

Interventie

Op 12 april 2012 werd MiM geïmplementeerd, een MBS dat als een *add on*-module compatibel is met

Metavision [6,19]. De MIA-meldingen in de MiM waren gebaseerd op de informatie van de G-Standaard. De G-Standaard maakt onderscheid in zes niveaus van ernst voor pMIA's: van A (potentieel milde klinische gevolgen) tot F (potentieel lethaal). Bij de implementatie van MiM is gekozen om alleen meldingen met ernstniveau D (ernstig), E (levensbedreigend) of F te tonen. De IC-artsen konden de meldingen accepteren (interacterende order annuleren) of overschrijven (interacterende order alsnog voorschrijven). Bij het overschrijven kon de arts optioneel motivatieteksten invoegen. Elke melding was voorzien van informatie over het type interactie, advies voor afhandeling en ernstniveau.

Dataverzameling

Om de implementatie van MiM te kunnen evalueren zijn diverse gegevens uit MiM en Metavision geëxtraheerd (zie appendix A op NPFO.nl). Dit waren gegevens over medicatietoedieningen, laboratoriumbepalingen, ECG-aanvragen en interactiemeldingen. Demografische gegevens en informatie over de ernst van ziekte zijn verzameld vanuit de Nederlandse Intensive Care Evaluatie-database [20].

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was het aantal D, E en F pMIA's per 100 medicatietoedieningen. De secundaire uitkomstmaten waren:

- proportie overschreven D, E, en F pMIA-meldingen;
- proportie monitoringacties naar aanleiding van (vitamine K-antagonist-, QTc- en nefrotoxische) pMIA-meldingen;
- aantal en type motivatieteksten bij de overschreven pMIA-meldingen.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken verdeeld per periode voor en na MiM-implementatie

	Voor MiM (n = 1233)	Na MiM (n = 1478)	P-waarde *
PATIËNTKARAKTERISTIEKEN			
• leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	60,2 [15,8]	60,3 [15,5]	0,939
• geslacht, vrouw (%)	468 [38]	581 [39]	0,496
• opnameduur, mediaan (spreiding)	3 [1,8-6,8]	2,9 [1,8-5,7]	0,315
• aantal unieke geneesmiddelen, mediaan (spreiding)	20 [15-27]	20 [15-27]	0,713
• aantal medicatietoedieningen, mediaan (spreiding)	25 [18-35]	24 [18-35]	0,778
ZIEKTELAST BIJ OPNAME			
• APACHE IV-score, gemiddelde (SD)	68,1 [28,1]	65,8 [28,1]	0,006 *
• CAP bij opname, % (n)	2,4 [29]	3,7 [54]	0,0648
• OHCA bij opname, % (n)	5,5 [68]	6,1 [90]	0,5801
• sepsis bij opname, % (n)	4 [49]	3,4 [50]	0,4751

* P < 0,05 is als statistisch significant beschouwd.

MiM: medicatie-Interactiemodule, SD: standaarddeviatie, APACHE IV: *acute physiology and chronic health evaluation 4*, CAP: *community acquired pneumonia*, OHCA: *out-of-hospital cardiac arrest*.

Tabel 2 Finale ITS-model voor MIM-evaluatie

Variabelen	df	Coëfficiënt	Exp(coëfficiënt)	P-waarde	95%-betrouwbaarheidsinterval
Intercept	1	0,773	2,165	< 0,0001	1,75 - 2,68
Tijd (in blokken van 4 weken)	1	-0,002	0,998	0,611	0,988 - 1,007
Interventie (MiM)	1	0,121	1,129	0,098	0,978 - 1,303
Leeftijd	1	0,016	1,016	< 0,0001	1,014 - 1,019
APACHE IV-score	1	-0,009	0,991	< 0,0001	0,99 - 0,993
Opnameduur	1	-0,018	0,983	< 0,0001	0,977 - 0,988
Unieke geneesmiddelen	1	0,05	1,051	< 0,0001	1,045 - 1,058

ITS: interrupted time series, MiM: medicatie-Interactiemodule, df: delta, exp: coëfficiënt, APACHE IV: acute physiology and chronic health evaluation 4.

Tabel 3 Aantal pMIA-meldingen per ernstniveau en proportie van overschrijven *

Classificatie	Aantal meldingen	Overschreven meldingen
Ernst F	4192	95%
Ernst E	268	94%
Ernst D	7510	98%
Totaal	11.970	97%

* In deze tabel zijn alleen de meldingen per classificatie te zien. De volledige tabel met type interacties is te vinden in appendix A op NPFO.nl.

pMIA: potentiële medicatie-interactie.

Een pMIA is gedefinieerd als het toedienen van een combinatie van twee potentieel interacterende geneesmiddelen wat tot een daadwerkelijke interactie zou kunnen leiden [6]. pMIA's en overschreven meldingen zijn ingedeeld naar type en ernst conform de G-Standaard. De indeling van monitoringacties is uitgevoerd conform Uijtendaal et al. [6].

Data-analyse

Voor het beschrijven van de onderzoekspopulatie voor en na de implementatie van MIM, is gebruik gemaakt van passende beschrijvende statistiek: de Mann-Whitneytoets of chi-kwadraattoets. Voor het bepalen van een normale of niet-normale verdeling is gebruik gemaakt van de Kolmogorov-Smirnovtoets. Om het effect van MiM op het aantal D-, E- en F-niveau pMIA's (DEF-pMIA's) per 100 medicatietoedieningen te evalueren, voerden we een interrupted time series (ITS)-analyse uit [21]. De periode voor en na de start van de MiM-implementatie in april 2012 is daarbij onderzocht. We toetsten het verschil in trend op statistische significantie met een gegeneraliseerd lineair model met negatieve binomiale linkfunctie. De onafhankelijke variabelen tijd (continu), interventie (0/1) en periode na de interventie (0,14 t/m 27) werden hiervoor in het ITS-model meegenomen. Daarbij zijn de volgende demografische variabelen in het model opgenomen om te corrigeren voor verschillen in de patiëntensamenstelling op de IC (case-mix): leeftijd, acute physiology and chronic

health evaluation 4 (APACHE IV)-score, opnameduur, aantal unieke geneesmiddelen (op basis van Anatomisch Therapeutisch Chemisch-code) en aantal unieke medicatietoedieningen (op basis van Generieke Product Kode).

Om 20% reductie in DEF-pMIA's per 100 medicatietoedieningen aan te kunnen tonen, uitgaande van een incidentie van 0,11 DEF-pMIA's per 100 medicatietoedieningen (periode voor de implementatie van MiM), waren er 928 patiënten nodig. Deze moesten evenredig verdeeld zijn over de periode voor en na de implementatie van MiM ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,8$, op basis van een negatieve binomiale verdeling) [19]. De analyses zijn uitgevoerd met R of IBM SPSS Statistics v24 [22,23].

Resultaten

In totaal zijn er 2711 patiënten geïncludeerd en meegenomen in de analyses (tabel 1). Patiënten in de periode na MiM-implementatie hadden een significant lagere APACHE IV-score op basis van de data van de eerste 24 uur van IC-opname ($P = 0,006$). De overige patiëntkarakteristieken verschilden niet.

ITS-analyse effect van MiM

Het finale model laat geen significante trendverandering zien door de implementatie van MiM in het aantal DEF-pMIA's per 100 medicatietoedieningen ($P = 0,098$; tabel 2).

Tabel 4 Aantal pMIA-meldingen per type advies over monitoring en proportie van overschrijven

Type monitoring	Aantal meldingen	Overschreven meldingen
MONITORING VAN LABWAARDEN		
• kalium	2082	96%
• glucose	535	96%
• nierfunctie (serum creatinine)	1538	98%
• INR	616	98%
• bloedspiegels geneesmiddelen (TDM)	441	94%
• natrium	59	95%
• leverfunctie	2	100%
MONITOREN OP KLINISCH EFFECT/TOXICITEITSVERSCHIJNSELEN		
• ECG-bewaking	5494	98%
• bloeddrukmonitoring	5101	97%
• combinatie vermijden	1862	99%
• dosisaanpassing/langzaam titreren	326	94%
• risicovermijdende maatregelen	25	93%
• kalium suppleren of kaliumbesparend diureticum geven	54	93%
• anders		

Een melding kan bij meerdere types monitoring ingedeeld zijn. Zie voor de volledige tabel – inclusief type interacties – appendix B en C op NPFO.nl.
pMIA: potentiële medicatie-interactie, INR: *international normalized ratio*, TDM: *therapeutic drug monitoring*, ECG: electrocardiogram.

Tabel 5 Monitoringsacties uitgevoerd na pMIA-meldingen die waarschuwen voor mogelijke QTc-verlenging, kans op bloedingen of kans op nefrotoxiciteit

Interacties gerelateerd aan	Opgevolgd door monitoring	In eerste 24 uur [% van totaal]
Verlenging QTc-interval (figuur 1A)	5,8%	3,8% [66%]
Nefrotoxiciteit (figuur 1B)	44,9%	44,7% [99%]
Bloedingen - vitamine K-antagonisten (figuur 1C)	30,8%	30,7% [99%]

pMIA: potentiële medicatie-interactie.

Overschreven MIA-meldingen

In totaal heeft MiM 11.970 pMIA meldingen gegenereerd met ernstniveau D, E of F, waarvan in totaal 97% is overschreven door IC-artsen (tabel 3). Vooral de meldingen die zeer frequent voorkwamen zijn vaak overschreven.

Interacties waarbij het advies is geneesmiddelbloedspiegels te monitoren (94%), risicovermijdende maatregelen te nemen (94%) of kalium te suppleren of een kaliumbesparend diureticum te geven (93%), hebben het laagste overschrijvingspercentage (tabel 4).

Monitoringsacties naar aanleiding van drie typen pMIA-meldingen

De monitoringsacties naar aanleiding van pMIA-

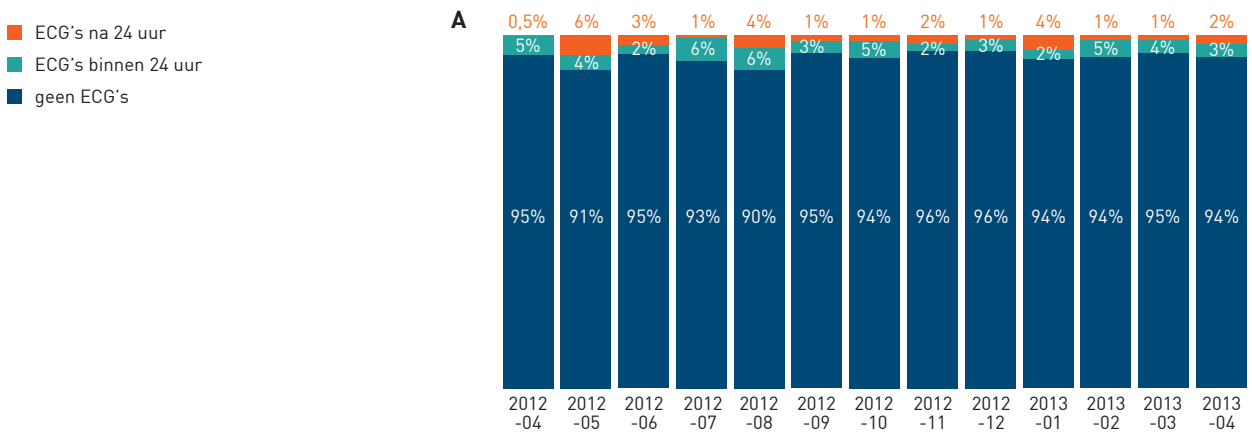
meldingen zijn – als deze daadwerkelijk zijn opgevolgd – grotendeels opgevolgd in de eerste 24 uur na een pMIA-melding (tabel 5).

Motivatieteksten

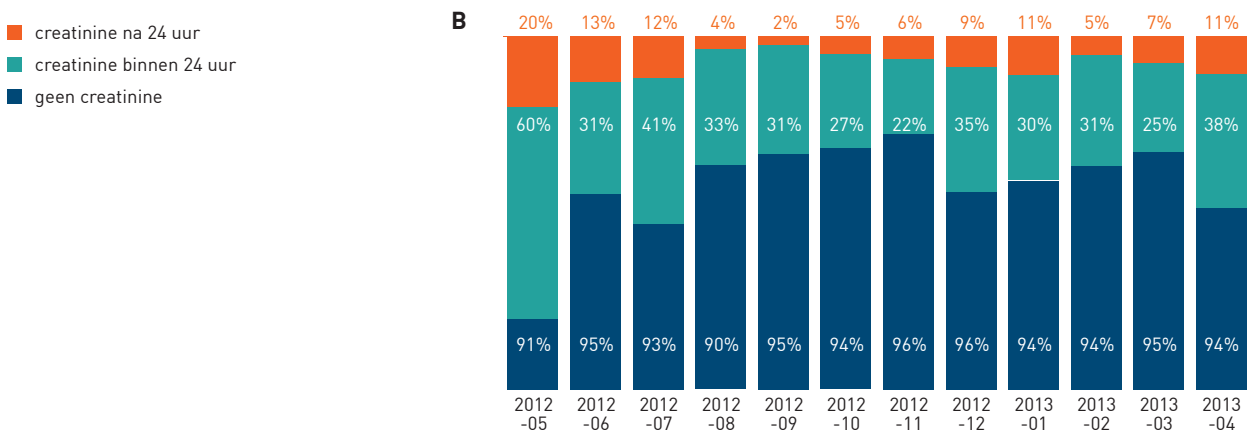
Slechts bij 257 pMIA-meldingen (0,02% van totaal aantal DEF-meldingen) hebben de artsen een aanvullende motivatietekst ingevoerd. Uit 65,7% daarvan kon een bewuste keuze voor het overschrijven van een melding afgeleid worden (bijvoorbeeld ‘ECG beoordeeld’ of ‘kalium is adequaat’). Bij 14,8% was geen duidelijke redenatie af te leiden (‘i.o.m. met arts’ of ‘overlegd’) en 19,4% bevatten teksten waaruit irritatie blijkt (‘jajajajaja’ of ‘xxxx’).

Figuur 1 Monitoringsacties uitgevoerd na 24 uur, binnen 24 uur of afwezig na pMIA-meldingen die waarschuwen voor mogelijke QTc-verlenging (A), kans op bloedingen (B) of nefrotoxiciteit (C)

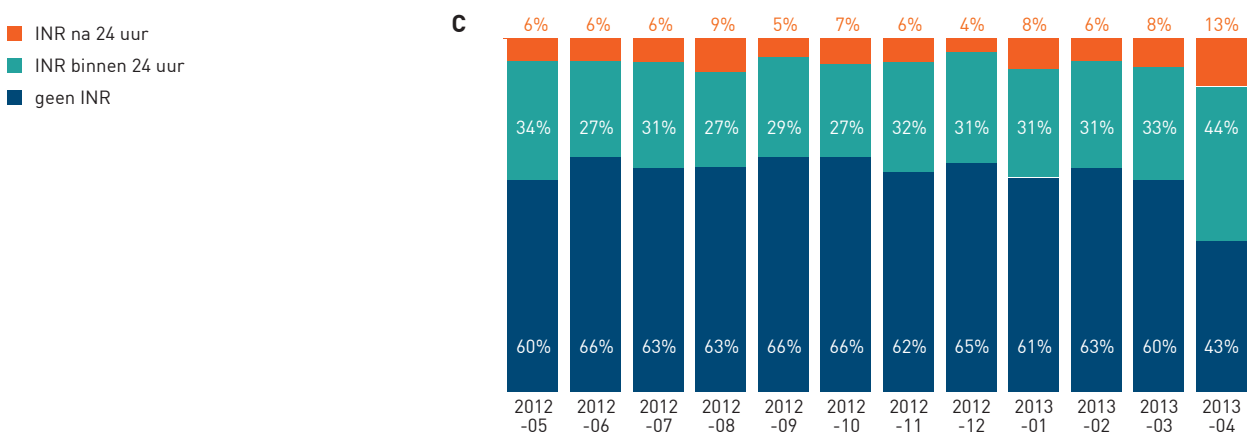
ECG's na medicatie-interactiemelding met potentieel QTc-intervalverlenging



Creatininebepaling na medicatie-interactiemelding met verhoogde kans op nefrotoxiciteit



INR na medicatie-interactiemelding met verhoogde kans op bloedingen



Data weergegeven per maand startend op de datum van interventie.

pMIA: potentiële medicatie-interactie, ECG: electrocardiogram, INR: *international normalized ratio*.

Beschouwing en conclusie

De implementatie van MiM op de IC van de locatie van het AMC heeft niet geleid tot een reductie van het aantal DEF-pMIA's per 100 medicatietoedieningen ($P = 0,098$). Het uitblijven van effect is mogelijk te verklaren doordat vrijwel alle getoonde MIA-meldingen zijn overschreven (97%). Dit is vergelijkbaar met eerdere studies binnen en buiten de IC-setting [8,13-17].

Het grote aantal overschreven MIA-meldingen zou te maken kunnen hebben met onvoldoende afstemming van de getoonde meldingen op de IC-setting [9,24,25]. Zo wordt op de IC intensief bewaakt, vaak meerdere malen per dag als routine labwaarden gemonitord en liggen de patiënten standaard aan de hartbewaking. pMIA-meldingen die adviseren om deze routine monitoring uit te voeren lijken dus weinig zinvol op de IC. Dit beeld wordt bevestigd door onze resultaten. Daarentegen lijken meldingen waarbij TDM wordt geadviseerd, wat geen routine monitoring is, iets minder vaak te worden overschreven. Verder bleek het overschrijfspercentage van de meldingen niet te verschillen tussen de ernstniveaus van de interactie. Mogelijk is dit te verklaren doordat de huidige pMIA-ernstniveaus meer geënt zijn op de thuissetting en niet op een intensief bewaakte setting.

Het overschrijven van pMIA-meldingen hoeft echter niet te betekenen dat deze meldingen in het geheel niet nuttig waren. Een aanwijzing dat het tot actie aanzet, is terug te zien in de monitoringsacties voor de *international normalized ratio* (INR) en nierfunctie, die veelal binnen 24 uur na de melding zijn uitgevoerd (figuur 1).

Onze resultaten tonen het belang aan van het evalueren

van MBS zoals MiM in de dagelijkse praktijk. Uit onze evaluatie blijkt dat de pMIA-meldingen onvoldoende zijn afgestemd op de IC-setting. Zonder dergelijke afstemming lijkt de beoogde verbetering van medicatieveiligheid niet gehaald te worden. We hebben echter onvoldoende begrip en missen consensus over welke pMIA's klinisch relevant zijn voor de IC-setting [1,6,7,12,19,26].

Een sterk punt van dit onderzoek is het gebruik van ITS-analyse, welke een krachtig alternatief is voor studies waar randomisatie niet mogelijk is. In ons ITS-model hebben we gecorrigeerd voor onder andere de ernst van de ziekte (APACHE IV-score) die significant verschilde tussen patiënten voor en na de MiM-implementatie. Invloed van *confounders* waarover we geen data hebben, kan echter niet geheel worden uitgesloten.

Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of een MIM speciaal ontwikkeld voor IC-setting tot een effectievere beslissingsondersteuning kan leiden. Dit wordt op dit moment nader onderzocht op 14 Nederlandse IC's in het kader van de *IMproving Pharmacotherapy on intensive care units via computerized cLinIcal decision support and performance Feedback* (sIMPLiFy)-studie. In deze multicenterstudie wordt via Delphi-procedures vastgesteld welke MIA's klinisch relevant zijn voor de IC-setting. Hiervoor zal de expertise van ziekenhuisapothekers met betrekking tot inrichting en implementatie van medicatiebewakingssystemen in het ziekenhuis en expertise van intensivisten worden benut. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.

