



**IMproving Pharmacotherapy on intensive care units via computerized cLinical decision support and performance Feedback**  
The **sIMPLIFy** Study



Intensivistendagen 2021

Dr. Joanna E. Klopotowska, postdoc onderzoeker, Klinische Informatiekunde Amsterdam UMC, locatie AMC

---

---

---


---

---

---

---

---



## Disclosure

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	Bedrijfsnamen
Voor bijeenkomst mogelijke relevante relaties	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sponsoring of onderzoeksgeld</li> <li>Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li> <li>Aandeelhouder</li> <li>Andere relatie, namelijk...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> <li></li> <li></li> <li></li> </ul>

---

---

---


---

---

---

---

---



## Projectteam SIMPLIFY

- Projectleden Amsterdam UMC
  - Tinka Bakker – medisch informatiekundige, PhD student
  - Joanna Klopotowska – ziekenhuisapotheker / postdoc onderzoeker
  - Dave Dongelmans – intensivist / senior onderzoeker / voorzitter Stichting NICE
  - Saeid Eslami – senior onderzoeker/ apotheker
  - Nicolette de Keizer – hoogleraar medische informatiekunde / NICE R&S
  - Ameen Abu-Hanna – hoogleraar medische informatiekunde
- Externe projectleden:
  - Dylan de Lange – intensivist / hoogleraar klinische toxicologie UMCU
  - Evert de Jonge – intensivist / hoogleraar kwaliteit IC zorg LUMC
  - Rob Bosman – intensivist / senior onderzoeker OLVG Oost
  - Rob van Marum – klinische geriatr Jeroen Bosch Zkh / bijzonder hoogleraar klinische geriatrie
  - Heleen van der Sijs – ziekenhuisapotheker / senior onderzoeker Erasmus MC

---

---

---

---

---

---

---

---



## Medicatie interacties op de intensive care (IC)

- Medicatie interacties kunnen schade veroorzaken
- IC patiënten hebben een verhoogd risico op medicatie interacties<sup>1</sup>
  - Kritische status van de patiënt
  - Veel medicatie tegelijk
  - Veel veranderingen in medicatie
- Medicatiebewakingssystemen kunnen schade door medicatie interacties voorkomen<sup>2,3</sup>

1. Cullen et al. Crit Care Med. 2009;37(1):1269-97  
 2. Babover et al. J Med Syst. 2017;41(1):12  
 3. Smithburger et al. Expert Opin Drug Saf. 2011;10(6):871-82

---

---

---

---

---

---

---

---



## Beperkingen van medicatiebewakingssystemen

- 49% - 96% meldingen weggeklikt<sup>4</sup>
  - Risico: signaalmoeheid
  - Belangrijke meldingen worden gemist
- Medicatiebewaking is niet optimaal afgestemd op de IC-setting
- IC setting behoeft maatwerk
  - Welke medicatie interacties zijn klinisch relevant?
  - Onvoldoende in beeld



4. van der Sijp et al. J Am Med Inform Assoc. 2006; 13(2):138-147

---

---

---

---

---

---

---

---



## SIMPLIFY Studie<sup>5</sup>

- Doel: het verbeteren van medicatieveiligheid op de IC.
- Periode: Oktober 2016 – April 2021.
- Onderzoeksvragen:
  1. Wat is de frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC?
  2. Welke potentiële medicatie interacties zijn klinisch relevant op de IC?
  3. Is een op maat gemaakte medicatiebewaking op basis van klinische relevantie effectiever dan een standaard medicatiebewaking?

5. Bakker et al. BMC Medical Informatics and Decision Making 2019 Aug 13;19(1):159

---

---

---

---

---

---

---

---

MetaVision  
Medicatie Interactie Module (MIM) van IteMedical

Ziekenhuis
Antoni van Leeuwenhoek
Albert Schweitzer Ziekenhuis
Diakonessenhuis
Gelderse Vallei
Geire Ziekenhuizen
HagaZiekenhuis
Isala
Leids Universitair Medisch Centrum
Medisch Spectrum Twente
OLVG Oost
St. Franciscus Gasthuis
UMC Utrecht
UMC Groningen
Zaans Medisch Centrum

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

MetaVision  
Medicatie Interactie Module (MIM) van IteMedical

Ziekenhuis
<b>Antoni van Leeuwenhoek (MIM)</b>
<b>Albert Schweitzer Ziekenhuis (MIM)</b>
Diakonessenhuis
<b>Gelderse Vallei (MIM)</b>
Geire Ziekenhuizen
<b>HagaZiekenhuis (MIM)</b>
Isala
Leids Universitair Medisch Centrum
Medisch Spectrum Twente
<b>OLVG Oost (MIM)</b>
St. Franciscus Gasthuis
UMC Utrecht
UMC Groningen
<b>Zaans Medisch Centrum (MIM)</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC**

- Data over periode: januari 2010 – juli 2017
- Data pre-processing en validatie
  - Medicatie toedieningen data
  - Koppeling met kennis over medicatie interacties uit de G-standaard

5. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---


---

---

---




---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

opname	medicatie	start	stop	interactiecode	GPK A	GPK B
1111	Amoxicilline/clavulaanzuur	2019-03-20 09:12	2019-03-20 10:12	86	469	2224
1111	Bupivacaine	2019-03-20 11:05	2019-03-20 13:47	19	115258	2682
2222	Furosemide (Lasix)	2019-03-20 20:32	2019-03-20 20:53	4561	164259	96156
3333	Magnesiumsulfaat	2019-03-21 06:22	2019-03-21 06:58	12823	14419	118710
3333	Noradrenaline	2019-03-21 09:00	2019-03-21 11:00	8885	128864	77062
...	...	...	...	...	...	...

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

opname	medicatie	GPK	start	stop	interactiecode	GPK A	GPK B
1	Amoxicilline/clavulaanzuur	53856	2019-03-20 09:12	2019-03-20 10:12	86	469	2224
1	Bupivacaine	147524	2019-03-20 11:05	2019-03-20 13:47	19	115258	2682
2	Furosemide (Lasix)	16802	2019-03-20 20:32	2019-03-20 20:53	4561	164259	96156
3	Magnesiumsulfaat	28711	2019-03-21 06:22	2019-03-21 06:58	12823	14419	118710
3	Noradrenaline	147931	2019-03-21 09:00	2019-03-21 11:00	8885	128864	77062
...	...	...	...	...	...	...	...

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---


---

---

---

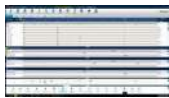
---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

amfotericine b in liposomen  
 ambisome  
 amfotericine b in liposomen (ambisome)  
 ambisome (amfotericine b liposomaal)  
 ambisome (amfotericine b) liposomaal complex  
 ambisome 50 mg poeder voor infusie  
 ambisome bevat 50 mg amfotericine b ingekapseld in liposomen  
 amfotericine b lipidencomplex 5 mg/ml  
 amfotericine b liposomaal  
 amfotericine b liposomaal (ambisome)  
 amfotericine b liposomaal 50 mg flacon  
 amfotericine b liposomaal infuus (ambisome)  
 amfotericine b liposomaal infuus >100 mg en <-1000 mg



S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

- Data over periode: januari 2010 – juli 2017
- Data pre-processing en validatie
  - Medicatie toedieningen data
  - Koppeling met kennis over medicatie interacties uit de G-standaard
- Algoritme ontwikkeld om potentiële medicatie interacties op te sporen
  - Wat is een interactie?

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---


---

---

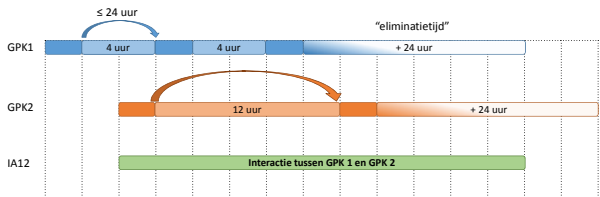
---

---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC



S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---


---

---

---

---


---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

**Patiënt karakteristieken:**

- IC ligduur (mediaan): 1.03 dagen (IQR: 2.2; Q1:0.8; Q3:3.0)
- Leeftijd (mediaan): 66 jaar (IQR: 19; Q1: 55; Q3: 74)
- 61.4% man
- 42.2% medische opnames
- 44.2% electief chirurgisch
- 47.1% opnames had een cardiovasculaire opname diagnose



S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---


---

---

---

---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

- Totaal geïncludeerd: 103.871 IC opnames (364.855 IC dagen)
- Totaal aantal medicatie toedieningen: 2.282.974
- Totaal aantal potentiële medicatie interacties: 228.489
  - Gemiddeld 70.1 potentiële medicatie interacties per 1000 IC opnames (SD: 90.5)
  - Gemiddeld 2.2 potentiële medicatie interacties per IC opname
  - 54.5% van de IC patiënten had tenminste 1 potentiële interactie

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---


---

---

---

---

---



### 1. Frequentie en aard van potentiële medicatie interacties op de IC

Medicatie interactie groep naam	Aantal potentiële interacties	%
QT-VERLENGERS (WEL TDP) + QT-VERLENGERS (WEL TDP)	77883	34,1
NSAID'S + CORTICOSTEROÏDEN	18132	7,9
BETABLOKKERS SELECTIEF + INSULINE	18039	7,9
RAAS-REMMERS + KALCIUMSPARERS	17519	7,7
RAAS-REMMERS + DIURETICA	15727	6,9
MIDAZOLAM/ALPRAZOLAM + CYP3A4-REMMERS	9327	4,1
ACETAZOLAMIDE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	6786	3,0
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + BETAMIMETICA	6496	2,8
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + INSULINE	5866	2,6
KALCIUMZOUTEN + KALCIUMSPARENDE DIURETICA	4576	2,0
SIMVASTATINE/ATORVASTATINE + CYP3A4-REMMERS	4213	1,8
BETABLOKKERS + NSAID'S	3349	1,5
KETANSERINE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	2922	1,3
CLOPIDOGREL + OMEPRAZOL/ESOMEPRAZOL	2577	1,1
CUMARINES + ANTIBIOTICA (EX. COTRIM/METRON/CEFAM.)	2214	1,0

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---

---

---

---



### 2. Welke potentiële medicatie interacties zijn klinisch relevant voor de IC?

Delphi



→



→



Wat is relevant voor de IC?

---

---

---


---

---

---

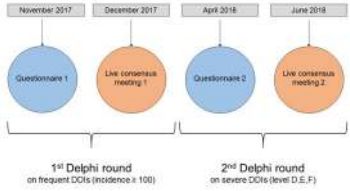
---

---



## 2. Welke potentiële medicatie interacties zijn klinisch relevant voor de IC?

- Delphi procedure<sup>6</sup>
- 148 medicatie interactie groepen



6. Bakker et al. Journal of Critical Care 57 (2020) 134–140

---

---

---

---

---


---

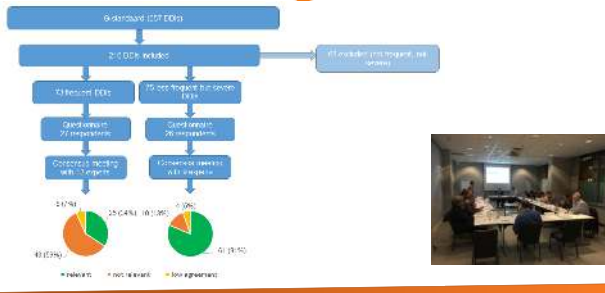
---

---

---

---





6. Bakker et al. Journal of Critical Care 57 (2020) 134–140

---

---

---

---

---


---

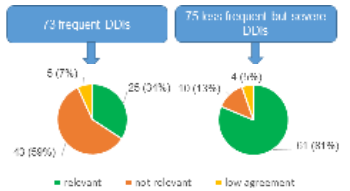
---

---

---

---





**38% van de medicatie interactie groepen niet klinisch relevant op de IC**

6. Bakker et al. Journal of Critical Care 57 (2020) 134–140

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Top 15 potentiële medicatie interacties

Medicatie interactie groep naam	Aantal potentiële interacties	%
QT-VERLENGERS (WEL TDP) + QT-VERLENGERS (WEL TDP)	77883	34,1
NSAID'S + CORTICOSTEROÏDEN	18132	7,9
BETABLOKKERS SELECTIEF + INSULINE	18039	7,9
RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)	17519	7,7
RAAS-REMMERS + DIURETICA	15727	6,9
MIDAZOLAM/ALPRAZOLAM + CYP3A4-REMMERS	9327	4,1
ACETAZOLAMIDE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	6786	3,0
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + BETAAMIMETICA	6496	2,8
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + INSULINE	5866	2,6
KALIUMZOUTEN + KALIUMSPARENDE DIURETICA	4576	2,0
SIMVASTATINE/ATORVASTATINE + CYP3A4-REMMERS	4213	1,8
BETABLOKKERS + NSAID'S	3349	1,5
KETANSERINE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	2922	1,3
CLOPIDOGREL + OMEPRAZOL/ESOMEPRAZOL	2577	1,1
EUMARINES + ANTIBIOTICA (EX. COTRIM/METRON/CEFAM.)	2214	1,0

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Na Delphi

Medicatie interactie groep naam	Aantal potentiële interacties	%
QT-VERLENGERS (WEL TDP) + QT-VERLENGERS (WEL TDP)	77883	34,1
NSAID'S + CORTICOSTEROÏDEN	18132	7,9
INSULINE	17519	7,7
RAAS-REMMERS + DIURETICA	15727	6,9
MIDAZOLAM/ALPRAZOLAM + CYP3A4-REMMERS	9327	4,1
ACETAZOLAMIDE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	6786	3,0
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + INSULINE	5866	2,6
BETABLOKKERS NIET-SELECTIEF + BETAAMIMETICA	6496	2,8
SIMVASTATINE/ATORVASTATINE + CYP3A4-REMMERS	4213	1,8
BETABLOKKERS + NSAID'S	3349	1,5
KETANSERINE + DIURETICA (K-VERLIEZEND)	2922	1,3
EUMARINES + ANTIBIOTICA (EX. COTRIM/METRON/CEFAM.)	2214	1,0

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Top 15 klinisch relevante medicatie interacties

Medicatie interactie groep naam	Aantal potentiële interacties	%
QT-VERLENGERS (WEL TDP) + QT-VERLENGERS (WEL TDP)	77883	72,2
NSAID'S + CORTICOSTEROÏDEN	18132	16,8
DIGOXINE + AMIODARON	1945	1,8
NSAID'S + SEROTONINEWERKENDE MIDDELEN	1198	1,1
DIGOXINE + ERYTRO/CLARITRO/ROX/AZITROMYCIENE	803	0,7
SALICYLATEN ANTITROMBOTISCH + NSAID'S	719	0,7
HALOPERIDOL + INDUCTOREN	666	0,6
BETALACTAM-ANTIBIOTICA + TETRACYCLINES	561	0,5
TYTHREOMINETICA + ANTACIDA/CALCIUM	512	0,5
FENYTOINE + DIVERSE REMMERS	439	0,4
THEOPHYLINE + CYP1A2-REMMERS	436	0,4
FENYTOINE + VALPROINEZUUR	430	0,4
TACROLIMUS + CYP3A4-REMMERS	401	0,4
THEOPHYLINE + ERYTHROMYCINE	321	0,3
DOPAMINERGE MIDDELEN + ANTIPSYCHOTICA	207	0,2

Van 70.1 naar 31.0 (SD: 53.7) medicatie interacties per 1000 IC opnames

S. Bakker et al. Journal of Critical Care 62 (2021) 124–130

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





2. Welke potentiële medicatie interacties zijn klinisch relevant voor de IC?

- Hoe vaak leiden potentiële medicatie interacties tot daadwerkelijke medicatie interacties en daaruit voortkomende negatieve gevolgen voor de patiënt?
- Inzicht in de omvang van complicaties, gerelateerd aan medicatie interacties, kan helpen om het medicatiebewaking te optimaliseren.

• Ongoing

---

---

---

---

---

---

---

---



3. Is een op maat gemaakte medicatiebewaking op basis van klinische relevantie effectiever dan een standaard medicatiebewaking?




---

---

---

---

---

---

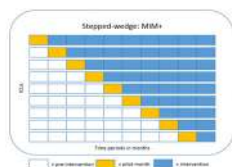
---

---



3. Is een op maat gemaakte medicatiebewaking op basis van klinische relevantie effectiever dan een standaard medicatiebewaking?

- Periode: november 2018 t/m augustus 2019
- Stepped-wedge design
  - Een type cluster RCT
  - Interventie (MIM+) wordt uitgerold
  - Elke IC: controle en interventie




---

---

---

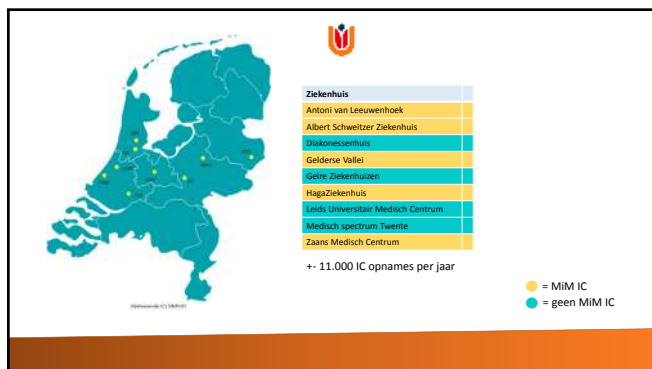
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Is een op maat gemaakte medicatiebewaking op basis van klinische relevantie effectiever dan een standaard medicatiebewaking?

• **Uitkomstmaten:**

- Incidentie van klinisch relevante interacties per 1000 medicatie toedieningen
- Incidentie van juist afgehandelde medicatie interactie meldingen per 1000 medicatie toedieningen
  - Maatregelen zoals extra monitoring, aanpassingen aan medicatie

• Voorzichtige conclusie

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Samenvattend SIMPLIFY**

- Medicatie interacties komen frequent voor (gemiddeld 2.2 per IC opname).
- 38% medicatie interactie groepen niet klinisch relevant op de IC.
- Sterke reductie van het aantal meldingen mogelijk op basis van klinische relevantie (van 70.1 naar 31.0).
- Effectieve strategie?
- Schade door medicatie interacties – volgt
- Vervolg: RESCUE studie.

---

---

---

---

---


---

---

---


---

---

**RESCUE studie** 

Towards a leaRning mEdication Safety system in a national network of Intensive Care Units – timely detection of adverse drug Events

- Doel: het ontwikkelen van **machine learning algoritmen** waarmee **ADEs** op een betrouwbare en snelle manier gedetecteerd kunnen worden, aan de hand van gegevens geregistreerd in **het elektronisch patiënten dossier (EPD)**.
- Periode: November 2019 t/m 2023




---

---

---

---

---

---

---

---

**Q&A** 

Onderhoud medicatie interacties bestand?  
 Expert team vanuit NVIC en NVZA?  
 Landelijk kwaliteitsbeleid medicatiebewaking op de IC?

Zet je vragen of je reactie op bovenstaande vragen in de chat!




---

---

---

---

---

---

---

---

**THANK YOU!**




---

---

---

---

---

---

---

---

**Q&A**



Onderhoud medicatie interacties bestand?  
Expert team vanuit NVIC en NVZA?  
Landelijk kwaliteitsbeleid medicatiebewaking op de IC?

[j.e.klopowska@amsterdamumc.nl](mailto:j.e.klopowska@amsterdamumc.nl)



---

---

---

---

---

---

---