

KASKADE PREDPISOVANJA ZDRAVIL

PRESCRIBING CASCADES

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Nina Ravbar, mag. farm.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.ravbar@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Kaskada predpisovanja zdravil (*prescribing cascade*) se začne s predpisom zdravila, ki mu sledi neželeni učinek. Ta se napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, čemur sledi predpis dodatnega zdravila za zdravljenje neželenega učinka (1). Definicijo sta prvič opisala Rochon in Gurwitz leta 1995 in jo leta 1997 razširila tako, da sta za zdravljenje neželenih učinkov poleg predpisa zdravil na recept vključila tudi zdravila brez recepta in medicinske pripomočke (2). Eden od bolj poznanih primerov kaskad predpisovanja vključuje predpis antihipertenziva zaradi zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatikami, ki povzročajo hipertenzijo (slika 1) (3). Kaskade predpisovanja predstavljajo pomemben dejavnik, ki prispeva k predpisu dodatnih zdravil oz. medicinskih pripomočkov. Poleg povečanega števila zdravil, ki jih jemlje bolnik, ter dodatnih stroškov, ki bremenijo zdravstveni sistem, lahko zmanjšajo kakovost bolnikovega življenja ter

POVZETEK

Kaskada predpisovanja zdravil se začne s predpisom zdravila, ki mu sledi neželeni učinek. Ta se napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, čemur sledi predpis dodatnega zdravila za zdravljenje neželenega učinka. Določene kaskade predpisovanja so lahko namerne, težavo pa predstavljajo nenaмерne kaskade, ki prispevajo k predpisu nepotrebnih dodatnih zdravil. To poveča tveganje za neželene učinke in potencialne interakcije med zdravili, kar lahko vpliva na kakovost bolnikovega življenja. Nepotrebno predpisana zdravila predstavljajo tudi dodatne stroške, ki bremenijo zdravstveni sistem. Objavljeni so različni primeri kaskad predpisovanja, vendar njihova klinična pomembnost pogosto ni ovrednotena. Vedno več prizadevanj je usmerjenih v ustvarjanje seznamov klinično pomembnih kaskad predpisovanja s pomočjo različnih strokovnjakov in uporabo metod doseganja soglasja. Poleg že znanih kaskad predpisovanja je pomembno tudi prepoznavanje novih, pri čemer lahko uporabimo analizo simetričnosti sekvenc predpisovanja, ki nam omogoča zaznavo potencialnih kaskad predpisovanja s pomočjo baz podatkov.

KLJUČNE BESEDE:

analiza simetričnosti sekvenc predpisovanja, klinično pomembne kaskade predpisovanja, neprimerno predpisovanje, neželeni učinek, starejši odrasli

ABSTRACT

A prescribing cascade begins when a drug is prescribed, an adverse drug reaction occurs that is misinterpreted as a new medical condition, and a subsequent drug is prescribed to treat this drug-induced adverse reaction. While some prescribing cascades can be intentional, unintentional prescribing cascades are problematic as they can result in prescribing unnecessary additional drugs. This increases the risk of adverse drug reactions and potential drug interactions, which can impact the patient's quality of life. Additionally, unnecessarily prescribed drugs also represent additional costs that burden the healthcare system. While various examples of prescribing cascades have been published, their clinical importance is often not evaluated. Increasing efforts are aimed at creating lists



of clinically significant prescribing cascades, with the help of different experts and consensus-building methods. In addition to known prescribing cascades, it is also important to identify new ones, which can be done by using the prescription sequence symmetry analysis, enabling the detection of potential prescribing cascades using databases.

KEY WORDS:

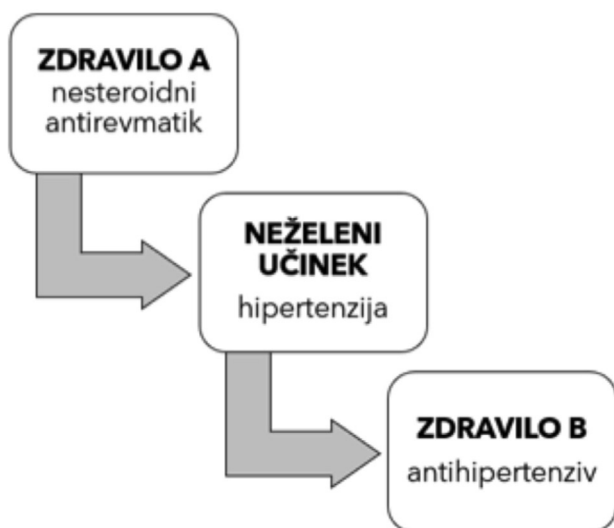
adverse drug reaction, clinically significant prescribing cascades, inappropriate prescribing, older adults, prescription symmetry sequence analysis

2 VRSTE KASKAD PREDPISOVANJA

Kaskade predpisovanja razdelimo na namerne in nenamerne (slika 2). Pri namerni ima bolnik najprej predpisano zdravilo A, ki v nekem trenutku povzroči neželeni učinek. Zdravnik v tem primeru prepozna neželeni učinek in ga pripiše zdravilu A. Posledično zdravilo ukine oz. zmanjša njegov odmerek ali zavestno predpiše novo zdravilo (zdravilo B) za obvladovanje neželenega učinka, kar vodi v namerno kaskado predpisovanja. V primeru identificiranega neželenega učinka je naloga zdravnika, da oceni, ali koristi kaskade odtehtajo potencialna tveganja, in s tega vidika ločimo ustrezne in neustrezne kaskade predpisovanja (3, 5).

Če zdravnik neželenega učinka ne prepozna in ga napačno razlaga kot novo zdravstveno stanje, govorimo o nenamerni kaskadi predpisovanja, ki je praviloma neustrezna (7). Obstaja sicer možnost, da je nenamerna kaskada ustrezna, čeprav zdravnik ni zavestno ocenil koristi in tveganja, vendar si v praksi prizadevamo, da bi bile odločitve zavedne in ne prepuščene naključju (2, 5). S časom lahko tudi ustrezna kaskada postane neustrezna, saj se lahko spremenijo klinične okoliščine bolnika, kar zahteva ponovno oceno koristi in tveganja (3, 5).

Za ponazoritev razdelitve kaskad predpisovanja lahko za primer vzamemo 70-letnega bolnika z zgodnjo fazo Alzheimerjeve bolezni, ki je dobro prenašal terapijo z antiholinesteraznim zdravilom. Ob povečanju odmerka je prišlo do povečane nujnosti in pogostosti uriniranja ter več epizod urinske inkontinence. Zdravnik je ugotovil, da je urinska inkontinenca verjetno neželeni učinek antiholinesteraznega zdravila, kar je pojasnil bolniku ter njegovi družini ter jim ponudil več možnih rešitev, vključno s prekinitvijo zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka zdravila. Bolnik in njegovi svojci niso želeli spreminjati terapije, saj je zdravljenje po njihovem mnenju prinašalo znatne kognitivne ter funkcionalne koristi. Za obvladovanje simptomov urinske inkontinence so sprva poskusili z nefarmakološkimi ukrepi, a ker so bili neučinkoviti, je zdravnik bolniku predpisal mirabegron (za zdravljenje urgentne inkontinence in prekomerno aktivnega sečnega mehurja), saj je ocenil, da koristi namerne kaskade odtehtajo tveganja. Primer ponazarja, da je vedno potrebno individualizirano pristopiti k ocenjevanju ustreznosti kaskade predpisovanja ter oceniti tveganja in koristi pred predpisom novega zdravila, saj lahko površne ocene privedejo do neustreznih kaskad predpisovanja. Nekateri avtorji so poleg omenjene razdelitve predlagali tudi razlikovanje med preventivnimi in terapevtskimi ka-



Slika 1: Primer kaskade predpisovanja zdravil.

Figure 1: Example of a prescribing cascade.

povečajo tveganje za neželene učinke in potencialne interakcije med zdravili (1, 4–5).

Pojavijo se lahko pri komur koli, ki uporablja več kot eno zdravilo. Večina raziskav se osredotoča na starejše odrasle, saj je pri njih večja verjetnost kroničnih bolezni, ki zahtevajo zdravljenje z več zdravili, to pa predstavlja večje tveganje za pojav kaskad predpisovanja. Prav tako je zaradi procesa staranja težje razločiti med neželenimi učinki in novimi simptomi bolezni (npr. delirij), kar predstavlja še dodaten izziv (6).

Preprečevanje, prepoznavanje in odprava neustreznih kaskad predpisovanja je tako ključnega pomena za izboljšanje varnosti zdravljenja z zdravili in posledično kakovosti bolnikovega življenja.

PREDPIS ZDRAVILA	POJAV NEŽELENEGA UČINKA	ZDRAVNIKOVA INTERPRETACIJA NEŽELENEGA UČINKA	ZDRAVNIKOVO UKREPANJE	USTREZNOST KASKAD PREDPISOVANJA
------------------	-------------------------	--	-----------------------	---------------------------------



Slika 2: Različne vrste kaskad predpisovanja zdravil. Prirejeno na podlagi McCarthy in sod., 2019 (5).
Figure 2: Different types of prescribing cascades. Adapted from McCarthy et al., 2019 (5).

skadami predpisovanja. Večinoma kaskade smatramo kot posledico zdravljenja neželenega učinka, vendar je lahko drugo zdravilo predpisano tudi preventivno, kot npr. zaviralci protonske črpalke, ki jih uporabljamo za preprečevanje gastrointestinalnih neželenih učinkov, povzročenih z nesteroïdnimi antirevmatiki (7).

3 KASKADE PREDPISOVANJA V KLINIČNI PRAKSI

Zaenkrat ni objavljenih raziskav, ki bi analizirale razširjenost kaskad predpisovanja v Sloveniji, vendar lahko glede na podatke iz tujine sklepamo, da je ta problem prisoten tudi pri nas. Pomembno je, da zdravstveni delavci dobro poznajo neželene učinke posameznih zdravil ter pri vsakem simptomu in/ali znaku, ki ga bolnik navaja, pomislijo na možnost, da gre za neželeni učinek in ne novo zdravstveno stanje. Hkrati je nujno, da s potencialnimi neželenimi učinki zdravil seznanimo tudi bolnike (8).

V klinični praksi so zdravstvenim delavcem pri prepoznavanju in ustrezni odpravi kaskad v pomoč že oblikovani seznanji. Takšen primer je seznam ThinkCascade, kjer so zaznamim kaskadam predpisovanja z metodami doseganja soglasja (Delfska raziskava) ovrednotili tudi klinično pomembnost. Nastal je seznam devetih klinično pomembnih kaskad predpisovanja, ki je prikazan v preglednici 1 (9).

V nastajanju je tudi seznam STOPPCascade (10), ki vključuje 71 potencialno pomembnih kaskad predpisovanja, kjer bodo soglasje o klinični pomembnosti oblikovali strokovnjaki na področju geriatrije.

Pri vrednotenju kaskad predpisovanja nam je lahko v pomoč tudi algoritem, ki nas preko različnih vprašanj vodi do lažje odločitve o ustreznosti kaskade (slika 3). Prikazan algoritem dodatno razlikuje med ustreznimi in nujnimi kaskadami predpisovanja. Razlika je le v zadnjem koraku algoritma, ko opredelimo, ali je predpis novega zdravila primeren ali nujno potreben. V obeh primerih koristi pretehtajo nad tveganji dodatnega predpisa zdravila (7).

V klinični praksi lahko prepoznavanje kaskad predpisovanja podpremo s sistemi za podporo kliničnemu odločanju (*clinical decision support systems*, CDSS) (3). Navadno so to elektronski sistemi, ki so v čim večji možni meri integrirani v delovne procese. S pomočjo baze znanja (*knowledge base*) in informacij o pacientu zdravstvenim delavcem omogočajo lažjo identifikacijo izzivov zdravstvene obravnave v obliki opozoril, priporočajo pa lahko tudi ustrezno ukrepanje (2).

4 PREPOZNAVANJE NOVIH KASKAD PREDPISOVANJA

Eden od najpogostejših raziskovalnih pristopov prepoznavanja kaskad predpisovanja v bazah podatkov je identifi-

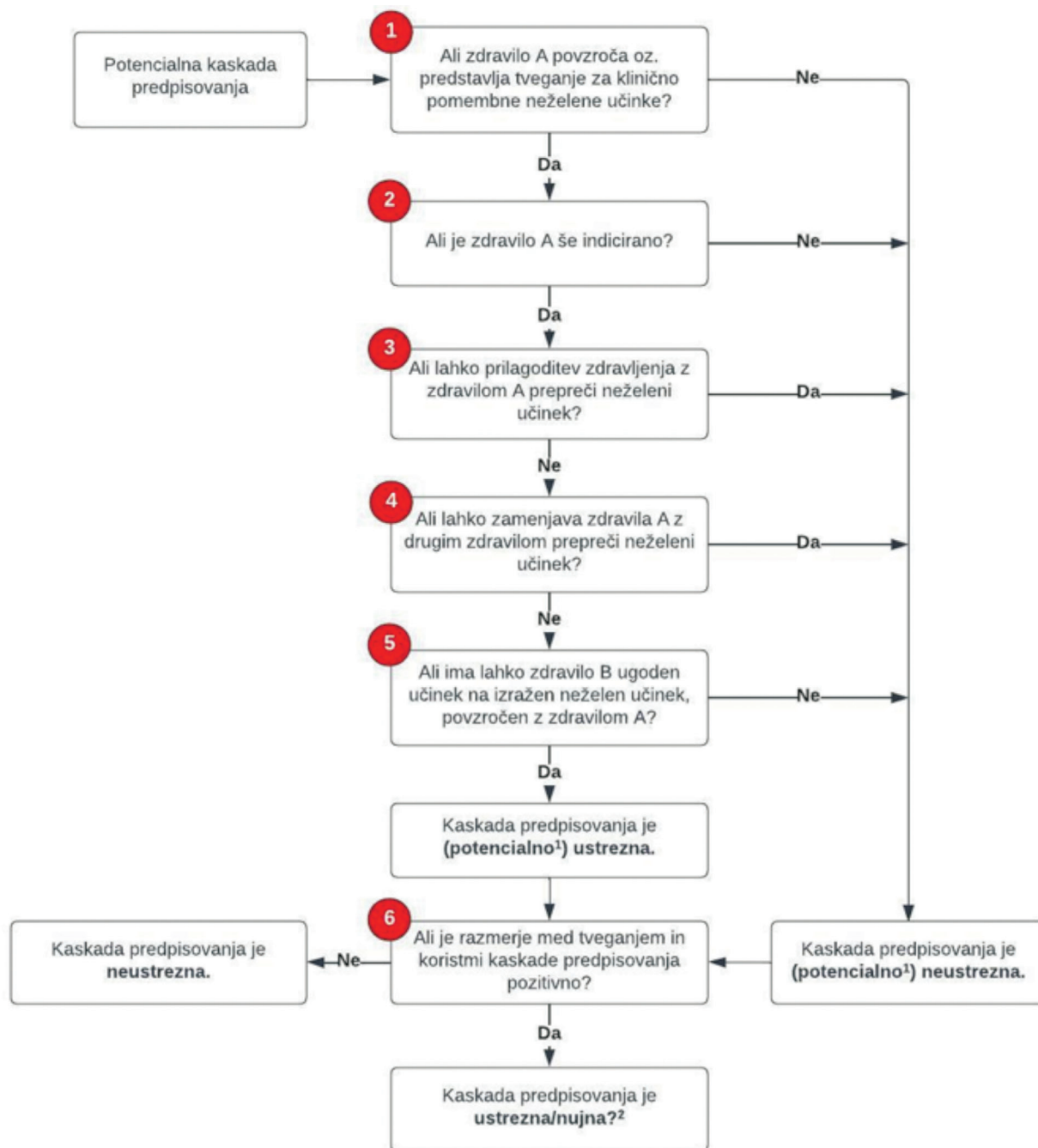
Preglednica 1: ThinkCascades: Klinično pomembne kaskade predpisovanja (9).

Table 1: ThinkCascades: Clinically important prescribing cascades (9).

Zdravilo A	Neželeni učinek	Zdravilo B
Kardiovaskularni sistem		
Zaviralec kalcijevih kanalčkov	periferni edem	diuretik
Diuretik	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Centralni živčni sistem		
Antipsihotik	ekstrapiramidni simptomi	antiparkinsonik
Benzodiazepin	kognitivne motnje	antiholinesteraza ali memantin
Benzodiazepin	paradokсна vznemirjenost ali vznemirjenost, ki je posledica odtegnitve	antipsihotik
Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)	nespečnost	hipnotik in sedativ (npr. benzodiazepin, melatonin, antidepresiv s sedativnim učinkom, npr. trazodon)
Mišično-skeletni sistem		
Nesteroidni antirevmatik (NSAR)	hipertenzija	antihipertenziv
Urogenitalni sistem		
Antiholinergik	kognitivne motnje	antiholinesteraza ali memantin
Zaviralec receptorjev alfa-1	ortostatska hipotenzija, omotica	zdravilo proti vrtoglavici (npr. betahistin, antihistaminik, benzodiazepin)

kacija zaporednega predpisovanja zdravil A in B, ki lahko predstavlja neustrezno kaskado. Pri tem lahko uporabimo analizo simetričnosti sekvenc predpisovanja (*prescription symmetry sequence analysis method*) (11). Pri ocenjevanju povezave med zdraviloma A in B metoda v populaciji novih uporabnikov obeh zdravil v izbranem časovnem obdobju primerja število oseb, ki so uporabljali zdravilo A pred zdravilom B (sekvenca AB), s številom oseb, ki so zdravilo B uporabljali pred zdravilom A (sekvenca BA). Tveganje za kaskado predpisovanja ocenimo z izračunom grobega razmerja sekvenc (*crude sequence ratio*) (slika 4). Metoda je zasnovana tako, da nanjo ne vplivajo dejavniki, ki se pri

pacientu s časom ne spreminjajo (npr. spol in genetski dejavniki), upoštevamo pa lahko trende predpisovanja zdravil skozi čas med potekom raziskave, in sicer z izračunom prilagojenega razmerja sekvenc (*adjusted sequence ratio*). Če med zdravilom A in uvedbo zdravila B ni povezave, pričakujemo simetrijo (grobno razmerje sekvence = 1), saj obstajajo enake možnosti za sekvenci AB in BA. V primeru, da zdravilo A res poveča tveganje za neželeni učinek, kar posledično vodi do uvedbe zdravila B, se bo pojavila asimetrija (grobno razmerje sekvence $\neq 1$). Metoda je uporabna predvsem za ovrednotenje vnaprej določene hipoteze. Uporabimo lahko tudi pristop brez hipoteze oz. presejalni



Legenda:

Zdravilo A: zdravilo, ki je primarno predpisano in povzroči neželeni učinek.

Zdravilo B: zdravilo, ki je predpisano za zdravljenje neželenega učinka, ki ga povzroči zdravilo A.

¹ Če na vprašanja 1–5 ni mogoče nedvoumno odgovoriti, gre za morebitno ustrezno/neustrezno kaskado predpisovanja.

² Razlika med ustrezno in nujno kaskado predpisovanja je odvisna od tega, v kolikšni meri koristi odtehtajo tveganja.

Slika 3: Algoritem vrednotenja ustreznosti kaskad predpisovanja, povzeto po Dreischulte in sod., 2022 (7).

Figure 3: Algorithm for the assessment of prescribing cascades, summarised from Dreischulte et al., 2022 (7).

$$\text{grobo razmerje sekvenc} = \frac{\text{število oseb, ki so imele zdravilo A predpisano pred zdravilom B}}{\text{število oseb, ki so imele zdravilo B predpisano pred zdravilom A}}$$

Slika 4: Izračun grobega razmerja sekvenc (12).

Figure 4: Calculation of crude sequence ratio (12).

pristop, če je namen raziskave zaznati še neznane kaskade. Statistično značilni signali, pridobljeni samo s to analizo, ne morejo ugotoviti vzročnosti, saj je potreben nadaljnji pregled, da ugotovimo, ali je bil neželeni učinek res prisoten (12). Poleg tega zaporedje predpisovanja določenih zdravil ne pomeni vedno, da je prisotna kaskada. Možno je namreč, da ima bolnik prisotni dve indikaciji, ki opravičita zaporedje zdravil, ki predstavlja potencialno kaskado, oz. da predpis zdravila B ni posledica zdravljenja neželenega učinka zdravila A (8).

Metodo analize simetričnosti sekvenc predpisovanja je prvič objavil Hallas (13) leta 1996, kasneje pa so jo validirali

s pomočjo 165 parov zdravil. Ugotovili so, da ima metoda zmerno občutljivost (61 %, 95-odstotni interval zaupanja (IZ): 46–74 %), visoko specifičnost (93 %; 95-odstotni IZ: 87–96 %) in 77-odstotno pozitivno napovedno vrednost (95-odstotni IZ: 61–88 %). Obstaja tudi možnost lažno pozitivnih in negativnih rezultatov, zato je treba pri interpretaciji rezultatov natančno proučiti potencialne vire pristranskosti (11). V sistematičnem pregledu iz l. 2022 so takšno metodo za prepoznavanje kaskad uporabili v 62 od 101 (61 %) vključenih raziskav (3). V preglednici 2 so prikazane najbolj pogosto proučevane kaskade predpisovanja.

Preglednica 2: Pregled najbolj pogosto proučevanih kaskad predpisovanja, kot je prikazan v sistematičnem pregledu S. Doherty in sod., 2022 (3).

Table 2: Overview of the most commonly studied prescribing cascades, as shown in a systematic review by S. Doherty et al., 2022 (3).

Zdravilo oz. terapevtska skupina A	Neželeni učinek	Zdravilo oz. terapevtska skupina B
Zaviralec kalcijevih kanalčkov	edem	diuretik vhodnega kraka Henlejeve zanke
Amjodaron	hipotiroidizem	levotiroksin
Inhalacijski glukokortikoid	ustna kandidoza	antimikotik za lokalno zdravljenje
Antipsihotik	simptomi Parkinsonove bolezni/ ekstrapiramidni simptomi	antiparkinsonik
Antiholinesteraza	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Metoklopramid	simptomi Parkinsonove bolezni	levodopa
Zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE)	kašelj	antitusik
Nesteroidni antirevmatik (NSAR)	gastrointestinalni simptomi	zdravilo za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
Ranitidin*	srčno popuščanje	furosemid

Rosiglitazon*	srčno popuščanje	furosemid
Zaviralec natrijevih glukočnih koprenašalcev 2 (SGLT2)	genitalne infekcije	antimikotik
Direktni zaviralec faktorja Xa	depresija	antidepresiv
Diuretik vhodnega kraka Henlejeve zanke	hipokaliemija	kalij
Zaviralec reduktaze HMG-CoA (statini)	simptomi spodnjih sečil	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	okužbe mehkih tkiv	antibiotik (dikloksacilin in flukloksacilin)
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	depresija	antidepresiv
Zaviralec reduktaze HMG-CoA	mišični krči	kinin
Brinzolamid	srčno popuščanje	furosemid
Latanoprost	srčno popuščanje	furosemid
Karbamazepin	hipotiroidizem	levotiroksin
Valproat	hipotiroidizem	levotiroksin
Litij	z zdravili povzročen parkinsonski tremor	antiparkinsonik
Litij	hipotiroidizem	levotiroksin
Benzodiazepin	demenca	zdravilo za zdravljenje demence
Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI)	urinska inkontinenca	zdravilo za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence

* V Sloveniji ta učinkovina ni več dostopna.

5 SKLEP

Kaskade predpisovanja zdravil so vedno bolj prepoznan problem tako z vidika raziskovanja kot tudi odkrivanja in

vednotenja v klinični praksi. Trenutno razvijajo novejšje metode za vrednotenje klinične pomembnosti že odkritih kaskad in načina za njihovo preprečevanje v klinični praksi. Veliko število kaskad, ki so opisane v literaturi, širok spekter simptomov in hitro naraščajoče število komorbidnih starejših odraslih, ki so bolj izpostavljeni kaskadam predpisovanja, predstavlja velik izziv za zdravstvene delavce.

6 LITERATURA

1. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2022 Oct 29];346(8966):32–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7603146/>
2. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *The Lancet*. 2017 May;389(10081):1778–80.
3. Doherty AS, Shahid F, Moriarty F, Boland F, Clyne B, Dreischulte T, et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: A systematic review. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Oct 17];10(5):e01008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36123967/>
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 29];315(7115):1096–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366745/>
5. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 17];67(5):1023–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747997/>
6. Brath H, Mehta N, Savage RD, Gill SS, Wu W, Bronskill SE, et al. What Is Known About Preventing, Detecting, and Reversing Prescribing Cascades: A Scoping Review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Oct 17];66(11):2079–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335185/>
7. Dreischulte T, Shahid F, Muth C, Schmiedl S, Haefeli WE. Prescribing cascades: how to detect them, prevent them, and use them appropriately. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Nov 4.
8. O'Mahony D, Rochon PA. Prescribing cascades: we see only what we look for, we look for only what we know. *Age Ageing* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Oct 17];51(7):1–4. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/7/afac138/6625698>
9. McCarthy LM, Savage R, Dalton K, Mason R, Li J, Lawson A, et al. ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. *Drugs Aging* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Oct 17];39(10):829–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36107399/>
10. Randles M, Gallagher P, O'Mahony D. 241 STOPPCascade: Development of a novel explicit screening tool for potentially clinically relevant prescribing cascades in older adults. *Age Ageing*. 2022 Oct 25;51.
11. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 May;22(5):496–502.
12. Morris EJ, Hollmann J, Hofer AK, Bhagwandass H, Oueini R, Adkins LE, et al. Evaluating the use of prescription sequence symmetry analysis as a pharmacovigilance tool: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2022 Jul 1;18(7):3079–93.
13. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: A prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*. 1996;7(5):478–84.