

Voorschrijfcascades: herkennen en vermijden

Een voorschrijfcascade ontstaat wanneer een geneesmiddel een ongewenst effect veroorzaakt dat leidt tot het voorschrijven van een nieuw geneesmiddel. Dit draagt bij aan polyfarmacie en hogere zorgkosten. Wat zijn veel voorkomende voorschrijfcascades en hoe kan je deze herkennen en vermijden?

Kernboodschappen

- Een ongewenst effect van een geneesmiddel wordt niet altijd herkend, en kan geïnterpreteerd worden als een nieuwe aandoening. Een **voorschrijfcascade** ontstaat wanneer het ongewenst effect van het geneesmiddel ("indexgeneesmiddel") leidt tot het voorschrijven van een aanvullend geneesmiddel ("markergeneesmiddel"). Cascades die geassocieerd zijn met potentieel ongepast voorschrijven, noemen we **problematische voorschrijfcascades**.
- Drie publicaties definieerden problematische voorschrijfcascades, we geven ze weer in Tabel 1, Tabel 2 en Tabel 3. Cascades vermeld in minstens twee van de drie tabellen zijn:
 - calciumantagonist > perifeer oedeem > diureticum
 - benzodiazepine > geheugen- en concentratiestoornissen > anti-alzheimermiddel
 - antipsychoticum > extrapiramidale symptomen > antiparkinsonmiddel
 - NSAID > bloeddrukverhoging > antihypertensivum
- Om voorschrijfcascades te vermijden is het belangrijk om bij nieuwe symptomen te overwegen of een geneesmiddel aan de basis ligt, zeker na een recente start of dosisaanpassing (zie ook Tabel 4).
- **Commentaar van het BCFI:** polyfarmacie bij de oudere en kwetsbare patiënt is een toenemend probleem, en voorschrijfcascades dragen hier voor een (klein) deel toe bij. Herkennen van problematische voorschrijfcascades, en handvaten om ze te vermijden en verhelpen, dragen bij aan veiliger medicatiegebruik. Regelmatig medicatienazicht kan helpen om voorschrijfcascades te identificeren bij een patiënt.

We bespreken achtereenvolgens:

- Situering
- 9 klinische relevante voorschrijfcascades bij oudere patiënten
- 19 voorschrijfcascades met 'sterke evidentie'
- Dosisafhankelijke voorschrijfcascades
- Voorbeeldsituatie, de voorschrijfcascade calciumantagonist – diureticum
- Voorschrijfcascades voorkomen en verhelpen
- Commentaren van het BCFI

Situering

Een **voorschrijfcascade** ontstaat wanneer een geneesmiddel (**indexgeneesmiddel**) een ongewenst effect veroorzaakt dat vervolgens wordt behandeld met een nieuw geneesmiddel (**markergeneesmiddel**). De oorzaak is vaak een verkeerde interpretatie van het ongewenst effect als een nieuwe medische aandoening.

Soms wordt bewust een nieuw geneesmiddel gestart om ongewenste effecten van een geneesmiddel te voorkomen of te behandelen: bijvoorbeeld het starten van een laxativum bij chronisch gebruik van een opioïd, of van een PPI bij risicopatiënten tijdens behandeling met een NSAID.

Soms is de combinatie van het index- en markergeneesmiddel echter niet wenselijk, en kunnen er negatieve gevolgen zijn: dit zijn **problematische voorschrijfcascades**, het onderwerp van dit Folia-artikel. Een voorbeeld:

ACE-inhibitor (indexgeneesmiddel) > hoest (ongewenst effect) > codeïne (markergeneesmiddel).

Deze cascade wordt als problematisch beschouwd omdat er alternatieven zijn voor de ACE-inhibitor, en omdat codeïne zelf ook ongewenste effecten kan geven en bovendien niet werkzaam is bij hoest veroorzaakt door ACE-inhibitoren.

Problematische voorschrijfcascades dragen bij aan polyfarmacie, met mogelijk nieuwe ongewenste effecten door het markergeneesmiddel, en ze kunnen leiden tot onder andere verminderde levenskwaliteit, extra verwijzingen naar andere zorgverleners, en hogere zorgkosten.

Herkennen van veelvoorkomende problematische voorschrijfcascades, en aanbevelingen voor het vermijden ervan, kunnen zorgverleners ondersteunen.

9 klinisch relevante voorschrijfcascades bij oudere patiënten

Een internationaal expertpanel selecteerde in de publicatie van McCarthy et al (2022)¹ 9 klinische relevante voorschrijfcascades bij oudere patiënten die geassocieerd zijn met potentieel ongepast voorschrijven (startend van 139 cascades). Het expertpanel bestond uit gerieters, huisartsen, apothekers en verpleegkundigen uit Canada, de Verenigde Staten, Israël, België, Ierland en Italië. **Tabel 1** vermeldt de 9 geselecteerde voorschrijfcascades.

Tabel 1. Negen klinisch relevante voorschrijfcascades bij oudere patiënten volgens een expertpanel [McCarthy et al].

Index geneesmiddel	Ongewenst effect	Markergeneesmiddel
Cardiovasculair stelsel		
Calciumantagonist	Perifeer oedeem	Diureticum
(Lis)diureticum	Urine-incontinentie	Medicatie tegen overactieve blaas
Urogenitaal stelsel		
Anticholinerg middel tegen overactieve blaas	Cognitieve stoornissen	Cholinesterase-inhibitor of memantine
Alfa-1-blokker	Orthostatische hypotensie, duizeligheid	Middel bij duizeligheid (zoals betahistine, antihistaminicum)
Osteo-articulair		
NSAID	Bloeddrukverhoging	Antihypertensivum
Zenuwstelsel		
Benzodiazepine	Geheugen- en concentratiestoornissen	Cholinesterase-inhibitor of memantine
Benzodiazepine	Paradoxe agitatie of agitatie na stoppen	Antipsychoticum
Antipsychoticum	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
SSRI /SNRI	Slapeloosheid	Slaapmiddel (zoals benzodiazepine, melatonine)

19 voorschrijfcascades met 'sterke evidentie'

De auteurs van een **systematische review (Shahid et al., 2024)**² identificeerden ambulante-praktijk-voorschrijfcascades met 'sterke evidentie' uit de internationale literatuur (zie "+ meer info"). Er werden 19 voorschrijfcascades behouden na analyse van 94 cascades. **Tabel 2** vermeldt de 19 cascades.

"Sterke evidentie" werd gedefinieerd als (1) er zijn minimaal twee kwalitatief goede observationele onderzoeken die een significante associatie aantoonen tussen het index- en markergeneesmiddel en er zijn geen onderzoeken die een tegengesteld effect vonden, (2) het ongewenst effect wordt vermeld in de Amerikaanse bijsluiter, en (3) er is een bewezen mechanisme voor het veroorzaken van het ongewenst effect door het indexgeneesmiddel.

De cascades in **Tabel 2** zijn niet altijd problematische voorschrijfcascades. Het gaat bijvoorbeeld om de cascade 'laag gedoseerd acetylsalicylzuur > dyspepsie > PPI'. [**NB BCFI:** Bij gebruik van acetylsalicylzuur kan maagbescherming worden overwogen bij personen ouder dan 80 jaar of met een belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn (zie Repertorium 2.1.1.1.).]

Drie voorschrijfcascades overlappen met de '9 klinische relevante voorschrijfcascades bij oudere patiënten' uit Tabel 1 (calciumantagonisten en oedeem, antipsychotica en extrapiramidale symptomen, en benzodiazepines en geheugen-en concentratiestoornissen).

Tabel 2. Voorschrijfcascades met 'sterke evidentie' in de internationale literatuur [Sahid et al.]

Index geneesmiddel	Ongewenst effect	Markergeneesmiddel
Cardiovasculair stelsel		
Calciumantagonist	Perifeer oedeem	Diureticum
ACE-inhibitor	Hoest	Antitussivum
ACE-inhibitor	Urineweginfectie ¹	Nitrofurantoïne
Amiodaron	Hypothyreoïdie	Levothyroxine
Statine	Slaapproblemen ²	Slaapmiddel
Statine	<i>Lower urinary tract symptoms (LUTS)</i> ³	Urologische spasmolytica
Statine	Spierpijn	Kinine ⁴ , NSAID
Laaggedoseerd acetylsalicylzuur	Dyspepsie	PPI, H2-antihistaminicum
Gastro-intestinaal stelsel		
Gastroprokineticum	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Ademhalingsstelsel		
Inhalatiecorticosteroid	Orale candidose	Antimycoticum
Hormonaal stelsel		
Glitazon (syn. thiazolidinedion)	Perifeer oedeem	Diureticum
Gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor)	Genitale candidose	Antimycoticum
Zenuwstelsel		
Benzodiazepine	Geheugen- en concentratiestoornissen	Anti-alzheimermiddel
Antipsychoticum	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Antidepressivum	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Lithium	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Bepaalde anti-epileptica (fenytoïne, valproïnezuur, fenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine)	Hypothyreoïdie ⁵	Levothyroxine
Flunarizine ⁶	Depressie	Antidepressivum
Cholinesterase-inhibitor	Urine-incontinentie	Medicatie tegen overactieve blaas (anticholinergicum)

¹: Urineweginfectie wordt in Kompas of Martindale niet vermeld als ongewenst effect van ACE-inhibitoren. Sahid et al. vermelden volgend mogelijk mechanisme: "ACEi may reduce GFR and urine output and consequently compromise bacterial clearance from the renal system". Maar er is dus geen direct bewijs.

²: Slapeloosheid wordt in Martindale vermeld als zeldzaam ongewenst effect van statines. Martindale vermeldt ook dat veranderingen in slaappatronen zijn gemeld met sommige statines, maar de evidentie is tegenstrijdig.

³: LUTS zoals toegenomen mictiefrequentie of nicturie worden in Kompas of Martindale **niet** vermeld als ongewenste effecten van statines. Sahid et al. vermelden dat door een verlaging van het cholesterolgehalte, frequentere mictie zou kunnen optreden. Maar is dus geen direct bewijs.

⁴: Kinine is niet beschikbaar in België, maar wordt soms magistraal bereid. Kinine is steeds af te raden bij spierkrampen: het geringe voordeel weegt niet op tegen het risico van ernstige, soms fatale ongewenste effecten, zelfs bij therapeutische doses (zie Folia april 2018).

⁵: Hypothyreoïdie wordt in sommige maar niet alle SKP's, noch in al onze bronnen vermeld als ongewenst effect van de geciteerde anti-epileptica. In het Repertorium vermelden we bij de interacties van levothyroxine (zie 5.3.1.) dat *sommige anti-epileptica door enzyminductie de vrije thyroxineconcentratie kunnen verlagen, en dat het daarom nodig kan zijn om bij patiënten die levothyroxine nemen, het TSH op te volgen en zo nodig de dosis levothyroxine te verhogen.*

⁶: Flunarizine is niet beschikbaar in België.

Dosisafhankelijke voorschrijfcascades

De **systematische review van Adrien et al. (2023)**³ ging voor 115 verschillende voorschrijfcascades na of de cascade **dosisafhankelijk** is, en of er in de oorspronkelijke publicatie **aanbevelingen** werden gegeven over hoe de cascade te verhelpen (stoppen van het indexgeneesmiddel of verlagen van de dosis ervan, of overschakelen naar een ander geneesmiddel).

De systematische review selecteerde 95 publicaties met 115 voorschrijfcascades. Een publicatie werd gepubliceerd als ze een statistische analyse bevatte die de voorschrijfcascade identificeert of bevestigt, en als de ongewenste effecten van het indexgeneesmiddel in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) werd bevestigd. Intentionele combinaties (bv. een laxativum bij behandeling met een opioïd), onvoldoende onderbouwde cascades, case reports en reviews werden uitgesloten.

Voor **52 voorschrijfcascades** kon ofwel informatie gevonden worden over de dosis-afhankelijkheid, ofwel werden aanbevelingen gegeven om de voorschrijfcascade te verhelpen.

- Voor **12 cascades** werd de **dosisafhankelijkheid** door de auteurs onderzocht en bevestigd: zie **Tabel 3**. Dit betekent dus dat het verminderen van de dosis van het indexgeneesmiddel zou kunnen helpen om de cascade te voorkomen of om te keren. Er waren echter tussen de studies verschillen in de methoden en in definiëring van een “hoge dosis”. Dit maakt het moeilijk om uniforme aanbevelingen te doen.
- Veel **aanbevelingen** waren algemeen, zoals het verlagen van de dosering of het stoppen van het indexgeneesmiddel, zonder specifieke begeleiding over hoe dit veilig te doen. Voor 22 cascades werd aanbevolen om het **indexgeneesmiddel te switchen**, maar **concrete alternatieven** werden slechts in 3 van 52 gevallen voorgesteld. Dit beperkt de toepasbaarheid van de aanbevelingen in de klinische praktijk.

- Switch naar ondansetron of granisetron als extrapiramidale symptomen optreden door metoclopramide.
- Switch naar sartaan als hoest optreedt door ACE-inhibitor.
- Switch naar betaxolol oogdruppels (of eender welk ander antiglaucoommiddel) als luchtwegobstructie optreedt met antiglaucoommiddel. **[NB BCFI: bronchospasmen kunnen optreden na gebruik van oculaire bèta-blokkers. Dit risico is lager met cardioselectieve bèta-blokkers zoals betaxolol, maar niet onbestaande.]**

Tabel 3. Cascades met bevestigde dosis-afhankelijkheid [Adrien et al.].

Index geneesmiddel	Ongewenst effect	Markergeneesmiddel
Cardiovasculair stelsel		
Calciumantagonist	Perifeer oedeem	Diureticum
Thiaziden en aanverwanten	Jicht	Geneesmiddel tegen jicht
Amiodaron	Hyperthyreoïdie	Thyreostaticum
Amiodaron	Hypothyreoïdie	Schildklierhormoon
Gastro-intestinaal stelsel		
Metoclopramide	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Ademhalingsstelsel		
Inhalatiecorticosteroid	Orale candidose	Antimycoticum
Hormonaal stelsel		
Corticosteroid	Hyperglykemie	Antidiabeticum
Osteo-articulaire aandoeningen		
NSAID	Hypertensie	Antihypertensivum
Zenuwstelsel		
Antipsychoticum	Extrapiramidale symptomen	Antiparkinsonmiddel
Pregabaline	Perifeer oedeem	Diureticum
Gabapentine	Perifeer oedeem	Diureticum
Dermatologie		
Acitretine	Vulvo-vaginale candidose	Antimycoticum

Voorbeeldsituatie, de voorschrijfcascade calciumantagonist – diureticum

De voorschrijfcascade **calciumantagonist > perifeer oedeem > diureticum** kwam in elk van de besproken studies aan bod. Een **Canadese cohortstudie**⁴ onderzocht in een groep van oudere volwassenen (> 65 jaar) hoe vaak deze voorschrijfcascade zich voordoet en wat de gevolgen ervan zijn.

De studie includeerde ongeveer 40 000 patiënten bij wie een calciumantagonist werd opgestart voor hypertensie. De patiënten mochten geen hartfalen hebben en nog geen diuretica gebruiken bij de start van de studie.

Bij ongeveer 1900 van de 40 000 patiënten – **dus bijna 5%** – kwam de voorschrijfcascade voor: bij hen werd binnen de 90 dagen na opstart van de calciumantagonist een diureticum voorgeschreven

Ernstige ongewenste events traden vaker op in de voorschrijfcascadegroep. Ernstige ongewenste events werden gedefinieerd als verwijzing naar een spoedgevallendienst of ziekenhuisopname binnen de 90 dagen na het voorschrijven van het diureticum. Er was een toename met 21% in de voorschrijfcascadegroep (dus mét diureticum) ten opzichte van de groep zonder diureticum.

Voorschrijfcascades voorkomen en verhelpen

Farmacotherapeutisch Kompas⁵ geeft, op basis van de literatuur, aanbevelingen om voorschrijfcascades te voorkomen of verhelpen: zie **Tabel 4**.

Om voorschrijfcascades te voorkomen is het belangrijkste advies voor voorschrijvers om bij elk nieuw symptoom te overwegen of het om een bijwerking kan gaan. Ook is het belangrijk om patiënten en/of hun naasten te informeren over mogelijke bijwerkingen, met aandacht voor het evenwicht tussen adequate voorlichting en het vermijden van angst voor bijwerkingen.

Tabel 4. Belangrijkste aanbevelingen in de literatuur om bijwerkingen en voorschrijfcascades te voorkomen of verhelpen [Farmacotherapeutisch Kompas]

Belangrijkste advies: overweeg bij elk nieuw symptoom of dit een bijwerking kan zijn van een geneesmiddel, zeker na recente start, dosismwijziging, mogelijke interactie of een wijziging in de eliminatie van geneesmiddelen (bv. ten gevolge van een nierfunctiestoornis).
Verminder de kans op bijwerkingen door geneesmiddelen – zeker bij ouderen – te starten met een lage dosis en deze aan te passen op basis van het klinisch beeld.
Vraag expliciet naar bijwerkingen na het starten van geneesmiddelen.
Informeer patiënten en hun naasten over bijwerkingen van geneesmiddelen en acties bij het optreden ervan (in lekttaal).
Overweeg dosisverlaging, staken of vervangen van het indexgeneesmiddel bij vermoeden van bijwerkingen; monitor of de symptomen verminderen, de patiënt verbetert.
Staak bij vermoeden van een voorschrijfcascade het markergeneesmiddel en pas het indexgeneesmiddel aan om de bijwerking te adresseren.
Communiceer redenen voor voorschrijven en medicatiewijzigingen binnen de zorgketen en leg deze vast.
Implementeer waarschuwingssignalen in elektronische patiëntsystemen voor geneesmiddelcombinaties die op problematische voorschrijfcascades kunnen duiden.
Als de voordelen van het indexgeneesmiddel opwegen tegen de nadelen, kan overwogen worden om het index- én markergeneesmiddel bewust te continueren; leg dit vast.

Commentaren van het BCFI

- Polyfarmacie bij de oudere en kwetsbare patiënt is een toenemend probleem. Voorschrijfcascades dragen hier voor een (klein) deel toe bij.
- Inzicht in en herkennen van voorschrijfcascades, en handvaten om ze te voorkomen en te verhelpen, dragen bij aan veiliger medicatiegebruik en betere zorg voor patiënten. Om voorschrijfcascades te voorkomen, is het belangrijkste advies om **bij elk nieuw symptoom altijd te overwegen of dit een ongewenst effect kan zijn** van een geneesmiddel, zeker bij start of dosisaanpassing.
- Elke bijdrage tot **rationeel analyseren van een medicatielijst** is welkom. Over **medicatie nazicht** publiceerde het BCFI volgende tools:
 - Folia September 2024 over het begeleidingsgesprek Goed Gebruik van Geneesmiddelen “GGG Medicatie nazicht”.
 - E-learning “Medicatie nazicht, aan de slag”.
 - Repertorium > Inl.6.7. Deprescribing.
- Voorschrijfcascades kwamen dit jaar aan bod tijdens ons **symposium** “Dag van de Farmacotherapie”. Voor de presentatie en de video, zie onze website.

Specifieke bronnen

- 1 McCarthy LM, Savage R, Dalton K et al. ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. *Drugs & Aging* (2022) 39:829–840 (<https://doi.org/10.1007/s40266-022-00964-9>)
- 2 Shahid F, Doherty A, Wallace E et al. Prescribing cascades in ambulatory care: A structured synthesis of evidence. *Pharmacotherapy* 2024;44(1):87-96 (doi: 10.1002/phar.2880).
- 3 Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG, et al. Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2023 Dec;40(12):1085-1100. doi: 10.1007/s40266-023-01072-y. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37863868; PMCID: PMC10682291. Artikel volledig te raadplegen via <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-023-01072-y>
- 4 Rochon PA, Austin PC, Normand SL et al. Association of a calcium channel blocker and diuretic prescribing cascade with adverse events: A population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2024 Feb;72(2):467-478. doi: 10.1111/jgs.18683. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38009803.
- 5 Farmacotherapeutische Kompas. Voorschrijfcascades. Via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/voorschrijfcascades>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.