



University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Iva Bužančić

**FOMRATIVE EVALUATION OF THE NEEDS,
OPPORTUNITES, AND BARRIERS IN THE
IMPLEMENTATION OF DEPRESCRIBING IN
PRIMARY HEALTHCARE**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Assoc. prof. Maja Ortner Hadžiabdić, PhD

Zagreb, 2024.



University of Zagreb

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Iva Bužančić

**FORMATIVNA PROCJENA POTREBA,
MOGUĆNOSTI I PREPREKA U PROVEDBI
DEPRESKRIPTIJE TERAPIJE U
PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Izv. prof. dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Zagreb, 2024.

SUMMARY

Deprescribing is the planned and supervised process of dose reduction or tapering, and stopping of medication, which might be causing harm, or is no longer of benefit to the patient, with the goal of managing polypharmacy and improving outcomes. This research aimed to explore the need for, and the barriers and facilitators of deprescribing in primary care in a healthcare system where it has not been researched, implemented, or provided. Four phases of research were carried out; a systematic review on the role of community-based pharmacist in deprescribing, a cross-sectional study exploring the patient-deprescribing relationship and patients' opinion on pharmacists involvement in deprescribing, tool development to explore the healthcare provider-deprescribing relationship alongside a case vignette study to examine the agreement between community pharmacists and primary care physicians on deprescribing suggestions, and lastly a cross-sectional study to assess the deprescribing potential of commonly used medications among older adults. The systematic review performed in the first phase of this research shows community-based pharmacists can successfully lead deprescribing interventions and are valuable partners in deprescribing. Second phase of research unveils the finding that the majority of adults 40 years and older (84%) would be willing to deprescribe one or more medications, with older adults (65 years and older) being more willing to have medications deprescribed than younger adults ($\chi^2(1) = 4.06$; $p = 0.044$). Furthermore, majority of participating adults (71%) would feel comfortable with pharmacist's involvement in deprescribing, and 69% believes pharmacists have competencies to suggest deprescribing to physicians. Positive opinion on pharmacists' involvement was assessed as a predictive factor for positive attitude towards deprescribing (aOR = 2.351, 95% CI = 1.176 – 4.699; $p = 0.016$). Comprehensive Healthcare providers' OPinions, Preferences, and attitudEs towards Deprescribing (CHOPPED) questionnaire was developed in the third phase of research, to aid in exploration of healthcare providers' determinants important for implementing and providing deprescribing regardless of their familiarization with deprescribing. The questionnaire shows satisfactory face, content, construct, and criterion validity, as well as reliability and internal consistency. Using the CHOPPED questionnaire, it was found that the majority of healthcare providers (87%) would suggest deprescribing to a patient if appropriate. For pharmacists, the most important facilitators were extrinsic factors (collaboration facilitators and healthcare facilitators factors), while for physicians intrinsic (knowledge and awareness) and patient-related factors were more prominent. Moreover, a case vignette study elucidated pharmacists

can identify potential deprescribing targets and suggest deprescribing rationales which physicians would accept. Collaborative deprescribing targets should be medicines both healthcare providers share most agreement on, such as nonsteroidal anti-inflammatories (NSAID), opioids (OPI) or diuretics. In a cross-sectional study conducted in community pharmacies across Croatia, which enrolled 388 patients older than 65 years, 55.2% of participants were identified as potential candidates for deprescribing of one or more medications; 31.1% of proton pump inhibitors (PPI) users, 74.8% of NSAID, 75.0% of OPI, and 96.1% of benzodiazepine (BZN) users met at least one deprescribing criterion. Several predictive factors were identified for increased need for deprescribing, including identifying as a woman (aOR = 2.58; 95% CI = 1.59 - 4.18; $p < 0.001$), poor self-reported health (aOR = 5.14; 95% CI = 1.73-15.25; $p < 0.001$), and polypharmacy (aOR = 1.29; 95% CI = 1.17 - 1.44; $p < 0.001$). Formative evaluation, as a result of this doctoral research, can lead to an implementation strategy facilitated by CHOPPED questionnaire and interventional protocol (Collaborating for Older adults to Deprescribe in primary care" (COLDY)), proposed in this doctoral thesis, which can help engage healthcare providers in collaborative patient care with the goal of promoting deprescribing to enhance patient safety and optimise pharmacotherapy.

KEY WORDS: deprescribing; primary healthcare; physician; pharmacist; patient; older adults; comprehensive geriatric assessment; tool development; formative evaluation; pre implementation research

SAŽETAK

Uvod: Politerapija je povezana s povećanim rizikom propisivanja nepotrebnih ili neprikladnih lijekova. Smatra se da je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti jedan od pet lijekova neprikladno propisan. Korištenje potencijalno neprikladnih lijekova posebice u starijoj životnoj dobi predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem, a povezan je s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Politerapija je povezana i s povećanim rizikom nepovoljnih ishoda kao što su neželjene reakcije, interakcije lijekova, pogoršanje funkcionalnog statusa, gerijatrijski sindrom, povećani troškovi zdravstvene zaštite i niska adherencija na sve oblike liječenja. Zdravstvenim radnicima je dostupno niz pristupa za rješavanje ovog rastućeg problema, jedan od njih je i depreskripcija terapije. Depreskripcija terapije je planirani proces smanjivanja doze ili potpunog ukidanja lijeka iz farmakoterapije, za koji je rizik korištenja veći od potencijalne koristi ili za kojim više nema potrebe odnosno dokazane učinkovitosti. Opisuje se i kao proces smanjenja doze ili prestanka korištenja neprikladnog lijeka, nadziranog od strane zdravstvenog radnika s ciljem upravljanja politerapijom i poboljšanja ishoda liječenja. Depreskripcija koju provodi ljekarnik, temelji na zajedničkom donošenju odluka svih sudionika, ljekarnika, liječnika i pacijenta. Uz praktične smjernice za depreskripciju, ljekarnik i/ili liječnik koji provodi depreskripciju u obzir treba uzeti kliničke, psihološke, socijalne, financijske i fizičke odrednice pacijenta, kako bi se osiguralo uspješno ukidanje lijeka iz terapije. Glavni je cilj ovog istraživanja ispitati potrebu za depreskripcijom terapije te utvrditi prepreke i mogućnosti depreskripcije terapije na razini primarne zdravstvene zaštite, u zdravstvenom sustavu u kojem do sada nije istraživana, implementirana ili sustavno provođena. Specifični ciljevi uključuju utvrđivanje potrebe za depreskripcijom terapije na uzorku kroničnih bolesnika starijih od 65 godina u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ispitivanje mišljenja i stavova pacijenata o depreskripciji terapije te utvrđivanje čimbenika koji mogu utjecati na potencijalnu depreskripciju terapije, razvoj i validacija alata kojim će se ispitati znanje, mišljenje i stavovi ljekarnika i liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o depreskripciji terapije te odrediti potencijalne prepreke i mogućnosti depreskripcije terapije od strane istih, utvrđivanje slaganja ljekarnika i liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o prijedlogu depreskripcije terapije, te sustavni pregled dostupnih dokaza o depreskripciji terapije predvođene javnim ljekarnikom, a čija je učinkovitost ispitana na kliničke i humanističke učinke.

Metode i ispitanici: Istraživanje potencijala, potreba i izazova depreskripcije terapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti odvijalo se u četiri faze koje su omogućile sveobuhvatni pristup temi te osigurale uključivanje u istraživanje svih sudionika (pacijenata te ljekarnika i liječnika

u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) važnih za proces depreskripcije terapije. Prva faza istraživanja uključivala je sustavni pregled dostupnih bibliografskih baza podataka, te baze kliničkih istraživanja kako bi se prikupili dokazi o učinkovitosti depreskripcijskih intervencija predvođenih ljekarnikom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Rezultati uključenih istraživanja svrstani su prema vrsti intervencije te praćenom ishodu (npr. promjene u broju propisanih lijekova, smanjivanje doze, broj prihvaćenih ljekarnikovih prijedloga, promjene u broju padova, utjecaj na kvalitetu života). U svrhu provođenja druge faze istraživanja, o mišljenjima, stavovima i preferencijama pacijenata o depreskripciji terapije, provedeno je presječno opažajno istraživanje u javnim ljekarnama u Republici Hrvatskoj koristeći validirani upitnik. Trodijelni upitnik, uz pitanja o sociodemografskim karakteristikama ispitanika, koristi i hrvatsku inačicu validiranog rPATD (engl. *Revised Patients Attitude Towards Deprescribing*) upitnika te, u posljednjem dijelu, pet pitanja o ulozi ljekarnika u depreskripciji terapije i pacijentovim željama o potencijalnoj depreskripciji određenog lijeka njihove kronične farmakoterapije. U ovu fazu istraživanja bile su uključene osobe u dobi od 40 godina ili više koje koriste barem jedan lijek dulje od mjesec dana, a isključene osobe oboljele od demencije ili koje nisu bile u stanju dati pouzdane podatke. Kako bi se ispitala mišljenja i stavovi liječnika i ljekarnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, osmišljena je i provedena treća faza istraživanja. Iz temeljitog literaturnog pregleda te strukturiranih razgovora s ljekarnicima i liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti određeni su koncepti, teme i čimbenici depreskripcije, prema kojima je razvijen i validiran sveobuhvatni upitnik (engl. *Comprehensive Healthcare providers' OPinions, Preferences, and attitudEs towards Deprescribing (CHOPPED)*). Razvijeni upitnik korišten je u presječnom opažajnom istraživanju provedenom *on-line*, kojem su pristupili liječnici i ljekarnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Posljednja faza istraživanja bila je usmjerena na određivanje potencijala depreskripcije terapije u osoba starije životne dobi. Podatci prikupljeni u multinacionalnom, presječnom istraživanju "Neprikladno propisivanje lijekova i dostupnost usluge upravljanja terapijom u starijih osoba u Europi" u sklopu projekta EuroAgeism H2020, te kriteriji za depreskripciju terapije (temeljeni na smjernicama za propisivanje i depreskripciju učestalo korištenih lijekova) korišteni su kako bi se odredio broj lijekova za koje bi pojedinom pacijentu bila korisna depreskripcija.

Rezultati: Sustavni pregled (prva faza) pokazuje da depreskripcijske intervencije predvođene ljekarnikom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uspješno dovode do smanjenja broja korištenih lijekova i financijske koristi za zdravstveni sustav, dok je utjecaj na mortalitet, kvalitetu života, broj padova, hospitalizacije i korištenje drugih oblika zdravstvene zaštite održan ili poboljšan. Depreskripcijske intervencije koje uključuju ljekarnikovu edukaciju pokazale su se posebno uspješnima. Ljekarnikov farmakoterapijski pregled, usklađivanje terapije ili upravljanje terapijom dovode do uspješne depreskripcije antikolinergičkih i sedativnih lijekova, ali nemaju utjecaj na broj padova ili hospitalizacija. Intervencije temeljene na kolaborativnoj praksi predvođene ljekarnikom pokazale su se uspješnim ne samo u smanjenju broja neprikladno propisanih lijekova, već i u pozitivnom utjecaju na smanjenje smrtnosti i održavanje razine kvalitete života. Istraživanje druge faze pokazuje da bi velik broj pacijenata 40 godina i starijih (84%) spreman je prestati koristiti jedan ili više svojih lijekova, iako su zadovoljni propisanom farmakoterapijom. Osobe starije životne dobi (starije od 65 godina života) sklonije su prihvatiti depreskripciju terapije u usporedbi s mlađim odraslim osobama ($\chi^2(1) = 4,06$; $p = 0,044$). Većina ispitanika (71%) osjećala bi se ugodno ako bi ljekarnik bio uključen u proces depreskripcije terapije, a 69% njih dodatno smatra da ljekarnik ima dovoljno znanja, vještina i informacija predložiti depreskripciju. Analiza odgovora o preferenciji pacijenta o ukidanju lijeka iz farmakoterapije pokazuje da su pacijenti spremni prestati koristiti antihipertenzive, benzodiazepine, statine, te analgetike (nesteroidne protuupalne lijekove). Regresijskom analizom utvrđeni su prediktivni čimbenici spremnosti na depreskripciju terapije: pozitivno mišljenje o uključenosti ljekarnika u proces depreskripcije terapije (aOR = 2,351, 95% CI = 1,176 – 4,699; $p = 0,016$), niži broj čimbenika vezanih uz zabrinutosti o prestanku korištenja lijeka (aOR = 0,542; 95% CI = 0,35 – 0,84; $p = 0,006$) te niži broj čimbenika vezanih uz prikladnosti terapije (aOR = 0,62; 95% CI = 0,39 – 0,98; $p = 0,039$). U istraživanju mješovitog pristupa (engl. *mixed-method approach*) treće faze, razvijen je i validiran CHOPPED sveobuhvatni upitnik za zdravstvene djelatnike o mišljenjima, preferencijama i stavovima o depreskripciji terapije, koji se sastoji od tri domene (Znanje i osviještenost, Prepreke i Poticatelji), deset čimbenika (znanje, osviještenost, prepreke/poticatelji povezani s pacijentom, prepreke/poticatelji osobnih kompetencija, prepreke/poticatelji suradnje i prepreke/poticatelji zdravstvenog sustava) i sveopćeg pitanja o provođenju depreskripcije terapije, a osmišljen je u dvije inačice. Upitnik pokazuje zadovoljavajuću izravnu, sadržajnu (engl. *content validity ratio (CVR) > 0,62*), konstruktnu (određenu primjenom faktorske analize uz Kaiser-Meyer-Olkinovu mjeru 0,834; Bartlett test sferičnosti $p < 0,001$ za ljekarničku inačicu te Kaiser-Meyer-Olkinovu mjeru 0,759; Bartlett test sferičnosti $p < 0,001$ za liječničku inačicu) i kriterijsku (određenu

kao povezanost između čimbenika i sveopćeg pitanja; za ljekarničku inačicu $G = 0,228$; $p < 0,001$, $G = 0,292$; $p = 0,002$ za čimbenike znanja i osviještenosti, te $G = -0,182$; $p = 0,001$ za čimbenike prepreka, odnosno za liječničku inačicu $G = 0,213$; $p = 0,026$ za čimbenike poticanja) valjanost, kao i pouzdanost i unutarnju dosljednost (Cronbachova alfa $> 0,8$). Dvije inačice upitnika omogućuju provođenje istraživanja u različitim skupinama zdravstvenih radnika s i bez privilegije propisivanja terapije (liječnici i ljekarnici), a jednaka pitanja i čimbenici omogućuju identifikaciju zajedničkih prepreka i poticatelja unutar istog zdravstvenog sustava. Većina ispitanika (87%) predložila bi depreskripciju terapije pacijentu, no ljekarnici pokazuju veću suzdržanost nego liječnici (12% naspram 3%; $\chi^2(4) = 44,93$; $p < 0,001$). Za oba uzorka ispitanika određeni su čimbenici povezani sa spremnošću na predlaganje depreskripcije terapije. Za ljekarnike, povezanost je utvrđena za sve čimbenike osim za čimbenik prepreka zdravstvenog sustava, a najizraženija povezanost utvrđena je za čimbenike poticatelja suradnje ($G = 0,331$; $p < 0,001$) i poticatelja zdravstvenog sustava ($G = 0,309$; $p < 0,001$). Za liječnike povezanost sa spremnošću na predlaganje depreskripcije terapije utvrđena je za čimbenike znanja ($G = 0,446$; $p = 0,001$), osviještenosti ($G = 0,712$; $p < 0,001$), poticatelja povezanih s pacijentom ($G = 0,259$; $p = 0,043$), te prepreka osobnih kompetencija ($G = -0,343$; $p = 0,008$). Rezultati studije prikaza slučaja pokazuju sljedeće: ljekarnici imaju potrebne kompetencije za prepoznavanje potencijalno neprikladnih lijekova te navođenje obrazloženja za depreskripciju terapije (1275 prijedloga za 16 lijekova), a liječnici su spremni prihvatiti ljekarnikov depreskripcijski prijedlog. Usprkos razlici u medijanu broja lijekova za koje bi liječnici i ljekarnici predložili depreskripciju terapije (deset naspram šest; $U = 4124,50$, $z = -9,56$, $p > 0,0001$) uočeno je slaganje u farmakoterapijskoj skupini lijeka (diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidni analgetici i benzodiazepini), što upućuje na mogućnost ostvarivanja uspješne suradnje liječnika i ljekarnika u depreskripciji terapije. Potencijal depreskripcije terapije određen je za 388 osoba starije životne dobi koje žive u zajednici, a koriste inhibitore protonske crpke, benzodiazepine, nesteroidne protuupalne lijekove i/ili opioidne analgetike, na temelju podatka prikupljenih ljekarnikovom procjenom zdravstvenog stanja osoba starije životne dobi te depreskripcijskih kriterija. Više od polovice ispitanika (55%) kandidati su za depreskripciju jednog ili više lijekova, od toga 31% korisnika inhibitora protonske crpke, 75% korisnika nesteroidnih protuupalnih lijekova ili opioida, te 96% korisnika benzodiazepina. Najčešće prepoznat kriteriji za depreskripciju terapije su neprikladno trajanje terapije, sigurnost (neželjeni događaji, interakcije i negativan utjecaj čimbenika rizika na pogoršanje zdravstvenog stanja), te neprikladna doza. Ženski spol (aOR = 2,58; 95% CI = 1,59 – 4,18; $p < 0,001$), politerapija (aOR = 1,29; 95% CI = 1,17 – 1,44; $p < 0,001$) i loša

samoprocjena zdravlja (aOR = 5,14; 95% CI = 1,73-15,25; p < 0,001) prediktivni su čimbenici za povećanu potrebu za depreskripcijom terapije. Uzimajući u obzir rezultate četiriju faza istraživanja predložena je implementacijska strategija te intervencijski protokol za kolaborativni pristup depreskripciji terapije osoba starije životne dobi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (engl. *Collaborating for Older adults to Deprescribe in primary care (COLDY)*).

Zaključak: Pred-implementacijska formativna procjena potencijala, potreba i izazova depreskripcije terapije u zdravstvenom sustavu u kojem nije prepoznata, provedena i istraživana, otkriva jasnu potrebu za proaktivnom i reaktivnom depreskripcijom terapije u osoba starije životne dobi, identificira farmakoterapijske skupine kao depreskripcijske mete, razjašnjava potencijal javnog ljekarnika u predvođenju depreskripcijskih intervencija, te predstavlja alat za identifikaciju prepreka i poticatelja depreskripcije terapije unutar zdravstvenog sustava. Pacijentovo pozitivno mišljenje o ljekarnikovoju uključenosti u depreskripciju terapije podupire potencijalne ljekarnikom predvođene depreskripcijske intervencije, dok identificirani prediktivni čimbenici pomažu zdravstvenim radnicima u lakšoj identifikaciji potencijalnih depreskripcijskih kandidata. Navedeni rezultati ukazuju na potrebu za implementacijom depreskripcije na razini primarne zdravstvene zaštite, pri čemu su utvrđeni uvjeti za neophodan međustrukovni i kolaborativni pristup usmjeren na pacijenta. Rezultati također pridonose stvaranju alatom vođene implementacijske strategije koja će omogućiti provođenje depreskripcijske intervencije s ciljem optimizacije farmakoterapije i poboljšanja ishoda.

KLJUČNE RIJEČI: depreskripcija terapije; primarna zdravstvena zaštita; liječnik; ljekarnik; pacijent; osobe starije životne dobi; sveobuhvatna gerijatrijska procjena; razvoj alata; formativna procjena; pre implementacijsko istraživanje