

LA POTENZIALE INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL PAZIENTE ANZIANO

Inappropriate prescribing in elderly patients

Daria Putignano, Valentina Orlando, Enrica Menditto

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli 'Federico II'

KEY WORDS

Potential inappropriate prescriptions
Elderly
Potential drug-drug interaction
Polytherapy
Aging

Abstract

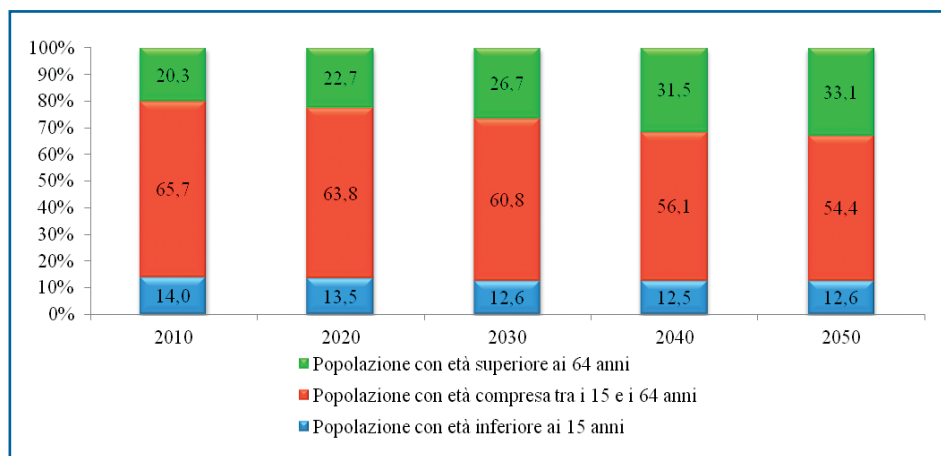
Potential inappropriate prescriptions (PIPs) in elderly population are a source of additional clinical and economic burden on healthcare systems. PIPs can derive from inappropriate dosage or duration of treatment, off-label use, use in contraindicated circumstance and in particular drug-drug interactions (DDIs). PIPs are associated with an increased risk of drug-related adverse events, especially in the elderly population, including hospitalization and mortality. Furthermore, older patients are more at risk for PIPs because they are often treated with complex drug regimens. The age-related changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics can raise the risk of PIPs. Polypharmacy is common in the elderly population, with more than 60% receiving a simultaneous prescription of five drugs or more. There is a strong relationship between the number of dispensed drugs and the probability of potential DDIs. The use of administrative databases signifies a significant step forward, representing a valuable tool to estimate the prevalence of clinically relevant potential DDIs as well as to examine possible predictors of potential DDI exposure. The results show that the elderly population has a high risk of DDIs, also highlighting a very high rate of suboptimal drug prescribing in the elderly. As physicians still have some difficulty in managing this problem, the urgent implementation of national educational programs is essential, in order to highlight factors that raise the risk of DDIs and to increase an appropriate use of drugs.

Introduzione

Nella maggior parte dei Paesi occidentali, oggi, la percentuale della popolazione anziana è in crescente aumento e si stima che entro il 2050 [1] circa il 30% dell'intera popolazione avrà più di 65 anni (**Figura 1**). Poiché i pazienti anziani incidono nella

Figura 1

Proiezione della composizione della popolazione per fasce di età in Italia, 2010-2050 (rielaborazione dati ISTAT 2012)



Corrispondenza: Daria Putignano, Via D.Montesano, 49 80131 Napoli
Telefono: 081678669, Fax: 081678658, e-mail: daria.putignano@gmail.com

misura del 30% sul consumo delle risorse sanitarie, la crescita di questa fascia di popolazione comporterà implicazioni significative sui bilanci sanitari futuri.

Tali marcate modificazioni demografiche sono accompagnate da un incremento dell'incidenza delle patologie cronico-degenerative, tipiche dell'età geriatrica, nonché dal conseguente aumento dell'utilizzo dei farmaci [2]. Infatti, la complessità fisiopatologica dell'anziano, affetto da multimorbilità, comporta spesso una poliprescrizione di farmaci [3,4,5], in alcuni casi inappropriata. Quest'ultima, esponendo il soggetto ad un elevato rischio di insorgenza di reazioni avverse (ADR), può comportare un maggiore rischio di morbilità e mortalità legata all'utilizzo dei farmaci stessi.

Strumenti atti ad individuare la potenziale inappropriata prescrivibile nel paziente anziano

L'inappropriata prescrivibile può essere dovuta ad un dosaggio inappropriato, alla durata non corretta del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate o ad una potenziale interazione farmacologica.

In generale, l'inappropriata prescrivibile può essere dovuta: ad un dosaggio inappropriato, alla durata non corretta del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate o, molto spesso, ad una potenziale interazione farmacologica. Tutte queste condizioni, nella popolazione anziana, risultano essere enfatizzate a causa di mutamenti farmacocinetici e farmacodinamici dovuti all'età, nonché da comorbilità e da un utilizzo di più farmaci concomitanti.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti atti ad individuare la potenziale prescrizione inappropriata nella popolazione anziana, di seguito riportati (**Tabella 1**).

I criteri di Beers rappresentano il primo set di indicatori espliciti di inappropriata prescrivibile nel paziente anziano. Essi sono stati elaborati nel 1991 [6], negli Stati Uniti, da un gruppo di 13 esperti attraverso metodologie standard di consenso (tecniche Delphi). Tali criteri, strutturati per la popolazione di anziani istituzionalizzata, sono stati successivamente rivisti ed aggiornati [7] al fine di estendere la loro applicabilità a qualunque *setting* assistenziale. I più recenti criteri di Beers del 2012 [8] comprendono 3 liste: la prima include farmaci o classi farmacologiche potenzialmente nocive per la popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente; la seconda include farmaci potenzialmente pericolosi in determinate condizioni cliniche; la terza elenca farmaci o classi di farmaci che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso comporta un livello di cautela maggiore.

Esistono diversi aspetti dei criteri di Beers, sia intrinseci al metodo stesso, che legati

Tabella 1 Strumenti per l'individuazione della potenziale inappropriata prescrivibile nel paziente anziano

	Descrizione
Criteri di Beers (Beers, USA 1991, Revisioni: 1997, 2003, 2012)	3 liste comprendenti in totale 23 farmaci: - farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente; - farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche; - farmaci o classi che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso o danno comporta un livello di cautela maggiore.
STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi in 10 aree clinico/terapeutiche
START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista di 22 criteri suddivisi in 6 sistemi anatomici che permettono di identificare le sottoprescrizioni e/o omissioni prescrittive per farmaci potenzialmente benefici negli anziani
MAI (Medication Appropriateness Index) (Hanlon JT, USA 1992)	10 criteri che misurano la inappropriata prescrivibile di ciascun farmaco
ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elderly) (Shekelle PG, USA 2001)	22 aree terapeutiche critiche ognuna delle quali possiede da 6 a 17 indicatori

alla realtà in cui sono stati sviluppati, che pongono dei limiti alla loro applicabilità e trasferibilità nelle differenti realtà nazionali. Infatti, tali criteri: considerano farmaci da evitare nell'anziano senza proporre delle alternative terapeutiche; non fanno riferimento all'inappropriato sotto-utilizzo dei farmaci; non contemplano l'errore relativo alla duplice prescrizione dello stesso farmaco; sono stati identificati da un panel di esperti americani e si riferiscono solo alla realtà farmacologica americana contenendo, così, anche farmaci che in Europa non sono in commercio. Proprio per questi motivi la misura della potenziale prescrizione inappropriata è stata, recentemente, oggetto di iniziative sia europee che extra-europee volte alla ridefinizione di criteri che fossero maggiormente applicabili nella reale pratica clinica. Infatti, alcuni Stati hanno adattato i criteri di Beers sia in base ai farmaci presenti nel proprio Paese che ad altri parametri [9]. In tal modo è emerso come alcuni item proposti da Beers siano stati ritenuti validi da molti panel di esperti e come essi offrano una comparabilità sovranazionale di tutto il processo. I criteri di Beers italiani [8] sono stati progettati, a partire dalla lista del 2003, da un panel di esperti dell'AUSL di Parma e da ricercatori della *Thomas Jefferson University* e hanno preso in considerazione sia il Prontuario Farmaceutico Italiano che la pratica prescrittiva nazionale. Tali criteri hanno suddiviso i farmaci secondo le 3 categorie di inappropriata. Nello specifico, sono stati considerati 23 farmaci o classi farmacologiche esclusivamente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale del nostro Paese (SSN): 17 che dovrebbero essere sempre evitati, 3 che sono raramente appropriati (ticlopidina, doxazosina e fluoxetina) e 3 da utilizzare con cautela (amiodarone, clonidina cerotti e gli antipsicotici atipici). Per ciascun farmaco sono state riportate anche le alternative terapeutiche.

Il metodo STOPP and START [10], elaborato da un team di 18 esperti britannici, propone due tipologie di criteri: i farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (criteri STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) e i farmaci appropriati per lo stesso paziente in determinate condizioni patologiche (criteri START: *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). I criteri STOPP constano di una lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi in 10 aree clinico-terapeutiche, di cui 7 si riferiscono a diversi sistemi anatomici (ad esempio sistema cardiovascolare o muscolo-scheletrico), 1 ad una classe di farmaci (farmaci analgesici), 1 a farmaci che possono causare cadute e 1 alla duplice prescrizione dello stesso farmaco (associazione di farmaci della stessa classe). Al contrario, i criteri START constano di una lista comprensiva di 22 criteri suddivisi in 6 sistemi anatomici, che permettono di identificare le sottoprescrizioni e/o le omissioni prescrittive di farmaci potenzialmente benefici nei soggetti anziani.

Il *Medication Appropriateness Index* (MAI) [11] sviluppato negli Stati Uniti nel 1991, si basa sulla valutazione di 10 criteri impliciti al fine di assistere il clinico e il ricercatore nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano. Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di uno score finale. La prescrizione appropriata ha uno score pari ad 1, quella marginalmente appropriata uno score pari a 2 e quella inappropriata uno score pari a 3 [11].

Lo strumento ACOVE (*Assessing Care Of the Vulnerable Elderly*) nato nel 2001, sempre negli Stati Uniti, è stato costruito sulla base di criteri sia impliciti che espliciti. Esso prende in considerazione le interazioni farmaco-farmaco, la farmaco-patologia nonché gli aspetti critici per garantire un'attenta gestione del paziente anziano [12]. Questo strumento è stato disegnato per identificare l'anziano vulnerabile, per considerare le condizioni cliniche più frequentemente presenti in tali soggetti e per sviluppare indicatori di qualità delle cure basati sull'evidenza e riferiti sia al paziente che a percorsi condivisi tra ospedale e territorio. In particolare, esso comprende 22 condizioni cliniche critiche per il paziente anziano e per ognuna di esse sono definiti degli indicatori. Questi ultimi, oltre ad essere specifici per la singola condizione clinica individuata, sono tra loro interconnessi. Sebbene lo strumento ACOVE appaia da un lato il più completo per il numero di criticità rilevate e per la varietà di aspetti considerati, dall'altro sembrerebbe anche il più complesso e, pertanto, il meno applicabile nella reale pratica clinica.

In previsione delle ricadute significative che i pazienti anziani potranno avere nei prossimi anni sui bilanci sanitari, in Italia, alla fine del 2010 è stato avviato l'ambizioso

progetto dei “Quaderni del Ministero della Salute” [13] volto alla promozione di un processo di armonizzazione delle linee guida in diverse aree clinico-terapeutiche. I Quaderni, in particolare, descrivono lo stato dell’arte e le problematiche relative alla poli-prescrizione in ambito geriatrico.

Politerapia e potenziali interazioni tra farmaci

Il numero di farmaci prescritti e il verificarsi di interazioni clinicamente rilevanti sono fortemente correlati.

Le stime epidemiologiche relative alla percentuale di pazienti in politerapia risultano disomogenee a seconda del criterio utilizzato per definire il paziente in politerapia ed a seconda della popolazione in studio. In ogni caso, si stima attualmente che circa il 50% dei pazienti over 65 sia in politerapia. In particolare, secondo quanto riportato in letteratura, un anziano assume da 6 a 8 farmaci al giorno [14].

Il numero di farmaci assunti è un fattore predittivo di scarsa aderenza al trattamento e di potenziali interazioni tra farmaci. In particolare l’analisi della relazione tra il numero di farmaci prescritti e la probabilità di potenziali reazioni avverse dovute ad interazioni tra farmaci è stata oggetto di diversi studi negli ultimi anni. *Johnell et al* [15], nel 2007, hanno dimostrato una forte correlazione tra il numero di farmaci prescritti e il verificarsi di interazioni clinicamente rilevanti: il rapporto tra le due variabili in studio cresce in maniera lineare (**Figura 2**).

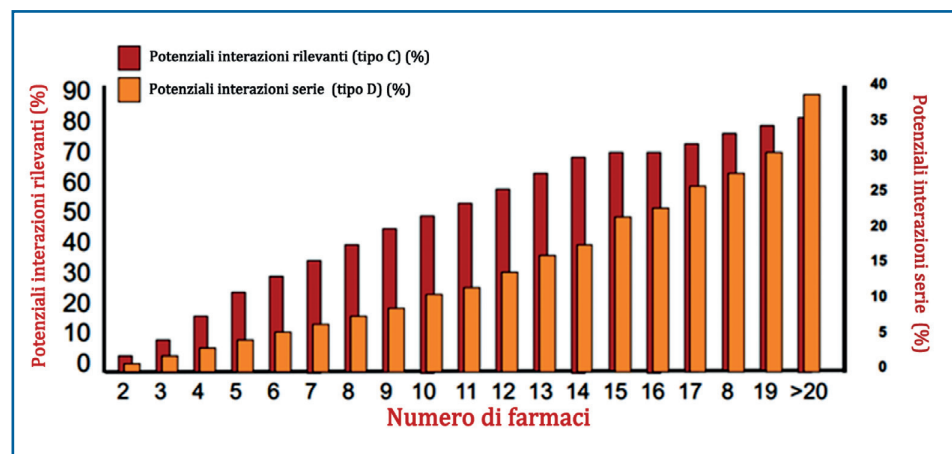
Le potenziali interazioni tra farmaci e il conseguente rischio di sviluppare ADR sono attualmente una problematica di grande rilievo dal punto di vista farmaco-epidemiologico. In una review recentemente pubblicata da *Sultana et al* [16] è riportato che l’incidenza dei ricoveri causati da ADR negli Stati Uniti varia dal 4,2% al 30% mentre in Europa tale percentuale varia dal 2,5% al 10,6%. Inoltre, nella suddetta review è evidenziato che negli Stati Uniti la percentuale degli accessi al pronto soccorso dovuti ad ADR, in pazienti anziani, varia dall’11% al 36%, mentre in Europa la percentuale dei ricoveri ospedalieri geriatrici dovuti ad ADR varia dal 10% al 20%. Per quanto riguarda i costi relativi alla gestione delle ADR si stima che, negli Stati Uniti, essi ammontino a circa 30 miliardi di dollari l’anno (mediamente circa 2200 dollari per ogni singola ADR).

Le ADR possono essere dovute ad interazioni tra farmaci in una percentuale che varia dal 6% al 30%. Tale percentuale presenta valori estremamente variabili a seconda delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti selezionati e della metodologia applicata per la conduzione dello studio.

Non esiste, a tutt’oggi, un elenco o un database univoco delle interazioni tra farmaci di significato clinico rilevante, validato dalla comunità scientifica, a cui fare riferimento per studiarne la prevalenza e l’incidenza nei diversi contesti. Diversi autori utilizzano elenchi o database spesso differenti tra loro che portano a stime non direttamente confrontabili. Inoltre, le stime epidemiologiche risentono in particolare dell’età della popolazione oggetto di studio. Infatti, si rileva che la percentuale di popolazione generale interessata da potenziali interazioni farmacologiche è relativamente bassa; di contro, la valutazione dello stesso dato in coorti di pazienti anziani ha portato alla misurazione di livelli di prevalenza superiori all’80% [17]. Un ulteriore fattore che può

Figura 2

Relazione tra il numero di farmaci prescritti e le potenziali interazioni tra farmaci negli anziani
Riadattato da Johnell & Klarin [15]



influenzare le stime epidemiologiche è rappresentato dal setting assistenziale oggetto di studio. Difatti la frequenza di interazioni tra farmaci nell'anziano varia dal 6% al 53% a seconda che si tratti di pazienti ambulatoriali o istituzionalizzati [18]. Ciò può essere spiegato con il fatto che gli anziani istituzionalizzati o ricoverati in reparti di lungodegenza sono in genere soggetti più "fragili" e con un numero elevato di patologie, per lo più croniche, che inducono i medici alla polifarmacoterapia. In ambito geriatrico, a fronte di una vasta letteratura relativa alle reazioni avverse da farmaco, sono ancora pochi gli studi che valutano l'impatto e il significato clinico delle interazioni, anche se la più recente letteratura si sta arricchendo in tal senso.

Farmacoutilizzazione e database amministrativi nella promozione dell'appropriatezza in ambito geriatrico

Il monitoraggio delle potenziali prescrizioni inappropriate rappresenta un efficace indicatore della qualità delle cure.

Il monitoraggio delle potenziali prescrizioni inappropriate, effettuato sulla base degli strumenti di rilevazione dell'appropriatezza disponibili, rappresenta un efficace indicatore della qualità delle cure. Questo tipo di processo trova come possibile fonte di dati sia gli archivi amministrativi aziendali che i database clinici [19]. In particolare gli archivi amministrativi aziendali, realizzati in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, dispongono spesso dei requisiti necessari per poter essere integrati tra loro al fine di creare una banca dati di popolazione. In tal modo è possibile ricostruire per ciascun assistito il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, al contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. Seppur con alcune limitazioni, le banche dati amministrative offrono numerose opportunità di studio e di ricerca. La loro rappresentatività in termini di popolazione osservata consente di studiare la reale pratica clinica e i profili di utilizzo dei farmaci. Inoltre, la loro facile reperibilità e i limitati costi di riutilizzo rendono il metodo accessibile ed efficiente [20]. In questo contesto, si calano diversi studi, condotti a livello nazionale e pubblicati in ambito internazionale, volti a valutare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano con particolare attenzione alle potenziali interazioni tra farmaci.

Gagne et al [21] hanno condotto uno studio osservazionale a partire dalle banche dati delle prescrizioni farmaceutiche di tutti i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale del nostro Paese con l'obiettivo di evidenziare la prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci di gravità rilevante e di definire i possibili predittori di esposizione alle stesse. Sono state prese in considerazione 12 coppie di farmaci e sono state indagate le relative prescrizioni con un periodo di copertura sovrapponibile di almeno 5 giorni. I risultati suggeriscono che la prevalenza delle potenziali interazioni identificate è di 211/100.000 soggetti (8894 casi). Si evince, inoltre, che l'esposizione a tali interazioni risulta maggiore nei soggetti over 65, maschi ed in condizioni di multimorbidità. Analogamente *Nobili et al* [22], nel 2009, hanno eseguito uno studio volto alla stima della prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci di gravità severa e alla definizione della relazione con età, sesso e numero di farmaci utilizzati. I risultati dello studio mettono in evidenza che la prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci è di circa il 16% e aumenta in funzione dell'età dei pazienti e del numero di farmaci utilizzati. Gli anziani che assumono più di 5 farmaci in maniera cronica hanno un rischio significativamente più alto di sviluppare interazioni tra farmaci di gravità severa rispetto ai soggetti che, invece, assumono meno di 3 farmaci. Il più recente studio condotto da *Tragni et al* [23] nel 2013 conferma una frequenza non trascurabile delle potenziali interazioni tra farmaci, soprattutto nei soggetti anziani.

A tal proposito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nella prospettiva della promozione e garanzia dell'uso appropriato dei farmaci, ha istituito un gruppo di lavoro geriatrico costituito da esperti di settore con l'obiettivo di sviluppare una gamma di indicatori di qualità della prescrizione farmaceutica negli anziani. Tale gruppo di lavoro ha condotto, per la prima volta in Italia, uno studio [24] sui pazienti anziani con l'obiettivo di quantificare l'ampiezza del fenomeno della politerapia e della qualità prescrittiva su tutta la popolazione anziana (7,3 milioni di donne e 5,2 milioni di uomini per un totale di oltre 12 milioni di persone). Per la realizzazione di tale studio sono stati analizzati i dati presenti all'interno dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali dell'AIFA (Osmed), riguardanti tutti i farmaci rimborsati dal SSN, nell'anno

2011, relativi all'intera popolazione italiana con età maggiore o uguale a 65 anni. Dai risultati è emerso che il 50% dei pazienti è costituito da soggetti con età compresa tra i 65 e i 74 anni, il 36,4% dei pazienti è costituito da soggetti con età compresa tra i 75 ed 84 anni, il 13,6% dei pazienti è costituito da soggetti over 85. Nel complesso sono stati identificati 13 indicatori di qualità delle cure relativi a politerapia, aderenza alle terapie croniche, cascata delle prescrizioni, sottotrattamento, interazioni farmaco-farmaco e farmaci da evitare. Per quanto riguarda i soggetti in politerapia, è emerso che circa il 50% degli over 65 assume dai 5 ai 9 farmaci e ben l'11% degli over 65 assume 10 o più farmaci. Stratificando tale dato per età si evince che i pazienti con età compresa tra i 75 e gli 84 anni sono esposti al più alto carico di trattamenti farmacologici. La prevalenza della mancata aderenza e del sottotrattamento aumenta all'aumentare dell'età: infatti, i valori più elevati si riscontrano nei soggetti con età maggiore o uguale a 85 anni. Stime di prevalenza inferiori al 3% si verificano per gli indicatori di qualità che valutano la cascata della prescrizione, le interazioni farmaco-farmaco e i farmaci da evitare. In generale, i risultati dell'indagine evidenziano che, in alcuni casi, gli effetti positivi dei farmaci non sono ampiamente recepiti e che, a volte, ci sono comportamenti potenzialmente a rischio che richiedono non solo approfondimenti ma anche lo sviluppo di nuove strategie atte a limitarli.

Conclusione

I pazienti anziani, affetti per lo più da patologie cronico-degenerative e sottoposti a regimi di politerapia, hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni potenzialmente inappropriate. L'inappropriatezza prescrittiva può essere dovuta: ad un dosaggio inappropriato, alla durata del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate e, molto spesso, ad una potenziale interazione farmacologica. Essa aumenta il rischio di scarsa aderenza al trattamento e di insorgenza di reazioni avverse, con conseguente incremento di morbilità e mortalità.

Tenendo conto che gli anziani rappresentano la quota di popolazione destinata a crescere maggiormente nei prossimi anni, il numero di soggetti a rischio di sviluppare problemi su base iatrogena è in aumento, in maniera consistente, sia dal punto di vista clinico che economico. Proprio per questo motivo la gestione dell'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano rappresenta una priorità sia a livello nazionale che internazionale.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti atti ad individuare la potenziale prescrizione inappropriata nella popolazione anziana. I primi, quelli di Beers, sono volti ad individuare le classi di farmaci inappropriate o da utilizzare con cautela, ma poiché essi presentano dei limiti legati alla loro applicabilità nella reale pratica clinica, diverse sono state le iniziative volte all'identificazione di ulteriori strumenti di più semplice applicabilità (criteri di STOPP and START, MAI ed ACOVE). Inoltre, poiché le interazioni farmacologiche e il conseguente rischio di sviluppare ADR rappresentano una problematica di grande rilievo dal punto di vista farmaco-epidemiologico, attualmente particolare interesse da parte della comunità scientifica è volto all'utilizzo di database amministrativi al fine di individuare la prevalenza ed i fattori predittivi delle potenziali interazioni farmacologiche. In questo contesto si calano diversi studi i cui risultati mostrano che i pazienti anziani in politerapia hanno un rischio elevato di sviluppare interazioni tra farmaci di grado severo, con conseguenti ripercussioni sia dal punto di vista clinico che economico.

Il problema di una inappropriata prescrizione negli anziani, pertanto, risulta essere rilevante e questo richiederà dei programmi educazionali ad hoc rivolti sia ai medici che a tutti gli operatori sanitari, nonché l'implementazione di sistemi a supporto della prescrizione farmaceutica mirati a ridurre le ADR prevenibili e a migliorare la sicurezza dei pazienti.

Bibliografia

- [1]. Meridiano Sanità – Le coordinate della salute – Rapporto 2012 - <http://www.ambrosetti.eu/it/notizie/2012/il-nuovo-meridiano-sanita-2012> [ultimo accesso Gennaio 2014]
- [2]. Rapporto Osmmed 2012 - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2012> - [ultimo accesso Gennaio 2014]

- [3]. Gurwitz JH, 'Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? Arch Intern Med 2004; Oct 11, 164 (18): 1957-9
- [4]. A. Corsonello, S. Garasto, F. Corica 'I farmaci nell'anziano. Guida alla polifarmacoterapia' – Ed. SEED 2009
- [5]. A. Nobili, S. Garattini, P. M Mannucci 'Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium' - Journal of Comorbidity 2011;1:28-44
- [6]. Beers M.H., Ouslander J.G., Rollinger I. et al 'Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine' - Arch Intern Med, 151, 1991, pp. 1825-1832
- [7]. Beers M.H. 'Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update' Arch Intern Med, 1997; 157: 1531-1536.
- [8]. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [9]. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S et al Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):219-29. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01094.x.
- [10]. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, ' STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation'- Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;46(2):72-83.
- [11]. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al 'A method for assessing drug therapy appropriateness' - J Clin Epidemiol. 1992 Oct;45(10):1045-51
- [12]. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC et al 'Acove quality indicators'. Ann Intern Med. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):653-67.
- [13]. Quaderni del Ministero della Salute – Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. Ministero della Salute, 6, novembre-dicembre 2010 - <http://www.quadernidellasalute.it/> [ultimo accesso Gennaio 2014]
- [14]. I.K. Bjorkman, J. Fastborn, I. Schmidt, C.B. Bernsten and PEER Group 'Drug-drug interactions in the elderly' - The Annals of Pharmacotherapy, 2002 November Volume 36
- [15]. Johnell K, Klarin I. 'The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register'. Drug Saf. 2007;30(10):911-8.
- [16]. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G 'Clinical and economic burden of adverse drug reactions' – Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics – December 2013 – Volume 4 – Supplement 1
- [17]. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. Drug Saf 2006;29(1):79-90.
- [18]. Lamy PP. Geriatric drug therapy. Am Fam Physician. 1986 Dec;34(6):118-24.
- [19]. Farmer KC. 'Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice'- Clin Ther 1999;21(6):1074-90.
- [20]. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, LeLorier J, et al 'Using healthcare claims data for outcomes research and pharmaco-economic analyses'. Pharmacoeconomics 1999;16(1):1-8.
- [21]. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz BS 'Prevalence and predictors of potential drug – drug interaction in Regione Emilia Romagna, Italy' – Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2008) 33,141-151
- [22]. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al ' Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database' - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2009) 34,377-386
- [23]. E.Tragni, M. Casula, V. Pieri et al 'Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs' October 2013 - Volume 8 - Issue 10
- [24]. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al 'High Prevalence of Poor Quality Drug Prescribing in Older Individuals: A Nationwide Report From the Italian Medicines Agency (AIFA)'- J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Aug 2.