

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E GLI STUDI OSSERVAZIONALI

Drug therapy in elderly patients: clinical trials and observational studies

Sergio Fusco, Sabrina Garasto, Andrea Corsonello

UOSD Farmacoepidemiologia Geriatrica, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA), Cosenza

Keywords

Clinical trials
Efficacy
Effectiveness
Observational studies
Elderly
Drugs

Abstract

Current clinical guidelines are essentially based on the results of randomized clinical trials (RCTs), considered as the gold standard for assessing the effect of an intervention. However, the external validity and generalizability of many RCT has been questioned. To which group of patients the results of a given RCT can be applied? It is not always easy to derive this information from RCTs reports. Indeed, an RCT is susceptible to errors as regards its external validity when the subjects enrolled in the study are not representative of the target population to whom the intervention is intended. Very often just the future beneficiaries of the treatment are not included in clinical trials, and this is especially true for older patients. Therefore, it is not always safe to apply clinical guidelines to the older population, due to clinical complexity mainly characterized by comorbidity and polypharmacy, as well as age-related changes in body composition and metabolism.

The observational study design has emerged as a research tool to complement information provided by RCT. Actually, great part of the evidence for the elderly are derived from observational studies, that allow the assessment of the drug benefit in the real-life healthcare setting (effectiveness).

Introduzione

Gli anziani sono notevolmente sottorappresentati nelle sperimentazioni cliniche, nonostante siano sottoposti a un notevole carico di malattie e consumo di farmaci e terapie; questo influisce negativamente su generalizzabilità, efficacia e sicurezza dei trattamenti.

Le linee guida costituiscono uno strumento indispensabile per definire i criteri di appropriatezza e far fronte alle esigenze dei pazienti e alle aspettative di un trattamento basato sull'evidenza [1]. Gli studi clinici randomizzati controllati (*randomized clinical trial*, RCT), largamente accettati come criterio standard di disegno di ricerca rigoroso, costituiscono la struttura portante nella stesura delle linee guida [2]. L'RCT è infatti considerato il *gold standard* in termini di valutazione dell'effetto di un intervento [3]. Nella terminologia anglosassone vi sono due termini distinti per indicare l'efficacia interna e quella esterna di un trattamento: "*efficacy*" ed "*effectiveness*". *Efficacy* indica gli effetti di un trattamento nelle condizioni ideali di un RCT, vale a dire:

- popolazione omogenea di pazienti,
- assenza di comorbidità e trattamenti associati non previsti dal protocollo,
- compliance molto elevata,
- medici molto motivati,
- follow-up accurato.

Effectiveness indica invece gli effetti del trattamento in condizioni di pratica clinica reale, che si caratterizza spesso per l'osservazione di età estreme, numerose malattie con trattamenti combinati complessi, compliance spesso bassa.

Gli stringenti criteri d'inclusione di un RCT possono offrire benefici come l'aumento di precisione e la riduzione delle perdite al follow-up, ma implicano anche importanti svantaggi quali, ad esempio, l'incertezza circa l'estrapolazione dei risultati,

Corrispondenza: Sergio Fusco, UOSD Farmacoepidemiologia Geriatrica, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA), C.da Muoio Piccolo - 87100 Cosenza. E-mail: s_fusco84@yahoo.it

che può portare alla negazione di un trattamento efficace a gruppi che potrebbero beneficiarne [4], o viceversa all'uso inappropriato del farmaco in una popolazione ad alto rischio di reazioni avverse per comorbidità o polifarmacoterapia (com'è appunto la popolazione anziana) o ancora a ritardo nell'ottenimento di risultati definitivi a causa del ridotto tasso di reclutamento [5]. Per tali motivi, nonostante i trial spesso forniscano i dati che giustificano l'uso dei nuovi trattamenti ed interventi *per tutti i pazienti*, la validità esterna e la generalizzabilità di molti RCT è stata messa in discussione [6-10].

A quale gruppo di pazienti possono essere applicati i risultati di un determinato RCT? Non è sempre facile derivare tale informazione dai report degli RCT. Infatti l'efficacia di un trattamento dimostrata dal trial in condizioni ideali (*efficacy*) può non corrispondere ad una pari efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*), per diverse motivazioni (**Tabella 1**).

Spesso i criteri di esclusione utilizzati negli RCT implicano che gli anziani, probabili futuri beneficiari del trattamento, non siano inclusi negli studi clinici (**Tabella 2**).

Nell'anno 2000 solo il 3,5% di quasi 9000 trial clinici e l'1% di oltre 700 metanalisi erano dedicati alle persone ultrasessantacinquenni [11]. L'OMS (novembre 2004) ha concluso che "gli anziani sono ancora ingiustificatamente esclusi dai trial clinici. Le leggi e le linee guida dovrebbero essere sviluppate con l'inclusione di obblighi relativi alla partecipazione degli anziani. In questo contesto, l'*European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS) ha espresso la sua preoccupazione alla Commissione Europea circa la mancanza di trial clinici nei molto anziani e il potenziale impatto negativo sulla loro salute del trasferimento dei risultati degli studi condotti in pazienti giovani e adulti [12].

Studi clinici nell'anziano

Il problema della validità esterna o generalizzabilità di un RCT sorge nel momento in cui si deve decidere circa l'applicazione dell'evidenza di un RCT ad un determinato paziente.

Più un paziente è simile a quelli reclutati nello studio, più sicuro può essere il medico nell'applicare i risultati di quell'RCT ad un determinato paziente [6, 13]. Purtroppo, come già detto, i partecipanti agli RCT differiscono sotto aspetti importanti dai pazienti visti in un contesto di assistenza primaria. Per esempio, i pazienti partecipanti agli RCT sull'ipertensione, rispetto ai pazienti di cure primarie, sono molto spesso più giovani, maschi, con un più basso rischio cardiovascolare ed hanno meno comorbidità [14, 15]. Nel caso dei pazienti con asma o bronco pneumopatia cronica ostruttiva più del 90% non avrebbe i criteri d'inclusione negli RCT sui quali sono basati le raccomandazioni di trattamento e le linee guida [16, 17].

Tabella 1 *Efficacy* ed *effectiveness* nei trial clinici e negli studi osservazionali.

	Efficacy	Effectiveness
Quesito	L'intervento è efficace in condizioni sperimentali ideali?	L'intervento è efficace in condizioni assistenziali reali?
Popolazione	Omogenea	Eterogenea
Pazienti	Altamente selezionati e motivati Esclusione dei pazienti complessi	Tutti Criteri di esclusione limitati
Procedura	Standardizzata	Variabile e flessibile
Outcome	Surrogato o clinicamente rilevante	Clinicamente rilevante
Condizioni	Standard organizzativo-assistenziale ideale	Contesto assistenziale reale
Operatori sanitari	Training ed esperienza elevati	Tutti

Tabella 2 Frequenti criteri di esclusione dai trial clinici, che implicano direttamente o indirettamente l'esclusione dei pazienti anziani.

Età avanzata
Comorbidità
Polifarmacoterapia
Alterata funzionalità renale
Alterata funzionalità epatica
Deficit funzionali
• Cognitivo
• Fisico
• Depressione

A titolo d'esempio verranno qui riportate alcune questioni rilevanti relative al trattamento anticoagulante ed alla terapia antiipertensiva nell'anziano.

Il *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*, BAFTA [18], è emblematico di come il disegno dello studio sia fondamentale ai fini della generalizzabilità dei risultati. Nel BAFTA, un trial clinico randomizzato controllato, è stato comparato warfarin vs aspirina per la prevenzione dell'ictus in una popolazione di anziani con fibrillazione atriale (FA). In base ai risultati ottenuti, gli autori concludono che l'uso della terapia anticoagulante sia indicato negli ultrasettantacinquenni con fibrillazione atriale, sempre che non ci siano controindicazioni [18]. Tuttavia, si tratta di uno studio i cui risultati sono davvero poco generalizzabili. Infatti, metà dei pazienti con FA arruolati venivano randomizzati ad aspirina, che è notoriamente meno efficace di warfarin nel prevenire l'ictus. Questo indica che evidentemente doveva esserci un'incertezza clinica su quale dei due trattamenti fosse il migliore per negare un trattamento potenzialmente più efficace dell'altro a metà della popolazione arruolata [19]. In secondo luogo, molti dei pazienti arruolati nel BAFTA study avevano un punteggio CHADS2 (acronimo che identifica 5 dei principali fattori di rischio per ictus nei pazienti con FA: *Congestive heart failure, Hypertension, Age>75, Diabetes mellitus e prior Stroke* [20]) pari a 1, il che vuol dire che, considerando l'età media della popolazione, tutti i pazienti avevano come unico fattore di rischio la sola età superiore a 75 anni e nessun altro fattore tra ipertensione, diabete, scompenso cardiaco e pregresso ictus. Si tratterebbe quindi di una popolazione di superanziani con FA isolata e nessun altro elemento di rischio [19]. Altro importante aspetto da considerare è che proprio i pazienti a più alto rischio di *stroke* (ovvero quelli con un CHADS2 score uguale o superiore a 3) hanno anche il maggior rischio di complicanze emorragiche, complicanze che nel BAFTA study erano molto poco frequenti [21-23]. Inoltre nel paziente anziano sono notoriamente maggiori i rischi di emorragia gastrointestinale e cerebrale, nonché i rischi legati alle cadute [24].

L'*HYpertension in the Very Elderly Trial*, HYVET [25, 26] è considerato una pietra miliare, essendo stato il primo a valutare la terapia antipertensiva in un vasto campione di individui ultraottantenni [25]. Tuttavia, anche in questo caso, i benefici osservati sono difficili da traslare nella pratica clinica, in quanto i pazienti arruolati nello studio erano mediamente più in buona salute rispetto alla popolazione generale di ultraottantenni. Nonostante ciò, i risultati di tale studio sono stati utilizzati per l'implementazione nelle nuove linee guida ESH/ESC [27]. La carenza di studi affidabili nel generare evidenze per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti anziani porta quindi ad un'inevitabile disomogeneità nelle raccomandazioni delle diverse società scientifiche internazionali. Le varie linee guida proposte sono infatti contraddittorie ed ambigue in termini di classi di farmaci da utilizzare, valori pressori target e terapie combinate [28, 29].

La questione della definizione dei target da perseguire nell'anziano è di fondamentale importanza. I dati dell'*Honolulu Heart Program* suggeriscono che l'eccessiva riduzione della pressione sanguigna non solo influisce sulla qualità della vita, ma può anche aumentare il rischio cardiovascolare [30]. Ciò è stato parzialmente confermato negli anziani da uno studio di coorte, il quale ha dimostrato che valori di pressione diastolica al di sotto di 70 mmHg, sono associati con l'insufficienza cardiaca [31]. Inoltre lo studio INVEST ha dimostrato che valori di pressione sistolica e diastolica inferiori rispettivamente a 115 mmHg e 65 mmHg sono associati ad un significativo incremento della mortalità [32]. Studi osservazionali indicano che il più basso target pressorio per il rischio attribuibile nei settantenni è <135/75 mmHg e per gli ottantenni <140/70 mmHg [33]. Questi aspetti rendono efficacemente l'idea della tensione esistente tra RCT e studi osservazionali nella pratica clinica reale.

Studi osservazionali nell'anziano

Da quanto detto in precedenza si può facilmente intuire come le linee guida delle più comuni patologie croniche dell'anziano siano di difficile applicazione proprio nell'anziano. Per far fronte a questa situazione paradossale, negli ultimi anni vari gruppi di ricerca di tutto il mondo hanno posto l'attenzione sulla prescrizione dei farmaci nell'anziano.

Gli studi osservazionali possono fornire informazioni sull'uso appropriato dei farmaci in condizioni reali.

Prescrivere per gli anziani è difficile: oltre alla già citata condizione di comorbidità e polifarmacoterapia, si deve anche considerare che farmacocinetica e farmacodinamica sono alterate. Con l'invecchiamento cambiano composizione e fisiologia del corpo: si assiste infatti alla diminuzione della massa magra e dell'acqua totale corporea, con il relativo incremento della massa grassa totale [34], e alla diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, per cui ogni nuovo farmaco va valutato in questo contesto.

Gli studi osservazionali possono, in parte, colmare le lacune e fornire informazioni supplementari in merito all'uso appropriato dei farmaci, alla loro sicurezza e all'efficacia in condizioni particolari [35]. Gli studi osservazionali permettono infatti la valutazione dell'utilità del farmaco in un contesto reale (*effectiveness*) [35]. Inoltre, essi possono essere utili per valutare l'efficacia e/o la sicurezza del farmaco in classi di pazienti solitamente esclusi dai trial clinici [36], o valutare gli effetti a lungo termine dei farmaci di cui si sia già dimostrata l'efficacia negli RCT a breve termine. Essi possono anche generare ipotesi da valutare successivamente in un RCT [36]. A tal proposito uno studio prospettico di coorte [37] condotto nel 2012 per valutare l'eventuale nesso causale tra benzodiazepine e demenza ha seguito nel tempo 1134 uomini nati tra il 1920 e il 1939, visti per la prima volta tra il 1979 e il 1983 a un'età variabile tra i 45 e i 64 anni e successivamente riesaminati in quattro occasioni: 1983-1988, 1989-1991, 1993-1995 e 2002-2004. Di ciascuno venivano registrate tutte le terapie assunte e a partire dal terzo controllo venivano somministrati alcuni test per valutare la presenza o meno di demenza. Di questi soggetti 103 (il 9,1% del totale) faceva uso regolare di benzodiazepine ad almeno uno dei controlli eseguiti. L'associazione con la demenza era più forte per i soggetti che erano stati esposti alle benzodiazepine nelle prime fasi della ricerca, mentre era più debole in quelli che avevano fatto uso dei farmaci solo recentemente. Ciononostante non è stato possibile dimostrare un effetto dose-risposta riguardo all'uso di benzodiazepine nel tempo e l'insorgenza di demenza. Questo dato farebbe pensare che l'effetto negativo sia legato solo a un certo sottogruppo di soggetti invece che a tutti indistintamente. Resta comunque poco chiaro se le benzodiazepine siano una causa iatrogena di demenza o se siano semplicemente un marker per il rischio di demenza. Secondo gli autori, nell'attesa di ulteriori conferme o smentite, occorre cautela nella prescrizione di benzodiazepine nei soggetti di media età e anziani.

Tali dati dimostrano da una parte l'utilità degli studi osservazionali nel definire i profili di efficacia e sicurezza dei farmaci in popolazioni escluse dai trial e dall'altra i limiti di analisi condotte in assenza di randomizzazione. Inoltre, essendo ampiamente inclusivi, gli studi osservazionali sono più esposti a errori. La scarsa "omogeneità" del campione può essere compensata da una elevata numerosità di soggetti arruolati, così da ottenere, in fase di analisi statistica, risultati significativi [38-41]. Un esempio può essere rappresentato da un recente studio canadese [42] in cui è stato analizzato il rapporto tra gli inibitori di pompa protonica ed il rischio di frattura, considerando l'ipotesi che questi farmaci possano accelerare la perdita di massa ossea con l'età e di conseguenza rendere le ossa più fragili e facili alle fratture. Sono stati usati i dati provenienti dal *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* su 8340 soggetti con un'età media di $61,0 \pm 13,0$, che erano stati sottoposti a una mineralometria ossea all'ingresso nello studio e per il 55% dei quali si aveva anche una nuova mineralometria a distanza di 10 anni. Di ciascun partecipante erano anche noti i trattamenti in corso. Dopo l'aggiustamento per diversi fattori di confondimento, l'uso di inibitori della pompa protonica si associava a una inferiore densità minerale ossea al femore, all'inizio dello studio, rispetto ai soggetti che non facevano uso di questi farmaci. Se però si analizzavano i dati a distanza di 5 e di 10 anni tale differenza scompariva, per cui l'uso di inibitori della pompa non sembrava associarsi a una perdita ossea. La discrepanza tra i dati emersi (minore densità ossea all'inizio dello studio per gli utilizzatori di inibitori di pompa protonica, nessuna differenza ulteriore però negli anni successivi) può avere molte spiegazioni. È possibile che ci sia un bias di selezione per cui i soggetti in terapia con inibitori di pompa avevano differenze significative rispetto ai non utilizzatori. Potrebbero esservi fattori di confondimento non valutati nelle fasi iniziali dello studio, così come è plausibile considerare che vi

sia un'associazione tra inibitori di pompa e perdita ossea ma che l'effetto si abbia precocemente e non con il procedere della terapia, oppure ancora che l'alto numero di *drop out* (45% dei soggetti) abbia influenzato negativamente il dato a 5 e a 10 anni.

Conclusioni

I trial clinici randomizzati sono considerati il *gold standard* per stabilire l'efficacia di trattamenti e generare una medicina basata sulle evidenze, anche se i criteri di arruolamento sono spesso troppo selettivi. I dubbi sui risultati di questi studi sorgono perché esplorano gli effetti dei trattamenti in pazienti spesso lontani dal mondo reale. È noto che vi è una mancanza di dati provenienti da studi controllati e randomizzati relativi agli effetti avversi; inoltre, gli studi controllati e randomizzati spesso non hanno campioni di popolazione sufficientemente grandi o non hanno follow-up adeguati per identificare effetti avversi rari o che si verificano molti mesi/anni dopo l'intervento, oppure ancora la qualità dei dati di sicurezza raccolti all'interno degli studi controllati e randomizzati non è buona. Pertanto trovano difficile riscontro nel caso del soggetto anziano, che è caratterizzato da comorbidità croniche associate a deterioramento funzionale e/o cognitivo. Gli studi osservazionali invece, tendono con maggiore frequenza, rispetto agli studi controllati e randomizzati, sia a sovrastimare gli effetti del trattamento sia ad avere una maggiore variabilità nelle stime dell'effetto a causa del confondimento residuo. In generale, le stime dell'efficacia dei trattamenti ottenute attraverso studi controllati e randomizzati o studi osservazionali risentono in modo significativo della qualità del disegno dello studio.

Gli studi clinici dovrebbero includere, oltre agli obiettivi tradizionali come mortalità, morbilità, e l'utilizzo dei servizi sanitari, anche altri maggiormente rilevanti per il paziente anziano come ad esempio il mantenimento dello stato funzionale, cognitivo e psicoaffettivo così come il rischio di cadute, la qualità della vita, etc. Andrebbero elaborati e validati strumenti per la misurazione degli obiettivi in grado di valutare una popolazione eterogenea e spesso affetta da deterioramento cognitivo e deficit neurosensoriali. A questo scopo la caratterizzazione del paziente mediante l'utilizzo della Valutazione Multidimensionale consente una migliore definizione delle caratteristiche del singolo paziente e la raccolta di dati importanti per l'analisi [43].

Bibliografia

- [1] Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med.* 1990; 113:709-714.
- [2] Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000; 284:1290-1296.
- [3] Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ.* 1996; 313:570-571.
- [4] McDonald K. Current guidelines in the management of chronic heart failure: practical issues in their application to the community population. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7:317-321.
- [5] Fletcher K, Mant J, Holder R, et al. An analysis of factors that predict patient consent to take part in a randomized controlled trial. *Fam Pract.* 2007; 24:388-394.
- [6] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet.* 2005; 365:82-93.
- [7] Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA.* 1992; 268:1417-1422.
- [8] Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer.* 1994; 74:2208-2214.
- [9] Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med.* 2000; 343:475-480.
- [10] Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005; 294:716-724.
- [11] Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002; 21:58-60.
- [12] European Medicines Agency London, 14 December 2006; EMEA/498920/2006.
- [13] Fahey T. Applying the results of clinical trials to patients to general practice: perceived problems, strengths, assumptions, and challenges for the future. *Br J Gen Pract.* 1998; 48:1173-1178.
- [14] Uijen AA, Bakx JC, Mookink HG, van Weel C. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60:330-335.
- [15] Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med.* 2006; 4:104-108.
- [16] Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax.* 2007; 62:219-223.
- [17] Travers J, Marsh S, Caldwell B, et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med.* 2007; 101:1313-1320.
- [18] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:493-503.

- [19] Garcia D, Hylek E. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2007; 370:460-461.
- [20] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-2870.
- [21] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007; 115:2689-2696.
- [22] Poli D, Antonucci E, Marcucci R, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res*. 2007; 121:347-352.
- [23] Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*. 2008; 39:1482-1486.
- [24] Hylek EM. Contra: 'Warfarin should be the drug of choice for thromboprophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation'. Caveats regarding use of oral anticoagulant therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2008; 100:16-17.
- [25] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898.
- [26] Mancia G, Grassi G. Treating very elderly hypertensive patients is rewarding: the HYVET results. *Curr Hypertens Rep*. 2008; 10:301-302.
- [27] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281-1357.
- [28] Schafer HH, De Villiers JN, Sudano I, et al. Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly--a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13574.
- [29] Kaiser EA, Lotze U, Schafer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging*. 2014; 9:459-475.
- [30] Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998; 98:2290-2295.
- [31] Conen D, Chae CU, Guralnik JM, Glynn RJ. Influence of blood pressure and blood pressure change on the risk of congestive heart failure in the elderly. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140:202-208.
- [32] Cooper-DeHoff RM, Aranda JM, Gaxiola E, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in high-risk Hispanic patients--findings from the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *Am Heart J*. 2006; 151:1072-1079.
- [33] Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5:259-352.
- [34] Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010; 17:571-584.
- [35] Radford MJ, Foody JM. How do observational studies expand the evidence base for therapy? *JAMA*. 2001; 286:1228-1230.
- [36] Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, et al. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64:406-414.
- [37] Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66:869-873.
- [38] Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002; 359:248-252.
- [39] Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57:1223-1231.
- [40] McMahon AD. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003; 12:551-558.
- [41] Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005; 330:895-897.
- [42] Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1361-1369.
- [43] Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:625-634.