

L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLE TERAPIE E LE PROBLEMATICHE NEL PAZIENTE ANZIANO

The importance of adherence to treatment in the elderly population

Claudio Borghi, Angelo Parini, Riccardo Urso, Arrigo F. G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna

Keywords

Elderly
Non-adherence
Drugs
Polypharmacy

Abstract

The problem of non-adherence to therapy is usually underestimated and barely taken into account in clinical practice. The individual risk of non-adherence is increased in patients with chronic conditions, including the large majority of elderly patients where the potentially avoidable consequences of inappropriate treatment may result in a significant increase in the risk of disease and in additional costs for the health system. To effectively prevent non-adherence in elderly patients it is mandatory that physicians interact more actively with the patient in order to understand if there is an intentional non-adherence, which can be often overcome by sharing the decision for treatment with the patient or its care-giver. This will exclude the possibility that the patient can perceive the recommended treatment as an imposition. The main doctor's task is to address the patients, paying attention to their needs and adapting as much as possible the drug schedule to the patient's way of life. As far as the adherence to unintentional non-adherence this must be managed according to different strategies. First, try to identify those patients at risk of non-adherence because of: complexity of the regimen, presence of cognitive decline, poor family support and any possible condition that might increase the wrong assumption of drugs. Polypharmacy, in particular, is associated with an increased risk of adverse events and a very high probability of non-adherence, but this should not affect the doctor's propensity to prescribe a treatment schedule that is otherwise necessary. Simply it should avoid any potentially inappropriate prescription. In elderly patients it is of utmost importance a periodic reassessment of therapy, adherence to therapy and concomitant factors affecting the drug choice. This evaluation should include the estimate of cognitive function to exclude the onset or progression of dementia, the changes in blood pressure and renal function and the modifications in the social environment where the patients live with the aim to keep the effectiveness of drug treatment fully adapted to the real patient's conditions.

Introduzione

Il drastico miglioramento della qualità dell'ars medica a cui abbiamo assistito negli ultimi decenni ha comportato un aumento dell'età media della popolazione [1], seguito dall'incremento del numero di pazienti affetti da patologie croniche [2] e da quadri polipatologici [3], quadri che necessitano spesso di schemi terapeutici includenti più farmaci da assumersi cronicamente, farmaci non scevri da effetti collaterali ed in molti casi da interazioni. In quest'ottica è fondamentale la buona aderenza del paziente alle terapie; il ruolo del medico nel momento prescrittivo diventa quindi più ampio, dovendo considerare non solo la miglior terapia in termini clinici, ma anche quanto questa possa essere accettata da parte del paziente e quali possono essere le difficoltà oggettive che il paziente incontra nell'assumerla.

L'obiettivo di questo articolo è di prendere in considerazione quali possono essere i motivi di una scarsa aderenza del paziente verso la terapia e quali possono essere i metodi per limitare questo fenomeno, ponendo l'accento su quelle condizioni, tipiche del paziente anziano, che possono determinare un'ulteriore difficoltà nel raggiungimento di un'adeguata aderenza.

Corrispondenza: Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale Malpighi, Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna. E-mail: afgcicero@gmail.com

Aderenza alla terapia

L'aderenza alla terapia è il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante.

Definiamo come aderenza alla terapia “il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”, includendo, oltre alle terapie farmacologiche, anche i cambiamenti di stile di vita e di abitudini alimentari [4]. Perché si verifichi una buona aderenza alla terapia ci deve essere una corretta posologia ed una persistenza terapeutica da parte del paziente. La non aderenza negli Stati Uniti determina un costo annuo di circa 100 miliardi di dollari (si stima che il 30-50% degli adulti in terapia cronica non aderiscano adeguatamente alla terapia) [5]; si ha un aumento dei costi sanitari del paziente in seguito all'aumento delle comorbidità ed al peggioramento delle sue condizioni generali, senza dimenticare l'aumento della mortalità [6]. Per dare un'idea dei danni causati dall'inadeguata aderenza alla terapia, nella **Figura 1** sono visibili le conseguenze dell'interruzione delle terapie mediche “evidence-based” sulla prognosi clinica dopo infarto miocardico acuto.

Vi sono almeno sei condizioni che possono determinare una scarsa aderenza da parte del paziente verso la terapia [8]:

- La complessità del piano terapeutico può rappresentare un ostacolo all'aderenza del paziente.
- Il paziente può non essere in grado di assumere autonomamente la terapia (non è autosufficiente).
- Il paziente può non comprendere appieno l'importanza della terapia.
- Il paziente può non percepire come adeguato il rapporto costo-beneficio della terapia (sia in termini di effetti collaterali che in termini meramente economici).
- Il paziente può non aderire al trattamento per convincimenti personali errati, irrazionali o conflittuali.
- Il paziente può ritenere che la terapia non abbia determinato dei miglioramenti della sua condizione clinica, e quindi sospenderla.

In buona sostanza possiamo riassumere questi sei punti in 2 categorie maggiori: la non aderenza non intenzionale e la non aderenza intenzionale [9].

Di questi il primo è sicuramente quello su cui il medico può intervenire con più efficacia, valutando a monte le difficoltà del paziente: la semplificazione della terapia (la rimozione dei farmaci non utili, l'accorpamento dei farmaci anche grazie all'utilizzo di formulazioni precostituite [10] (**Figura 2**), l'utilizzo di farmaci con lunga emivita che riducono il numero di somministrazioni giornaliere sono tutti presidi utilizzabili) e la valutazione delle condizioni psicofisiche del paziente e del contesto in cui vive dovrebbero essere elementi cardine del momento terapeutico. È stato dimostrato, per esempio, che la cronicità del trattamento e l'incremento del numero di compresse determina una riduzione dell'aderenza allo stesso [11].

Per quanto riguarda invece la non-aderenza intenzionale, ovvero quella condizione in cui il paziente decide di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare il trattamento prescritto dal medico, la questione focale diventa il convincimento del paziente della bontà della terapia [12]. Per fare questo è opportuno costruire una buona comunicazione col paziente, informandolo adeguatamente sulla propria con-

Figura 1

La sospensione di acido acetilsalicilico e di beta bloccante raddoppia la mortalità dei pazienti post-IMA, mentre la sospensione della statina la triplica. (Modificata da Ho et al. [7]).

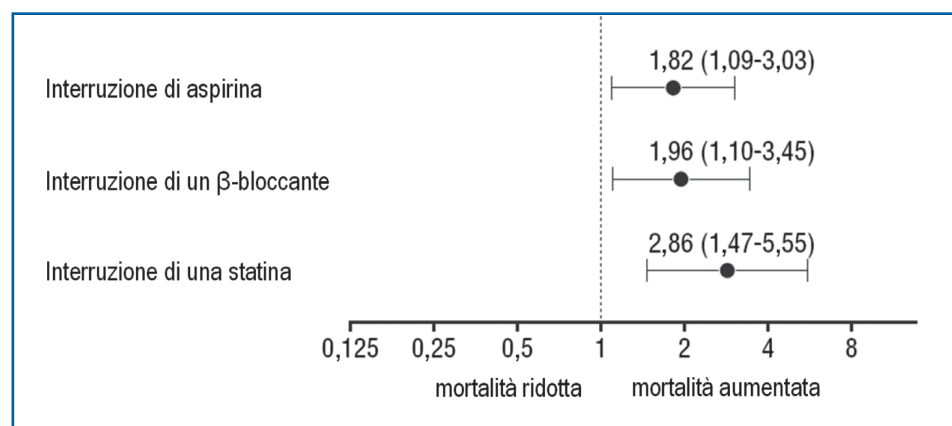
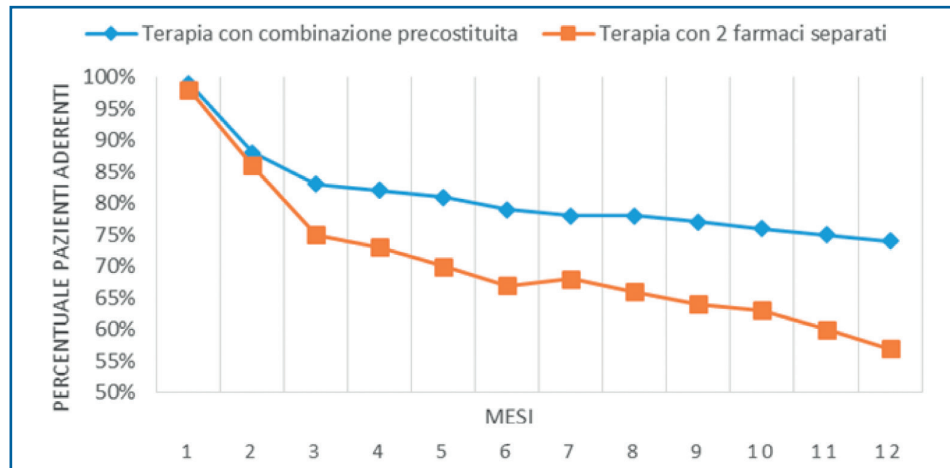


Figura 2
Differente aderenza al trattamento utilizzando 2 compresse oppure una formulazione preconstituita. (Modificata da Dezii et al. [10])



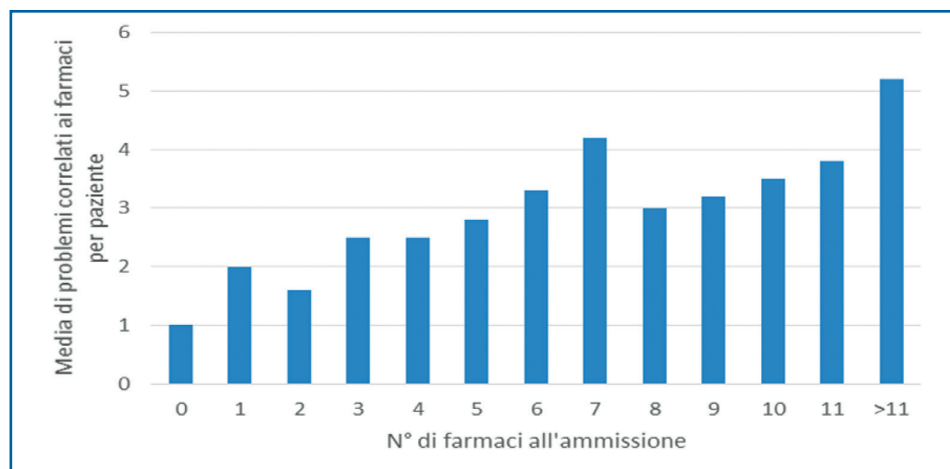
dizione di salute e sui farmaci da assumere, accertandoci successivamente del suo livello di comprensione della patologia, delle cure intraprese e dei rischi dati dalla sospensione o dall'inaccurata assunzione della terapia. Le informazioni devono essere il più chiare, semplici ed esaustive possibili. È opportuno in questa fase chiarire gli obiettivi del trattamento e discutere apertamente con il paziente i pro e i contro dei farmaci proposti, sempre considerando il livello di coinvolgimento che il singolo paziente preferisce, tenendo presente che le preoccupazioni dei pazienti circa l'assunzione di farmaci, ma anche il bisogno percepito di utilizzarli, hanno un impatto significativo sulla decisione e sulle modalità di adesione ai trattamenti.

Successivamente sarà opportuno valutare l'aderenza del paziente verso la terapia, discutendo con il paziente le eventuali ragioni fonte di una sua non aderenza al trattamento e cercando di trovarvi soluzioni adeguate. Nei pazienti che eseguono terapie croniche è fondamentale valutare ad intervalli regolari l'efficacia delle stesse, onde apportarvi modifiche sulla base dell'evoluzione della condizione clinica; in molti casi inoltre si può assistere ad un decremento dell'aderenza del paziente nei confronti della terapia [13]. Infine, soprattutto per quanto riguarda la gestione dei pazienti complessi, una buona collaborazione tra i professionisti della salute assicura una cura non "frammentata".

Polifarmacoterapia

"Primum non nocere" è un principio di cui tenere conto sempre quando si prescrivono dei farmaci, principio che risulta ancora più importante quando si tratta di un paziente anziano. I pazienti più anziani, infatti, sono proprio quelli esposti al maggior rischio di essere colpiti da eventi avversi dovuti all'assunzione di farmaci, sia a causa delle al-

Figura 3
Incidenza di eventi avversi in funzione del numero di farmaci assunti in pazienti ricoverati. (Modificata da Blix HS et al. [16]).



Un anziano su due oltre i 65 anni assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno. E quasi il 60 per cento della popolazione ultra 65enne manifesta scarsa aderenza alle terapie.

terazioni dei processi fisiologici rispetto agli individui più giovani (alterazioni sia della farmacocinetica che della farmacodinamica), sia per la maggiore prevalenza dell'uso di una polifarmacoterapia.

La polifarmacoterapia è stata definita come l'assunzione di 5 o più tipi di farmaci [14]; è una condizione la cui incidenza varia in base a fattori predittori quali sesso femminile, età, presenza di alcune patologie croniche tra cui diabete mellito, scompenso cardiaco e insufficienza renale. La polifarmacoterapia correla ad una maggiore incidenza di eventi avversi, il cui aumento è proporzionale al numero di farmaci impiegati (**Figura 3**) [15, 16], al rischio di prescrizioni a cascata (farmaci prescritti per trattare gli effetti collaterali di altri farmaci), ad una ridotta aderenza alla terapia e ad un maggior numero di errori terapeutici.

Per cercare di ridurre i rischi legati alla prescrizione di un eccessivo numero di farmaci, nel 2012 l'*American Geriatrics Society* ha aggiornato i criteri di Beers con consigli prescrittivi specifici per i pazienti più anziani; sono stati identificati ben 34 fra farmaci e classi di farmaci che includono molecole potenzialmente inappropriate, sia per il rischio di tossicità che per il rischio di inefficacia [17, 18]. Anche i criteri STOPP-START [19] sono un valido strumento clinico quando si revisiona la terapia di un paziente per valutare eventuali prescrizioni potenzialmente inappropriate [20, 21].

Anziano fragile

I danni da poliprescrizione e mancata aderenza terapeutica si traducono in veri e propri rischi per la salute e per il quadro clinico già fragile dei pazienti anziani.

Sebbene non vi sia un accordo sui criteri per identificare la condizione di fragilità dell'anziano, questa è chiaramente legata a uno stato biologico, dipendente dall'età, del quale entrano a fare parte dei fattori fisiologici e patologici che riducono la riserva funzionale dell'organismo e, con questa, la capacità di rispondere positivamente a vari tipi di stress; la fragilità è correlata ad un maggior rischio di peggioramento clinico o di morte in risposta ad uno stress.

La fragilità è una condizione con una prevalenza stimata in Italia del 14,3%, (prevalenza europea stimata fra il 5,8% e il 27%, maggiore nei paesi del sud Europa), ma sale ad un vertiginoso 48,8% se si includono i soggetti pre-fragili [22].

Per identificare la condizione di fragilità sono stato proposti vari *score*, tra i quali l'*International Academy of Nutrition and Aging frailty scale* (FRAIL) e il *Frailty Index* (FI) sembrano essere i più significativi in quanto validi predittori sia dell'insorgenza di nuove difficoltà nelle ADL a 3 anni e a 9 anni e di nuove difficoltà nelle IADL a 3 anni e a 9 anni che della mortalità a 9 anni [23].

Fried et al. hanno usato un modello in cui la diagnosi di fragilità si basa sulla presenza di almeno tre fattori fra cui perdita di peso non-intenzionale (maggiore di 4,5 kg nell'ultimo anno), affaticamento (almeno 3 gg/settimana), debolezza muscolare, lentezza nella camminata, basso livello di attività fisica. Lo stato di fragilità così diagnosticato è un predittore indipendente a medio termine (3 anni) di eventi come cadute incidentali, ospedalizzazione, morte, peggioramento della mobilità o dello score ADL, con un rischio relativo per i singoli eventi compreso fra 1,82 e 4,46 [24].

La fragilità è una condizione soggetta a modificazioni nel tempo. Può peggiorare, ma può anche migliorare. Le evidenze al momento disponibili indicano quattro possibili tipi di prevenzione e trattamento: esercizio fisico (di resistenza ed aerobico), supporto calorico e proteico, supplementazione di Vitamina D, riduzione della polifarmacoterapia [25].

Numerosi studi mostrano come l'esercizio fisico, dopo eventi acuti sia in soggetti sani che fragili porti a una riduzione delle ospedalizzazioni [26], a una riduzione della progressione della fragilità e della disabilità [27], ad un aumento delle prestazioni funzionali con una riduzione della componente depressiva e del rischio di cadute [28]. La supplementazione calorica e nutrizionale è stata associata a una riduzione e talvolta inversione del calo di peso tipico di questa sindrome, con effetti benefici sulla mortalità soprattutto per quanto riguarda i soggetti sottonutriti [29, 30]. La supplementazione proteica ha invece determinato l'aumento della massa muscolare, la riduzione delle complicanze, l'aumento della forza di prensione [31, 32].

La supplementazione di Vitamina D 25(OH) e calcio è stato associato ad una riduzione delle cadute, delle fratture del femore e della mortalità [33-35].

La polifarmacoterapia è un fattore che può facilitare lo sviluppo di una fragilità [36], in accordo con quanto detto prima, la sua riduzione può ridurre il rischio di peggioramento clinico del paziente.

Demenza

La scarsa aderenza alla terapia è correlabile anche a una riduzione delle capacità cognitive. Risultati uguali o inferiori a 24 al *Mini-Mental State Examination*, indicativi di un declino cognitivo, sono infatti associati a una ridotta aderenza [37]; questa viene facilitata dalla riduzione della memoria (il paziente dimentica di assumere il farmaco), ma può anche riflettere l'incapacità stessa di assumere la terapia (es. barattoli di difficile apertura), ed è correlata, oltre che alle scarse capacità cognitive, alla scarsa educazione, al gran numero di medicazioni, al ricevere medicazioni da medici diversi e all'abitare da soli [38-41].

È quindi raccomandabile uno screening geriatrico per identificare i problemi cognitivi, valutando sia eventuali deficit mnesici che funzionali, al fine di identificare quanto prima i pazienti a maggior rischio di non aderenza, per offrire loro un supporto cognitivo ed educativo adeguato. È altresì importante ridurre il numero di farmaci al minimo indispensabile, personalizzare la terapia in base alle abitudini del paziente, coordinando le varie somministrazioni, sostituire la somministrazione dei singoli farmaci con delle associazioni (quando disponibili); principi validi, come abbiamo già detto, anche al di fuori del paziente con demenza. Rimane sempre da chiedersi quando sia il caso di sospendere l'autonoma assunzione di farmaci e dare l'incarico della gestione terapeutica ad una terza persona, il cui aiuto dovrà essere invocato tanto prima quanto più ristretto è il margine di sicurezza dei farmaci in terapia e quanto più grave è il declino cognitivo [42].

Scarse indicazioni terapeutiche nell'anziano

Un problema di fondo nel trattamento dell'anziano consiste nella scarsa conoscenza degli effetti farmacologici in questa popolazione; questo fenomeno è legato alla storica ridotta inclusività della popolazione anziana nei trial clinici. Le conclusioni tratte dagli studi fatti su una popolazione più giovane, infatti, non possono essere automaticamente traslati sulla popolazione anziana, date le differenze fisio-patologiche delle due popolazioni. Gli over75 prendono raramente parte a studi clinici e, rispetto ai più giovani, assumono solitamente più farmaci, hanno più malattie, sono più spesso non autosufficienti, con deficit cognitivi e hanno problemi negli spostamenti [43].

Conclusioni

La non-aderenza alla terapia è un problema tante volte sottovalutato e scarsamente preso in considerazione nella pratica clinica. I pazienti più esposti al rischio della non-aderenza sono i soggetti con patologie croniche, quindi la grande maggioranza dei pazienti anziani, con gli eventi potenzialmente evitabili dovuti all'assunzione errata della terapia che si traduce in rischi più o meno gravi per la salute e in costi aggiuntivi per il servizio sanitario.

È opportuno che il medico comunichi col paziente al fine di capire se vi è una non-aderenza intenzionale, che spesso può essere evitata rendendo il paziente adeguatamente partecipe dei ragionamenti che hanno portato alla decisione di consigliare una data terapia, con i vantaggi e gli svantaggi che questa può avere, senza che venga percepita come un'imposizione. Il medico ha il compito di guidare il paziente, ascoltandone le necessità e adeguando il più possibile la terapia a queste.

D'altro canto per quanto riguarda l'aderenza non intenzionale vanno adottate strategie diverse. Prima di tutto bisogna cercare di individuare quei pazienti che per fattori come complessità del regime terapeutico, declino delle capacità cognitive, scarsa assistenza familiare sono più a rischio di errori nell'assunzione delle terapie. Bisogna cercare di semplificare i regimi terapeutici.

La polifarmacoterapia è associata a un maggior rischio di eventi avversi, d'altro canto i rischi di questa non devono spaventare il medico fino al punto di non iniziare una

terapia che sarebbe invece necessaria; vanno evitate le prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Nel paziente anziano è di massima importanza la rivalutazione periodica della terapia, dell'aderenza alla terapia e dei fattori modificanti. Questa rivalutazione dovrebbe includere l'eventuale progressione o insorgenza de novo della demenza e la presenza di variazioni dell'ambiente in cui vive il paziente.

Bibliografia

- [1] United Nations, World Population Prospects: The 2010 Revision. Disponibile al sito <http://esa.un.org/unpd/wpp>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [2] Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:S1-3.
- [3] Chronic disease management in ageing populations. *Lancet*. 2012; 379:1851.
- [4] De Geest S, Sabaté E. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003; 2:323.
- [5] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353:487-497.
- [6] Chisholm-Burns MA, Spivey CA. The 'cost' of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept. *J Am Pharm Assoc*. 2012; 52:823-826.
- [7] Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1842-1847.
- [8] Marcum Z L, Sevick M A, Handler S M. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA*. 2013; 309:2105-2106.
- [9] Horne R, Clatworthy J, Polmear A, Weinman J. Do hypertensive patients' beliefs about their illness and treatment influence medication adherence and quality of life? *J Hum Hypertens*. 2001; 15:S65-S68.
- [10] Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2001; 10:2-6.
- [11] Kramer AM. Health care for elderly persons -- myths and realities. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1027-1029.
- [12] NICE guidelines. Disponibile al sito <http://www.nice.org.uk/guidance/CG76>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009; 120:1598-1605.
- [14] Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65:989-995.
- [15] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:187-195.
- [16] Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60:651-658.
- [17] Resnick B, Pacala JT. 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:612-613.
- [18] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-631.
- [19] Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*. 2009; 38:603-606.
- [20] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. 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; 46:72-83.
- [21] Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014; 14:72.
- [22] Linee guida SNLG Fragilità dell'anziano, 2013. Disponibile al sito www.snlgiss.it/cms/files/LG_Fragilita_anziano_2013.pdf. Ultimo accesso luglio 2014.
- [23] Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:721-726.
- [24] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56:M146-156.
- [25] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14:392-397.
- [26] Singh NA, Quine S, Clemson LM, et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:24-30.
- [27] Yamada M, Arai H, Sonoda T, Aoyama T. Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:507-511.
- [28] Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011; 2011:569194.
- [29] Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15:CD003288.
- [30] Neelemaat F, Bosmans JE, Thijs A, Set al. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12:295-301.
- [31] Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13:720-726.
- [32] Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*. 2012; 11:278-296.
- [33] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:2997-3006.
- [34] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367:40-49.
- [35] Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:2670-2681.

- [36] Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65:989-995.
- [37] Arlt S, Lindner R, Rösler A, von Renteln-Kruse W. Adherence to medication in patients with dementia: predictors and strategies for improvement. *Drugs Aging.* 2008; 25:1033-1047.
- [38] Nikolaus T, Kruse W, Bach M, et al. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 49:255-259.
- [39] Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:539-545.
- [40] Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70:561-566.
- [41] Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:615-622.
- [42] Arlt S, Lindner R, Rösler A, von Renteln-Kruse W. Adherence to medication in patients with dementia: predictors and strategies for improvement. *Drugs Aging.* 2008; 25:1033-1047.
- [43] Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:1791-1796.