

UTILIZZO DEGLI ANALGESICI NEGLI ANZIANI: UNO STUDIO ITALIANO

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Il dolore è un problema di salute frequente nella popolazione anziana;
- Gli oppioidi deboli sono maggiormente impiegati negli anziani;
- In almeno la metà delle persone anziane con malattie renali croniche o insufficienza cardiaca congestizia i FANS sono prescritti in modo inappropriato;
- L'appropriatezza prescrittiva di tali farmaci dovrebbe essere valutata costantemente nella popolazione anziana.

IL DOLORE

Il dolore è un problema di salute frequente nelle persone anziane che può compromettere lo stato di salute, condurre a depressione e ridurre la qualità di vita di chi ne soffre. È possibile distinguere tre forme comuni di dolore: nocicettivo, neuropatico e infiammatorio [1]. Il dolore nocicettivo è generato dall'attivazione dei recettori periferici del dolore (nocicettori), in seguito a un insulto di natura fisica o chimica. Esso è a sua volta suddiviso in somatico, quando interessa l'apparato muscolo-scheletrico (es. muscoli, articolazioni, tendini, ossa) e la cute, e in viscerale se localizzato a livello della muscolatura liscia [2]. Il dolore neuropatico è causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso, come la neuropatia diabetica, la nevralgia post-erpetica, il dolore oncologico [3]. Il dolore infiammatorio è generato dall'attivazione della via del dolore nocicettivo che si verifica in seguito al rilascio di mediatori dell'infiammazione (es. citochine pro-infiammatorie, chinine, leucotrieni, ossido nitrico, ATP, 5-HT, istamina) [1, 4] in un sito tissutale danneggiato. In un singolo paziente possono coesistere più forme di dolore. Una scala numerica da 0 a 10 classifica il dolore in base all'intensità in: lieve (fino a 4), moderato (5-6) e severo (7-10) [5]. In base alla durata, il dolore si distingue in acuto, se si tratta di un dolore a breve termine che si risolve entro 3-6 mesi e in cronico, se si tratta di un dolore a lungo termine che persiste oltre i 6 mesi ed è spesso associato alla presenza di malattie o a malessere psicologico [2]. Diagnosticare il dolore e distinguerlo risulta essenziale per un trattamento adeguato.

TRATTAMENTO DEL DOLORE

Il dolore acuto da lieve a moderato viene trattato in I linea con paracetamolo e farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) [6], che sono generalmente classificati in: farmaci non-selettivi, se inibiscono le due isoforme della ciclo-ossigenasi (COX-1 e COX-2) e in farmaci selettivi per la COX-2, conosciuti come “coxib” e associati a ridotto rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto ai FANS non-selettivi. I FANS, grazie alla loro potente azione antiinfiammatoria, sono generalmente indicati nel dolore di origine infiammatoria. Al contrario, gli analgesici oppioidi sono indicati nel dolore di origine viscerale, nelle cure palliative e più in generale nel dolore da moderato a severo verso cui i FANS non risultano essere efficaci.

I LIMITI DELLA TERAPIA ANALGESICA NEGLI ANZIANI

Nelle persone anziane è importante un impiego sicuro dei farmaci, in quanto è molto probabile che questa popolazione assuma più farmaci in concomitanza. Per altro, gli anziani sono anche i pazienti più fragili per aumento delle comorbidità, per compromissione delle capacità cognitive e per ridotta indipendenza nelle attività di vita quotidiana. Infatti, la prevalenza di dolore nelle persone anziane e il diffuso abuso di analgesici oppioidi in alcuni paesi [7, 8] ha spinto a rivalutare l'approccio farmacologico adottato negli anziani per gestire il dolore. L'appropriatezza dell'uso di analgesici in Italia è stato oggetto di poche ricerche, tra cui quella riguardante l'uso degli oppioidi in pazienti affetti da cancro [9], l'utilizzo inappropriato di analgesici in caso di dolore cronico [10] o il cambiamento di direttive sulla prescrizione di tali farmaci [11, 12]. Tuttavia, nonostante la crescente prevalenza del dolore con l'aumentare dell'età, in Italia non si hanno a disposizione delle linee guida dedicate alla gestione del dolore negli anziani e considerato anche l'abuso di oppioidi in Italia [8] (dopo l'approvazione della legge 38/2010) oltre che in altri paesi [7], risulta necessario indagare l'utilizzo inappropriato di analgesici nelle persone anziane.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche degli anziani utilizzatori di analgesici al fine di determinare la frequenza d'uso di analgesici in questa popolazione, compreso l'uso potenzialmente inappropriato di tali farmaci.

FASI DELLO STUDIO

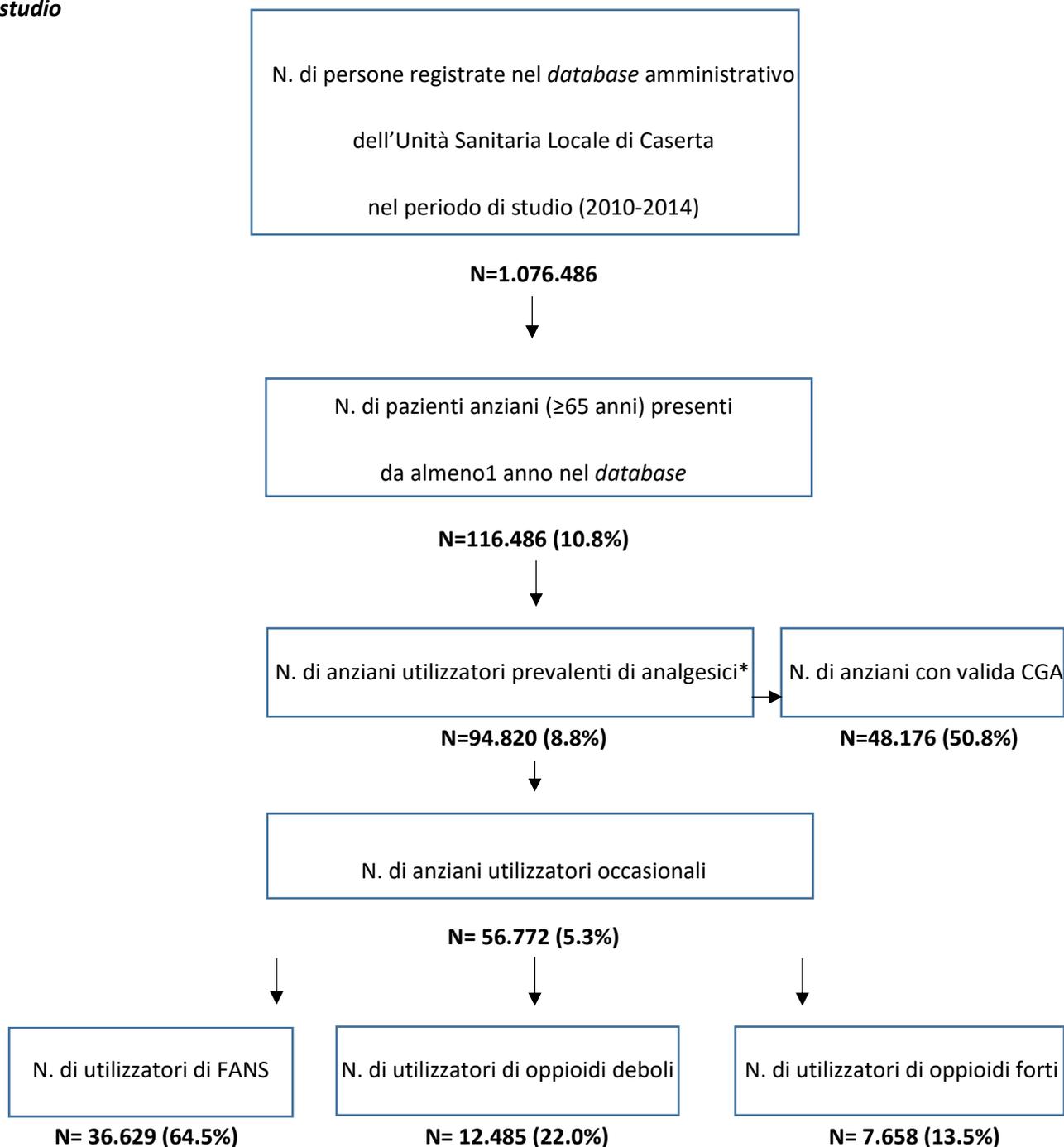
Per condurre questo studio è stato utilizzato come riferimento il *database “Arianna”*, che contiene i dati riguardanti le prescrizioni e le relative indicazioni d'impiego dei farmaci per 1.076.486 abitanti, registrati

presso l'Unità Sanitaria Locale di Caserta (Campania, Italia). Questi dati sono stati correlati con i dati demografici e clinici di pazienti provenienti dalla stessa area. Sono stati presi in considerazione: il registro demografico; un *database* delle richieste effettuate dalle farmacie per farmaci acquistati attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), indicati con il codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC); un *database* delle diagnosi di dimissione ospedaliera, registrate secondo la IX edizione della Classificazione Internazionale dei Codici di Malattia con Modifica Clinica (ICD-9 CM). Le richieste di rimborsabilità da parte delle farmacie hanno riguardato prescrizioni di molti analgesici rimborsabili dal SSN, ad eccezione del paracetamolo, rimborsabile dal SSN italiano solo se presente in combinazione con la codeina, in quanto solo l'associazione è indicata per il trattamento del dolore in Italia. Inoltre, per descrivere ulteriormente la popolazione dello studio, è stata effettuata annualmente una valutazione geriatrica completa (CGA) [13] sullo stato cognitivo, la mobilità, le esigenze infermieristiche e il sostegno sociale dei pazienti anziani. È stata individuata una coorte di pazienti del territorio di Caserta di età ≥ 65 anni, con almeno 1 anno di presenza nel *database*, che ha assunto almeno un farmaco analgesico (FANS, oppioidi deboli o forti) tra il 2010 e il 2014. La data della prima prescrizione di analgesici è stata considerata la data index (ID). I pazienti trasferiti dall'area considerata o morti sono stati esclusi, mentre coloro che non hanno assunto farmaci analgesici entro un anno dalla ID sono stati considerati consumatori occasionali di analgesici. Le caratteristiche demografiche (età, sesso) e cliniche (comorbidità, in particolare scompenso cardiaco, angina pectoris e infarto miocardico acuto, attacco ischemico transitorio e ictus, diabete mellito, ulcera gastrica e duodenale, malattie renali croniche, epatopatie e gotta) di questi utilizzatori sono state valutate prima della ID. All'interno della popolazione di pazienti anziani, i farmaci analgesici sono stati identificati dai codici ATC e sono stati raggruppati per categorie farmacologiche in FANS (includendo sia i FANS non-selettivi che i coxib), oppioidi deboli e forti e poi classificati ulteriormente in base al tipo di formulazione (per uso orale, parenterale, transdermico, rettale, nasale). Per ogni prescrizione di analgesici è stata stimata la dose definita giornaliera media prescritta (PDD), dividendo le dosi di farmaco prescritte (il numero di unità al giorno moltiplicato per la dose prescritta) per la dose definita giornaliera (DDD). La prescrizione inappropriata di farmaci analgesici è emersa utilizzando i criteri di Beers [14] ed è stata apprezzata sulla base delle seguenti raccomandazioni: i) evitare completamente indometacina e ketorolac nei pazienti anziani, poiché questi farmaci aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale e di ulcera peptica; ii) evitare l'uso cronico (definito all'interno di questo studio come un utilizzo superiore ai 90 giorni) di FANS non-selettivi per via orale (per esempio l'aspirina alla dose giornaliera superiore a 325 mg e i farmaci diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, meloxicam, nabumetone, naprossene, oxaprozina o piroxicam) in pazienti ad alto rischio, come quelli di età superiore a 75 anni o in terapia con corticosteroidi per uso orale o parenterale, con anticoagulanti o con antiaggreganti piastrinici. Inoltre, sono state considerate le seguenti controindicazioni. L'uso di FANS è controindicato in malattie renali croniche (CKD) di qualsiasi stadio; l'uso di FANS non-selettivi e di coxib è controindicato nelle persone con insufficienza cardiaca; dosi superiori a 325 mg/giorno di aspirina e l'uso di FANS non-selettivi è controindicato in pazienti con ulcere gastriche/duodenali; prescrizioni di pentazocina sono controindicate

nelle persone anziane. Criteri come quelli di START-STOPP [15] raccomandano l'uso concomitante di lassativi quando gli oppioidi sono impiegati per uso cronico e prescritti in maniera appropriata nel trattamento del dolore da moderato a severo. In tale studio non è stato possibile verificare questi secondi criteri, in quanto il dolore non è stato distinto in lieve, moderato o severo. Nei tre mesi precedenti alla ID sono stati valutati i farmaci utilizzati in concomitanza alla terapia analgesica (i farmaci considerati sono stati: β -bloccanti, ACE-inibitori, diuretici, sartani, inibitori di pompa protonica, misoprostolo, statine, digossina, metotrexato, gabapentin/pregabalin, litio, antipsicotici, antidepressivi tricyclici, antidepressivi SSRI, anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e corticosteroidi), in modo da valutare il carico complessivo di malattia. Riguardo agli utilizzatori occasionali l'uso di analgesici è stato definito per ciascun farmaco dalla mediana delle dosi giornaliere (con scarto interquartile), dalla formulazione usata e dalla mediana delle prescrizioni inappropriate (con scarto interquartile). Per gli stessi utilizzatori sono state effettuate anche delle valutazioni CGA selezionate e i risultati ottenuti derivano dalle CGA più vicine alla ID. L'uso inappropriato di analgesici è stato espresso in termini di frequenza ed è riferito ad un ampio numero di pazienti comprendente sia gli utilizzatori occasionali che abituali. I pazienti sono stati raggruppati per età: 65-74 anni, 75-84 anni e ≥ 85 anni. Le frequenze sono state calcolate distinguendo le persone anziane colpite da malattia da quelle non colpite, che utilizzano farmaci analgesici. È stata effettuata un'analisi *Kaplan-Meier* dove gli utilizzatori *naïve* di analgesici sono stati suddivisi per categorie farmacologiche (FANS, oppioidi deboli e oppioidi forti), così da valutare la persistenza al trattamento analgesico nel tempo. A partire dall'inizio della terapia, per ciascun utilizzatore *naïve*, sono stati calcolati i giorni di trattamento continuo a base di analgesici, tenendo conto della quantità di principio attivo somministrata e della dose definita giornaliera (DDD) di analgesico. La persistenza alla terapia analgesica è stata valutata per un tempo massimo di 60 giorni, definito come il tempo che intercorre tra l'ultimo giorno di trattamento con il farmaco analgesico e l'inizio di una nuova somministrazione. Gli utilizzatori *naïve* che hanno continuato la terapia alla fine dello studio sono stati esclusi. Successivamente, è stata condotta una sotto-analisi, utilizzando una diversa fonte di dati (un *database* fornito da *IMS Health*, contenente i dati di vendita di tutte le farmacie di Caserta), per misurare la quantità di analgesici non-oppioidi acquistati presso le farmacie comunali dell'area di utenza considerata. I dati delle prescrizioni provenienti dall'IMS sono stati messi a confronto con dati di prescrizione per distinguere i farmaci dispensati attraverso il SSN e quelli come OTC. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando SAS versione 9.2 e SPSS/PC versione 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Un valore di p di 0.05 è stato utilizzato per indicare la significatività statistica, impiegando i test di *Kruskal-Wallis*, *Fisher* e *Chi-square*, a seconda dei casi.

UTILIZZO DI ANALGESICI NEGLI ANZIANI

Figura. 1. Identificazione delle persone anziane che utilizzano farmaci analgesici durante il periodo di studio



*anziani che hanno somministrato almeno un analgesico durante il periodo di studio.

Dal 2010 al 2014 è stato possibile notare diversi cambiamenti nell'uso di singoli farmaci, nello specifico, per quanto riguarda i FANS, nel 2014 essi rappresentavano gli analgesici più impiegati in tutte le categorie di età (fino al 50% delle persone anziane di 75 anni e oltre), mentre l'uso di altri analgesici era meno frequente (meno del 15% delle persone di 65 anni e oltre). Nel 2010 l'analgesico non-opioide maggiormente impiegato (un 20% in più rispetto agli altri farmaci non-opioidi) è stato la nimesulide, mentre nel 2014 sono stati: il

ketoprofene (17%), seguito dal diclofenac (13%) e dalla nimesulide (11%). La notevole diminuzione di impiego della nimesulide tra gli anziani potrebbe essere correlata alle preoccupazioni relative alle malattie epatiche indotte dal farmaco [16]. Al contrario, l'uso dell'analgesico non-oppioide etoricoxib è aumentato per l'intero periodo di studio, passando dal 7% all'8%. Nel 2008, l'Agenzia Italiana del Farmaco [17] ha pubblicato una valutazione sul profilo di sicurezza di etoricoxib, che potrebbe aver spinto a prescrivere con maggiore frequenza questo farmaco, perché di impiego sicuro. Nel periodo di studio considerato, l'oppioide utilizzato maggiormente è stato la codeina in combinazione con il paracetamolo (il cui uso è aumentato dal 4% al 5.5%). L'uso di ossicodone in combinazione con naloxone/paracetamolo è aumentato dall'1% al 3.5% e il tapentadolo dallo 0.2% all'1.5%.

Tabella. 1. Caratteristiche degli utilizzatori occasionali anziani (≥65 anni) di FANS, oppioidi deboli e forti negli anni 2010-2014			
UTILIZZATORI ANZIANI DI ANALGESICI N=94.820	FANS N=36.629 (36.6%)	OPPIOIDI DEBOLI N=12.485 (13.2%)	OPPIOIDI FORTI N=7.658 (8.1%)
Sesso maschile	16.612 (45.4%)	4.439 (35.6%)	2.592 (33.8%)
Sesso femminile	20.017 (54.6%)	8.046 (64.4%)	5.066 (66.2%)
Età media, anni	73.1 ± 7.1	74.4 ± 7.0	74.2 ± 6.8
Mediana della dose giornaliera, DDD (Q1-Q3)*	0.03 (0.02-0.06)	0.01 (0.00-0.01)	0.01 (0.00-0.02)
Indicazione d'uso di analgesici per dolori osteo-articolari	33.230 (90.7%)	10.149 (81.3%)	5.678 (74.1%)
Mediana dei farmaci assunti in concomitanza	4.2 ± 3.3	6.5 ± 4.0	7.1 ± 4.1

*Q1-Q3: dal 25° al 75° percentile

Come si evidenzia dalla tabella 1, la maggior parte degli utilizzatori anziani di analgesici sono state donne, seppur nell'ordine che segue, invertito rispetto agli uomini: oppioidi forti > oppioidi deboli > FANS. La DDD è stata più alta per i FANS, seguita dagli oppioidi forti e dai deboli. I consumatori di oppioidi hanno ricevuto in concomitanza altri farmaci molto più dei consumatori di FANS. L'indicazione d'uso riportata nelle prescrizioni di farmaci analgesici è stata maggiormente per i dolori osteo-articolari. Tuttavia, gli oppioidi dovrebbero essere impiegati solo per dolori da moderati a severi [18]. Riguardo all'utilizzo di analgesici nelle persone anziane "fragili", è emerso che gli utilizzatori di oppioidi forti presentano uno stato di fragilità maggiore rispetto agli altri anziani che somministrano analgesici diversi. Infatti, utilizzatori di oppioidi forti presentano un lieve danno cognitivo, richiedono assistenza infermieristica e assistenza per ridotta mobilità. È probabile che ciò predisponga tali persone anziane ad ADR, quali cadute aumentando il rischio di ricovero in ospedale e di disabilità [19].

UTILIZZO INAPPROPRIATO DI ANALGESICI NEGLI ANZIANI

Tabella. 2 Frequenza di prescrizioni inappropriate di farmaci nella popolazione anziana, secondo i criteri di Beers

FARMACI/CLASSE DI FARMACI	N. PAZIENTI, TOTALI N=116.486
INDOMETACINA O KETOROLAC	10.763 (9.2%)
INDOMETACINA	1.237 (1.1%)
KETOROLAC	9.748 (8.4%)
FANS non-selettivi, orali (uso cronico*)	1.611 (1.4%)

* >90 giorni

Tra i consumatori anziani di analgesici sono emerse prescrizioni inappropriate per i FANS ketorolac (8.4%) e indometacina (1.1%), mentre l'uso cronico di FANS non-selettivi senza il concomitante impiego di farmaci gastroprotettori è stato meno frequente (tabella 2). La pentazocina è stata prescritta solo in 4 casi. Le prescrizioni inappropriate effettuate sulla popolazione anziana con malattie specifiche sono date dall'uso di FANS nella metà dei pazienti con malattia renale cronica di qualsiasi stadio (CKD), FANS non-selettivi o coxib nella metà dei pazienti con insufficienza cardiaca e FANS non-selettivi utilizzati in pazienti con ulcere gastrico/duodenali. L'uso appropriato nelle persone fragili potrebbe prevedere alcune raccomandazioni. Nei pazienti molto anziani affetti da malattie renali acute o croniche e in condizioni di sarcopenia, per esempio, è fondamentale monitorare la funzionalità renale non solo attraverso i livelli di creatinina, ma impiegando le equazioni CKD-EPI o MDRD [20]. La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva condotta nello studio non ha tenuto conto di questo aspetto.

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO ANALGESICO NEGLI ANZIANI

La durata media di trattamento con i FANS è stata di 17 giorni (IQR: 16-31), 5 giorni (IQR: 5-11) con gli oppioidi deboli e 8 giorni (IQR: 5-22) con gli oppioidi forti, quindi un uso "prudente" degli oppioidi. Supponendo un tempo di interruzione di 60 giorni, i pazienti anziani che hanno sospeso in questo arco di tempo la somministrazione di analgesici sono stati il 91.01% (N=51.370), per un tempo di interruzione di 120 giorni la popolazione di anziani si è abbassata all'84.09% (N=48.946). Nessun utilizzatore ha manifestato una persistenza di 1 anno. Da questa indagine, la persistenza al trattamento a base di oppioidi forti è risultata leggermente superiore rispetto a quella di oppioidi deboli e FANS.

RISULTATI DELLA SOTTO-ANALISI

La sotto-analisi sulla dispensazione di analgesici, condotta utilizzando il *database* IMS ha riportato l'acquisto come OTC di circa metà degli analgesici non-oppioidi assunti, presso le farmacie comunali.

VALIDITÀ DELLO STUDIO

Questo studio utilizza dati clinici di *real-world* che riflettono l'uso effettivo di analgesici prescritti nella pratica clinica. È stata studiata una vasta popolazione di anziani, descrivendo dettagliatamente i pazienti fragili, distinti per differenti disturbi fisici e cognitivi, non comunemente rintracciabili nei *database* sanitari secondari. È stato anche descritto in dettaglio l'uso inappropriato di analgesici. L'approccio adottato ha combinato la ricerca tradizionale che impiega *database* sanitari con i dati provenienti da CGA.

LIMITI DELLO STUDIO

In relazione allo studio descritto:

- Si assume che ciascuna prescrizione riporti la durata della terapia corrispondente alle dosi e alla quantità di analgesico presente nel confezionamento. È possibile che ciò porti a una sovrastima del grado di esposizione al farmaco, in quanto l'utilizzo dell'analgesico potrebbe essere occasionale.
- I pazienti del territorio di Caserta potrebbero acquistare il farmaco, piuttosto che essere dispensato attraverso il SSN. In tal caso il farmaco non viene conteggiato nello studio. Tuttavia, risulta improbabile che pazienti che impiegano farmaci come potenti FANS, coxib o oppioidi per uso cronico li acquistino come OTC.
- I farmaci non rimborsabili dal SSN come il paracetamolo e farmaci rimborsabili ma acquistabili, perché a basso costo, non vengono conteggiati nello studio.
- Le diagnosi rilevate in questo studio possono essere sottovalutate perché vengono prese in considerazione al momento del ricovero in ospedale. In tal caso l'uso inappropriato dei farmaci potrebbe essere sottostimato.

CONCLUSIONI

Gli analgesici sono comunemente usati nelle persone anziane, in particolare gli oppioidi deboli sono i farmaci maggiormente impiegati. Sono stati prescritti FANS in modo inappropriato in almeno la metà delle persone anziane con malattie renali croniche o insufficienza cardiaca congestizia. Gli analgesici non-oppioidi e oppioidi dovrebbero essere impiegati con cautela nelle persone anziane. Per questo motivo, dovrebbe essere valutata regolarmente l'appropriatezza prescrittiva di tali farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Yam, M. F.; Loh, Y. C.; Tan, C. S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R., General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International journal of molecular sciences* 2018, 19, (8).
2. Orr, P. M.; Shank, B. C.; Black, A. C., The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Critical care nursing clinics of North America* 2017, 29, (4), 407-418.
3. Nicholson, B., Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *The American journal of managed care* 2006, 12, (9 Suppl), S256-62.
4. Cook, A. D.; Christensen, A. D.; Tewari, D.; McMahon, S. B.; Hamilton, J. A., Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends in immunology* 2018, 39, (3), 240-255.
5. Jensen, M. P.; Tome-Pires, C.; de la Vega, R.; Galan, S.; Sole, E.; Miro, J., What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain Beliefs and Pain Interference. *The Clinical journal of pain* 2017, 33, (5), 414-421.
6. Blondell, R. D.; Azadfard, M.; Wisniewski, A. M., Pharmacologic therapy for acute pain. *American family physician* 2013, 87, (11), 766-72.
7. Skolnick, P., The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2018, 58, 143-159.
8. Mannaioni, G.; Mugelli, A.; Parolaro, D.; Romualdi, P.; Sacerdote, P., Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA.
9. Ripamonti, C.; Fagnoni, E.; Campa, T.; Brunelli, C.; De Conno, F., Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2006, 14, (5), 400-7.
10. Ussai, S.; Miceli, L.; Pisa, F. E.; Bednarova, R.; Giordano, A.; Della Rocca, G.; Petelin, R., Impact of potential inappropriate NSAIDs use in chronic pain. *Drug design, development and therapy* 2015, 9, 2073-7.
11. Viola, E.; Trifiro, G.; Ingrasciotta, Y.; Sottosanti, L.; Tari, M.; Giorgianni, F.; Moretti, U.; Leone, R., Adverse drug reactions associated with off-label use of ketorolac, with particular focus on elderly patients. An analysis of the Italian pharmacovigilance database and a population based study. *Expert opinion on drug safety* 2016, 15, (sup2), 61-67.
12. Lombardi, N.; Vannacci, A.; Bettiol, A.; Marconi, E.; Pecchioli, S.; Magni, A.; Cricelli, C.; Lapi, F., Prescribing Trends of Codeine-containing Medications and Other Opioids in Primary Care After A Regulatory Decision: An Interrupted Time Series Analysis. *Clinical drug investigation* 2019, 39, (5), 455-462.
13. Guerriero, F.; Orlando, V.; Tari, D. U.; Di Giorgio, A.; Cittadini, A.; Trifiro, G.; Menditto, E., How healthy is community-dwelling elderly population? Results from Southern Italy. *Translational medicine @ UniSa* 2015, 13, 59-64.
14. Campanelli, C. M., American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2012, 60, (4), 616-631.
15. O'Mahony, D.; O'Sullivan, D.; Byrne, S.; O'Connor, M. N.; Ryan, C.; Gallagher, P., STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 2015, 44, (2), 213-8.
16. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA—Italian Drug Agency). Nota 66. Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/determinazione_nota_66.pdf

17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA—Italian Drug Agency). Domande e Risposte predisposte dall'EMA in merito alla revisione dei medicinali contenenti ETORICOXIB (2008). Available from: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/faq_comunicato_eticoxib260608.pdf
18. Marras, F.; Leali, P. T., The role of drugs in bone pain. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2016, 13, (2), 93-96.
19. Daoust, R.; Paquet, J.; Moore, L.; Emond, M.; Gosselin, S.; Lavigne, G.; Choiniere, M.; Boulanger, A.; Mac-Thiong, J. M.; Chauny, J. M., Recent opioid use and fall-related injury among older patients with trauma. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2018, 190, (16), E500-E506.
20. Carter, J.; Stevens, P.; Irving, J.; Lamb, E., Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *QJM: An International Journal of Medicine* 2011, 104, (10), 839-847.