

SICUREZZA DEI FARMACI IN GERIATRIA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ I pazienti anziani rappresentano una popolazione eterogenea, la cui fragilità può contribuire in modo significativo a cambiamenti della farmacocinetica e farmacodinamica di un farmaco, soprattutto in caso di politerapia.
- ✓ Il rapporto rischio/beneficio di un farmaco può essere diverso nei pazienti anziani fragili rispetto alla popolazione generale. Tale aspetto, però, non è sufficientemente valutato a causa della mancanza di studi clinici su questa fascia di pazienti.
- ✓ Al fine di ottimizzare la terapia nei pazienti anziani fragili, è necessario considerare l'uso concomitante di altri farmaci, che possono dar luogo ad interazioni tali da comprometterne l'effetto terapeutico.

INTRODUZIONE

L'innovazione farmacologica è uno dei principali fattori che contribuiscono al prolungamento dell'aspettativa di vita nella popolazione. Tuttavia, studi clinici, che vadano a testare i nuovi farmaci sui pazienti anziani, non sono sempre disponibili. Gli anziani, infatti, costituiscono una popolazione eterogenea che non può essere catalogata solo in base all'età, rendendo necessario studiarne approfonditamente le criticità che la caratterizzano. L'avanzare dell'età comporta l'insorgere di comorbilità con conseguente necessità di più farmaci, che possono interagire fra loro, determinando il fallimento terapeutico o la comparsa di reazioni avverse (ADRs) (1). A tal proposito, un recentissimo articolo (2), pubblicato nell'agosto del 2020 su *Springer Nature*, ha voluto approfondire tutti i principali fattori che possono determinare l'inefficacia terapeutica o l'insorgenza di eventi avversi in geriatria, andando in particolar modo a proporre alcune strategie per ridurre al minimo gli stessi.

CONSIDERAZIONI FARMACOCINETICHE

Negli anziani, l'aumento della massa grassa insieme alla riduzione di quella magra e dell'acqua totale corporea, determinano rilevanti modifiche della distribuzione, provocando una riduzione del volume di distribuzione e una diminuzione nella clearance renale dei farmaci idrofili (es. gentamicina, digossina e litio)

(3- 4). Al contrario, il volume di distribuzione di farmaci lipofili (ad es. benzodiazepine, oppioidi, amiodarone) è aumentato con conseguente prolungamento dell'emivita ed effetti di lunga durata (5). Nelle persone anziane alterazioni del metabolismo epatico possono aumentare la biodisponibilità di farmaci (ad es. oppioidi e metoclopramide), e ridurre la stessa in caso di pro-farmaci che necessitano di bio-attivazione (ad es. enalapril e perindopril) (6-10). Una delle più importanti modificazioni farmacocinetiche associate all'invecchiamento è la ridotta eliminazione renale dei farmaci. La clearance renale può, infatti, ridursi con importanti conseguenze per farmaci idrosolubili a stretto *range* terapeutico (ad es. digossina, litio, aminoglicosidi), che possono, dunque, accumularsi e determinare l'insorgenza di ADRs (6-9). Oltre a ciò, alcune comorbilità caratteristiche della popolazione geriatrica, come diabete, osteoartrite, insufficienza epatica e cardiaca, possono determinare rilevanti alterazioni farmacocinetiche, andando a modificare la quota delle proteine plasmatiche e comportando importanti modifiche nella fase II del metabolismo epatico (11).

CONSIDERAZIONI FARMACODINAMICHE

Anche la farmacodinamica può essere significativamente influenzata dall'invecchiamento, dovuto a modificazioni delle interazioni farmaco-recettore, come la variazione del numero di recettori, l'affinità dei recettori, la risposta dei secondi messaggeri o la risposta cellulare. In particolare, nel paziente anziano, se da un lato si osserva una risposta ridotta ai farmaci β -adrenergici agonisti e antagonisti (4), dall'altro si evidenzia un aumento della risposta terapeutica per farmaci come i calcio antagonisti (ad es. verapamil, diltiazem e diidropiridine), che possono dare un effetto antipertensivo iniziale importante, dovuto alla riduzione della risposta dei barocettori all'ipotensione (4, 12). Alcuni farmaci, in particolare quelli che agiscono sul sistema nervoso centrale, possono indurre una risposta esagerata nel paziente anziano, a causa di alterazioni dei livelli di ormoni, neurotrasmettitori e recettori, ridotta disponibilità di glucosio e di ossigeno, aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica, ridotta attività della glicoproteina P. Di conseguenza, in pazienti anziani trattati con antagonisti della dopamina possono essere osservati effetti extrapiramidali, aritmie e ipotensione posturale. La diversa distribuzione dei farmaci nel sistema nervoso centrale negli anziani è alla base della risposta più pronunciata alle benzodiazepine. È stato dimostrato che il potenziato effetto sedativo di midazolam e alprazolam aumenta il rischio di ipotensione posturale, cadute e fratture dell'anca negli anziani (4). L'invecchiamento comporta anche un significativo declino del sistema immunitario, con conseguente maggiore suscettibilità a infezioni, carcinoma e malattie autoimmuni (13,14). L'incremento, inoltre, di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina (IL)- 1β , IL-6, IL-18 e il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , comporta una maggiore sensibilità a risposte immunologiche in caso di assunzione di farmaci biologici (15).

COMORBILITÀ E POLITERAPIA

La politerapia è abbastanza comune nei soggetti anziani: evidenze scientifiche dimostrano, infatti, che il 55% dei pazienti anziani assume tra i 5 e i 9 farmaci al giorno e il 14% oltre 10 farmaci (16). Se da un lato tale condizione può rendersi necessaria per trattare sintomi o patologie, dall'altro rappresenta un fattore di rischio considerevole per comparsa di ADRs, interazioni e inappropriata prescrizione (17). Ad esempio, alcuni dei farmaci più utilizzati in geriatria (antispastici, broncodilatatori, miorilassanti, antistaminici, farmaci psicotropici e antiparkinson, antiaritmici, antiipertensivi), se usati in politerapia possono determinare un aggravamento dello stato di salute del paziente (18,19).

ADERENZA AL TRATTAMENTO

Mentre l'uso di farmaci tende ad aumentare con l'età, la *compliance* nel paziente anziano è molto bassa, con conseguente peggioramento della malattia, aumento dei costi sanitari (20, 21). In particolare, la scarsa aderenza del paziente alla terapia può essere dovuta alla ritenuta non efficacia del trattamento. A tale scopo, al fine di migliorare l'aderenza alla terapia, gli autori di questo studio suggeriscono un approccio paziente-centrico. In particolare, una volta ottenuta una diagnosi e iniziata la terapia come unica strategia per gestire la malattia, è necessario che il paziente e il suo medico monitorino attentamente l'evoluzione dei sintomi. Tuttavia, c'è comunque il rischio che gli operatori sanitari e/o i pazienti interpretino erroneamente i sintomi riscontrati, come risultato della terapia farmacologica in corso piuttosto che della malattia presente e, dunque, possano decidere di interrompere o modificare la dose di trattamento (22-26).

DIVERSITÀ E FRAGILITÀ DELLA POPOLAZIONE ANZIANA

Al fine di migliorare l'aderenza e la *compliance* al trattamento tramite un approccio paziente-centrico, è bene non dimenticare che l'invecchiamento è un processo estremamente soggettivo che dipende da 5 fattori (genetica, nutrizione, stile di vita, ambiente e caso), che insieme contribuiscono a caratterizzare la fragilità del paziente anziano (27, 28). Quest'ultima è stata definita da Fried *et al.* (29) come una "sindrome fisiologica", che non è sinonimo di comorbilità né di invalidità, bensì la comorbilità è un suo fattore di rischio e l'invalidità un suo esito. A tal proposito è stato proposto di suddividere i pazienti anziani in pazienti non fragili, pazienti con fragilità di medio livello e pazienti fragili.

POPOLAZIONE ANZIANA E SPERIMENTAZIONE CLINICA

Una delle più importanti criticità da affrontare, per migliorare il trattamento farmacologico nella popolazione anziana, riguarda la sperimentazione clinica. Attualmente, infatti, anche gli studi clinici su trattamenti di patologie, con alta prevalenza negli anziani [ad es. Morbo di Alzheimer (30) o disturbi cardiovascolari (31)] tendono a non coinvolgere questa categoria di pazienti, a cui saranno principalmente destinati questi trattamenti (32,33). Nello specifico, se da un lato è stato osservato un aumento del numero di studi clinici di fase II e III nella popolazione anziana, dall'altro sono pochi gli anziani coinvolti negli studi clinici di fase I, il cui obiettivo principale è la valutazione della farmacocinetica. Del resto, queste limitazioni si fondano su importanti considerazioni etiche relative, soprattutto, al rischio "evitabile" di sottoporre una popolazione già compromessa, ad un farmaco di cui ancora non si conoscono bene le caratteristiche (34-36). A tal proposito sono state proposte possibili strategie per coinvolgere i pazienti anziani negli studi clinici, in accordo alla tipologia di studio in esame, alle caratteristiche del paziente ed allo sperimentatore (33, 34). La tabella 1 fornisce, nello specifico, una panoramica di tali limiti con le relative soluzioni.

Tabella 1 Limiti nell'arruolamento di pazienti anziani negli studi clinici e possibili soluzioni

Limiti	Soluzioni
Relativi al paziente	
Comprendere i vantaggi della sperimentazione clinica	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare più personale/tempo per spiegare i vantaggi dello studio; - Formare il personale per comunicare meglio con i pazienti anziani; - Semplificare la comunicazione e il consenso informato; - Utilizzare <i>endpoint</i> ad-hoc che riflettano meglio le aspettative dei pazienti (ad es. qualità della vita e mantenimento dell'indipendenza funzionale).
Paura delle reazioni avverse	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorare attentamente le ADRs che aggravano le condizioni geriatriche; - Garantire che il personale della sperimentazione clinica sia specializzato in geriatria; - Adattare il dosaggio alle caratteristiche dei pazienti anziani.
Paura di perdere la capacità decisionale sul loro trattamento	<ul style="list-style-type: none"> - Includere i risultati riferiti dai pazienti; - Consentire il ritiro dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento.
Relativi allo sperimentatore	
Paura delle tossicità e mancanza di dati sulla tolleranza al trattamento	<ul style="list-style-type: none"> - Effettuare analisi di fase I più accurate; - Adattare il dosaggio alle caratteristiche dei pazienti anziani.
Aspettative limitate di benefici	<ul style="list-style-type: none"> - Includere <i>endpoint</i> di studio ad hoc adattati all'indice di fragilità e all'aspettativa di vita;
Relativi allo studio	
Esclusione per presenza di comorbidità e di problematiche fisiche e cognitive	<ul style="list-style-type: none"> - Scrivere protocolli progettati per includere pazienti anziani fragili; - Stratificare i pazienti in base alle caratteristiche funzionali; - Approvare i requisiti normativi per richiedere l'iscrizione dei pazienti anziani fragili piuttosto che escluderli dagli studi clinici.
Mancanza di fondi per gli studi sulla popolazione anziana	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentare i finanziamenti.

In generale, gli studi clinici sono progettati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco nell'uomo, escludendo quel gruppo di pazienti che, per le proprie caratteristiche, potrebbe interferire con la conduzione dello studio stesso e compromettere così la corretta identificazione del profilo rischio-beneficio del farmaco (33,40). Pertanto, tra i criteri di esclusione non rientrano: l'età del paziente, la presenza di comorbidità, l'uso di farmaci concomitanti, la ridotta aspettativa di vita ed il deterioramento fisico e cognitivo; tutte caratteristiche che, nel complesso, appartengono ad un paziente fragile, piuttosto che ad un anziano (33,41). Gli autori suggeriscono, dunque, di ridurre al minimo i limiti di esclusione dei pazienti anziani, andando a condurre analisi separate in base alle caratteristiche di fragilità di ogni paziente, al fine di evitare qualsiasi conseguenza sui risultati finali.

STRATEGIE DI MONITORAGGIO TERAPEUTICO IN GERIATRIA

In assenza di un numero sufficiente di studi clinici che prendano in esame l'effetto diretto dei farmaci sugli anziani, il medico curante riveste, nella reale pratica clinica, un ruolo fondamentale per assicurare che i benefici di un trattamento terapeutico siano superiori ai rischi. A tal fine sono stati sviluppati strumenti in grado di predire il rischio di ADRs, come GerontoNET (42), ADRROP (43), PADR-EC (44). Tutti questi strumenti prendono in esame alcune variabili (ad es. insufficienza renale, insufficienza epatica, comorbidità e numero di farmaci assunti) e assegnano ad ognuna di esse un punteggio: superato un certo limite, il paziente viene classificato come soggetto maggiormente a rischio di ADRs. Tuttavia, probabilmente a causa della difficoltà di rilevare le numerose variabili che possono contribuire ad una ADR, tali strumenti non risultano del tutto attendibili (45). Pertanto, la scelta del farmaco più appropriato per un paziente può essere fatta sulla base del giudizio clinico o sulla base di alcuni criteri prestabiliti (19). Nel primo caso, la decisione si basa sulle informazioni raccolte dal medico e sulla conoscenza delle attitudini e dei comportamenti del paziente; nel secondo, invece, il medico, prende in considerazione evidenze pubblicate (*evidence-based medicine*), opinioni di esperti e linee guida sui farmaci da evitare o da usare con cautela nei pazienti anziani (46-48). Per ottimizzare la terapia è, però, essenziale una revisione periodica del trattamento, in relazione alla progressione della malattia cronica e agli obiettivi terapeutici prefissati (49-53). Il medico dovrebbe, inoltre, controllare periodicamente l'appropriatezza delle prescrizioni alla luce dei continui aggiornamenti, documentare eventuali *switch* e condividere la lista con altri operatori sanitari che interagiscono con il paziente (54). Questo tipo di valutazione complessiva, sebbene abbia dimostrato un miglioramento della qualità di vita del paziente anziano, resta però un'utopia, in quanto richiede tempo e una specifica formazione dei sanitari in campo geriatrico e farmacoterapico (55). In questo contesto, il *Clinical Decision Support Systems* (CDSS) potrebbe rappresentare uno strumento più rapido e pratico di supporto al clinico al momento della prescrizione di un trattamento in un paziente anziano. Tale *database* (56) raccoglie tutte le

informazioni sui farmaci prescritti e fornisce dei messaggi di *alert* in caso di rischio di allergie, di dose non corretta, di interazioni farmaco-farmaco, di prescrizioni in contrasto con le attuali linee guida(57).

FOGLIETTI ILLUSTRATIVI E FORME FARMACEUTICHE

Diverse evidenze hanno dimostrato come molto spesso il foglietto illustrativo dei farmaci sia di difficile interpretazione, non solo per gli anziani che in generale possono avere un declino cognitivo (58), ma anche per persone più giovani con un basso livello di alfabetizzazione (59,60). L'introduzione, dunque, all'interno di essi di immagini o grafici con schemi e orari posologici, potrebbe aiutare a capire le istruzioni di somministrazione e ricordare la posologia e i tempi di assunzione, in modo da ridurre al minimo il rischio di errori di somministrazione (61). In attesa di queste modifiche, sia medici che farmacisti potrebbero aiutare il paziente a trascrivere il dosaggio e la frequenza di assunzione o sul foglietto illustrativo o sul confezionamento (60). Allo stesso modo, anche la forma farmaceutica e il confezionamento di un farmaco dovrebbero essere studiati per venire incontro alle necessità della popolazione anziana ed aiutare il paziente ad aderire al trattamento (62). In questa fascia di età possono, infatti, subentrare diversi disagi come ingoiare una pillola, aprire una confezione, per un paziente con disturbo di Parkinson, o dover dividere delle compresse già piccole, in caso di necessità di modificare il dosaggio. Per evitare simili inconvenienti, si dovrebbe dunque pensare, al momento di decidere la formulazione ed il confezionamento, alla popolazione *target* (14). Inoltre, l'utilizzo del *Multi-Dose Dispensing Systems*, sistema che automaticamente dispensa il numero di minicompresse da assumere in determinati orari, potrebbe essere adottato per ridurre al minimo questi disagi e minimizzare il rischio di errori di somministrazione da sotto-dosaggio o sovradosaggio, oltre che aumentare, ovviamente, l'aderenza al trattamento.

MIGLIORAMENTO DEL PROFILO RISCHIO / BENEFICIO DEI FARMACI NEI PAZIENTI ANZIANI

Alla luce dei limiti di inclusione dei pazienti anziani negli studi clinici pre-marketing, la sorveglianza del farmaco nella fase post-marketing, assume una rilevanza particolare per migliorare il profilo rischio-beneficio in questa popolazione. In particolare, nella fase di identificazione di nuove ADRs, a livello delle banche dati di farmacovigilanza, potrebbe essere utile considerare, per i singoli casi riscontrati, le informazioni disponibili su comorbilità, numero di farmaci concomitanti, necessità di utilizzare un farmaco a diversi dosaggi e rischio di interazioni. *In conclusione*, sono state proposte diverse strategie per valutare sicurezza e appropriatezza dei trattamenti nella popolazione anziana, alla luce del fatto che all'interno di essa, si distingue un sottogruppo di pazienti fragili le cui necessità devono essere considerate nelle fasi di sviluppo, valutazione, dosaggio, e confezionamento di un farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Jansen P, Brouwers J, van Roon EN. Appropriate choice of drugs in older patients. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9185.
2. Furlan G, Caduff-Janosa P, Sottosanti L, Cappello E, Valdiserra G, Tuccori M. Drug Safety in Geriatric Patients: Current Status and Proposed Way Forward. *Drug Saf.* 2020;43(9):853-866. doi:10.1007/s40264-020-00949-w
3. Stillhart C, Vučićević K, Augustijns P, Basit AW, Batchelor H, Flanagan TR, et al. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations—an UNGAP review. *Eur J Pharm Sci.* 2020;147:105280.
4. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6–14.
5. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843–53.
6. Wilkinson GR. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;27(2–3):129–59.
7. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(3):115–21.
8. Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology.* 2002;48(3):121–7.
9. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012;308(22):2349–60.
10. Ohnishi A, Tsuboi Y, Ishizaki T, Kubota K, Ohno T, Yoshida H, et al. Kinetics and dynamics of enalapril in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45(6):657–65.
11. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Drug metabolism in the elderly: a multifactorial problem? *Maturitas.* 2017;100:27–322.
12. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(3):263–303.
13. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22(11):1041–50.
14. Menditto E, Orlando V, De Rosa G, Minghetti P, Musazzi U, Cahir C, et al. Patient centric pharmaceutical drug product design the impact on medication adherence. *Pharmaceutics.* 2020;12(1):44.
15. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2015;282:1821.
16. Pereira K, Peres M, Boing A, Aziz M, D’Orsi E. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):335–44.
17. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185–96.
18. U.S Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER. Best Practices in Drug and Biological Product Postmarket Safety Surveillance for FDA Staff. 2019. <https://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Regulatory/Guidance-for-Industry/Best-Practices-in-Drug-and-Biological-Product-Postmarket-Safety-Surveillance-for-FDA-Staff>. Accessed 23 May 2020.

19. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5–6):453–9.
20. Chisholm-Burns MA, Spivey CA. The “cost” of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept. *J Am Pharm Assoc*. 2012;52(6):823–6.
21. Hommel KA, McGrady ME, Peugh J, Zacur G, Loreaux K, Saeed S, et al. Longitudinal patterns of medication nonadherence and associated health care costs. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1577–83.
22. Siegel K, Schrimshaw EW, Dean L. Symptom interpretation and medication adherence among late middle-age and older HIVinfected adults. *J Health Psychol*. 1999;4(2):247–57.
23. Stegemann S. The expectation to treatment model: a framework for adherence and effectiveness. In: *Developing drug products in an aging society*. New York: Springer; 2016. pp. 153–70.
24. Castillo C, Bulbena A, Serras E, Torrens M, López-Colomé JL, Martínez MA, et al. Medical assessment in drug addicts: reliability and validity of the cumulative illness rating scale (substance abuse version). *Eur Addict Res*. 2004;10(3):112–7.
25. Beard JR, Officer A, De Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–54.
26. Pallis AG. Considerations in the design and conduct of clinical drug trials in older cancer patients. *J Clin Investig*. 2012;2(5):465–71.
27. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points? *Ann Oncol*. 2014;25(3):675–81.
28. Westendorp R, Kirkwood T. The biology of ageing. In Bond J, Peace SM, Dittman-Kohli F, Westerhof G, editors. *Ageing in society*. Sage Publishing 2007. pp. 15–37.
29. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottgiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol*. 2001;56(3):146–56.
30. Banzi R, Camaioni P, Tettamanti M, Bertele V, Lucca U. Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Res Ther*. 2016;8(1):32.
31. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population— The European Medicines Agency’s geriatric medicines strategy. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1972–4.
32. EMA. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guide-line/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf. Accessed 23 May 2020.
33. Crome P, Cherubini A, Oristrell J. The PREDICT (increasing the participation of the elderly in clinical trials) study: the charter and beyond. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):457–68.
34. Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Péron J. Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1799–804
35. Yee KWL, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1618–23.
36. Ridda I, Lindley R, MacIntyre RC. Research: the challenges of clinical trials in the exclusion zone: the case of the frail elderly. *Aust J Ageing*. 2008;27(2):61–6.

37. Hempenius L, Slaets JPJ, Boelens MAM, Van Asselt DZB, de Bock GH, Wiggers T, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(1):26–31.
38. Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control*. 2014;21(3):209–14.
39. Freedman RA, Dockter TJ, Lafky JM, Hurria A, Muss HJ, Cohen HJ, et al. Promoting accrual of older patients with cancer to clinical trials: an alliance for clinical trials in oncology member survey (A171602). *Oncologist*. 2018;23(9):1016–23.
40. Whelehan S, Lynch O, Treacy N, Gleeson C, Oates A, O'Donovan A. Optimising clinical trial design in older cancer patients. *Geriatrics*. 2018;3(3):34.
41. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):550–6.
42. O'Mahony D, O'Connor MN, Eustace J, Byrne S, Petrovic M, Gallagher P. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRROP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(2):191–9.
43. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito- Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142–8.
44. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Connolly M, Bereznicki BJ, Peterson GM, Curtain C, et al. Prediction of hospitalization due to adverse drug reactions in elderly community-dwelling patients (The PADR-EC Score). *PLoS One*. 2016;11(10):e0165757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165757>.
45. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(1):11–22.
46. Brook RH. Quality—can we measure it? *N Engl J Med*. 1977;296(3):170–2.
47. Anderson GM, Beers MH, Kerluke K. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract*. 1997;3(4):283–94.
48. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *J Am Med Assoc*. 2005;294(6):716–24.
49. Gallagher P, Lavan A, O'mahony D. Prescribing for older patients. In: *Geriatric Emergency Medicine*, editor. New York: Springer International; 2017; pp. 299–313.
50. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.
51. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870–4.
52. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796–807.
53. Boockvar KS, Carlson LaCorte H, Giambanco V, Fridman B, Siu A. Medication reconciliation for reducing drug-discrepancy adverse events. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(3):236–43.

54. Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31(2):73–8.
55. Fried TR, Mecca MC. Medication appropriateness in vulnerable older adults: healthy skepticism of appropriate polypharmacy. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1123–7.
56. Zenziper Straichman Y, Kurnik D, Matok I, Halkin H, Markovits N, Ziv A, et al. Prescriber response to computerized drug alerts for electronic prescriptions among hospitalized patients. *Int J Med Inform*. 2017;107:70–5.
57. Lilih S, Pereboom M, van der Hoeven RTM, Mantel-Teeuwisse AK, Becker ML. Improving the effectiveness of drug safety alerts to increase adherence to the guideline for gastrointestinal prophylaxis. *Int J Med Inform*. 2017;97:139–44.
58. Salgueiro E, Gurruchaga C, Jimeno FJ, Martínez-Múgica C, Martín Arias LH, Manso G. What can we learn from the public's understanding of drug information and safety? A population survey. *Int J Pharm Pract*. 2019;27(1):96–104.
59. Institute of Medicine. Preventing Medication Errors. Aspedn P, Wolcoot J, Bootman L, Cronenwett L, editors. National Academy Press; 2006.
60. Davis TC, Wolf MS, Bass PF, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):887–94.
61. Morrow DG, Hier CM, Menard WE, Leirer VO. Icons improve older and younger adults' comprehension of medication information. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53(4):250–4.
62. Charlesworth CJ, Smith E, Lee DSH, Alramaghan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989–95.