

POLYMÉDICATION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

V. PIRE¹,
A. FOURNIER²,
D. SCHOEVAERDTS¹,
A. SPINEWINE³,
CH. SWINE¹

Mots-clefs : polymédication, personne âgée

RÉSUMÉ

La polymédication est un phénomène fréquemment rencontré chez la personne âgée, et considérée comme un indicateur de fragilité. Cet article est une revue narrative qui décrit les différentes définitions, l'épidémiologie, les étiologies, les conséquences négatives de la polymédication et quelques pistes pour optimiser la prescription. Les définitions peuvent se regrouper en deux principales catégories : quantitative (nombre de médicaments) et qualitative (médicaments inappropriés). Les étiologies sont souvent multiples et incluent la co-morbidité, le nombre de prescripteurs, la prescription dite en cascade et l'automédication. Les principales conséquences de la polymédication sont la diminution de la compliance, les événements iatrogènes médicamenteux avec pour conséquence une augmentation du risque de mortalité/morbidité, de déclin fonctionnel, de détérioration de la qualité de vie, et leurs implications économiques. Vue l'augmentation très importante du nombre d'octogénaires dans la population âgée de plus de 65 ans, elle-même en croissance, la polymédication chez ces sujets fragiles représente un défi important de la pratique médicale dans les prochaines décennies. Des critères, procédures et instruments permettant une optimisation des prescriptions sont proposés. Sont abordés à cet égard des critères explicites ou implicites, la démarche du soin pharmaceutique de la pharmacie clinique et le travail multidisciplinaire.

Correspondance :

Dr V. Pire

Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires UCL
de Mont-Godinne

B-5530 Yvoir

Tél. : 081/42 34 31

Fax : 081/42 34 39

E-mail : veronique.pire@hotmail.com
christian.swine@uclouvain.be

SUMMARY

Polypharmacy is frequent in the aged patients, particularly in frail elderly people. This article reviews the definitions, epidemiology, correlates, and also the consequences of polypharmacy in this population and some approaches for optimisation of prescribing. There are two main definitions of polypharmacy: quantitative (number of medications) and qualitative (inappropriate medications); whereas the causes are multiple: comorbidity, number of prescribers, prescribing cascade and automedication. The main consequences are the adverse drug events which raise the risk of mortality/morbidity, functional decline, deterioration of quality of live, poor compliance and their economic impacts. Reducing polypharmacy and improving prescription in elderly is a challenge for the next decades.

INTRODUCTION

Si on analyse l'ensemble des prescriptions rédigées aux Etats-Unis, un tiers d'entre elles concerne la population âgée de plus de 65 ans (1). Cette consommation élevée s'explique par la fréquence des différentes pathologies chroniques et des symptômes spécifiques qui affectent cette tranche de la population.

De manière générale, et indépendamment de l'âge, la polymédication n'est pas nécessairement un phénomène négatif. De nombreuses pathologies justifient l'association de plusieurs médicaments pour un traitement optimal. Ces associations ont permis d'améliorer le

¹ Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne.

² Service de gériatrie
Cliniques de l'Europe, Bruxelles.

³ Service de Pharmacie Clinique
Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne,
et Centre de Pharmacie Clinique, Université catholique de Louvain.

pronostic et la morbidité de maladies qui autrefois étaient associées à une mortalité prématurée. Ainsi, la maladie coronarienne chez un adulte d'âge moyen justifiera la prise concomitante d'aspirine, d'un bêtabloquant, d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. De même, une insuffisance cardiaque congestive justifiera la prescription simultanée, en fonction des preuves, d'un diurétique, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, d'un bêtabloquant auxquels s'ajouteraient éventuellement de petites doses de spironolactone s'il s'agit d'une classe III ou IV et d'anti-thrombotiques en cas de fibrillation auriculaire ou de thrombus ventriculaire.

Les exemples sont nombreux et l'evidence-based-medicine s'est intéressée de près à ces patients jeunes, très sélectionnés, souffrant d'une ou de deux pathologies pour démontrer grâce à ces données l'efficacité et l'efficience de ces traitements. S'agissant de personnes âgées dont les co-morbidités sont souvent plus lourdes, la logique des évidences nous amènerait facilement à justifier une liste de 10 à 15 médicaments différents. C'est ce qu'illustre un article paru dans le JAMA (2) dans lequel est présentée la situation d'une femme âgée de 79 ans qui souffre de 5 maladies chroniques : hypertension artérielle, diabète de type 2, ostéoporose, arthrose et BPCO. Sur base des recommandations de bonne pratique existantes, les auteurs montrent que cette patiente devrait recevoir 12 médicaments différents, en plus d'une prise en charge non-pharmacologique. Chez ces patients fragiles, le nombre de médicaments différents est un facteur de risque d'événements iatrogènes en raison entre autres du risque d'interactions médicamenteuses ainsi que d'interférences avec les pathologies existantes. La polymédication entraîne également une diminution de la compliance, et chaque nouveau médicament introduit, menace la prise correcte des autres. Les coûts liés à ces prescriptions multiples ne sont pas seulement ceux liés aux médicaments eux-mêmes mais également les coûts indirects liés à la prise en charge des effets secondaires provoqués par ces médicaments. Il en va ainsi des hospitalisations dont on considère, pour des patients gériatriques, qu'environ 1 sur 4 est liée de près ou de loin à un événement iatrogène médicamenteux. En effet, on sait que l'incidence de ces événements double après 65 ans par rapport à des adultes plus jeunes (3). Pour ces raisons, un intérêt croissant et justifié s'est porté sur la problématique de la polymédication dans la population âgée. Cet article a comme objectif d'en aborder les définitions, l'épidémiologie, les causes, les conséquences et de donner certaines pistes permettant d'améliorer la prescription

DÉFINITIONS

Le terme de polymédication recouvre différents concepts. En parcourant la littérature, on retrouve comme première définition de la polymédication un nombre minimum de médicaments différents pris par jour ou par semaine. On parle également de l'association de différents types de médicaments, qu'ils soient prescrits par le médecin ou achetés librement sans prescription (médicaments de comptoir). Le terme polymédication est également utilisé pour recouvrir le concept de médicaments ou d'associations de médicaments inappropriés, ainsi que leurs conséquences néfastes.

Par ailleurs, l'analyse du problème devrait tenir compte de l'environnement de soins car les données de la littérature changent selon qu'il s'agisse des soins de première ligne, des soins hospitaliers ou longs séjours. Tous ces environnements diffèrent par rapport au profil des patients et au contexte de prescription.

Il est donc difficile de se référer à une définition univoque de la polymédication dans un environnement standardisé.

On peut tenter de répartir ces différentes définitions en deux principales catégories : les définitions de type quantitatives et celles de type qualitatives.

Les définitions quantitatives évaluent le nombre de médicaments. Le seuil varie selon les auteurs. Les uns considèrent que 3 médicaments simultanés ou plus répondent à cette définition. Ce chiffre est retenu comme valeur seuil dans le score ISAR (Instrument de screening des aînés à risque) (4), tandis que Jorgensen (5) considère que 5 médicaments ou plus correspondent à une polymédication. Cette dernière définition à laquelle nous nous référons, est souvent utilisée dans les études épidémiologiques parce qu'elle représente le nombre pivot au delà duquel les risques d'effets indésirables sont fortement accrus, même si à partir de trois ce risque devient significatif.

Les définitions plus qualitatives évaluent l'usage de médicaments qui ne sont pas cliniquement indiqués. Cette approche qualitative repose sur l'utilisation de médicaments définis comme inappropriés. L'évaluation se fait alors soit selon des critères explicites (définis a priori) comme en utilisant la liste de Beers (6), soit selon des raisons implicites (cf. critères de Hanlon MAI) (7). Ce dernier type de définition concerne plus le caractère approprié ou inapproprié de la prescription médicamenteuse et ne sera abordé

que très partiellement dans cet article qui aborde essentiellement la polymédication sous l'angle du nombre et des types de médicaments différents pris par le patient.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA POLYMÉDICATION

LE PATIENT AMBULATOIRE

Une large étude observationnelle effectuée sur un échantillon aléatoire comprenant 2590 participants d'une population ambulatoire aux Etats-Unis (8), nous montre que chez des sujets âgés de plus de 18 ans, la proportion de personnes ayant pris au moins 1 médicament au cours de la semaine écoulée varie de 68 % jusque 44 ans à 81 % entre 45 et 65 ans et à 90 % au-delà de 65 ans. Au-delà de 65 ans, 44 % des hommes et 67 % des femmes prennent 5 médicaments ou plus. Si l'on s'intéresse uniquement aux médicaments pris sur prescription au-delà de 65 ans, 19 % des hommes et 23 % des femmes prennent 5 médicaments différents ou plus. Une étude plus récente se basant sur un échantillon similaire (3005 personnes vivant en milieu ambulatoire aux Etats-Unis, âgées de 57 à 85 ans), montre que la prévalence de la polymédication (définie comme la prise de 5 médicaments prescrits ou plus) a encore augmenté (9), et ce surtout chez les personnes âgées de plus de 75 ans (37% des hommes et 36% des femmes dans ce groupe d'âge prenaient au moins 5 médicaments prescrits par jour). De plus, la prise de médicaments non soumis à prescription ainsi que de suppléments diététiques était également fréquente. D'autres études montrent que chez des personnes de plus de 65 ans vivant à domicile, le nombre de médicaments différents prescrits varie entre 2 et 9, avec en supplément 1 à 2 médicaments de comptoir (10, 11).

Une étude à grande échelle effectuée par interview en Angleterre et au Pays de Galle, sur 12.490 personnes de plus de 65 ans (12) montre que 11 % des hommes et des femmes entre 65 et 75 ans prennent 5 médicaments ou plus tandis que cette proportion monte après 75 ans à 13 % des hommes et 16 % des femmes. Le pourcentage de personnes qui ne prennent aucun médicament est plus élevé (28 %) parmi les hommes âgés de 65 à 74 ans suivis des femmes de cette tranche d'âge (22 %) tandis que parmi les plus de 75 ans, seuls 19 % des hommes et 14 % des femmes ne prennent aucun médicament.

Dans cette enquête de plusieurs milliers de personnes, les trois facteurs qui sont le plus souvent associés à la prise de médicaments et à la polymédication sont l'âge, le sexe féminin et le fait d'être institutionnalisé. A titre d'exemple, la prise concomitante de 5 médicaments ou plus est plus fréquente chez les personnes âgées de 75 ans et plus (OR 1,35 ; IC95% 1.21-1.51), chez les femmes (OR 1,16 ; IC95% 1.04-1.30), chez les personnes vivant en institution (OR = 2,66 ; IC95% 2.04-3.46), ainsi que chez les personnes issues des classes sociales les plus défavorisées (OR 1.3 ; IC95% 1.15-1.47) ; tous ces OR sont significatifs. Selon le type de médicaments considérés, ces facteurs peuvent avoir une influence variable. Si, par exemple, la prise de laxatifs est deux fois plus fréquente après 75 ans et 4 fois plus en institution, le fait d'être une femme ne modifie que peu ou pas la prise de laxatifs.

LE PATIENT HOSPITALISÉ

Dans la cohorte suivie dans le cadre de l'étude SHERPA (13), parmi les 600 patients de plus de 70 ans admis à l'hôpital par les urgences (âge moyen 79 ans), les personnes concernées rapportent une moyenne de 5±2 médicaments différents et 32 % n'en prennent aucun. Plus précisément, 29 % ne prennent aucun médicament à visée cardiaque, 50 % ne prennent aucun psychotrope (sédatif, neuroleptique ou hypnotique) et 68 % ne prennent pas de benzodiazépine. Les personnes qui prennent des médicaments à visée cardiaque en prennent entre 1 et 3. Pour les psychotropes, c'est entre 1 et 2 différents.

Dans une étude sur la prescription appropriée effectuée dans le service de gériatrie de Mont-Godinne (14), concernant environ 200 personnes consécutives d'âge moyen de 82 ± 6 ans, le nombre moyen de médicaments prescrits est entre 7 et 8 avec une DS de 3. Ceci représente une moyenne de 10 ± 5 administrations de médicaments chaque jour. Il ne s'agit plus d'un échantillon de patients admis via la salle d'urgence mais d'un échantillon de patients orientés vers un service de gériatrie. Ces personnes ont une comorbidité importante (index de Charlson supérieur à 3 pour un tiers des patients) et un profil gériatrique : environ 30% proviennent d'une maison de repos, 40 à 47 % ont des problèmes cognitifs, 75% ont fait une chute dans les 6 mois qui précèdent, 1/3 ont eu au moins une admission à l'hôpital dans les 6 mois précédent, 9 à 10 % de ces personnes se perçoivent en moins bonne santé et 60 % ont besoin de l'aide d'un professionnel à domicile pour leurs activités de la vie de tous les jours.

Dans cet échantillon, les patients qui proviennent d'une maison de repos prennent 10 ou 11 médicaments différents prescrits par rapport à 6 ou 7 pour les personnes provenant de leur domicile et le nombre d'administrations est d'environ 12 à 13 par jour par rapport à 8 à 9 pour ceux provenant de leur domicile.

LE PATIENT EN MAISON DE REPOS

Une enquête effectuée pour le KCE (Kennis Centrum – Centre d'expertise) par une équipe de recherche spécialisée, a été réalisée sur un échantillon représentatif de plus de 2500 patients hébergés dans des maisons de repos et de soins en Belgique tant en Wallonie qu'en Flandre (15). On y observe que chaque résident consomme en moyenne 8 médicaments différents. Seulement 1 % des résidents ne prennent aucun médicament, mais certains prennent jusqu'à 22 médicaments différents.

La plupart de ces médicaments (90 %) sont donnés de façon chronique et les médicaments les plus prescrits sont les psychotropes et antidépresseurs qui concernent respectivement 67 % et 46 % des résidents.

Les laxatifs sont utilisés chez un résident sur deux, de même que les médicaments à visée cardiovasculaire. Ces médicaments sont suivis en fréquence de prescription par les analgésiques (42 %), les diurétiques (41 %), l'aspirine (38 %), les anti-ulcéreux (30 %), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (25 %), les bêtabloquants (23 %), les vitamines (22 %) suivis des broncho-dilatateurs, antagonistes calciques, antidiabétiques, anti-parkinsoniens, statines et anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont consommés par 8 à 15 % des résidents. Les résidents en institution constituent indiscutablement une population à haut risque de polymédication, et donc une population-cible pour des interventions visant à améliorer les prescriptions.

FACTEURS GÉNÉRAUX ASSOCIÉS À LA POLYMÉDICATION

Il y a les facteurs démographiques dont l'âge, la race, le sexe et le niveau d'éducation qui ne sont pas les facteurs à l'avant-plan mais qui restent significatifs (16). A l'avant-plan, il y a l'état de santé avec la fragilité générale et certains diagnostics comme la dépression, les maladies cardiovasculaires, l'anémie, les infections respiratoires chroniques, l'arthrose, le diabète (4, 14).

Ces pathologies risquent d'induire la prescription de nombreux médicaments. L'accès aux soins de santé joue également un rôle, en particulier le nombre de visites du médecin ou d'admissions à l'hôpital, mais également la multiplication des prescripteurs (16, 17). Ainsi, la probabilité de trouver des psychotropes qui est inférieure à 20 % avec un seul prescripteur, risque d'atteindre 25 % lorsqu'il y a 4 prescripteurs et plus de 30 % lorsqu'il y en a 5 différents (17).

L'accumulation de ces facteurs est associée à un risque accru de polymédication.

ÉTIOLOGIES DE LA POLYMÉDICATION

Les étiologies de la polymédication chez le patient âgé sont souvent multiples : le nombre de co-morbidités (4, 14) et le nombre de prescripteurs (16, 17, 18) sont souvent deux éléments déterminants. Le nombre de prescripteurs différents au même moment est un facteur de polymédication et surtout de réactions indésirables (18). La cascade médicamenteuse est une cause supplémentaire de la polymédication. Dans la prescription dite en cascade, si le médicament A qui a été prescrit récemment entraîne un effet secondaire qui est interprété comme un symptôme d'une nouvelle maladie, un médicament B est prescrit pour cette nouvelle affection entraînant lui-même éventuellement un effet indésirable qui justifie à son tour la prescription d'un médicament C. A titre d'exemple, la prescription d'un inhibiteur d'acétylcholinestérase pour la prise en charge d'une démence modérée peut provoquer de l'incontinence urinaire, que le médecin pourrait décider de traiter par un anticholinergique de type oxybutinine (19, 20). La prescription concomitante de ces deux médicaments mène à un antagonisme pharmacodynamique, ce qui risque de diminuer fortement leurs efficacités respectives. Plusieurs études ont identifié qu'il s'agissait d'une cascade couramment rencontrée en pratique. Ce type de prescription en chaîne n'est pas rare en raison du caractère atypique des réactions inappropriées chez la personne âgée fragile. Sans doute ne demande-t-on pas assez souvent l'avis du patient lui-même sur une possible explication médicamenteuse. Une étude hollandaise montre en effet que l'apport de l'interrogatoire est essentiel et que la question « pensez-vous que ceci pourrait être du à un médicament ? » est importante (21).

Une autre étiologie concerne l'automédication (8, 22), principalement pour des symptômes

comme l'anxiété, la constipation, l'insomnie ou les douleurs. A ces médications symptomatiques s'ajoutent les compléments dits alimentaires, les produits de médecine alternative ou les suppléments de vitamines et oligo-éléments. Le nombre de tels produits symptomatiques ou suppléments proposés en vente libre commence à augmenter dans nos pays également (10). Souvent, les patients ne considèrent pas ceux-ci comme des médicaments et n'en informent par leur médecin. Il est dès lors important de poser spécifiquement des questions concernant ces catégories de médicaments (somnifères, laxatifs, compléments vitaminiques, antidouleurs,...)

LES CONSÉQUENCES DE LA POLYMÉDICATION

Les risques de la polymédication sont d'abord une diminution de la compliance. La compliance à un traitement diminue de façon importante à mesure que le nombre de médicaments différents augmente (23). A partir de 5 médicaments différents, le taux descend en dessous de 50%. Mais, la polymédication n'est pas le seul facteur influençant la compliance chez la personne âgée. L'impact le plus important est celui des troubles cognitifs qui multiplie par 9 le risque de mauvaise compliance. Le fait de vivre seul, d'avoir plus qu'un médecin prescripteur et plus de 3 médicaments différents ont également un impact d'un facteur de 2 à 2,5 sur la réduction de la compliance. Inversement, toute aide apportée à cet égard améliore la compliance d'un facteur 4 (23).

Dans une cohorte de patients de plus de 70 ans admis aux urgences, 73 % sont capables de prendre leurs médicaments seuls tandis que 15 % nécessitent une aide et 12 % en sont incapables et demandent l'assistance d'une tierce personne pour la prise de médicaments (24). En effet, pour des raisons souvent cognitives mais aussi sensorielles ou physiques, les personnes ne sont pas capables ou éprouvent des difficultés à prendre correctement les médicaments qui leur sont prescrits. Ceci se rencontre en soins à domicile mais aussi à l'hôpital et en maison de repos.

La survenue d'effets secondaires est une deuxième conséquence de la polymédication. La proportion de patients qui présentent des effets secondaires augmente de façon importante avec le nombre de médicaments différents, en raison principalement d'interactions médicamenteuses et également d'interférences avec les pathologies

existantes (22, 25). Chez les patients âgés de plus de 65 ans, des études ont montrés que 20 à 25% des hospitalisations étaient causées par l'apparition d'événements iatrogènes médicamenteux (22).

Plusieurs syndromes gériatriques (chutes, confusion, dénutrition, troubles cognitifs) peuvent également être causés par une polymédication. Les patients prenant ≥ 2 médicaments psychotropes ont un risque de chute qui augmente d'un facteur 2,4 à 4 par rapport à ceux qui n'en prennent qu'un seul (16). Des études ont également montré une corrélation entre la polymédication et l'apparition d'un déclin fonctionnel (14).

L'ensemble de ces conséquences coûte cher en hospitalisation, en durée de séjour et en médicaments.

PISTES POUR AMÉLIORER LA PRESCRIPTION

Il existe des critères explicites (liste de Beers) (6) et implicites (critères de Hanlon MAI) (7) permettant d'évaluer les prescriptions médicamenteuses. Les critères MAI (Medication Appropriateness Index) permettent de se questionner sur l'indication, la justesse, les modalités, le dosage, les interactions entre les médicaments et entre les médicaments et les pathologies, la présence de double prescription, la durée d'un traitement et son coût. La liste de Beers reprend les médicaments dont l'utilisation est inappropriée en gériatrie.

L'utilisation d'un système informatique (26) d'aide à la prescription peut permettre l'amélioration de la qualité de la prescription en signalant les interactions dangereuses et les dosages inappropriés. La prise en charge par une équipe multidisciplinaire de gériatrie (14, 23) est l'occasion de revoir l'ensemble du traitement du patient. La multidisciplinarité aide également à améliorer la prise en charge non médicamenteuse de certains syndromes tels que la confusion. La présence d'un pharmacien clinicien (14) apporte une plus-value importante aux autres mesures précitées.

CONCLUSION

Dans la population générale, parmi les personnes de plus de 65 ans, un pourcentage non négligeable d'hommes et de femmes prennent 5 médicaments différents ou plus. Cette polymédication dépend non seulement de l'âge, du sexe et

du nombre de prescripteurs différents mais aussi de l'état fonctionnel et de l'état de santé général.

Les principales conséquences de la polymédication sont les événements iatrogènes médicamenteux avec pour conséquence des hospitalisations qui auraient pu être évitées, ainsi qu'une augmentation du risque de mortalité/morbidité, de déclin fonctionnel, de détérioration de la qualité de vie, et leurs implications économiques. C'est pourquoi les efforts qui sont consentis pour aboutir à des prescriptions appropriées doivent être poursuivis et des outils (liste de Beers, Critère de Hanlon) doivent être proposés pour maintenir cet effort. Le développement de la pratique de la pharmacie clinique permettra également l'amélioration de la prescription médicamenteuse.

Dans la complexité de cette polymédication réside aussi le paradoxe du sous traitement d'un certain nombre de pathologies chez la personne âgée. Cette question mérite à elle seule une autre analyse mais il vaudra toujours mieux retirer un ou deux médicaments non indispensables pour ajouter un traitement dont les preuves sont parfaitement établies.



RÉFÉRENCES

1. Werder SP : Managing Polypharmacy Walking the fine line between help and harm. *Current Psychiatry Online*. 2003.
2. 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. *JAMA*. 2005; **294** (6): 716-24.
3. Prybys KM, K; Hannah, J; Gee, A; Chyka, P. Polypharmacy in the elderly : Clinical challenges in Emergency practice. Part 1 : Overview, etiology and drug interactions. *Emergency Medicine Reports*. 2002; **23** (11): 145-53.
4. McCusker J, Bellavance F, Cardin S et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc*. 1999; **47**:1229-1237.
5. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K : Prescription drug use, diagnoses, and health-care utilization among the elderly. *The Annals of pharmacotherapy*. 2001; **35** (9): 1004-9.
6. Beers MH : Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of internal medicine*. 1997; **157** (14): 1531-6.
7. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al : A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology*. 1992; **45**(10): 1045-51.
8. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA : Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002; **287** (3): 337-44.
9. Qato DM et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008; **300**:2867-78
10. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Ruby CM, Gray S, Bohannon A : Epidemiology of over-the-counter drug use in community dwelling elderly: United States perspective. *Drugs & aging*. 2001; **18** (2): 123-31.
11. Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK, Romain TM, Peterson EL : Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy*. 2005; **25** (11): 1636-45.
12. Chen YF, Dewey ME, Avery AJ : Self-reported medication use for older people in England and Wales. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001; **26** (2): 129-40.
13. Cornette P, Swine C, Malhomme B, Gillet JB, Meert P, D'Hoore W : Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *European journal of public health*. 2006; **16** (2): 203-8.
14. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, et al : Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007; **55** (5): 658-65.
15. Vander Stichele RH, Van de Voorde C, Elseviers M, Verrue C, Soenen K, Smet M et al.: L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges. Rapport 2006/47B pour le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), étude n° 2005/17.
16. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT : Polypharmacy in elderly patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007; **5** (4): 345-51.
17. Tambllyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R : Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ*. 1996; **154** (8): 1177-84.
18. Green JL, Hawley JN, Rask KJ : Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007; **5** (1): 31-9.
19. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al : A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Archives of internal medicine*. 2005; **165** (7): 808-13.
20. Sink KM, Thomas J 3rd, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands LP: Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008 ; **56**(5):847-53. 11; **165**(7):808-13
21. Manneke CK, Derckx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ : Do older hospital patients recognize adverse drug reactions? *Age and ageing*. 2000; **29** (1): 79-81.
22. Fulton MM, Allen ER : Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2005; **17** (4): 123-32.
23. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM : Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *British journal of clinical pharmacology*. 2001; **51** (6): 615-22.
24. Comette P, D'Hoore W, Malhomme B, Van Pee D, Meert P, Swine C : Differential risk factors for early and later hospital readmission of older patients. *Ageing clinical and experimental research*. 2005; **17** (4): 322-8.
25. Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA : Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2006; **4** (2): 134-43.
26. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al : Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007; **370** (9582): 173-84.