

## Analyse critique d'une étude observationnelle : les médicaments potentiellement inappropriés dont la prise à domicile est maintenue après l'hospitalisation ou qui sont nouvellement prescrits lors de l'hospitalisation sont associés à une augmentation du risque d'événements indésirables au congé hospitalier chez les personnes âgées

Maude Gosselin<sup>1-3</sup>, Pharm.D., Alexandre Campeau Calfat<sup>2-4</sup>, Pharm.D., Caroline Sirois<sup>5-7</sup>, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en santé publique au moment de la rédaction, Faculté de médecine, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Étudiant au moment de la rédaction, Vitam-Centre de recherche en santé durable, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Étudiant au moment de la rédaction, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Candidat à la maîtrise en épidémiologie au moment de la rédaction, Faculté de médecine, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Chercheuse, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Chercheuse, Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada

---

Reçu le 27 août 2020; Accepté après révision par les pairs le 24 novembre 2020

---

**Titre :** *Both new and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events.* J Am Geriatr Soc 2020;68:1184-921.

**Auteurs :** Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S et coll.

**Commanditaires :** L'essai clinique à répartition aléatoire sur lequel s'est basée l'étude était financé par les Instituts de recherche en santé du Canada.

**Cadre de l'étude :** Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) présentent davantage de risques que de bénéfices<sup>2</sup>. Largement prescrits chez les personnes de 65 ans et plus, ils constituent un facteur de risque important quant à la survenue d'événements indésirables médicamenteux (EIM)<sup>3,4</sup>. Leur association avec les hospitalisations ou la mortalité a été démontrée par certaines études, infirmée par d'autres<sup>4-7</sup>. Les risques liés aux MPI chez les aînés en période post-hospitalisation ont fait l'objet de plusieurs études récentes, mais à notre connaissance, aucune n'a été conduite en Amérique du Nord de façon prospective et n'a différencié les risques associés aux MPI dont la prise à domicile est maintenue après l'hospitalisation de ceux associés aux MPI nouvellement administrés en cours d'hospitalisation<sup>4,6,8-10</sup>.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle menée dans deux hôpitaux de soins tertiaires affiliés au Centre universitaire de santé McGill de Montréal (Québec) Canada. Les patients étaient suivis jusqu'à 30 jours après leur congé hospitalier ou jusqu'à leur décès, selon ce qui survenait en premier.

**Patients :** Les patients venant de la communauté admis à l'unité de médecine interne ou de chirurgie (cardiaque ou thoracique) de l'Hôpital général de Montréal et de l'Hôpital Royal Victoria du 1<sup>er</sup> octobre 2014 au 1<sup>er</sup> novembre 2016 étaient admissibles. Seuls les patients de 65 ans et plus ayant reçu la prescription d'au moins un médicament à leur congé hospitalier étaient retenus. Étaient exclus les patients sans couverture par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), ceux transférés à une unité différente de celles ciblées par l'étude ou à un autre hôpital, ainsi que les patients décédés en cours d'hospitalisation.

Pour toute correspondance : Caroline Sirois, Faculté de pharmacie, Université Laval, 1050, avenue de la Médecine, Québec (Québec) G1V 0A6, CANADA; Téléphone : 418 656-2131 poste 412340; Courriel : Caroline.Sirois@pha.ulaval.ca

**Interventions :** La médication prise durant les trois mois avant l'hospitalisation a été déterminée à partir des réclamations effectuées en pharmacie communautaire; celle prise à la suite de l'hospitalisation repose sur les prescriptions de départ de l'hôpital. Les problèmes de santé ont été définis en consultant les dossiers médicaux, les résultats de laboratoire relatifs à l'hospitalisation et la base de données administratives provinciale. Les MPI ont été décelés à l'aide de la liste de critères de Beers<sup>MD</sup>, les critères STOPP, les recommandations de Choosing Wisely Canada<sup>MD</sup> et les nouvelles données probantes non incluses dans les plus récentes versions des critères de Beers<sup>MD</sup> et STOPP.

Un assistant de recherche était chargé d'appeler les patients ou les proches aidants dans les 30 jours suivant le congé hospitalier. Il évaluait si de nouveaux événements indésirables s'étaient manifestés à l'aide d'une version modifiée du questionnaire australien sur les effets indésirables et événements médicamenteux. Il vérifiait aussi si des médicaments avaient été cessés en conséquence. Des cliniciens indépendants évaluaient alors chacun des événements indésirables selon la méthode Leape-Bates. Celle-ci consiste en l'utilisation d'une échelle graduée de 1 à 6, chaque niveau évoquant la cause présumée de l'événement et le niveau de confiance du clinicien. Les événements entrent dans la définition des EIM lorsqu'ils sont considérés comme probablement ou incontestablement causés par le médicament, soit les niveaux 5 et 6<sup>11</sup>. Les données administratives permettaient aussi de recenser les visites à l'urgence et les décès à la suite du congé hospitalier.

**Points évalués :** L'objectif primaire était la survenue d'EIM dans les 30 jours suivant le congé hospitalier. L'arrêt de la médication par le patient en raison d'un événement indésirable ou encore la notification d'un nouveau problème de santé, d'une visite à l'urgence ou de la réadmission à l'hôpital par le patient, considérés comme étant liés à la médication, étaient tous définis comme des EIM. Le temps écoulé avant une visite à l'urgence, une réadmission à l'hôpital ou un décès toutes causes confondues survenant dans les 30 jours suivant le congé hospitalier était évalué en tant qu'objectif secondaire. L'analyse statistique s'est basée sur la différenciation des MPI en deux groupes : les MPI déjà pris au domicile et poursuivis après l'hospitalisation (utilisés avant l'admission et prescrits au congé hospitalier) et les nouveaux MPI (prescrits au congé et non utilisés dans les trois mois avant l'admission). De plus, plusieurs ajustements ont été faits pour les variables confondantes, notamment par l'utilisation d'un score de propension tenant compte de diverses covariables pouvant faire fluctuer la probabilité de se faire prescrire au moins un MPI (p. ex., âge, sexe, nombre de prescripteurs).

**Résultats :** Parmi les 2402 participants ayant pris part à l'étude, 1021 (43 %) étaient des femmes. L'âge médian était de 76 ans (écart interquartile [EI] : 70-82 ans). Le nombre médian de diagnostics et de médicaments prescrits au congé hospitalier était respectivement de cinq (EI : 3-6) et huit (EI : 5-10). Un total de 1576 patients (66 %) a reçu la prescription d'au moins un MPI au congé hospitalier: 1176 patients (49 %) pour qui le ou les MPI déjà pris à domicile étaient poursuivis au congé hospitalier et 755 patients (31 %) pour qui un ou plusieurs nouveaux MPI étaient débutés. Le nombre médian de MPI prescrits par patient était de 1 (EI : 0-2). Parmi les MPI les plus prescrits figuraient les benzodiazépines en l'absence d'épilepsie ou d'anxiété et les inhibiteurs de la pompe à protons en l'absence d'anticoagulation, d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère peptique.

Au total, 120 patients (10,2 %) ayant continué à prendre au moins un MPI de leur domicile lors du congé hospitalier ont subi un EIM dans les 30 jours suivant le congé, comparativement à 98 patients (8,0 %) sans MPI du domicile. De même, 82 patients (10,9 %) ayant reçu un nouveau MPI ont subi un EIM par rapport à 136 patients (8,3 %) sans nouveau MPI. Pour chaque MPI du domicile maintenu, on notait une augmentation d'EIM de 10 % (rapport de cotes ajusté [RCa] : 1,10; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,01-1,21), alors que, pour chaque MPI ajouté en hospitalier, l'augmentation était de 21 % (RCa : 1,21; IC 95 % : 1,01-1,45). De plus, 862 patients (36 %) ont dû se rendre à l'urgence, être réadmis à l'hôpital ou sont décédés, soit un taux d'incidence de 1,51 événement par 100 personnes-jour. Pour chaque MPI du domicile maintenu, l'augmentation du risque était de 5 % (rapport de taux d'incidence ajusté [RTIa] : 1,05; IC 95 % : 1,00-1,10) et pour chaque nouveau MPI hospitalier, elle était de 13 % (RTIa : 1,13; IC 95 % : 1,03-1,26).

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> Non applicable. L'étude étant observationnelle, les traitements usuels dans la pratique courante sont évalués.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Tous les patients inclus dans l'étude ont fait partie de l'analyse.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Tous les patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès, s'il survenait avant.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> L'étude étant observationnelle, il n'y avait pas de répartition aléatoire. Toutefois, l'analyse se basait sur la prescription de départ de l'hôpital. Ainsi, les MPI prescrits ou pris en vente libre après le congé hospitalier n'ont pas été considérés pour l'analyse de l'impact des MPI. De plus, en excluant les MPI non couverts par la RAMQ (p. ex., zopiclone), des patients pouvaient être sous MPI tout en demeurant dans le groupe sans MPI lors de l'analyse.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> Non applicable. Il n'y avait pas de traitement à l'étude, l'analyse portait sur les impacts des médicaments utilisés dans la pratique clinique usuelle.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> Puisqu'il n'y a aucune information sur le groupe n'ayant reçu aucun MPI, il n'est pas possible de savoir si les groupes comparés (MPI vs sans MPI) étaient similaires.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Le suivi chez les patients a été le même, peu importe leur consommation de MPI.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Chaque MPI utilisé à domicile poursuivi après l'hospitalisation ou chaque nouveau MPI ajouté au congé hospitalier est associé à une hausse d'EIM de 10 % et 21 % respectivement dans les 30 jours suivant le congé. De plus, chaque MPI maintenu du domicile est associé à une augmentation de 5 % (non statistiquement significative) du risque de visite à l'urgence, de réadmission à l'hôpital ou de décès, alors que chaque nouveau MPI ajouté est associé à une augmentation de 13 %.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les mesures d'association de 10 et 21 % pour la survenue d'EIM présentent un intervalle de confiance à 95 % de 1,01-1,21 et de 1,01-1,45 respectivement; celles de 5 et 13 % en lien avec les visites à l'urgence, les réadmissions à l'hôpital et les décès ont un intervalle de confiance de 1,00-1,10 et de 1,03-1,26. Les intervalles de confiance nous indiquent que les résultats sont relativement précis et que le risque semble toujours accru, même s'il ne l'est parfois que légèrement.
<b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?</b>
<b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?</b> OUI. Ces résultats peuvent être appliqués à une grande partie des patients de 65 ans et plus sortant de l'hôpital étant donné le nombre limité de critères d'exclusion.
<b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération?</b> NON. Il n'y avait pas de rencontre systématique avec un médecin pour évaluer les EIM actuels ou potentiels que les patients n'auraient pu remarquer (p. ex., déséquilibre électrolytique) ou auraient pu omettre de mentionner (p. ex., en les considérant comme attribuables au vieillissement). De plus, les résultats ne nous permettent pas de différencier les EIM mineurs (p. ex., constipation sous opioïde) des EIM majeurs (p. ex., chute sous benzodiazépine). Également, seuls les EIM des 30 jours suivant le congé hospitalier ont été évalués.
<b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?</b> OUI. Les risques démontrés sont cliniquement significatifs. Ainsi, ils incitent à penser que les équipes de soins devraient reconsidérer davantage la nécessité de poursuivre les MPI du domicile ou d'en prescrire de nouveaux. Sans indiquer de quelle façon cela pourrait se faire en pratique, l'étude souligne toutefois qu'il serait intéressant d'améliorer la procédure de bilan comparatif médicamenteux afin d'éviter la poursuite injustifiée à domicile de MPI nécessaires seulement lors de l'hospitalisation (p. ex., inhibiteurs de la pompe à protons lors de l'intubation).

## Discussion

L'étude indique que la poursuite des MPI pris à domicile, de même que la prise de nouveaux MPI à la suite de l'hospitalisation sont associées à une hausse des EIM. Les nouveaux MPI seraient aussi associés à une augmentation du risque de visites à l'urgence, de réadmissions à l'hôpital ou de décès toutes causes confondues. Ces constats concordent avec les tendances observées dans la littérature scientifique. Or, si les études antérieures révélaient une association entre les MPI et les EIM, les hospitalisations et parfois la mortalité avec des suivis à plus long terme, le lien était moins probant lors des suivis à court terme comme celui-ci<sup>4-6,12</sup>. Parallèlement, l'étude démontre que la majorité des aînés (66 %) quittent l'hôpital avec au moins un MPI dans le contexte de soins québécois analysé.

L'étude s'inscrit comme une valeur ajoutée à la littérature scientifique. En effet, aucune étude évaluant les risques des MPI chez les aînés au congé hospitalier ne semble avoir été conduite en Amérique du Nord de façon prospective<sup>4,6,8-10</sup>. De plus, à notre connaissance, elle est la première à distinguer les risques associés aux MPI pris au domicile et maintenus au congé hospitalier des risques liés aux MPI nouvellement administrés durant l'hospitalisation. Autrement, l'analyse statistique utilisée dans le cadre de l'étude s'est basée sur un score de propension pour prendre en compte certaines différences entre les groupes qui auraient pu favoriser la prescription d'un MPI chez un patient plutôt qu'un autre. Cette technique avancée ne permet pas de supprimer totalement les biais possibles, certaines variables clés pouvant avoir été indisponibles pour la création du score. Toutefois, elle constitue une technique

intéressante pour atténuer les biais d'indication potentiels dans le cadre d'études observationnelles.

Or, plusieurs limites sont à considérer. D'abord, il est possible que l'impact des MPI ait été sous-estimé. En premier lieu, ce ne sont pas tous les EIM qui ont été évalués. En n'ayant pas prévu de rencontre systématique avec un médecin lors du suivi des patients, il se peut que des EIM actuels ou potentiels n'aient pas été rapportés. On peut penser notamment aux EIM parfois impossibles à remarquer sans intervention médicale (p. ex., déséquilibre électrolytique), à ceux mal évalués par les patients (p. ex., par incapacité à bien prendre la tension artérielle) ou encore à ceux omis, car présumés attribuables au vieillissement (p. ex., pertes d'équilibre). De plus, en ne stratifiant pas les EIM rapportés selon leur gravité, l'étude ne permet pas de détecter une potentielle différence de gravité chez les EIM associés aux MPI et médicaments appropriés. Par ailleurs, le suivi de seulement 30 jours n'a pas permis de recenser les EIM pouvant apparaître sur une plus longue période (p. ex., démence associée aux benzodiazépines pris à long terme)<sup>13</sup>.

En deuxième lieu, l'impossibilité de considérer certains MPI à l'analyse, tels que les médicaments en vente libre et les médicaments non couverts par la RAMQ, a pu faire en sorte que certains EIM aient été associés à tort à des médicaments appropriés, minimisant ainsi la différence notée entre le groupe avec MPI et celui sans MPI.

En troisième lieu, l'étude n'a pas pris en compte l'adhésion réelle des patients à leurs médicaments, n'évaluant que les réclamations de la pharmacie, et ce, pour une partie des médicaments (p. ex., les nouveaux MPI prescrits lors de l'hospitalisation). Or, une étude avait suggéré qu'un peu plus de la moitié des aînés aux prises avec la polypharmacie étaient inobservants lors du suivi 15 à 30 jours à la suite du congé hospitalier, l'inobservance se traduisant surtout par l'arrêt volontaire de la médication<sup>14</sup>. Ainsi, il se peut qu'on ait associé des MPI à la survenue d'aucun EIM si les patients ne prenaient pas leurs MPI. Il est toutefois difficile de prévoir l'impact potentiel de ce biais en ne sachant pas si l'adhésion aux MPI diffère de celle aux médicaments appropriés. Autrement, bien qu'un ajustement avec un score de propension ait été réalisé, il aurait été pertinent de présenter les données sociodémographiques des sujets sans MPI et d'évaluer dans quelle mesure certaines caractéristiques pouvant favoriser l'apparition d'EIM (p. ex., âge, nombre de médicaments) différaient entre les groupes.

Étant donné le nombre limité de critères d'exclusion, on pourrait extrapoler les résultats de l'étude et les appliquer à des patients venant d'autres unités que celles visées par l'analyse. Toutefois, la survenue d'EIM risque d'être plus ou moins saillante selon la propension des patients à recevoir des MPI, si elle varie selon l'unité en question. De plus, l'extrapolation des résultats devrait probablement se limiter à des unités gérées par des médecins spécialistes comme celles à l'étude, les unités plus générales (p. ex., médecine familiale, gériatrie) étant axées davantage sur la réévaluation globale des médicaments de leurs patients âgés et ainsi sur la limitation globale des risques associés. En outre, les résultats se généralisent probablement mieux à des patients

traités en centres hospitaliers universitaires, comme ceux visés par l'étude, où la qualité des soins peut différer de celle des centres hospitaliers réguliers<sup>15</sup>. Autrement, les résultats s'appliquent plus difficilement aux aînés frêles avec une espérance de vie limitée (p. ex., unité de soins palliatifs) pour qui les MPI peuvent être différents de ceux de la population gériatrique générale (p. ex., utilisation de STOPPFrail vs STOPP)<sup>16</sup>.

En différenciant les risques non négligeables d'EIM associés aux MPI pris au domicile et maintenus de ceux des nouveaux MPI, l'étude appuie l'idée que la prescription lors de l'hospitalisation est risquée pour la santé des aînés, et qu'elle l'est d'autant plus lorsqu'elle implique le début de nouveaux MPI. De fait, les médicaments appropriés déjà pris au domicile et maintenus ne présentaient aucune association significative avec la survenue d'événements, alors que les nouveaux médicaments appropriés avaient une association positive. Toutefois, cette dernière tendait à être moins importante que celle associée aux nouveaux MPI.

Ainsi, les équipes de soins en hôpital devraient toujours s'assurer de justifier la prescription de tout nouveau médicament, et particulièrement de MPI, par l'anticipation de bénéfices qui contrebalanceront les risques associés (p. ex., une benzodiazépine en soins de fin de vie). S'il est impossible de la justifier, il semblerait nécessaire d'envisager la déprescription. Toutefois, la méthode à instaurer en pratique pour favoriser la diminution des MPI reste à préciser. L'intégration de l'outil STOPP/START dans la prise en charge des patients gériatriques a été étudiée dans différents contextes de soins et a su démontrer une efficacité pour diminuer les MPI et les EIM<sup>17,18</sup>. Le défi demeure d'intégrer une méthode facilement adoptable, d'où l'idée de se tourner vers des interfaces électroniques d'aide à la décision. L'étude SENATOR menée récemment n'a pas pu démontrer des bénéfices cliniques à l'utilisation d'une telle interface en milieu hospitalier<sup>19</sup>. L'étude OPERAM apportera une perspective supplémentaire en évaluant les impacts cliniques et économiques de la prise en charge des aînés hospitalisés à l'aide d'un tel outil<sup>20</sup>. Or, même avec l'utilisation de telles interfaces, l'engagement accru des pharmaciens dans la révision de l'usage des MPI paraît pertinent étant donné la nécessité d'avoir des connaissances pharmaceutiques approfondies pour une juste appréciation des risques cliniques potentiels.

## Conclusion

L'étude appuie l'idée que l'on devrait continuer de s'intéresser à l'amélioration de la prise en charge des patients âgés à leur congé hospitalier afin d'optimiser leur profil médicamenteux en mettant en lumière l'ampleur de l'utilisation des MPI dans le contexte des soins québécois et de leurs risques associés. Les pharmaciens sont déjà très engagés dans la conciliation des médicaments avec les transferts de soins et l'optimisation des thérapies médicamenteuses en contexte d'hospitalisation. On peut s'attendre à ce qu'ils jouent un rôle d'importance dans la minimisation des risques associés aux MPI pour la santé des aînés.

## Financement

Caroline Sirois reçoit une bourse Junior-1 du Fonds de recherche du Québec- Santé et un fonds de démarrage du Centre de recherche sur les soins et les services de santé de première ligne de l'Université Laval. Aucun autre financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Weir DL, Lee TC, McDonald EG, Motulsky A, Abrahamowicz M, Morgan S et coll. Both New and chronic potentially inappropriate medications continued at hospital discharge are associated with increased risk of adverse events. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:1184-92.
2. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138-41.
3. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population. *Drugs Aging* 2005;22:767-77.
4. Thomas R, Nguyen L, Jackson D, Naugler C. Potentially inappropriate prescribing and potential prescribing omissions in 82,935 older hospitalised adults: association with hospital readmission and mortality within six months. *Geriatrics* 2020;5:37.
5. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB et coll. Associations between potentially inappropriate medications and adverse health outcomes in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019;53:1005-19.
6. Komagamine J, Yabuki T, Kobayashi M. Association between potentially inappropriate medications at discharge and unplanned readmissions among hospitalised elderly patients at a single centre in Japan: a prospective observational study. *BMJ Open* 2019;9:e032574.
7. Montastruc F, Duguet C, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Potentially inappropriate medications and adverse drug reactions in the elderly: a study in a Pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1123-7.
8. Counter D, Millar JWT, McLay JS. Hospital readmissions, mortality and potentially inappropriate prescribing: a retrospective study of older adults discharged from hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1757-63.
9. Peng W, Qing W, Fang L, Meng B, Kun Y. Relationship between potentially inappropriate medications and the risk of hospital readmission and death in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging* 2019;14:1871-8.
10. Brunetti E, Aurucci ML, Boietti E, Gibello M, Sappa M, Falcone Y et coll. Clinical implications of potentially inappropriate prescribing according to STOPP/START Version 2 criteria in older polymorbid patients discharged from geriatric and internal medicine wards: a prospective observational multicenter study. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1476.e1-10.
11. Ross SB, Wu PE, Atique A, Papillon-Ferland L, Tamblyn R, Lee TC et coll. Adverse drug events in older adults: Review of adjudication methods in deprescribing studies. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:1594-602.
12. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.
13. GuoChao Z, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127836.
14. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M et coll. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 2014;31:283-9.
15. Ayanian JZ, Weissman J. Teaching hospitals and quality of care: a review of the literature. *Milbank Q* 2002;80:569-93.
16. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017;46:600-7.
17. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1558-66.
18. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:158-69.
19. O'Mahony D, Gudmundsson A, Soiza R, Petrovic M, Cruz-Jentoft A, Cherubini A et coll. Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR\* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing* 2020;49:605-14.
20. Crowley EK, Sallevelt BTGM, Huibers CJA, Murphy KD, Spruit M, Shen Z et coll. Intervention protocol: OPTimising thERapy to prevent avoidable hospital Admission in the Multi-morbid elderly (OPERAM): a structured medication review with support of a computerised decision support system. *BMC Health Serv Res* 2020;20:220.