

Analiza potencijalno nepotrebnih lijekova u hospicijskoj skrbi koristeći OncPal smjernice za depreskripciju

Analysis of the potentially unnecessary medications in hospice care using OncPal guidelines for deprescription

Marin Golčić^{1*}, Renata Dobrila-Dintinjana¹, Goran Golčić¹, Lidija Gović-Golčić², Vera Vlahović-Palčevski^{3,4}

Sažetak. Cilj: Depreskripcija označava ukidanje, smanjivanje doze ili zamjenjivanje lijekova u pacijenata s progresivnom i neizljezivom bolesti radi postizanja najbolje moguće kvalitete života. Palijativni bolesnici uzimaju više različitih lijekova u zadnjim danima života, što može rezultirati većim rizikom nuspojava ili smanjivanjem koristi lijekova koji se uzimaju. Cilj ovog rada je analizirati propisivanje potencijalno nepotrebnih lijekova u uvjetima hospicijske skrbi koristeći OncPal smjernice za depreskripciju. **Ispitanici i metode:** Retrospektivno je analizirano korištenje potencijalno nepotrebnih lijekova u 790 onkoloških palijativnih bolesnika liječenih u ustanovi za palijativnu skrb „Marija K. Kozulić“ u Rijeci, od 2013. do 2017. koristeći OncPal smjernice za depreskripciju. **Rezultati:** Bolesnici su koristili u prosjeku šest različitih lijekova u svakodnevnoj terapiji. Od analiziranih sedam skupina lijekova iz šest klasa potencijalno nepotrebnih lijekova prema smjernicama OncPal, najčešće su korišteni gastroprotektivi – 61,9 % pacijenata, a do 30,6 % bolesnika koristi ih potencijalno nepotrebno. Antihipertenzive koristi 39,6 % bolesnika, a do 30,6 % potencijalno nepotrebno, kao što je i korištenje vitamina i minerala u 7,2 % bolesnika te statina u 6,3 % bolesnika. Niti jedan bolesnik nije koristio bisfosfonate. Antikoagulansi se koriste u 4,4 % slučajeva, a hipoglikemici u 12,8 %. **Zaključci:** Čak dvije trećine bolesnika liječenih u hospicijskoj skrbi koristilo je barem jedan potencijalno nepotreban lijek. Stoga je potrebno razvijati ideju depreskripcije te poticati razvoj i korištenje smjernica, poput OncPal smjernica, kako bi se racionalizirala farmakoterapija u bolesnika u palijativnoj skrbi s ciljem smanjivanja nuspojava i podizanja kvalitete života.

Ključne riječi: depreskripcija; hospicijska skrb; palijativna skrb; smjernice

Abstract. Aim: Deprescription is defined as stopping, limiting the dose, or replacing the medications in patients with a progressive and incurable disease in order to achieve the highest possible quality of life. Palliative care patients use a variety of medications during their last days, which can increase the number of side-effects or reduce the effectiveness of the drugs. The goal of this article is to analyze potentially unnecessary drugs in hospice care using the OncPal guidelines for deprescription. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed the use of potentially unnecessary medications on 790 palliative care cancer patients treated in the „hospice Marija K. Kozulić“ in Rijeka, from 2013 to 2017, using the OncPal guidelines for deprescription. **Results:** On average, patients used 6 different medications a day. When focusing on 7 medication groups from 6 potentially unnecessary medication classes from OncPal guidelines, we found that the most commonly used medications were gastroprotectives, which were used in 61.9% patients, and potentially unnecessary in 30.6%. Antihypertensives were used by 39.6% of patients, and in 30.6% potentially unnecessary, along with 7.2% patients who used vitamins and minerals, or 6.3% who used statins. No patients used bisphosphonates. Anticoagulant drugs were used in 4.4% of patients and hypoglycemic drugs in 12.8%. **Conclusion:** Over two-thirds of patients treated in hospice care have at least 1 potentially unnecessary medication. Hence, it is crucial to develop the idea of

¹Klinka za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

³Odjel za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁴Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za farmakologiju, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Marin Golčić, dr. med.
Klinka za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka,
51 000 Hrvatska
E-mail: marin.golcic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

deprescription and encourage the development and use of guidelines such as OncPal, in order to rationalize the pharmacotherapy in palliative care patients and achieve maximum quality of life.

Key words: deprescription; hospice care; palliative care; guidelines

Depreskripcija označava ukidanje, smanjivanje doze ili zamjenjivanje lijekova radi postizanja najbolje moguće kvalitete života pacijenata, često onih s progresivnom i neizlječivom bolešću. Palijativni bolesnici uzimaju više različitih lijekova u zadnjim danima života, što može rezultirati većim rizikom nuspojava ili smanjivanjem koristi lijekova koji se uzimaju.

UVOD

Depreskripcija označava racionalizaciju korištenja potencijalno nepotrebnih lijekova koja najčešće obuhvaća ukidanje, ali i smanjivanje doze ili zamjenjivanje lijekova ili kombinaciju lijekova s ciljem povećanja kvalitete života bolesnika uz smanjivanje nuspojava lijekova.

Izbjegavanje primjene neodgovarajućih lijekova i polipragmazije osobito je važno u optimizaciji liječenja starijih osoba, pa je analiza potencijalno nepotrebnih lijekova predmet brojnih istraživanja. Pri istraživanjima se koriste različiti alati, protokoli i smjernice¹, uključujući i specifične smjernice, poput OncPal smjernica,² koje su fokusirane na onkološke bolesnike u palijativnoj skrbi. Palijativna je skrb vrsta skrbi kojoj je cilj osiguravanje najbolje moguće kvalitete života pacijenata s progresivnom i neizlječivom bolesti³. Temelj je palijativne skrbi holistički pristup pacijentu, u kojem farmakoterapijsko liječenje obuhvaća značajan segment. Ipak, dio stručnjaka smatra da su u kasnijoj palijativnoj skrbi potrebna samo četiri osnovna lijeka – opiodi, anksiolitici, antipsihotici i antimuskarini⁴. No, prema dostupnim podacima iz SAD-a palijativni bolesnici uzimaju prosječno gotovo 11 različitih lijekova u zadnjim danima života⁵, dok se u zadnjoj godini prati povećanje broja lijekova i do 50 %⁶. Iako depreskripcija nije isključivo vezana za palijativnu skrb, zbog značajnog farmakoterapijskog opterećenja palijativnih bolesnika predstavlja njezin važan segment.

Kako onkološki bolesnici predstavljaju većinu palijativnih bolesnika u hrvatskim uvjetima⁷, u ovom smo istraživanju analizirali propisivanje potencijalno nepotrebnih lijekova u ustanovi za palijativnu skrb „Marija Krucifiksa Kozulić“ (u daljnjem tekstu: „Hospicij“) koristeći OncPal smjernice. Do sada nije bilo dostupnih podataka o prosječnom broju uzimanja lijekova u palijativnoj skrbi u Hrvatskoj.

ISPITANICI I METODE

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija bolesnika koji su hospitalizirani u Hospiciju u Rijeci, od osnutka ustanove u ožujku 2013. do ožujka 2017. Analizirani su osnovni demografski podatci te korišteni lijekovi. Navedeni su podatci uspoređeni s OncPal smjernicama za depreskripciju (Tablica 1)².

Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Hospicija.

Statistika

Za izradu ovog rada korištene su metode deskriptivne statistike, a ista je učinjena u programu Statistica 12 (StatSoft, Tulsa, OK, SAD).

REZULTATI

U navedenom vremenskom periodu u Hospiciju su bila hospitalizirana 902 bolesnika, od kojih je 790 bolesnika zaprimljeno zbog maligne bolesti (87,5 %). Od ukupnog broja palijativnih onkoloških bolesnika bilo je 375 žena i 415 muškaraca, prosječne dobi 70,9 godina, koji su prosječno u Hospiciju proveli 16,4 dana. Navedena skupina bolesnika koristila je u redovnoj terapiji prosječno 5,96 lijekova (medijan: 5). Najčešće korišteni lijekovi prilikom ulaska u Hospicij prikazani su na Slici 1 (N=790).

Koristeći OncPal smjernice, napravili smo pregled potencijalno nepotrebnih lijekova u Tablici 2.

Najčešći potencijalno nepotrebni lijekovi jesu inhibitori protonske pumpe (IPP) i antagonisti histaminskih receptora (H2), koje je koristilo 61,9 % bolesnika. IPP/H2 antagonisti potencijalno su korisni u bolesnika koji koriste steroidne lijekove ili nesteroidne antireumatike (31,6 %) te u bolesnika s anamnezom čira na želucu ili krvarenja iz želuca, čiji točan broj nemamo, što znači da ih do

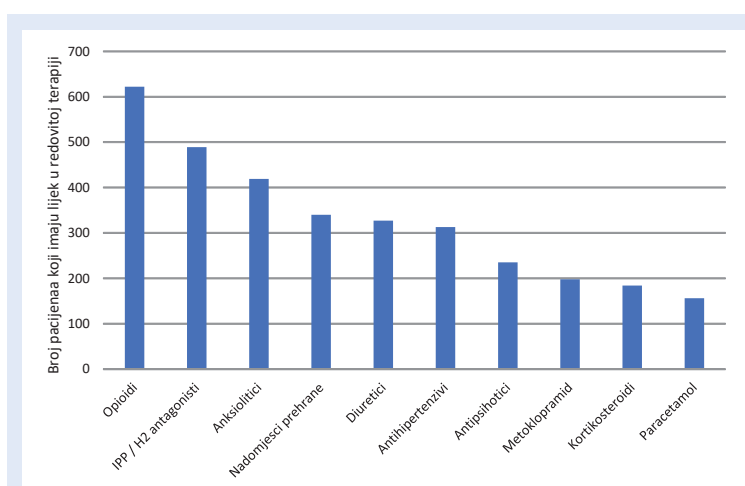
Tablica 1. OncPal smjernice za depreskripciju^a

Klasa	Lijek	U kojim slučajevima ukinuti?	Objašnjenje
Antikoagulansi / antiagregacija	Aspirin / klopidogetrel	U primarnoj prevenciji	Lijekovi za primarnu prevenciju bez uloge u terminalnoj skrbi
Kardiovaskularni sustav	Statini i fibrati	Sve indikacije	Nema kratkoročne koristi
	Antihipertenzivi	Za liječenje blage ili umjerene hipertenzije ili za liječenje stabilne koronarne bolesti	Najveća korist prilikom dugog korištenja
Muskuloskeletni sustav	Bisfosfonati, denosumab	Osim ako se koriste za liječenje hiperkalcemije	Nema kratkoročne koristi
Probavni trakt	IPP i H2 antagonisti	Bez znakova gastrointestinalnog krvarenja, čira na želucu, gastritisa, ili se ne koriste NSAID i steroidi	–
Endokrini sustav	Oralni hipoglikemici	Ako se koriste za liječenje blage hiperglikemije ili sekundarne prevencije dijabetičkih komplikacija	Redovito mjerenje GUK-a ipak preporučeno
Ostali lijekovi	Vitamini, minerali i slični lijekovi	Osim ako se ne koriste za liječenje metabolita s niskom koncentracijom u plazmi	Nema dokaza o koristi

^aPrilagođeno i prevedeno od Lindsay J. i sur.¹⁴

30,3 % pacijenata koristi potencijalno nepotrebno. Antihipertenzive koristi 39,6 % bolesnika, od kojih 30,6 % potencijalno nepotrebno (8,9 % bolesnika imalo je znakove sistoličke hipertenzije prilikom prijama). Od ostalih skupina potencijalno nepotrebnih lijekova, 6,3 % bolesnika koristilo je statine, 7,2 % vitamine i minerale, a niti jedan pacijent nije uzimao bisfosfonate ili denosumab, koji svi pripadaju skupini potencijalno nepotrebnih lijekova.

Antikoagulanse koristi 4,4 %, a hipoglikemike 12,8 % pacijenata, no nije moguće učiniti analizu o potencijalnoj nepotrebnosti zbog manjka podataka iz zdravstvenog kartona.



Slika 1. Deset skupina najčešće korištenih lijekova u ustanovi za palijativnu skrb Hospicij „Marija K. Kozulić“, u periodu od 2013. do 2017. u palijativnih onkoloških bolesnika (N=790)

Tablica 2. Potencijalno nepotrebni lijekovi u riječkom Hospiciju prema OncPal smjernicama za depreskripciju¹⁴ kod 790 palijativnih onkoloških bolesnika od 2013. do 2017.

Potencijalno nepotrebni lijek prema OncPal smjernicama	Broj pacijenata koji je koristio navedeni lijek (%) / potencijalno nepotrebno korištenje (%)	Komentar
Antikoagulansi	35 (4,4) / – / –	Bez podataka radi li se o primarnoj ili sekundarnoj prevenciji
Statini i fibrati	50 (6,3) / 50 (6,3)	–
Antihipertenzivi	313 (39,6) / 242 (30,6)	71 pacijent (8,9 %) imao je znakove hipertenzije prilikom prijama
Bisfosfonati, denosumab	0 (0) / 0 (0)	–
IPP i H2 antagonisti	489 (61,9) / 239 (30,3)	Ukupno 250 bolesnika (31,6 %) koristilo je steroide ili nesteroidne antireumatike
Hipoglikemici	101 (12,8) / – / –	Bez podataka radi li se o oralnim hipoglikemicima ili inzulinu
Vitamini, minerali i slični lijekovi	Vitamini i minerali 57 (7,2) / 57 (7,2) Lijekovi za Alzheimerovu bolest 5 (0,6) / 5 (0,6)	–

RASPRAVA

Koncept depreskripcije u palijativnoj skrbi počeo se razvijati početkom ovog stoljeća, kao odgovor na značajan porast broja potencijalno nepotrebnih lijekova u palijativnih bolesnika^{5,6,8}.

Glavni je izazov depreskripcije u palijativnoj skrbi odrediti koji se lijekovi trebaju ukinuti ili zamijeniti. Svaka kombinacija lijekova može potencijalno biti cilj depreskripcije ukoliko rezultira većim rizikom nuspojava ili smanjivanjem koristi lijekova

Čak dvije trećine bolesnika liječenih u hospicijskoj skrbi koristilo je barem jedan potencijalno nepotreban lijek, najčešće gastroprotektive i antihipertenzive. Stoga je potrebno razvijati ideju depreskripcije te poticati razvoj smjernica, poput OncPal smjernica, kako bi se racionalizirala farmakoterapija u bolesnika u palijativnoj skrbi s ciljem smanjivanja nuspojava i podizanja kvalitete života.

koji se uzimaju. Također, svi lijekovi koji nemaju funkciju ublažavanja tegoba ili čiji se učinak očekuje kroz duži vremenski period, smatraju se potencijalno nepotrebnima.

Na primjer, znamo da do 22 % palijativnih bolesnika koristi statine, do 56 % antiagregacijske lijekove i gotovo 60 % antihipertenzive, što su lijekovi čiji se primarni efekt očituje u sprječavanju kasnih neželjenih događaja^{9,10}. Stoga su za depreskripciju ključna istraživanja poput onog Kutnera i suradnika koji su 2015. pokazali da ukidanje statina u bolesnika s predviđenim trajanjem života 12 mjeseci ili kraće nije povezano s povećanim mortalitetom¹¹. Uz to, bolesnici kojima su ukinuti statini iz terapije naveli su povećanu kvalitetu života i financijsku uštedu. Slična su istraživanja provedena za ukidanje antihipertenzivne terapije u bolesnika s blagom hipertenzijom i bez ozbiljne kardiovaskularne bolesti, što nije rezultiralo povećanim nuspojavama ili skraćivanjem života, kao i za ukidanje psihotropnih lijekova, što je bilo povezano sa smanjivanjem broja padova i poboljšanjem kognitivnih funkcija^{12,13}.

S druge strane, čak i opioidi, anksiolitici i antipsihotici, koji se smatraju osnovnim lijekovima u palijativnoj skrbi, mogu biti predmet depreskripcije.

Pojedina su istraživanja pokazala da korištenje navedenih lijekova ponekad može biti povezano i s kraćim preživljavanjem bolesnika u palijativnoj skrbi^{14,15}. Ipak, naša su istraživanja pokazala da njihova kombinacija nije povezana s kraćim preživljavanjem u uvjetima hospicijske skrbi⁷, što naglašava potrebu da se bilo kakav lijek u palijativnoj skrbi koristi samo ukoliko je nužan te prestane koristiti ukoliko više nema potrebe.

S obzirom na veliki broj znanstvenih istraživanja na temu depreskripcije, pojavila se potreba za razvojem sistematičnih smjernica. Jedna od prvih lista potencijalno nepotrebnih lijekova u starijih bolesnika jesu tzv. Beers kriteriji¹⁶, stvoreni 1991., dok su jedne od poznatijih smjernica tzv. STOPP/START smjernice za ukidanje lijekova, prvi put izdane 2008., koje po zadnjoj reviziji iz 2015. imaju ukupno 114 kriterija¹⁷.

S obzirom na izuzetnu kompleksnost i neprepoznavanje specifične populacije poput onkoloških bolesnika, zadnjih je godina došlo do razvoja kraćih i specifičnih onkoloških smjernica za palijativnu skrb, gdje se posebno izdvajaju tzv. OncPal smjernice². Navedene su smjernice nastale na bazi dosadašnjih iskustava iz tercijarnog centra u Australiji, koje su potom uspoređene s mišljenjem stručnjaka iz polja medicine i farmakologije, a fokusiraju se na korištenje šest skupina lijekova (Tablica 2). Pokazano je da se primjena OncPal smjernica u 94 % slučajeva podudara s mišljenjem neovisnih stručnjaka. Na populaciji pacijenata iz originalne studije utvrđeno je da 70 % pacijenata ima barem jedan potencijalno nepotreban lijek u terapiji, najčešće statine i antihipertenzive, s prosječnim nepotrebnim mjesečnim utroškom od 26 australskih dolara po pacijentu². Analizirajući potencijalno nepotrebne lijekove u uvjetima hospicijske skrbi u Rijeci, otkrili smo da naši bolesnici koriste u redovnoj terapiji 5,9 lijekova (medijan: 5), što je manje od ranije spomenutih podataka iz zapadnoeuropske populacije³. Daljnja analiza fokusirana je na sedam skupina lijekova iz šest klasa potencijalno nepotrebnih lijekova koristeći OncPal smjernice. Lijekove za zaštitu želučane sluznice (IPP i H2 antagonisti) koristilo je 61,2 % bolesnika. Ovi lijekovi mogu biti potencijalno korisni u bolesnika koji koriste steroidne lijekove ili nesteroidne antireumatike

(32,6 %) te bolesnika s težim želučanim bolestima (nepoznat točan broj u populaciji koju smo analizirali) s obzirom na njihovu ulogu u smanjivanju sekrecije želučane kiseline. Ipak, vjerojatno se radi o značajnom broju bolesnika koji nepotrebno uzimaju IPP/H2 antagoniste s obzirom na prevalenciju postojanja čira na želucu. Racionalno korištenje IPP-a važno je s obzirom na to da novija istraživanja pokazuju povezanost korištenja IPP-a s pojavom karcinoma želuca, rizika od frakture zbog osteoporoze, demencije, deficijencije mikronutrijenata poput vitamina B12, kalcija, željeza i magnezija, kao i potencijalno smanjene bioraspoloživosti drugih lijekova¹⁸.

Iako veći broj pacijenata potencijalno nepotrebno koristi antihipertenzive (33,5 % pacijenata), relativno mali broj bolesnika koristi vitamine i minerale (10,1 %), statine (6,8 %) te bisfosfonate ili denosumab (0 %). Navedeni postotci znatno su manji od podataka iz zapadne literature⁹, što govori u prilog tome da se već prilikom ulaska u hospicijsku skrb vrši kvalitetna depreskripcija. Međutim, nemamo točan broj bolesnika koji koriste navedene skupine lijekova u ranijoj palijativnoj skrbi.

Osim izazova u određivanju potencijalne nepotrebnosti lijekova, važno je spomenuti i da je za depreskripciju izrazito važna kvalitetna komunikacija s bolesnikom i njegovom obitelji. Naime, do 75 % obitelji bolesnika s demencijom koji se zaprimaju u hospicijsku skrb, ima negativan stav prema prekidanju korištenja lijekova jer se na depreskripciju često gleda kao na odustajanje od liječenja bolesnika¹⁹. Iako se ta barijera može otkloniti detaljnim i individualnim pristupom, zbog slabe raširenosti ideje depreskripcije zahtijeva znatan utrošak vremena, što predstavlja velik izazov u svakodnevnom radu liječnika.

ZAKLJUČCI

Velik broj potencijalno nepotrebnih lijekova u palijativnih bolesnika može pridonijeti lošijoj kvaliteti života, financijskom opterećenju i kraćem preživljavanju bolesnika. Stoga, kada je to moguće, preporučuje se uključivanje farmakologa u svakodnevni klinički rad radi racionalizacije potrošnje lijekova²⁰. Međutim, i depreskripcija bi trebala biti dijelom redovite kliničke prakse u pa-

lijativnoj skrbi²¹ te bismo prilikom svakog uvođenja lijeka trebali imati na umu i vremenski rok u kojem će se lijek koristiti, kao i situacije u kojima bi se obustavila primjena lijeka.

Kratke i koncizne smjernice, poput OncPal smjernica, mogu pomoći u svakodnevnom radu liječnika kako bi se racionalizirala farmakoterapija bolesnika u palijativnoj skrbi.

Zahvale

Zahvaljujemo se osoblju Hospicija bez čijeg predanog i kvalitetnog rada izrada ovog članka ne bi bila moguća.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: A Comprehensive Protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1123–38.
2. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Khatun M et al. The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'. *Support Care Cancer* 2015; 23:71–8.
3. Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicijsku i palijativnu skrb u Europi. [Internet]. Vilvoorde: European Association for Palliative Care; c2009 [cited 2020 Jun 8]. Dostupno na: <http://www.eapcnet.eu>.
4. Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med* 2013;16:38–43.
5. McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, Ritchie CS, Abernethy AP. The Burden of Polypharmacy in Patients Near the End of Life. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:178–183.
6. Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J, Shelby-James TM. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:590–5.
7. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Čubranić A. The Impact of Combined Use of Opioids, Antipsychotics, and Anxiolytics on Survival in the Hospice Setting. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:22–30.
8. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323–8.
9. Barceló M, Torres O, Ruiz D, Casademont J. Appropriateness of medications prescribed to elderly patients with advanced heart failure and limited life expectancy who died during hospitalization. *Drugs Aging* 2014;31:541–546.
10. Heppenstall CP, Broad JB, Boyd M, Hikaka J, Zhang X, Kennedy J et al. Medication use and potentially inappropriate medications in those with limited prognosis living in residential aged care. *Australas J Ageing* 2016;35:E18–24.
11. Kunter JS, Blatchford PJ, Taylor Jr. DH. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Ad-

- vanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691–700.
12. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, van der Grond J, Bertens AS, van Buchem MA et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning--the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1622–30.
 13. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021–31.
 14. Good PD, Ravenscroft PJ, Cavenagh J. Effects of opioids and sedatives on survival in an Australian inpatient palliative care population. *Intern Med J* 2005;35:512–7.
 15. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:34–42.
 16. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–32.
 17. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–8.
 18. Fossmark R, Martinsen T, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors – Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci* 2019;20:5203.
 19. Shega JW, Ellner L, Lau DT, Maxwell TL et al. Cholinesterase inhibitor and N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist use in older adults with end-stage dementia: a survey of hospice medical directors. *J Palliat Med* 2009;12:779–783.
 20. Riordan DO, Walsh KA, Galvin R, Sinnott C, Kearney PM, Byrne S. The effect of pharmacist-led interventions in optimising prescribing in older adults in primary care: a systematic review. *SAGE Open Med* 2016;4.
 21. Todd A, Holmes HM. Recommendations to support deprescribing medications late in life. *Int J Clin Pharm* 2015;37:678–681.