

# LA VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'ANZIANO: PUBBLICATI I NUOVI CRITERI DI BEERS

## The evaluation of appropriateness of drug prescribing in older adults: the update of the Beers criteria

Luca Pasina, Sarah Astuto, Alessandro Nobili

Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

### Keywords

Elderly  
Inappropriate prescribing  
Beers criteria

### Abstract

On 2015, the American Geriatric Society has updated the Beers Criteria. They are a list that include potentially inappropriate medications to be cautiously used in older adults. They are used widely in clinical care, education, research, and in development of prescribing indicators. The changes in the new version are not so extensive as those of the previous update, but two important topics have been added: first, drugs of which dose adjustment is required based on kidney function; second, drug-drug interactions.

The Beers criteria should be used as a warning light to identify drugs that have an unfavourable benefit/risk profile when used in elderly patients, particularly when evidence-based pharmacological and/or non-pharmacological alternatives are available. They could also be useful when they educate clinicians, pharmacists and patients about the reasons those medications are included and when the prescription of some medications may be more or less problematic.

Careful application of Beers criteria by health professionals should lead to improve education, awareness, and increased reporting of drug-related problems, active patient and caregiver engagement and communication about medications use, targeted interventions to reduce adverse drug events, and improved outcomes.

### Introduzione

*La politerapia e l'età avanzata sono tra i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci.*

Negli ultimi due decenni numerose evidenze hanno mostrato un'aumentata prevalenza di prescrizione di farmaci considerati potenzialmente inappropriati nei pazienti anziani, che nel nostro Paese varia dal 2,2% al 35,6% a seconda della popolazione studiata [1-5]. In uno studio pubblicato su JAMA [2], è stata studiata la prevalenza di farmaci inappropriati in un campione di 2707 ultra80enni che ricevevano servizi di assistenza domiciliare in 11 Paesi europei, inclusa l'Italia. Gli autori hanno osservato che, globalmente, circa il 20% dei pazienti riceveva la prescrizione di almeno un farmaco inappropriato, con profonde differenze tra i vari Paesi e con l'Italia seconda (26,5%) solo alla Repubblica Ceca (41,1%) per prevalenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Tra i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci emergono la politerapia e l'età avanzata. La popolazione ultrasessantacinquenne, infatti, è affetta da multimorbilità, spesso caratterizzata da patologie ad andamento cronico. La prevalenza di multimorbilità è stata stimata per gli anziani ultrasessantacinquenni intorno al 40-60%, mentre arriva a circa l'80% nei soggetti ultraottantenni. Queste stime sono ovviamente influenzate dal setting e dalle modalità con cui vengono misurate [6]. In conseguenza di ciò, l'anziano risulta comunemente esposto alla politerapia, spesso indotta dall'applicazione acritica di linee guida in molti casi inadeguate e co-

Corrispondenza: Luca Pasina. Dipartimento di Neuroscienze: Unità di Farmacoterapia e Appropriatezza. IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"  
Via Giuseppe la Masa 19, 20156 Milano. E-mail: luca.pasina@marionegri.it

struite con dati provenienti da soggetti giovani-adulti affetti da una sola patologia, da un approccio eccessivamente orientato al trattamento delle singole malattie (secondo un assioma un farmaco - una malattia) e dalla presenza contemporanea di più specialisti che seguono lo stesso paziente senza nessuna interazione tra loro.

Questi fattori, assieme a una frequente ridotta riserva funzionale e agli effetti dell'invecchiamento sui principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici (**Tabella 1**) si associano spesso, in questi soggetti polipatologici e politrattati, ad un aumentato rischio di interazioni, di reazioni avverse a farmaci e all'uso di farmaci potenzialmente inappropriati (PIM, *potentially inappropriate medications*).

**Tabella 1** Principali modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nell'anziano.

APPARATI, ORGANI E FUNZIONI	PRINCIPALI MODIFICAZIONI NELL'ANZIANO	CONSEGUENZE CLINICHE RILEVANTI
<i>Apparato gastrointestinale - Assorbimento</i>	Aumento del pH gastrico. Riduzione dell'area di assorbimento, aumento del tempo di svuotamento gastrico. Riduzione (circa 40-50%) del flusso splanchnico. Alterazioni della motilità gastro-intestinale e dei meccanismi di trasporto delle sostanze dall'intestino al sangue.	I farmaci d'uso più comune non subiscono modificazioni rilevanti dell'assorbimento.
<i>Distribuzione</i>	Riduzione dei liquidi organici. Riduzione della massa magra. Riduzione dell'albumina sierica. Aumento dei grassi. Alterazione del legame alle proteine.	Lo scompenso cardiaco, la disidratazione, l'edema o l'ascite, l'insufficienza epatica, la malnutrizione possono alterare la biodisponibilità dei farmaci.
<i>Fegato - Metabolismo</i>	Riduzione (20-30%) del volume del fegato. Riduzione (20-50%) del flusso sanguigno epatico. Riduzione dell'attività enzimatica (soprattutto della fase 1 del metabolismo) e degli enzimi inducibili.	Non vi sono modificazioni importanti della funzionalità epatica. La capacità del fegato di inattivare i farmaci più comuni può essere alterata in modo significativo probabilmente solo in presenza di una concomitante patologia (per es. cirrosi epatica).
<i>Rene - Escrezione</i>	Riduzione (10-20%) del volume renale. Riduzione (1-2%) del flusso ematico renale. Riduzione della filtrazione glomerulare (GFR) (0,75-1,05 mL/min/anno dall'età di 20 anni in poi). Riduzione della funzione del tubulo renale in proporzione alla riduzione del GFR. Riduzione (40-50%) della funzionalità renale.	La ridotta eliminazione renale dei farmaci escreti come tali per via renale può risultare clinicamente importante per quelli il cui accumulo comporta rischi di tossicità.
<i>Sensibilità recettoriale</i>	Alterazione del numero di recettori. Alterazione dell'affinità recettoriale. Alterazione della funzione di secondo messaggero. Alterazione della risposta cellulare.	Aumentata sensibilità agli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.

## Definizione di inappropriatezza

***L'inappropriatezza prescrittiva include l'uso di farmaci ad alto rischio di sviluppare eventi avversi, un inadeguato impiego per durata o dosaggio (sia in eccesso che in difetto) o la conseguenza dell'uso contemporaneo di più farmaci che interagiscono fra loro e/o con le patologie di cui il paziente geriatrico è affetto.***

Un farmaco viene considerato potenzialmente inappropriato quando il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, soprattutto se è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica [7-9]. L'inappropriatezza prescrittiva può includere anche un inadeguato impiego del farmaco, sia per durata che dosaggio, sia in eccesso che in difetto, o per un'eccessiva frequenza delle assunzioni, che può ridurre il livello di aderenza nel paziente anziano. Inoltre, l'inappropriatezza prescrittiva può essere la conseguenza dell'uso contemporaneo di più farmaci che interagiscono fra loro (interazione farmaco-farmaco) e/o con le patologie di cui il paziente geriatrico è affetto (interazione farmaco-malattia). Un ulteriore aspetto dell'inappropriatezza prescrittiva può essere ricondotto alla sottoprescrizione di un farmaco sulla base dell'età del paziente o del fatto che sta già assumendo troppi farmaci, senza però aver fatto una revisione delle terapie e averne valutato la pertinenza sulla base dello stato clinico, cognitivo e funzionale.

Tra le principali conseguenze dell'inappropriatezza prescrittiva bisogna considerare, oltre al rischio di reazioni avverse da farmaci, anche una minore aderenza al trattamento e un aumento dell'utilizzo di risorse e servizi sanitario-assistenziali con conseguente impatto negativo sui costi di cura e assistenza di questi soggetti.

Secondo quanto riportato in letteratura, la prescrizione farmacologica inappropriata

nei soggetti anziani può essere ricondotta a tre principali categorie (**Box 1**): farmaci da evitare sempre, da evitare in specifiche circostanze o da evitare salvo uno stretto monitoraggio del paziente da parte del medico [5].

#### **Box 1 Farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano**

**1. FARMACI DA USARE SOLO SOTTO STRETTO MONITORAGGIO DEL PAZIENTE.** Sono farmaci che, pur avendo indicazioni nel paziente anziano, devono essere utilizzati sotto uno stretto monitoraggio da parte del medico, in quanto potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato o a un dosaggio eccessivo.

**2. FARMACI DA EVITARE IN SPECIFICHE CIRCOSTANZE.** Si tratta di farmaci di documentata efficacia, ma che non dovrebbero essere usati come trattamento di prima scelta. Questi farmaci possono avere un rapporto benefico/rischio e/o costo/benefico sfavorevole.

**3. FARMACI DA EVITARE SEMPRE.** Secondo le evidenze disponibili questi farmaci sono inefficaci o espongono i pazienti anziani a rischi non necessari, soprattutto perché esistono farmaci di pari efficacia ma più sicuri sul piano degli effetti indesiderati.

## Criteria per rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive

*Si distinguono due tipi fondamentali di indicatori: i criteri espliciti e quelli impliciti. I primi sono orientati al farmaco e/o alla malattia e possono essere applicati anche in assenza di un giudizio clinico; i secondi sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci e sono meno facilmente standardizzabili.*

Per valutare il potenziale rischio correlato all'utilizzo dei farmaci inappropriati, nel corso degli anni sono stati messi a punto e validati diversi strumenti, le cui caratteristiche principali sono riassunte in **Tabella 2**, ad eccezione dei Criteri di Beers descritti in dettaglio in questa rassegna.

Questi criteri, costruiti in contesti diversi, sono basati su due tipi principali di misure:

- misure esplicite (basate su criteri predefiniti);
- misure implicite (basate sulla valutazione del caso clinico).

Gli indicatori espliciti sono generalmente orientati al farmaco o alla malattia, possono essere applicati direttamente su grandi banche dati, anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente e non prendono in considerazione i fattori che definiscono la qualità dell'assistenza sanitaria [10]. Viceversa gli indicatori impliciti sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e sono meno facilmente standardizzabili [10].

In questa rassegna ci occuperemo di sottolineare le variazioni che sono state introdotte nell'ultima revisione dei criteri di Beers.

**Tabella 2** Principali caratteristiche dei criteri disponibili rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive

Autore, Anno, Nazione	Target (età)	Fonti di informazione	Numero di criteri	Domini (numero di criteri)
<b>STRUMENTI BASATI SU CRITERI ESPLICITI</b>				
McLeod [15] 1997 Canada	Anziani età ≥65	Criteri di Beers (1991), letteratura scientifica e Prontuario Farmaceutico Nazionale	38 prescrizioni ad elevato rischio di inapproprietezza	Interazioni farmaco-malattia (11) Interazioni tra farmaci (11) Duplicazioni terapeutiche (No) Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Zhan [16] 2001 USA	Anziani età ≥65 (pazienti ambulatoriali)	33 criteri di Beers (1997) indipendentemente da dose, frequenza e durata della terapia	33 farmaci 11 farmaci sempre controindicati, 8 raramente appropriati e 14 scarse indicazioni per l'anziano	Interazioni farmaco-malattia (0) Interazioni tra farmaci (0) Duplicazioni terapeutiche (No) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
Laroche [17] 2007 Francia	Anziani età ≥75	Adattamento al contesto Francese partendo dai criteri di Beers e di McLeod, in relazione alle regole dell'Agenzia Francese dei Medicinali	34 pratiche inappropriate 29 farmaci o classi di farmaci da evitare; 5 interazioni farmaco-malattia	Interazioni farmaco-malattia (5) Interazioni tra farmaci (2) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (Si) Indicazioni sull'under-prescribing (No)

Segue alla pagina successiva >>>

<b>STOPP and START</b> [14] 2014 Irlanda	Anziani età $\geq 65$	Evidence-Based Medicine ed esperienza clinica	STOPP (80 criteri) 55 farmaci o classi di farmaci da evitare in certe patologie, 9 combinazioni di farmaci da evitare, 7 indicazioni sulla durata della terapia, 2 sui dosaggi, 7 indicazioni sui dosaggi in caso di insufficienza renale START (34 criteri) indicazioni esplicite per le più comuni patologie dell'anziano	Interazioni farmaco-malattia (39) Interazioni tra farmaci (9) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (Si)
<b>NORGE</b> [18] 2009 Norvegia	Anziani età $\geq 70$ (pazienti ambulatoriali)	Criteri di Beers, raccomandazioni prontuario farmaceutico, evidenze dalla letteratura ed esperienza clinica	36 criteri su PIM 21 su singoli farmaci e dosaggi, 15 su combinazioni tra farmaci da evitare	Interazioni farmaco-malattia (0) Interazioni tra farmaci (15) Duplicazioni terapeutiche (Si) Suggerimenti per sostituire i farmaci (No) Indicazioni sull'under-prescribing (No)
<b>STRUMENTI BASATI SU CRITERI IMPLICITI</b>				
<b>MAI</b> [19,20] 1992 and 1994 USA	Anziani età $\geq 65$ (utilizzo non ristretto agli anziani)	Letteratura scientifica, esperienza clinica di farmacisti, farmacologi, geriatri e internisti	10 criteri 10 quesiti che valutano l'appropriatezza di ciascun farmaco prescritto con specifiche istruzioni e definizioni operative di ciascun item del questionario	Domini considerati: indicazioni d'uso, efficacia clinica, dosaggio, modalità e via di somministrazione, interazioni tra farmaci, interazioni farmaco-malattie, costi, duplicazioni, durata della terapia
<b>Lipton</b> [21] 1993 USA	Anziani età $\geq 65$	Potenziali problemi farmacologici e terapeutici identificati da ricercatori	6 categorie di problemi farmacocorrelati Ogni categoria fornisce definizioni ed esempi	Domini considerati: allergie, dosaggio (sotto- o sovradosaggio), posologia (frequenza d'uso), appropriatezza (mancanza di indicazioni, scelta non ottimale), interazioni tra farmaci, duplicazioni

PIM= potentially inappropriate medication; STOPP = Screening Tool of Older Person's Prescriptions; START = Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; NORGE = The Norwegian General Practice Criteria; MAI = Medication Appropriateness Index

## I criteri di Beers

*Rappresentano una delle fonti più frequentemente consultate per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni negli anziani. L'obiettivo principale dei criteri di Beers è orientare il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere ai soggetti anziani, evitando i principi attivi ad alto rischio di reazioni avverse e/o suggerendo di usarli con cautela.*

I criteri di Beers sono stati il primo set di indicatori espliciti di inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano. Inizialmente elaborati nel 1991 negli USA [8] per la popolazione di anziani istituzionalizzati, sono stati successivamente rivisti e aggiornati nel 1997 [9], nel 2003 [11], nel 2012 [12] e nel 2015 [13], e sono stati resi applicabili ai pazienti anziani ultrasessantacinquenni di qualunque setting assistenziale.

Evitare i PIM negli anziani è una strategia utile per diminuire il rischio di effetti avversi farmaco correlati. I criteri di Beers sono tra le fonti più frequentemente consultate per quanto riguarda la sicurezza delle prescrizioni negli anziani e sono largamente impiegati nella medicina clinica geriatrica, nell'educazione, nella ricerca e nello sviluppo di indicatori di qualità prescrittiva. L'obiettivo principale di questo set di indicatori è orientare il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere ai soggetti anziani, evitando i principi attivi ad alto rischio di reazioni avverse e/o suggerendo di usarli con cautela.

Nell'attuale aggiornamento gli autori hanno cercato di affrontare e risolvere una serie di limiti presenti nelle precedenti edizioni, come la mancanza di indicazioni sulle terapie alternative ai PIM e l'assenza di informazioni sulle interazioni tra farmaci. A questo scopo sono stati esaminati oltre 20.000 articoli pubblicati dopo l'ultimo aggiornamento del 2012, giungendo alla stesura degli attuali criteri che includono oltre 40 farmaci o classi di farmaci a potenziale rischio di effetti indesiderati e alla pubblicazione di cinque liste, di cui vengono di seguito descritti i maggiori cambiamenti rispetto alla precedente edizione (vedi <http://geriatricscareonline.org/> - link corretto <http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/american-geriatrics-society-updated-beers-criteria-for-potentially-inappropriate-medication-use-in-older-adults/CL001>).

**a. Lista dei farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani indipendentemente dalle loro condizioni cliniche (tabella 3)**

1. nitrofurantoina: è stata modificata la raccomandazione di evitarne l'uso in soggetti con CrCl < 60 mL/min; l'attuale raccomandazione suggerisce di evitarne l'impiego solo in soggetti con CrCl < 30 mL/min o l'uso a lungo termine, per il rischio di grave tossicità polmonare o epatica e di neuropatia periferica.
2. Antiaritmici: è stata rimossa la raccomandazione di evitare l'uso come trattamento di prima linea per la fibrillazione atriale alla luce delle nuove evidenze che suggeriscono che il controllo del ritmo cardiaco è associato ad esiti migliori di quelli che riguardano il controllo della frequenza cardiaca. Permangono tuttavia alcune raccomandazioni specifiche: si suggerisce ad esempio di evitare l'amiodarone come farmaco di prima linea per il trattamento della fibrillazione atriale, a meno che il paziente non abbia scompenso cardiaco o considerevole ipertrofia del ventricolo sinistro; il dronedarone dovrebbe essere evitato nella fibrillazione atriale permanente o nello scompenso cardiaco grave o recente; la disopiramide dovrebbe essere evitata per i marcati effetti anticolinergici; la digossina dovrebbe essere evitata come terapia di prima linea per la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco e non dovrebbe essere prescritta in dosi giornaliere superiori a 0,125 mg per qualsiasi indicazione.
3. Agonisti del recettore delle benzodiazepine o *Z-drugs* (zopiclone, zaleplon, zolpidem): viene raccomandato di evitarne l'uso come trattamento dell'insonnia indipendentemente dalla durata d'impiego perché il rischio di gravi effetti indesiderati (delirium, cadute, fratture, visite al pronto soccorso e ricoveri) supera i benefici.
4. Inibitori della pompa protonica: viene raccomandato di evitarne l'uso per più di 8 settimane tranne che nei soggetti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale (terapia orale con corticosteroidi o uso cronico di FANS; esofagite erosiva; esofago di Barrett; ipersecrezione patologica o dimostrata necessità di terapia di mantenimento), per l'aumentato rischio di infezione da *Clostridium Difficile*, perdita di massa ossea e fratture.
5. Desmopressina: viene raccomandato di evitarne l'uso nel trattamento della nicturia o della poliuria notturna per l'alto rischio di iponatremia.

**Tabella 3** Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani indipendentemente dalle loro condizioni cliniche

Principio attivo	Raccomandazione
FANS non-coxib Acido acetilsalicilico > 325 mg/die	L'uso cronico dovrebbe essere evitato a meno che le altre alternative non siano risultate inefficaci e il paziente possa assumere un gastroprotettore (inibitore di pompa o misoprostolo)
Indometacina	L'uso dovrebbe essere evitato
Ketorolac	L'uso dovrebbe essere evitato
Digossina	L'uso dovrebbe essere evitato come terapia di prima linea per la fibrillazione atriale e per lo scompenso cardiaco. In ogni caso, evitare dosaggi >0,125 mg/d
Estrogeni con o senza progestinici	L'uso di estrogeni con o senza progestinici in formulazioni orali o cerotti dovrebbe essere evitato. Creme vaginali o compresse: l'uso di estrogeni intravaginali a basse dosi può essere considerato appropriato nel trattamento della dispareunia, delle infezioni delle basse vie urinarie e di altri sintomi vaginali
Antidepressivi triciclici	L'uso dovrebbe essere evitato
Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato
Meprobamato	L'uso dovrebbe essere evitato
Barbiturici	L'uso dovrebbe essere evitato
Antistaminici H <sub>1</sub> (prima generazione)	L'uso dovrebbe essere evitato
Nitrofurantoina	Evitare l'uso in soggetti con CrCl < 30 mL/min o per la cura a lungo termine di infezioni batteriche
Alfa-1 antagonisti: Doxazosina Terazosina	L'uso come antipertensivo dovrebbe essere evitato
Glibenclamide	L'uso dovrebbe essere evitato
Alfa antagonisti centrali: Clonidina Metildopa Reserpina (>0,1 mg/die) Moxonidina	L'uso degli alfa antagonisti centrali dovrebbe essere evitato. In particolare la clonidina dovrebbe essere evitata come antipertensivo di prima scelta.

Segue alla pagina successiva >>>

Disopiramide	L'uso dovrebbe essere evitato
Antiparkinson: Triesifenidile	L'uso dovrebbe essere evitato
Antispastici anticolinergici	L'uso dovrebbe essere evitato
Dipiridamolo	L'uso dovrebbe essere evitato
Ticlopidina	L'uso dovrebbe essere evitato
Amiodarone	Dovrebbe essere evitato come farmaco di prima linea per il trattamento della fibrillazione atriale, a meno che il paziente non abbia scompenso cardiaco o considerevole ipertrofia del ventricolo sinistro
Dronedarone	L'uso dovrebbe essere evitato nella fibrillazione atriale permanente o nello scompenso cardiaco grave o recente
Nifedipina (rilascio immediato)	L'uso dovrebbe essere evitato
Antipsicotici (1° e 2° generazione)	L'uso dovrebbe essere evitato, ad eccezione di: schizofrenia, disturbo bipolare o uso a breve termine come antiemetico durante la chemioterapia
Z-Drugs Zopiclone Zolpidem Zaleplon	L'uso dovrebbe essere evitato
Derivati dell'ergot	L'uso dovrebbe essere evitato
Androgeni	L'uso dovrebbe essere evitato a meno del trattamento di forme confermate di ipogonadismo con sintomi clinici
Estratto di tiroide secca	L'uso dovrebbe essere evitato
Ormone della crescita	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che in caso di rimozione della ghiandola pituitaria
Insulina al bisogno	L'uso di insulina al bisogno dovrebbe essere evitato
Megestolo	L'uso dovrebbe essere evitato
Metoclopramide	L'uso dovrebbe essere evitato, a meno di gastroparesi
Olio minerale	L'uso dovrebbe essere evitato
Petidina (meperidina)	L'uso dovrebbe essere evitato, soprattutto in individui con insufficienza renale cronica
Pentazocina	L'uso dovrebbe essere evitato
Miorilassanti Ciclobenzaprina Orfenadrina	L'uso dovrebbe essere evitato
Inibitori della pompa protonica	Dovrebbe essere evitato l'uso per più di 8 settimane tranne che nelle seguenti condizioni: soggetti ad alto rischio (terapia orale con corticosteroidi o uso cronico di FANS), esofagite erosiva, esofago di Barrett, ipersecrezione patologica o dimostrata necessità di terapia di mantenimento (fallimento della sospensione o inefficacia degli anti-H <sub>2</sub> )
Desmopressina	Evitare nel trattamento della nicturia o della poliuria notturna

**b. Lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche (tabella 4)**

1. *Z-drugs*: viene suggerito di evitarne l'uso nei pazienti con demenza o deficit cognitivo per l'alto rischio di effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale.
2. Oppioidi: viene consigliato di non usarli in individui con storie di fratture e/o cadute; nel caso si rendano indispensabili si raccomanda di ridurre l'uso di altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) che aumentano il rischio di cadute o fratture, come gli anticonvulsivanti, gli *Z-drugs*, gli antidepressivi o gli antipsicotici. La raccomandazione è stata modificata al fine di avere un controllo adeguato del dolore, bilanciando contemporaneamente i potenziali rischi e danni da oppioidi o conseguenti ad un inadeguato trattamento del dolore.
3. Antipsicotici: viene suggerito di evitarne l'uso come trattamento di prima linea del delirium a causa dei risultati contrastanti sull'efficacia e il possibile rischio di eventi cerebrovascolari, aumento della mortalità in soggetti affetti da demenza e peggioramento del delirium stesso. L'uso degli antipsicotici viene consigliato solo quando gli interventi non farmacologici siano risultati inefficaci (o non siano possibili) e il soggetto rappresenti una sostanziale minaccia per se stesso o per gli altri.

**Tabella 4** Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche

	<b>Principio attivo</b>	<b>Raccomandazione</b>
Scompenso cardiaco	FANS e cox-2 inibitori	Evitare l'uso
	Tiazolidinedioni (pioglitazone)	Evitare l'uso
	Cilostazolo	Evitare l'uso
	Dronedarone	Evitare l'uso in caso di grave o scompenso cardiaco di recente insorgenza
	Calcio antagonisti non diidropiridinici (diltiazem, verapamil)	Evitare l'uso in caso di scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione
Sincope	Anticolinesterasici	Evitare l'uso
	Alfa-anatagonisti	
	Doxazosina	
	Terazosina	
	Triciclici	
	Clorpromazina Olanzapina	
Attacchi cronici di epilessia	Bupropione	Evitare l'uso
	Clorpromazina	
	Clozapina	
	Maprotilina	
	Olanzapina	
	Tramadolo	
Delirium	Benzodiazepine	Evitare l'uso
	Anti-H2	
	Z-drugs	
	Anticolinergici	
	Corticosteroidi	
Demenza o decadimento cognitivo	Antipsicotici	Evitare l'uso
	Benzodiazepine	Evitare l'uso
	Anti-H2	
	Z-drugs	
Anticolinergici		
Storia di cadute o fratture	Antipsicotici (uso cronico o al bisogno)	Evitare l'uso
	Anticonvulsivanti	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili; evitare anticonvulsivante tranne in caso di convulsioni e di disturbi dell'umore.
	Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
	Antipsicotici Z-drugs TCAs SSRIs	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
Insonnia	Benzodiazepine	L'uso dovrebbe essere evitato a meno che altre alternative più sicure non siano disponibili.
	Oppioidi	Gli oppioidi dovrebbero essere evitati, a esclusione della gestione del dolore dovuto a recenti fratture o negli interventi di sostituzione protesica
	Decongestionanti orali: Pseudoefedrina Fenilefrina	Evitare l'uso
	Stimolanti: Amfetamina Armodafinil Metilfenidato Modafinil	
Teobromine: Teofillina Caffeina		
Morbo di Parkinson	Antipsicotici (eccetto aripipazolo, quetiapina, clozapina)	Evitare l'uso
	Antiemetici: Metoclopramide Proclorperazina Prometazina	
Storia di ulcera gastrica o duodenale	Acido acetilsalicilico > 325 mg/die FANS non cox-2 selettivi	Evitare l'uso a meno che le altre alternative non siano efficaci e che i pazienti possano assumere gastroprotettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo)

Segue alla pagina successiva &gt;&gt;&gt;

Insufficienza renale cronica: stadio 4 o inferiore (clearance della creatinina < 30ml/min)	FANS (per via orale e/o parenterale)	Evitare l'uso
Incontinenza urinaria (di tutti i tipi) nella donna	Estrogeni orali e transdermici (esclusi gli estrogeni intravaginali)	Evitare l'uso, ad eccezione degli estrogeni intravaginali
	Alfa 1 antagonisti Doxazosina Terazosina	Evitare l'uso
Sintomi delle vie urinarie inferiori, inizio di iperplasia prostatica benigna	Potenti anticolinergici, eccetto gli anti muscarinici per l'incontinenza urinaria	Evitare l'uso

### c. Lista dei farmaci che devono essere utilizzati solo con estrema cautela (tabella 5)

I farmaci inclusi in questa lista non sono cambiati e includono:

1. l'acido acetilsalicilico, per il quale sono scarse le evidenze su benefici e rischi in soggetti con età  $\geq 80$  anni nella prevenzione primaria degli eventi cardiaci.
2. Dabigatran e prasugrel in soggetti con ridotta funzionalità renale ( $CrCl < 30$  ml/min per dabigatran) o età  $\geq 75$  anni (per entrambi) per l'alto rischio di sanguinamenti.
3. Farmaci che possono esacerbare o causare la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico o iponatremia come antipsicotici, carbamazepina, oxcarbazepina, antidepressivi e diuretici. Per questi farmaci viene suggerito di monitorare attentamente i livelli di sodio all'inizio della terapia o a eventuali cambiamenti dei dosaggi.

**Tabella 5** Criteri di Beers 2015: lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche

Principio attivo	Raccomandazione
Aspirina per la prevenzione primaria di eventi cardiaci	Usare con cautela in soggetti con età $\geq 80$ anni
Dabigatran	Usare con cautela in soggetti con età $\geq 75$ anni o $CrCl < 30$ ml/min
Prasugrel	Usare con cautela in soggetti con età $\geq 75$ anni
Antipsicotici Carbamazepina Carboplatino Cisplatino Mirtazapina SNRI SSRI Triciclici Vincristina Diuretici Ciclofosfamide Oxcarbazepina	Usare con cautela
Vasodilatatori	Usare con cautela

### d. Lista delle combinazioni di farmaci associate a interazioni potenzialmente gravi negli anziani

Nell'attuale versione è stata aggiunta una lista con le interazioni più importanti per la gravità e la rilevanza dell'evento avverso associato. La lista è da considerarsi solamente selettiva per le associazioni più frequenti e non esaustiva perché risulterebbe troppo estesa. Esempi di interazioni riportate includono l'uso di alfa-bloccanti periferici (es. tamsulosina, terazosina) in combinazione con i diuretici dell'ansa, che aumentano il rischio di incontinenza urinaria nella donna; l'associazione di tre o più farmaci attivi sul SNC (antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine) per l'aumentato rischio di cadute e fratture; l'assunzione concomitante di warfarin e antinfiammatori non steroidei o amiodarone per l'aumentato rischio di sanguinamenti; l'associazione di litio con ACE-inibitori o diuretici dell'ansa per il rischio di tossicità da litio. Infine viene raccomandata estrema cautela nell'associazione di ACE-inibitori e diuretici risparmiatori di potassio per l'aumentato rischio di iperpotassiemia.



### e. Lista dei farmaci che dovrebbero essere evitati o di cui sarebbe opportuno aggiustarne il dosaggio in caso di insufficienza renale

È stata aggiunta una nuova lista di farmaci da evitare o per i quali è opportuno modificare la dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta, al fine di evitare effetti indesiderati potenzialmente gravi. Nella lista sono inclusi gli anticoagulanti, per il rischio di sanguinamento; i diuretici risparmiatori di potassio per il rischio di iperpotassiemia e iponatremia; alcuni farmaci di comune impiego che presentano un alto rischio di effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale, come pregabalin, gabapentin, tramadolo e duloxetina. Gli anti-infettivi sono stati esclusi dall'elenco perché l'attenzione è stata volutamente posta sui farmaci impiegati cronicamente.

## Come utilizzare i nuovi criteri di beers nella pratica clinica

*Potenzialmente inappropriato non significa "assolutamente inappropriato". È quindi necessaria una contestualizzazione di ciascun criterio al singolo paziente e al setting clinico. Questo anche in relazione alla documentazione in termini di evidenze scientifiche a supporto del rapporto di beneficio/rischio di ciascun criterio.*

Assieme al lavoro in cui vengono dettagliati i principali cambiamenti apportati alle nuove liste dei criteri di Beers 2015, è stato pubblicato anche un interessante articolo [22] in cui vengo esplicitati alcuni principi chiave per un corretto uso degli stessi criteri e le modalità di applicazione nella pratica clinica. La **Tabella 6** riassume schematicamente i punti principali evidenziati nell'articolo in oggetto.

**Tabella 6** Principali indicazioni al corretto uso dei nuovi criteri di Beers

1.	I farmaci inclusi nella lista sono da considerarsi potenzialmente inappropriati e non "assolutamente inappropriati".
2.	Leggere con attenzione il rationale e le raccomandazioni riportate per ogni criterio, senza sottovalutare gli avvertimenti e le raccomandazioni
3.	Essere consapevoli del perché i farmaci sono stati inseriti nella lista e contestualizzare le indicazioni e le raccomandazioni ad ogni specifico paziente e setting di cura.
4.	Identificare i farmaci potenzialmente a rischio tra quelli a cui è esposto un paziente e laddove possibile, scegliere un farmaco o un'opzione terapeutica con un profilo di beneficio/rischio migliore o un approccio non farmacologico.
5.	I criteri di Beers rappresentano un punto di partenza per una valutazione più complessiva dell'appropriatezza prescrittiva e del rischio iatrogeno, che non va disgiunta dalle altre modalità di valutazione del beneficio/rischio dei farmaci.
6.	Contestualizzare la lista ai farmaci in commercio e alle regole di prescrizione delle agenzie regolatorie nazionali e/o internazionali

In particolare, viene sottolineato che potenzialmente inappropriato non significa "assolutamente inappropriato" e quindi da parte del medico o degli altri operatori sanitari è necessaria una contestualizzazione di ciascun criterio al singolo paziente e al setting clinico. Questo anche in relazione alla documentazione in termini di evidenze scientifiche a supporto del rapporto di beneficio/rischio di ciascun criterio. Quindi, nell'utilizzo nella pratica clinica sarà importante anche fare riferimento alle motivazioni che hanno condotto a includere un farmaco o una classe di farmaci nella lista e a valutare sempre la possibilità di opzioni terapeutiche a miglior profilo di beneficio/rischio o a intervenire modificando gli stili di vita inappropriati. Viene inoltre sottolineato che il loro impiego rappresenta un valido strumento da implementare in un processo più articolato di riconciliazione e revisione delle terapie a cui un anziano è sottoposto, tenendo presenti l'aderenza alle terapie, le priorità e gli obiettivi terapeutico-assistenziali e, non ultimo, le scelte e la volontà del paziente o del familiare-caregiver.

Un altro aspetto messo in evidenza è la necessità di adattare e contestualizzare la lista ai diversi contesti nazionali e/o locali, soprattutto tenendo conto dei farmaci in commercio e delle regole che le diverse agenzie regolatorie nazionali e/o internazionali hanno introdotto per promuovere l'appropriatezza prescrittiva.

Infine, per quanto concerne il loro impiego da parte degli operatori sanitari e in particolare dei clinici, viene evidenziato come i criteri di Beers siano da considerarsi uno strumento che ha l'obiettivo di richiamare l'attenzione su farmaci che possono creare problemi quando utilizzati nel soggetto anziano e quindi rappresentano una sorta di segnale di avvertimento per valutarne l'utilizzo, ribadendo la necessità di una condivisione-continuità di scambio di informazioni tra i diversi operatori sanitari (specialisti, medici di medicina generale, farmacisti) impegnati a diverso titolo nella presa in carico e cura del paziente anziano in politerapia.

## Conclusioni

L'attuale versione dei criteri di Beers presenta un minor numero di cambiamenti rispetto alla revisione del 2012, probabilmente a causa del breve lasso temporale trascorso dal precedente aggiornamento. Tuttavia le modifiche apportate sono sostanziali, sia in relazione al grado di evidenza delle raccomandazioni sia rispetto ai contenuti. È opportuno ricordare che i criteri di Beers, così come gli altri criteri espliciti per rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive, devono essere considerati come strumenti con lo scopo di informare/educare più che limitare la libertà prescrittiva del medico. È infatti importante tener presente che tali raccomandazioni potrebbero non essere appropriate o assumere una scarsa rilevanza in particolari condizioni, come ad esempio lo stato di fine vita. In altri casi il medico potrebbe ritenere che un farmaco presente nella lista sia l'unica alternativa ragionevole per un paziente a causa di una controindicazione o scarsa tollerabilità alle possibili alternative.

I criteri di Beers rappresentano uno dei possibili criteri espliciti di valutazione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci nell'anziano e, come sostengono gli stessi autori, dovrebbero essere utilizzati in maniera congiunta e complementare ad altri strumenti disponibili, come ad esempio i criteri START/STOPP [14].

Esistono ancora due importanti limiti all'attuale versione dei criteri di Beers: non fanno riferimento all'inappropriato sottoutilizzo di farmaci e non contemplano l'attenzione all'uso di duplicati (due farmaci della stessa classe terapeutica utilizzati contemporaneamente), condizioni che al contrario sono affrontate dai criteri START/STOPP.

Infine non deve essere dimenticato che tutti gli studi che hanno esaminato l'utilità di questi criteri avevano l'obiettivo principale di valutare la prevalenza di soggetti esposti all'uso di PIM o il tasso di riduzione a seguito di interventi formativi/educativi nei differenti setting. Attualmente mancano studi prospettici che abbiano esaminato l'efficacia dei criteri di Beers su esiti clinici importanti, come riduzione degli effetti indesiderati, degli accessi al pronto soccorso, dei ricoveri, della disabilità e della mortalità.

Accanto agli studi di utilizzo e implementazione di questi strumenti sarà quindi importante che in futuro vengano avviati studi mirati a valutarne l'impatto su esiti clinici rilevanti. Tuttavia è razionale ipotizzare che un'attenta applicazione dei criteri di Beers sia associata ad un più attento uso dei farmaci e ad un aumento delle conoscenze dei problemi farmaco-correlati, soprattutto nella popolazioni a maggior rischio di effetti indesiderati, come gli anziani con polipatologia e in politerapia.

## Bibliografia

- [1] Onder G et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 453-9.
- [2] Fialova D et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293: 1348-58.
- [3] Landi F et al. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 791-9.
- [4] Ruggiero C et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*. 2010; 27: 747-58.
- [5] Maio V et al. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35: 219-29.
- [6] Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-439.
- [7] Merle L et al. Predicting and Preventing Adverse Drug Reactions in the Very Old. *Drugs Aging* 2005; 22: 375-92.
- [8] Beers MH et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32.
- [9] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An Update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
- [10] Spinewine A et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet* 2007; 370: 173-184.
- [11] Fick DM et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
- [12] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [13] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 ;63(11):2227-46.
- [14] 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(2):213-8.
- [15] McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385-391.
- [16] Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001;286:2823-2829.

- [17] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–731.
- [18] Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:153–159.
- [19] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045–1051.
- [20] Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: Development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994;47:891–896.
- [21] Lipton HL, Bird JA, Bero LA, McPhee SJ. Assessing the appropriateness of physician prescribing for geriatric outpatients. Development and testing of an instrument. *J Pharm Technol* 1993;9:107–113.
- [22] Steinman MA, Beizer JL, DuBeau CE, Laird RD, Lundebjerg NE, Mulhausen P. How to Use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria—A Guide for Patients, Clinicians, Health Systems, and Payors. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):e1–e7.