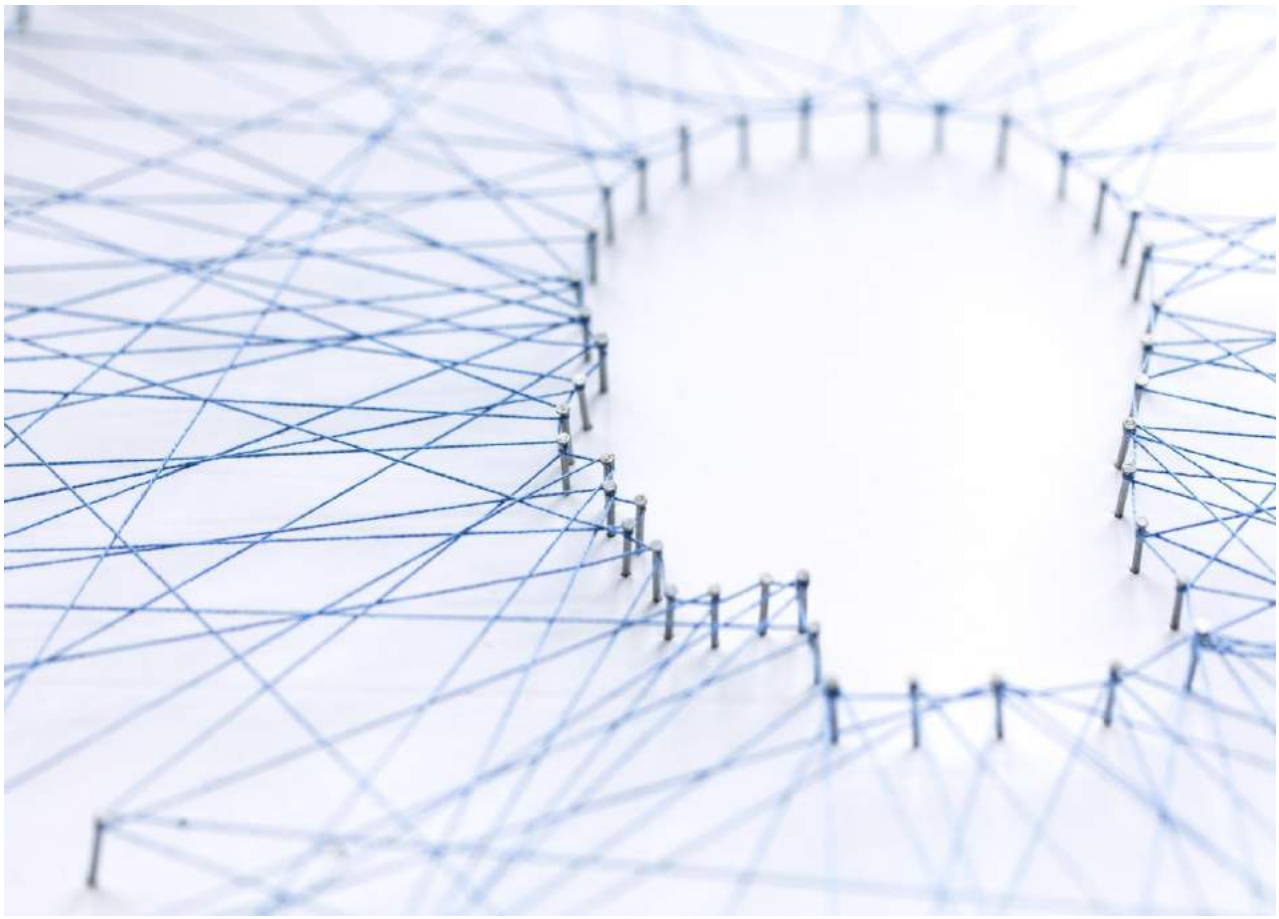


Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia

2021

Società scientifiche partecipanti

SIGG – SIGOT – SIMG – SIMI – FADOI – SIF

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 4 giugno 2021

INDICE

PRESENTAZIONE 4

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA 7

PANEL DI ESPERTI 8
CHAIR E CO-CHAIR METODOLOGICI 8
GRUPPO METODOLOGICO 9
GRUPPO DI SCRITTURA 10
GRUPPO DI REVISORI 10

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA 12

FINANZIAMENTO 13

CONFLITTO DI INTERESSE 13

PRINCIPI GENERALI 14

RACCOMANDAZIONE 1 14
RACCOMANDAZIONE 2 15
POPOLAZIONE TARGET PER UN APPROCCIO SPECIFICO ALLA MULTIMOBILITÀ E/O POLIFARMACOTERAPIA 15
RACCOMANDAZIONE 3 15
RACCOMANDAZIONE 4 16
RACCOMANDAZIONE 5 16
APPROCCIO INDIVIDUALE AL PAZIENTE CON MULTIMORBILITÀ E/O POLIFARMACOTERAPIA 16
RACCOMANDAZIONE 6 16
RACCOMANDAZIONE 7 17
RACCOMANDAZIONE 8 17
RACCOMANDAZIONE 9 18
RACCOMANDAZIONE 10 18
RACCOMANDAZIONE 11 18
RACCOMANDAZIONE 13 18
MODELLI ORGANIZZATIVI DI PRESA IN CARICO 19
RACCOMANDAZIONE 12 19

METODI USATI NELLA LINEA GUIDA 20

INTRODUZIONE 20
SELEZIONE E RILEVANZA DEI QUESITI DELLE LINEE GUIDA NICE 20
SELEZIONE DEGLI ESITI 23
RICERCA BIBLIOGRAFICA 23
SELEZIONE DEGLI STUDI 23
ESTRAZIONE DEI DATI E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA 24
SINTESI DEI DATI 24
VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE 25
DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI 25
DEFINIZIONI 27
Multimorbilità *27*
Polifarmacoterapia *28*

MODALITÀ DI DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA 29

QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI 30

QUESITO 1 30
Problema *30*

Descrizione delle prove 30
Raccomandazioni del panel 32
Raccomandazione 1 32
Raccomandazione 2 34
QUESITO 2 37
Problema 37
Descrizione delle prove 37
Raccomandazioni del panel 38
Raccomandazione 3 38
QUESITO 3 42
Problema 42
Descrizione delle prove 43
Raccomandazioni del panel 45
Raccomandazione 4 45
Raccomandazione 5 45
QUESITO 4 55
Problema 55
Descrizione delle prove 55
Raccomandazioni del panel 58
Raccomandazione 6 58
QUESITO 5 64
Problema 64
Descrizione delle prove 65
Raccomandazioni del panel 67
Raccomandazione 7 67
QUESITO 6 73
Problema 73
Sintesi delle prove 73
Raccomandazioni del panel 76
QUESITO 7 78
Problema 78
Descrizione delle prove 78
Raccomandazioni del panel 80
Raccomandazione 8 80
QUESITO 8 82
Problema 82
Descrizione delle prove 82
Raccomandazioni del panel 83
Raccomandazione 9 83
QUESITO 9 85
Problema 85
Descrizione delle prove 86
Raccomandazioni del panel 86
QUESITO 10 89
Problema 89
Descrizione delle prove 89
Raccomandazioni del panel 91
Raccomandazione 10 91
Raccomandazione 11 92
QUESITO 11 95
Problema 95
Descrizione delle prove 95
Raccomandazioni del panel 98

Raccomandazione 12 *98*
QUESITO 12 100
Problema *100*
Descrizione delle prove *100*
Raccomandazioni del panel *104*
Raccomandazione 13 *104*
QUESITO 13 108
Problema *108*
Descrizione delle prove *109*
Raccomandazioni del panel *110*

PRESENTAZIONE

Il progressivo invecchiamento della popolazione ha determinato un crescente interesse per la formulazione di linee guida e di politiche sanitarie in grado di migliorare la gestione di pazienti con elevata complessità clinica, sociale ed assistenziale (Tangianu et al, 2019). Due dati, in particolar modo, giustificano tale interesse e ne sottolineano l'urgenza.

Il primo dato, demografico, è rappresentato dalla stima che prevede che nel 2045 oltre un terzo della popolazione italiana avrà un'età pari o superiore a 65 anni (ISTAT). Il secondo dato, epidemiologico, evidenzia come il processo di invecchiamento si associ ad un drastico accumulo di patologie e sindromi croniche, risultando in un progressivo aumento della prevalenza di multimorbilità (Rockwood et al, 2018; Vetrano et al, 2019). In particolare, se la presenza di due o più patologie croniche caratterizza già il 75% dei sessantenni, tale condizione sembra colpire gli ultraottantenni nella loro quasi totalità (Calderón-Larrañaga et al, 2016). Da sottolineare è che nonostante la multimorbilità sia strettamente associata a condizioni frequenti dell'età avanzata come disabilità e fragilità, essa deve essere considerata come entità distinta. Infatti, come mostrato da una recente meta-analisi, se la prevalenza di multimorbilità tra i soggetti fragili era stimata a circa 72%, solo il 16% delle persone affette da multimorbilità presentava anche fragilità (Vetrano et al, 2019). La ricerca recente nell'ambito della multimorbilità ha inoltre permesso di evidenziare che specifiche malattie croniche tendono ad aggregarsi nello stesso individuo con una probabilità superiore al caso creando gruppi di persone con caratteristiche cliniche ed assistenziali simili all'interno di ciascun gruppo, ma differenti esiti di salute in base alla coesistenza di malattie diverse (Vetrano et al, 2018).

Una delle conseguenze della multimorbilità, la più diretta e probabilmente la più frequente nella popolazione anziana, è l'utilizzo di un elevato numero di farmaci. Questo fenomeno prende il nome di polifarmacoterapia ed è comunemente definito come l'utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci nello stesso individuo. La prevalenza di tale condizione nella popolazione anziana aumenta con l'avanzare dell'età e varia tra il 10 e 90% a seconda delle casistiche in esame, con frequenze maggiori nel contesto delle residenze sanitarie assistenziali (RSA) (Khezrian et al, 2020; Giovannini et al, 2018; Jokanovic et al, 2015). In Italia, secondo dati amministrativi OsMed, il numero medio di farmaci utilizzati da chi ha <65 anni è pari a 1.9, cresce fino a 7.4 nel gruppo d'età 80-84, per poi ridursi fino a 2.8 tra gli ultra 95enni (Onder et al, 2015; Onder et al, 2014). L'utilizzo contemporaneo di un elevato numero di farmaci nel contesto di un organismo che invecchia

ed accumula patologie e deficit funzionali, aumenta la probabilità che si verifichino reazioni avverse, tra cui le interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia (Onder et al, 2010). Per queste ragioni, nonostante la prescrizione dei singoli farmaci possa aderire con linee guida patologia-specifiche, si è osservato che regimi politerapeutici si associano spesso ad esiti clinici negativi, quali, per esempio, ricoveri ospedalieri, cadute, disabilità e mortalità (Wastesson et al, 2018).

Complessivamente, le evidenze sopra riportate suggeriscono che la transizione demografica che sta portando all'invecchiamento della popolazione, dovrebbe associarsi ad una transizione anche della pratica clinica e dell'organizzazione dei sistemi socio-sanitari. Alla luce di questa necessità, nel corso degli ultimi decenni, l'approccio clinico ed assistenziale al paziente ha mostrato una progressiva evoluzione, centrando il proprio focus progressivamente dal sintomo, alla malattia, alla sindrome, sino all'individuo nella sua totalità. Emerge ora l'esigenza di compiere un ulteriore passo avanti in tale approccio, conservandone la centralità sul paziente, ma considerando anche gli altri principali determinanti della qualità delle cure, ovvero medico curante e sistema sanitario.

Bibliografia

- Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. December 2016:glw233. doi:10.1093/gerona/glw233
- Giovannini S, van der Roest HG, Carfì A, et al. Polypharmacy in Home Care in Europe: Cross-Sectional Data from the IBenC Study. Drugs and Aging. 2018;35(2):145-152. doi:10.1007/s40266-018-0521-y
- Istituto Nazionale di Statistica. Il futuro demografico del Paese. [cited 6 May 2021]. Available: https://www.istat.it/it/archivio/214228
- Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(6):535.e1-535.e12. doi:10.1016/j.jamda.2015.03.003
- Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health

outcomes of polypharmacy. Ther Adv Drug Saf. 2020;11. doi:10.1177/2042098620933741

- Onder G, Marengoni A, Russo P, et al. Advanced Age and Medication Prescription: More Years, Less Medications? A Nationwide Report From the Italian Medicines Agency. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(2):168-172. doi:10.1016/j.jamda.2015.08.009
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: The GerontoNet ADR risk score. Arch Intern Med. 2010;170(13):1142-1148. doi:10.1001/archinternmed.2010.153
- Onder G, Vetrano DL, Cherubini A, et al. Prescription drug use among older adults in Italy: A country-wide perspective. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(7):531.e11-531.e15. doi:10.1016/j.jamda.2014.04.005
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(7):722-727. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634318. Accessed July 18, 2018.
- Tangianu GEF, Nardi R. Il clustering diseases in medicina interna come strumento di approccio alla complessità dei pazienti? Ital J Med. 2019;7(1):1-154. doi:10.4081/itjm.q.2019.8
- Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019;74(5):659-666. doi:10.1093/gerona/gly110
- Vetrano DL, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, Onder G, Welmer AK, Bernabei R, Marengoni A, Fratiglioni L. Trajectories of functional decline in older adults with neuropsychiatric and cardiovascular multimorbidity: A Swedish cohort study. PLoS Med. 2018 Mar 6;15(3):e1002503. doi: 10.1371/journal.pmed.1002503. PMID: 29509768; PMCID: PMC5839531.
- Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1185-1196. doi:10.1080/14740338.2018.1546841

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

La Linea Guida su multimorbilità e polifarmacoterapia nasce da un'iniziativa della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), che ha coinvolto le principali Società Scientifiche nazionali operanti nei settori della geriatria, medicina interna, farmacologia e medicina generale, cioè:

- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
- Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (SIGOT)
- Società Italiana di Farmacologia (SIF)
- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti Medicina Interna (FADOI)

In una prima riunione tenutasi a Roma nel febbraio 2019 si è insediata la Commissione Esecutiva del progetto, rappresentata da rappresentanti delle suddette società e nello specifico:

- Raffaele Antonelli Incalzi, geriatra, Campus Biomedico Roma (SIGG)
- Filippo Luca Fimognani, geriatra, Azienda Ospedaliera di Cosenza (SIGOT)
- Alessandro Mugelli, farmacologo, Università di Firenze (SIF)
- Antonello Pietrangelo, internista, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia (SIMI)
- Dario Manfellotto, internista, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina di Roma (FADOI)
- Gerardo Medea, medico di medicina generale, Brescia (SIMG)

In tale occasione la Commissione Esecutiva ha indicato nelle persone del Prof. Graziano Onder (Università Cattolica del Sacro Cuore) e della Prof.ssa Alessandra Marengoni (Università di Brescia) i responsabili della segreteria scientifica della Linea Guida. La Commissione ha rilevato la necessità di coinvolgere rappresentanti di medici geriatri, internisti, farmacologici, medici di medicina generale, infermieri e farmacisti, ma anche esperti di metodologia della stesura delle linee guida, identificati nel gruppo di epidemiologi del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (DEP Lazio) e ricercatori degli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) che svolgono ricerche nel campo della farmacologia (Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano) e della geriatria (Istituto Nazionale Riposo e Cura per Anziani – INRCA). È stata inoltre condivisa l'importanza di coinvolgere tra i membri del panel un rappresentante dei pazienti, sia per la fase di definizione dei quesiti che in quelle di sviluppo e valutazione della forza delle raccomandazioni. La composizione del panel di esperti e delle altre figure coinvolte è riportata di seguito.

Panel di esperti

Nome	*Affiliazione*	*Specialità*
Alessandra Marengoni	Università di Brescia	Medico, geriatra
Andrea Corsonello	INRCA, IRCCS	Medico, geriatra
Nicola Veronese	Università di Palermo	Medico, geriatra
Gerardo Medea	-	Medico di Medicina Generale
Gianluca Trifirò	Università di Verona	Medico, farmacologo
Salvatore Corrao*	Università di Palermo	Medico, internista
Franco Berti	Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini	Medico, internista
Alessandro Nobili	Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS	Medico, epidemiologo
Annalisa Campomori	Ospedale di Trento	Farmacista
Paola Kruger	-	Paziente Esperto
Lucio Catalano	Fondazione Policlinico Gemelli (FPG), IRCCS	Infermiere

*si segnala che il prof. Salvatore Corrao, identificato dalla Commissione Esecutiva, come membro del panel, a causa dell'emergenza COVID-19 non ha potuto partecipare ai lavori di stesura della Linea Guida.

Chair e Co-Chair metodologici

Nome	*Affiliazione*	*Specialità*
Graziano Onder	Università Cattolica del Sacro Cuore	Medico, geriatra
Laura Amato	Dipartimento di Epidemiologia SSR Regione Lazio ASL Roma 1	Epidemiologo

La Commissione Esecutiva ha inoltre definito i membri del gruppo metodologico (responsabile per lo svolgimento delle revisioni della letteratura), del gruppo di scrittura della Linea Guida e del gruppo di revisione delle stesse. La composizione di questi gruppi è presentata nelle tabelle sotto. Il supporto amministrativo è stato fornito dalla Segreteria della SIGG.

Gruppo metodologico

Nome	***Affiliazione***	***Specialità***
Carmen Angioletti	Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS	Economista
Angelo Barbato	Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS	Medico, epidemiologo
Annalisa Capuano	Università degli Studi della Campania Vanvitelli	Medico, farmacologa
Alberto Cella	Ospedali Galliera	Medico, geriatra
Michela Cinquini	Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS	Biostatistico
Raffaele Coppini	Università di Firenze	Medico, farmacologo
Salvatore Crisafulli	Università di Messina	Farmacista, specializzando in Farmacologia e Tossicologia Clinica
Barbara d'Avanzo	Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS	Epidemiologa
Mirko di Rosa	INRCA, IRCCS	Biostatistico
Marco Masina	Azienda USL di Bologna	Medico, geriatra
Katie Palmer	Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS	Epidemiologa
Maria Rosaria Rizzo	Università della Campania Luigi Vanvitelli	Medico, internista

Janet Sultana	Mater Dei Hospital, Malta Università di Exeter, UK	Epidemiologa
Caterina Trevisan	Università di Padova	Medico, geriatra
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia SSR Regione Lazio ASL Roma 1	Metodologa
Davide Liborio Vetrano	Karolinska Institutet	Medico, geriatra, epidemiologo
Emanuele Rocco Villani	Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS	Medico, geriatra
Maria Beatrice Zazzara	Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS	Medico, geriatra

Gruppo di scrittura

Nome	*Affiliazione*	*Specialità*
Graziano Onder	Università Cattolica del Sacro Cuore	Medico, geriatra
Caterina Trevisan	Università di Padova	Medico, geriatra
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia SSR Regione Lazio ASL Roma 1	Metodologa
Davide Liborio Vetrano	Karolinska Institutet	Medico, geriatra, epidemiologo
Emanuele Rocco Villani	Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS	Medico, geriatra

Gruppo di revisori

Nome	*Affiliazione*	*Specialità*
Stefania Maggi	Istituto di Neuroscienze, Sezione di Padova - Invecchiamento. Past president	Medico, geriatra, epidemiologa

	European Geriatric Medicine Society (EuGMS)	
Laura Fratiglioni	Aging Research Center, Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia	Medico, neurologa, epidemiologa

Al fine di migliorare la qualità della Linea Guida, questa è stata valutata dai due revisori esterni sopra menzionati. Questi hanno fornito commenti aperti che sono stati analizzati dai membri del panel in seduta plenaria. Sono state apportate modifiche alla Linea Guida, in linea con quanto raccomandato dai revisori.

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

La presente Linea Guida, basandosi su revisioni sistematiche della letteratura scientifica, si propone di elaborare raccomandazioni per la gestione clinica di pazienti con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia. Nelle diverse sezioni del testo, sono riportati i quesiti clinici, definiti in base ai criteri PICO, che la Linea Guida si propone di affrontare, con la finalità di offrire indicazioni basate sulle prove disponibili, per migliorare la pratica clinica e la qualità delle cure offerte al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia. La multimorbilità è definita come la presenza di due o più condizioni croniche, in cui sia stata inclusa almeno una condizione somatica (di salute fisica).

Le raccomandazioni proposte sono rivolte al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, ai professionisti sanitari e al sistema sanitario come organizzazione. Al fine di considerare il punto di vista del paziente, in termini di valori, priorità e preferenze, il processo di sviluppo della presente Linea Guida ha coinvolto, come membro del panel, un rappresentante dei pazienti. L'opinione del rappresentante dei pazienti, insieme a quella degli altri membri del panel, è risultata fondamentale per identificare la presenza di problemi di natura assistenziale o organizzativa nella gestione delle condizioni di multimorbilità e polifarmacoterapia. Inoltre, il contributo di tale figura è stato fondamentale soprattutto nel caso fossero identificate scarse evidenze scientifiche relative al punto di vista del paziente.

Il beneficio atteso da questa Linea Guida è quindi quello di migliorare la qualità delle cure e l'operato degli attori che prendono parte al processo di cura e assistenza al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia, ma anche di rafforzare le connessioni ed interazioni tra di essi. Le raccomandazioni prodotte potranno inoltre ottimizzare la ridistribuzione di risorse sanitario-assistenziali sulla base di principi di priorità delle cure e grazie all'individuazione di soggetti a maggior rischio di eventi avversi. Poiché il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha prodotto nel 2016 linee guida per la gestione clinica e assistenziale di persone affette da multimorbilità (NICE guideline NG56 2016), il panel ha deciso di utilizzare le raccomandazioni di questa Linea Guida adattandole al contesto italiano, aggiornando alcuni dei quesiti clinici in essa contenute e identificando nuovi quesiti. Il panel di esperti, dopo discussione, ha deciso di proporre per la presente Linea Guida 13 quesiti di ricerca.

FINANZIAMENTO

La presente Linea Guida non ha ricevuto alcun finanziamento, ma è stata sostenuta dal lavoro di ricercatori che facevano parte delle società scientifiche coinvolte.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessun membro del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativo agli argomenti trattati nella Linea Guida.

PRINCIPI GENERALI

Raccomandazione 1

Nell'interazione tra operatore sanitario e paziente, al fine di definire un approccio ottimale al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia si raccomanda di prendere in considerazione i seguenti principi:

1. Identificare le traiettorie di salute, le necessità clinico-assistenziali e le priorità del paziente riguardo il suo piano di cura.
2. Concordare un piano di cura individualizzato che tenga in considerazione le interazioni tra malattie e trattamenti, così come le preferenze del paziente per la sua assistenza e il suo contesto di vita e che comprenda:
    a. definizione di obiettivi terapeutici realistici e piani di cura presenti e futuri (compreso advanced care planning);
    b. identificazione di una figura responsabile del coordinamento delle cure;
    c. condivisione del piano di cura individualizzato con paziente, caregiver e professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura;
    d. follow-up regolare, con periodica revisione dei farmaci, valutando obiettivo, necessità, efficacia, sicurezza per decidere se iniziare nuovi trattamenti, proseguire quelli in uso e sospendere quelli non necessari;
    e. regolamentazione per accesso a cure d'urgenza (pronto soccorso).
3. Educare pazienti e/o caregivers all'uso dei farmaci e supportare l'autogestione della terapia, la consapevolezza dei benefici e rischi della polifarmacoterapia in base alle proprie condizioni di salute e informare sul processo di deprescrizione.

Al fine di definire un approccio ottimale al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, si raccomanda che gli operatori sanitari prendano in considerazione i seguenti principi:

1. Contestualizzare le evidenze scientifiche.
2. Valutare il rapporto beneficio/rischio nell'usare linee guida specifiche per singole patologie, alla luce delle caratteristiche cliniche e socio-assistenziali e delle preferenze del paziente.
3. Utilizzare farmaci di documentata efficacia, alla dose minima efficace e con il minor numero di unità posologiche e somministrazioni giornaliere.

4. Prestare attenzione alle reazioni avverse da farmaco dovute ad interazioni farmacologiche (tra farmaci, farmaco-malattia, farmaco-cibo, farmaco-integratore alimentare), alla prescrizione di farmaci inappropriati e alla cascata prescrittiva, anche attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione.

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 2

In merito all'organizzazione di percorsi assistenziali per pazienti con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, si raccomanda di considerare i seguenti principi:

1. Migliorare il coordinamento e la collaborazione tra gli operatori sanitari e sociali e tra ospedale e territorio e promuovere e integrare la continuità delle cure.
2. Sviluppare e utilizzare tecnologie e sistemi efficaci per la condivisione delle informazioni sociosanitarie.
3. Promuovere l'educazione e la formazione professionale ai temi della multimorbilità e polifarmacoterapia e delle misure di prevenzione.

Questi principi devono essere declinati in piani strategici nazionali di ricerca su multimorbilità, polifarmacoterapia e deprescrizione, le attuali linee guida devono essere aggiornate alla luce di tali tematiche e un percorso di implementazione deve essere avviato.

Forza della raccomandazione Positiva forte

POPOLAZIONE TARGET PER UN APPROCCIO SPECIFICO ALLA MULTIMOBILITÀ E/O POLIFARMACOTERAPIA

Raccomandazione 3

L'indice di fragilità (frailty index) può essere usato per identificare i pazienti con multimorbilità a rischio di ricovero ospedaliero non programmato.

Forza della raccomandazione Positiva debole

Raccomandazione 4

Nell'ambito dei pazienti ospedalizzati o dimessi dall'ospedale si raccomanda l'uso di strumenti validati quali la scala di fragilità CFS (Clinical Frailty Scale), l'indice di fragilità (frailty index) o l'MPI (Multidimensional Prognostic Index) al fine di identificare pazienti con multimorbilità e attesa di vita limitata.

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 5

Nell'ambito dei pazienti che vivono al domicilio possono essere utilizzati l'Indice di Comorbilità di Charlson, l'indice di fragilità (frailty index) e la velocità del cammino per identificare pazienti con multimorbilità e attesa di vita limitata.

Forza della raccomandazione Positiva debole

APPROCCIO INDIVIDUALE AL PAZIENTE CON MULTIMORBILITÀ E/O POLIFARMACOTERAPIA

Raccomandazione 6

Gli interventi per ridurre la polifarmacoterapia e ottimizzare il trattamento farmacologico devono essere basati su una valutazione multidimensionale del paziente con, se possibile, un approccio multidisciplinare, sul coinvolgimento attivo del paziente e/o del caregiver e sull'identificazione della prescrizione inappropriata attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione. È importante garantire un adeguato follow-up del paziente per valutare l'aderenza all'intervento proposto, rilevare e gestire eventuali sintomi conseguenti alla deprescrizione.

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 7

In pazienti anziani con multimorbilità ed in polifarmacoterapia si raccomanda di adottare interventi finalizzati a ridurre il numero di farmaci assunti e ad ottimizzare il trattamento farmacologico, al fine di ridurre il rischio di caduta. Tali interventi devono essere basati su una valutazione multidimensionale del paziente con, se possibile, un approccio multidisciplinare, sull'identificazione della prescrizione inappropriata anche attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione, sul calcolo della tossicità cumulativa da farmaci, sul rischio di caduta e sul coinvolgimento attivo del paziente e/o del caregiver.

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 8

Si raccomanda la deprescrizione degli inibitori di pompa protonica nei pazienti che non abbiano una chiara indicazione al loro utilizzo (come definito nelle note AIFA 1 e 48).

Nel caso di pazienti che abbiano intrapreso terapia con inibitori di pompa protonica per la comparsa di sintomi quali pirosi, dispepsia o altri sintomi imputabili a reflusso gastro-esofageo (in assenza di Esofago di Barrett, esofagite severa grado C o D, storia documentata di sanguinamento gastrointestinale, o altra indicazione terapeutica come per esempio trattamento cronico con FANS o aspirina a basso dosaggio in soggetti ad alto rischio di sanguinamento) ed in cui tale terapia abbia portato un beneficio sintomatologico, gli inibitori di pompa protonica devono essere deprescritti (sospesi) dopo un periodo massimo di 6 settimane di terapia. Una eventuale re-introduzione del farmaco potrà essere considerata in caso di ricomparsa dei sintomi (uso on demand).

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 9

Si raccomanda la sospensione della terapia con statine in prevenzione primaria e secondaria in tutti i pazienti con attesa di vita <1 anno.

Per i pazienti di età superiore agli 80 anni che utilizzano le statine *in prevenzione primaria* la deprescrizione va decisa in base a:

1. valutazione profilo del beneficio-rischio del trattamento (fattori di rischio cardiovascolare, attesa di vita, fragilità e interazioni farmacologiche);
2. discussione e condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente.

Forza della raccomandazione Positiva forte

Raccomandazione 10

Si suggerisce di considerare il trattamento con vitamina D, indipendentemente dai valori plasmatici di 25(OH) vitamina D, solo in pazienti anziani con multimorbilità e con diagnosi di osteoporosi, al fine di ridurre il rischio di fratture, o in pazienti istituzionalizzati al fine di ridurre il rischio di caduta.

Forza della raccomandazione Positiva debole

Raccomandazione 11

Il trattamento con vitamina D in pazienti anziani con multimorbilità, indipendentemente dai valori di 25(OH) vitamina D, non dovrebbe essere utilizzato per la prevenzione o trattamento di altre condizioni diverse dall'osteoporosi o dalle cadute (in particolare patologie infettive, cardiovascolari ed oncologiche).

Forza della raccomandazione Negativa debole

Raccomandazione 13

Al fine di favorire l'autogestione della patologia e del suo trattamento e migliorare la qualità della vita, in pazienti con multimorbilità si possono considerare interventi di educazione al paziente e/o caregiver basati su un approccio multidisciplinare e personalizzato che preveda il coinvolgimento di operatori sanitari, caregiver e pazienti consapevoli.

Forza della raccomandazione Positiva debole

MODELLI ORGANIZZATIVI DI PRESA IN CARICO

Raccomandazione 12

Al fine di migliorare gli esiti di salute dei pazienti con multimorbilità e polifarmacoterapia si raccomanda di adottare modelli di cura che prevedano una valutazione multidimensionale del paziente, un approccio multidisciplinare alle problematiche assistenziali, il coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte di cura, la definizione di piani di cura individualizzati ed un appropriato follow-up.

Forza della raccomandazione Positiva forte

METODI USATI NELLA LINEA GUIDA

Introduzione

Le raccomandazioni contenute nella presente Linea Guida sono state elaborate seguendo il Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica elaborato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità (v. 1.3.2 aprile 2019) e un'estensione del metodo GRADE, GRADE-Adolopment (Schünemann, 2017), che consente di adattare al contesto locale raccomandazioni esistenti formulate da altre organizzazioni.

Una ricerca preliminare della letteratura e la consultazione tra i vari membri del panel ha permesso di identificare le linee guida dal titolo "Multimorbidity: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity" (National Guideline Centre UK, 2016). Sulla base di requisiti di qualità metodologica, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, il Panel ha deciso di adattare le raccomandazioni delle linee guida NICE su alcuni quesiti clinici e formulare nuove raccomandazioni per nuovi quesiti clinici considerati prioritari dal panel.

Nel processo di adattamento delle raccomandazioni NICE e formulazione di nuove raccomandazioni sono stati individuati diversi passaggi:

1. Selezione e rilevanza dei quesiti clinici trattati dalle linee guida NICE;
2. Identificazione di nuovi quesiti clinici;
3. Selezione degli esiti critici e importanti;
4. Ricerca di revisioni sistematiche della letteratura pubblicate successivamente all'ultimo aggiornamento NICE o, per i nuovi quesiti, senza limite temporale;
5. Adozione delle raccomandazioni NICE o formulazione di nuove raccomandazioni per ogni quesito.

Selezione e rilevanza dei quesiti delle linee guida NICE

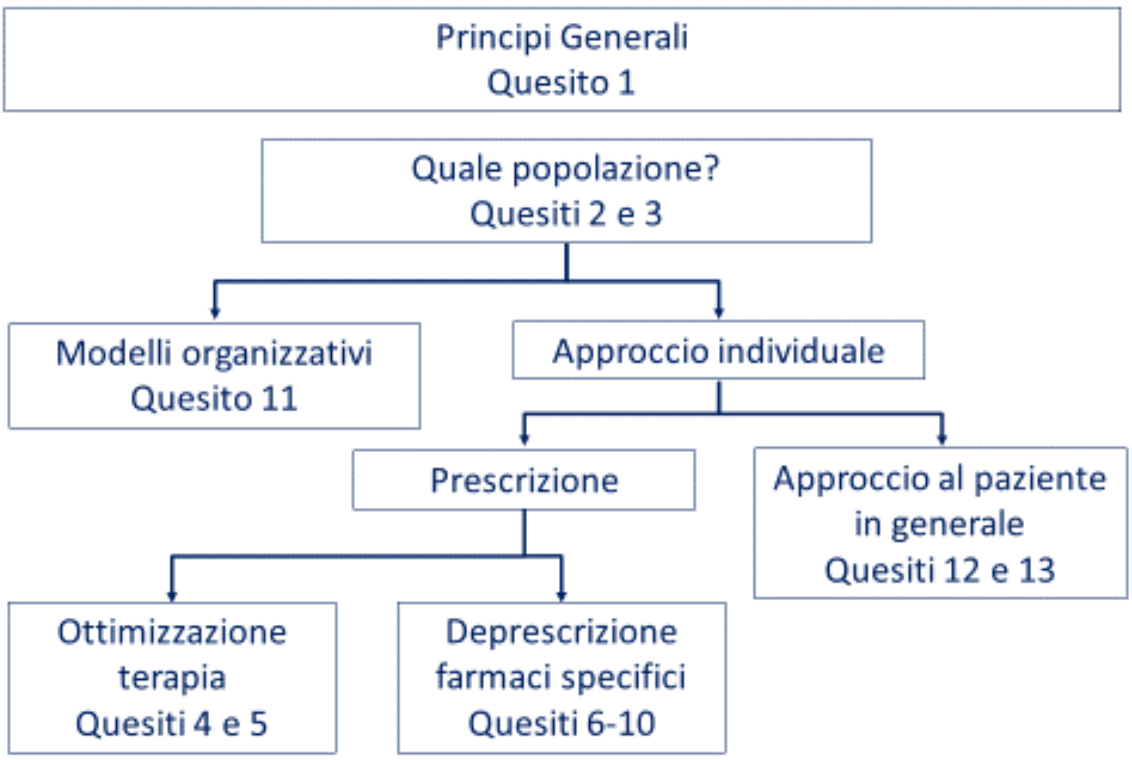
Il panel, in collaborazione con il gruppo metodologico, considerando la rilevanza e le risorse disponibili, ha considerato i seguenti quesiti clinici, strutturati secondo i PICO descritti in Appendice A, relativi alla gestione del paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia:

QC	Tema	Quesito incluso in NICE 2016	Tipo di revisione
1	Quali principi sono importanti per la valutazione, prioritizzazione e la gestione delle cure nelle persone con multimorbilità?	✓	Qualitativa
2	Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di ricovero ospedaliero non pianificato?	✓	Prognosi
3	Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di una ridotta aspettativa di vita?	✓	Prognosi
4	Quali interventi sono efficaci nel ridurre la polifarmacoterapia e ottimizzare il trattamento farmacologico?		Intervento
5	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della riduzione della polifarmacoterapia?		Intervento
6	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento antipertensivo?	✓	Intervento
7	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione degli inibitori di pompa protonica?		Intervento
8	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con statine?	✓	Intervento
9	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con aspirina o antiaggreganti piastrinici?		Intervento
10	Qual è l'efficacia clinica del trattamento con vitamina D?		Intervento
11	Quali modelli assistenziali migliorano gli esiti clinici nei pazienti con multimorbilità?	✓	Intervento

12	Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia dell'autogestione di programmi di pazienti esperti per le persone con multimorbilità?	✓	Intervento
13	Qual è l'efficacia del piano individualizzato di cura per le persone con multimorbilità?		Intervento

Come descritto nella figura sotto, i quesiti clinici sono stati selezionati per coprire diverse aree legate ai temi della multimorbilità e politerapia e più specificamente:

- Principi generali – Quesito 1
- Popolazione target per un approccio specifico alla multimorbilità e/o polifarmacoterapia – Quesiti 2 e 3
- Modelli organizzativi per la presa in carico – Quesito 11
- Approccio individuale al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia – Quesiti 4-10, 12 e 13



Selezione degli esiti

Per i quesiti identificati è stato chiesto al panel di classificare gli esiti in critici o importanti assegnando un punteggio a ciascun esito. È stata scelta una scala da 1 a 9: (1–3) non importante; (4–6) importante; (7–9) critico. In Appendice A sono riportati, per ogni quesito clinico, gli esiti considerati critici.

Ricerca bibliografica

Le ricerche sono state condotte sulle principali banche dati scientifiche, come PubMed, Medline, Embase, Cochrane and Epistemonikos e si sono focalizzate esclusivamente su soggetti con multimorbilità e/o polifarmacoterapia. Per i quesiti di ricerca già affrontati dalle linee guida NICE, il panel di esperti ha deciso di adottare le stesse strategie di ricerca utilizzate dal NICE. Per gli altri quesiti sono state costruite strategie di ricerca utilizzando termini MeSH e termini liberi. Per l'identificazione di revisioni sistematiche e studi randomizzati sono stati usati filtri di ricerca per disegno di studio. I dettagli delle strategie di ricerca per ogni quesito clinico sono riportati in Appendice A.

Per i quesiti clinici da aggiornare, la ricerca è stata condotta a partire dalla data di ricerca delle linee guida NICE 2016; per i nuovi quesiti clinici non è stato utilizzato nessun limite temporale.

Solo per il quesito clinico 1, sono stati ricercati siti web di rilevanza scientifica e di diverse organizzazioni nel campo della Geriatria, Medicina Interna e Medicina Generale (Appendice A). Infine, è stato effettuato uno screening della bibliografia di lavori precedentemente identificati e di report o revisioni sullo stesso tema, pubblicati anche prima delle linee guida NICE 2016.

Selezione degli studi

Per ogni quesito clinico sono stati valutati i risultati della ricerca della letteratura sulla base del titolo ed abstract. Per gli articoli considerati potenzialmente rilevanti è stato reperito il full text e, sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione descritti in Appendice A, è stata effettuata la selezione degli studi pertinenti. La selezione degli studi è stata effettuata indipendentemente da due revisori. In caso di discordanza è stato consultato un terzo revisore.

La lista dei criteri utilizzati per la ricerca e selezione degli studi rispetto ai diversi quesiti clinici è contenuta in Appendice A.

Estrazione dei dati e valutazione della qualità metodologica

Per ciascuno studio selezionato sono stati estratti i dati sulle caratteristiche dello studio e dei partecipanti (numerosità, setting, caratteristiche socio-demografiche, definizione di multimorbilità), degli interventi a confronto, degli esiti e delle relative misure, nonché dei risultati.

La qualità degli studi è stata valutata utilizzando diversi strumenti, validati a livello internazionale, a seconda del disegno dello studio. Per la Linea Guida selezionata è stato utilizzato Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument (AGREE II) (Brouwers, 2010) che permette di stimare la qualità delle linee guida valutandone gli Obiettivi ed ambiti di applicazione, il coinvolgimento di stakeholder, il rigore metodologico, la chiarezza espositiva, l'applicabilità e l'indipendenza editoriale.

La qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata utilizzando AMSTAR 2 (Shea, 2017) (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2) una checklist di 15 item che consentono identificare i punti critici e l'affidabilità complessiva dei risultati della revisione sistematica. Le revisioni sistematiche incluse nella redazione della presente Linea Guida sono state utilizzate eventualmente come fonte terza di letteratura.

Per valutare il rischio di bias degli studi controllati randomizzati è stata utilizzata lo strumento sviluppato dalla Cochrane (Higgins JPT, 2019) che permette di assegnare, per diverse dimensioni, il giudizio di rischio alto, basso o indeterminato.

Per valutare la qualità degli studi osservazionali è stata utilizzata la scala Newcastle-Ottawa Scale (Wells, 2014) che permette di giudicare uno studio di buona qualità, soddisfacente, non soddisfacente sulla base della modalità di selezione dei partecipanti, confrontabilità dei gruppi a confronto, valutazione dell'esposizione e degli esiti.

Sintesi dei dati

Quando possibile, i risultati dei singoli studi sono stati combinati in un'analisi combinata utilizzando appropriati metodi statistici a seconda della variabile in oggetto (esito continuo o esito dicotomico). Per ogni metanalisi è stata valuta l'eterogeneità statistica attraverso l'I^2, secondo quanto specificato dal Cochrane handbook (Higgins JPT, 2019):

- da 0% al 40%: l'eterogeneità potrebbe non essere rilevante;
- dal 30% al 60%: può rappresentare un'eterogeneità moderata;

- dal 50% al 90%: può rappresentare una sostanziale eterogeneità;
- dal 75% al 100%: notevole eterogeneità.

I risultati della metanalisi sono stati riportati come forest plot. Per il quesito clinico 5 è stata condotta un'analisi di sensitività escludendo gli studi che valutavano esclusivamente interventi basati su programmi di formazione da parte del medico. Laddove non è stato possibile ottenere dei dati quantitativi, i risultati degli studi sono stati riportati in maniera narrativa.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando STATA 16 (StataCorp) e RevMan (version 5.3; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

Valutazione della qualità delle prove

Dove applicabile, per gli esiti considerati negli studi e ritenuti critici dal panel, è stata valutata la certezza delle prove usando la metodologia Grading of Recommendations, Development and Evaluation (GRADE) sviluppata dal gruppo internazionale GRADE Working group. I risultati della valutazione sono stati presentati in tabelle di evidenza GRADE tenendo conto dei limiti metodologici degli studi e della metanalisi. Al termine della valutazione, per ogni esito, è stato espresso un giudizio sulla qualità globale delle prove. Per la produzione di tabelle di evidenza è stato utilizzato il programma GRADEpro (McMaster University, Hamilton, ON, Canada).

Dalle evidenze alle raccomandazioni

A partire dai risultati delle revisioni sistematiche, dalla valutazione della certezza delle prove e dalla valutazione economica (dove disponibile) degli interventi studiati sono state formulate le raccomandazioni che, secondo la metodologia GRADE adottata, possono essere di due tipi:

- **raccomandazione forte:** i benefici sono chiaramente maggiori dei rischi (positiva) o viceversa (negativa);
- **raccomandazione debole:** i benefici e i rischi si bilanciano o sono incerti.

Una raccomandazione forte comporta:

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;

- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Una raccomandazione debole comporta:

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una parte considerevole dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una non irrilevante percentuale sceglie diversamente;
- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

Alcune raccomandazioni hanno incluso considerazioni su sottogruppi di popolazione, sull'implementazione delle raccomandazioni stesse e sulle priorità per la ricerca futura.

Bibliografia

- Schünemann HJ et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol 2017 Jan;81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009.
- National Guideline Centre (UK). Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity 2016.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020).
- Shea BJ et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017 Sep 21;358:j4008.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011; 343: d5928.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa Hosp Res Inst 2013:1–4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group. BMJ. 2008 Apr 26; 336(7650):924-6.

- Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011; 64: 380–82.

DEFINIZIONI

Tutte le revisioni alla base della presente linea guida hanno focalizzato sulla popolazione con multimorbilità e/o polifarmacoterapia, definendo tali condizioni come sotto riportato.

Multimorbilità

La multimorbilità è definita come la presenza di due o più condizioni croniche, in cui sia stata inclusa almeno una condizione somatica (di salute fisica). Il criterio chiave di esclusione della popolazione è rappresentato dall'assenza di multimorbilità, o dalla presenza di multimorbilità costituita da due o più condizioni di salute mentale senza una condizione somatica. Nelle linee guida NICE, è stato notato che la maggior parte delle pubblicazioni identificate nelle ricerche della letteratura non specificava se la popolazione studiata avesse multimorbilità, o riportava caratteristiche al baseline che erano poco chiare o misure di multimorbilità poco affidabili. Per tale ragione, in linea con quanto fatto nelle linee guida NICE, è stato sviluppato uno standard per includere i lavori che non avessero una segnalazione chiara della multimorbilità della popolazione. Questo standard intendeva massimizzare la probabilità che i lavori inclusi nelle revisioni includessero persone con multimorbilità, non escludendo così la grande maggioranza delle prove identificate. Laddove le pubblicazioni riportassero chiaramente la proporzione di persone nel campione in studio che avevano multimorbilità:

- una pubblicazione veniva inclusa se >95% della popolazione aveva multimorbilità;
- una pubblicazione veniva inclusa se 80%-95% della popolazione aveva multimorbilità, ma la qualità dello studio veniva abbassato di un livello per la mancanza di "generalizzabilità" (indirectness) nella valutazione della qualità secondo il metodo GRADE;
- una pubblicazione veniva esclusa se <80% della popolazione aveva multimorbilità.

Laddove le pubblicazioni non riportassero chiaramente la proporzione di persone nel campione in studio che avevano multimorbilità:

- una pubblicazione veniva inclusa se il campione studiato era rappresentato da una popolazione di anziani (≥65 anni), ma la qualità dello studio veniva abbassata di un livello per la mancanza di

"generalizzabilità" (indirectness) nella valutazione della qualità secondo il metodo GRADE. Questo standard è basato sull'evidenza che approssimativamente il 70% degli anziani ha multimorbilità.

- Una pubblicazione poteva essere inclusa se il revisore avesse ritenuto che la popolazione avesse verosimilmente multimorbilità, in base alle caratteristiche dello studio riportate sul lavoro. Questo includeva considerazioni sulle caratteristiche della popolazione (per esempio la proporzione di pazienti in studio identificati come fragili o il setting) e le caratteristiche dello studio (ad esempio obiettivi e impostazioni dello studio).

Polifarmacoterapia

La selezione di studi che includano una popolazione in polifarmacoterapia si applica alle revisioni basate sui quesiti di ricerca 4 e 5. La polifarmacoterapia è definita come la contemporanea assunzione di 5 o più farmaci. Poiché alcune pubblicazioni avrebbero potuto non specificare se la popolazione studiata era in polifarmacoterapia, o riportare caratteristiche al baseline poco chiare, sono stati prodotti dei criteri per valutare l'inclusione di tali studi nelle revisioni sistematiche. In linea con quanto fatto per la definizione di multimorbilità, laddove le pubblicazioni riportassero chiaramente la proporzione di persone nel campione in polifarmacoterapia:

- una pubblicazione veniva inclusa se >95% della popolazione era in polifarmacoterapia;
- una pubblicazione veniva inclusa se 80%-95% della popolazione era in polifarmacoterapia, ma la qualità dello studio veniva abbassato di un livello per la mancanza di "generalizzabilità" (indirectness) nella valutazione della qualità secondo il metodo GRADE;
- una pubblicazione veniva esclusa se <80% della popolazione era in polifarmacoterapia.

Laddove le pubblicazioni non riportassero chiaramente la proporzione di persone nel campione in studio in polifarmacoterapia:

- una pubblicazione poteva essere inclusa se il campione studiato era rappresentato da una popolazione di anziani (≥65 anni), ma la qualità dello studio veniva abbassata di un livello per la mancanza di "generalizzabilità" (indirectness) nella valutazione della qualità secondo il metodo GRADE. Questo standard è basato sull'evidenza che approssimativamente il 60% degli anziani è in polifarmacoterapia.

- Una pubblicazione poteva essere inclusa se il revisore avesse ritenuto che la popolazione fosse verosimilmente in polifarmacoterapia, in base alle caratteristiche dello studio riportate sul lavoro.

MODALITÀ DI DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA

La Linea Guida verrà diffusa a livello nazionale attraverso le società scientifiche che hanno partecipato alla stesura della stessa. In particolare saranno utilizzati i seguenti canali:

- Presentazione a congressi scientifici delle società partecipanti;
- Pubblicazione su riviste internazionali;
- Pubblicazione sui siti web delle società scientifiche partecipanti.

Inoltre verrà preparata una versione breve della Linea Guida prodotte con la finalità di presentare una estrema sintesi del lavoro. Questa versione breve costituirà un mezzo utile per estrapolare alcune raccomandazioni indirizzate a specifici utilizzatori e per creare materiale di informazione sanitaria da distribuire a cittadini e pazienti.

Il monitoraggio dell'implementazione della Linea Guida verrà effettuato mediante indagini che coinvolgeranno gli iscritti delle società scientifiche che hanno contribuito allo sviluppo del documento.

Inoltre, l'impatto della diffusione delle linee guida verrà stimato valutando l'andamento delle prescrizioni di determinate classi farmacologiche trattate nella Linea Guida (per esempio statine, inibitori pompa protonica, vitamina D) a livello nazionale, sulla base dei dati derivati dai rapporti dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

L'aggiornamento delle linee guida proposte è previsto tra circa 3 anni.

FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE DELLA LINEA GUIDA

Il panel ha inoltre discusso i possibili fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della Linea Guida. Uno dei principali fattori facilitanti è stato identificato nel fatto che molte delle raccomandazioni sono in linea con quanto raccomandato dal Piano Nazionale Cronicità. Inoltre la Linea Guida non propone nuovi interventi o trattamenti che possano avere un importante impatto economico sul SSN. In particolare, l'applicazione delle indicazioni sul deprescribing può portare ad un risparmio dei costi farmaceutici.

QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI

Quesito 1

Quali principi sono da considerare per la valutazione, prioritizzazione e gestione delle cure nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

Il graduale invecchiamento della popolazione rafforza la necessità di formulare linee guida per ottimizzare la gestione di pazienti ad elevata complessità clinica, sociale ed assistenziale. Un ruolo rilevante nel determinare tale complessità è associato a condizioni di multimorbilità e polifarmacoterapia, la cui prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età. Nell'ultimo decennio, sono state dunque proposte varie linee guida con l'obiettivo di sintetizzare le raccomandazioni per la valutazione, prioritizzazione e gestione delle cure nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia. In tali linee guida vengono fornite raccomandazioni per il paziente con multimorbilità o in polifarmacoterapia, per i professionisti sanitari e per il sistema sanitario come organizzazione con il fine ultimo di ottimizzare l'operato di ogni singolo attore parte del processo di cura e assistenza al paziente con multimorbilità e/o polifarmacoterapia, ma anche di rafforzare le loro interazioni. In questo contesto, lo scopo della presente revisione è di identificare i principi fondamentali che gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione in sede di valutazione, prioritizzazione e gestione delle cure nelle persone con multimorbilità e poli terapia attraverso una revisione delle linee guida internazionali concernenti questi temi.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Le linee guida NICE hanno identificato 9 linee guida di interesse per la presente revisione. I risultati di queste hanno indicato la necessità di andare oltre i trattamenti e le valutazioni della singola malattia, come si può trovare nelle linee guida per singola condizione. L'approccio fornito dalle linee guida per una singola condizione potrebbe non essere appropriato per le persone con multimorbilità, a causa delle potenziali interazioni tra malattie e farmaci, nonché del carico totale del trattamento. Le persone con multimorbilità sono spesso escluse dagli studi clinici, e quindi le prove disponibili per guidare le decisioni sui trattamenti in questa

categoria di pazienti sono spesso carenti. Sono necessari piani di assistenza individuale e questi devono tener conto delle priorità delle persone quando si considerano rischi e benefici dei vari trattamenti. La comunicazione tra gli operatori sanitari è importante poiché è probabile che le persone con multimorbilità accedano a servizi diversi.

Le raccomandazioni prodotte sulla base delle linee guida analizzate rispetto al quesito clinico di interesse, includono i seguenti cinque punti nel fornire un approccio che consideri la multimorbilità:

1. focalizzarsi sulle interazioni tra diverse condizioni di salute e rispettivi trattamenti e sull'influenza di queste sulla qualità di vita dei pazienti;
2. considerare necessità, preferenze, priorità di salute, stili di vita ed obiettivi dei pazienti;
3. valutare rischi e benefici nel seguire linee guida focalizzate sulla singola patologia;
4. migliorare la qualità di vita riducendo il burden legato a trattamenti, eventi avversi e cure non programmate;
5. migliorare il coordinamento tra i vari servizi assistenziali.

Nuove prove

Le raccomandazioni contenute nei 17 documenti identificati e analizzati sono presentate nella Tabella B1 in Appendice B1 e classificate come applicabili a livello di paziente, professionista sanitario, o sistema sanitario.

Raccomandazioni con applicabilità a livello del paziente

La maggior parte di tali raccomandazioni riguardava:

- promozione della comunicazione dei professionisti sanitari con i pazienti e i loro caregivers;
- formazione di pazienti e caregivers al fine di supportare l'autogestione;
- migliorare la consapevolezza dei pazienti rispetto ai propri problemi di salute e alla definizione di un processo decisionale medico condiviso;
- importanza di valutare preferenze, priorità di salute, necessità, traiettorie di salute e sopravvivenza attese per ogni singolo paziente;
- migliorare la consapevolezza del paziente sulle problematiche associate all'uso di molteplici farmaci e sul processo di deprescrizione, facilitando la discussione di tali aspetti con i professionisti sanitari.

Raccomandazioni con applicabilità a livello di professionista sanitario

Complessivamente le linee guida hanno supportato:

- uso di un approccio globale piuttosto che focalizzato sulla singola malattia;
- necessità per i professionisti sanitari di valutare le interazioni tra malattie, trattamenti e contesto di vita del paziente;
- necessità di concordare e condividere decisioni e priorità assistenziali con pazienti e caregivers e di sviluppare piani di cura personalizzati, monitorati e rivisti periodicamente;
- importanza di valutare obiettivo, necessità, efficacia, sicurezza, efficienza (in termini di rapporto rischio-beneficio) di un trattamento farmacologico e, in base a questa valutazione, considerarne la deprescrizione;
- personalizzazione e condivisione del piano di terapia con il paziente;
- usare preferibilmente farmaci già familiari al medico, stabilire e mantenere la dose minima efficace, nonché considerare potenziali interazioni tra farmaci, segnalando eventuali reazioni avverse.

Raccomandazioni con applicabilità a livello di sistema sanitario

In tale ambito le linee guida hanno suggerito:

- promozione della ricerca e formazione dei professionisti sanitari sulla multimorbilità e sull'appropriatezza prescrittiva anche sulla base delle condizioni del paziente;
- miglioramento della coordinazione e continuità delle cure, integrando risorse sanitarie, sociali e territoriali;
- sviluppo di tecnologie volte a facilitare la condivisione di informazioni sanitarie e terapeutiche in particolare in occasione dei passaggi tra diversi setting di cura (es. ricovero ospedaliero).

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 1

Nell’interazione tra operatore sanitario e paziente, al fine di definire un approccio ottimale al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia si raccomanda di prendere in considerazione i seguenti principi:

1. Identificare le traiettorie di salute, le necessità clinico-assistenziali e le priorità del paziente riguardo il suo piano di cura.

2. Concordare un piano di cura individualizzato che tenga in considerazione le interazioni tra malattie e trattamenti, così come le preferenze del paziente per la sua assistenza e il suo contesto di vita e che comprenda:
    a. definizione di obiettivi terapeutici realistici e piani di cura presenti e futuri (compreso advance care planning);
    b. identificazione di una figura responsabile del coordinamento delle cure;
    c. condivisione del piano di cura individualizzato con paziente, caregiver e professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura;
    d. follow-up regolare, con periodica revisione dei farmaci, valutando obiettivo, necessità, efficacia, sicurezza per decidere se iniziare nuovi trattamenti, proseguire quelli in uso e sospendere quelli non necessari;
    e. regolamentazione per accesso a cure d'urgenza (pronto soccorso).
3. Educare pazienti e/o caregivers all'uso dei farmaci e supportare l'autogestione della terapia, la consapevolezza dei benefici e rischi della polifarmacoterapia in base alle proprie condizioni di salute e informare sul processo di deprescrizione.

Al fine di definire un approccio ottimale al paziente con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, si raccomanda che gli operatori sanitari prendano in considerazione i seguenti principi:

1. Contestualizzare le evidenze scientifiche.
2. Valutare il rapporto beneficio/rischio nell'usare linee guida specifiche per singole patologie, alla luce delle caratteristiche cliniche e socioassistenziali e delle preferenze del paziente.
3. Utilizzare farmaci di documentata efficacia, alla dose minima efficace con il minor numero di unità posologiche e somministrazioni giornaliere.
4. Prestare attenzione alle reazioni avverse da farmaco dovute ad interazioni farmacologiche (tra farmaci, farmaco-malattia, farmaco-cibo, farmaco-integratore alimentare), alla prescrizione di farmaci inappropriati e alla cascata prescrittiva, anche attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione.

Forza della raccomandazione: Positiva forte

Consenso da parte del panel: Positiva forte 100%

COI: Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: nella raccomandazione 1, punto 2b, si specifica che il responsabile per il coordinamento delle cure di pazienti caratterizzati da gradi di complessità non elevati può essere il medico di medicina generale. Nei pazienti più complessi tale ruolo è invece ricoperto preferibilmente dal case manager. Pur essendo ad oggi raramente disponibile in Italia, questa figura potrebbe essere identificata nell'infermiere di famiglia o di comunità, introdotto dal D.L. n 34 del 2020, c.d. "Decreto Rilancio", convertito con legge n. 77/2020, al fine di rafforzare i servizi infermieristici territoriali.

Nella raccomandazione 1, punto 2 si sottolinea che nello sviluppo di un piano di cura individualizzato è opportuno considerare anche le interazioni tra diverse malattie. A questo proposito, si sottolinea che la letteratura più recente ha messo in luce come molte malattie croniche tendano a coesistere nello stesso individuo con probabilità maggiore rispetto al caso, creando dei gruppi specifici di pazienti con caratteristiche socio-demografiche, cliniche e funzionali diverse in base alle combinazioni di malattie da cui sono affetti e alle loro interazioni. Rispetto ai criteri di appropriatezza prescrittiva dei farmaci, segnaliamo i criteri Beers, Stopp e Start, la cui implementazione può essere facilitata da strumenti di supporto informatico alla prescrizione, come INTERCheck, sviluppato dall'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri.

Raccomandazione 2

In merito all'organizzazione di percorsi assistenziali per pazienti con multimorbilità e/o in polifarmacoterapia, si raccomanda di considerare i seguenti principi:

1. Migliorare il coordinamento e la collaborazione tra gli operatori sanitari e sociali e tra ospedale e territorio e promuovere e integrare la continuità delle cure.
2. Sviluppare e utilizzare tecnologie e sistemi efficaci per la condivisione delle informazioni socio-sanitarie.
3. Promuovere l'educazione e la formazione professionale ai temi della multimorbilità e polifarmacoterapia e delle misure di prevenzione.

Questi principi devono essere declinati in piani strategici nazionali di ricerca su multimorbilità, polifarmacoterapia e deprescrizione, le attuali linee guida devono essere aggiornate alla luce di tali tematiche e un percorso di implementazione deve essere avviato.

Forza della raccomandazione: Positiva forte

Consenso da parte del panel: Positiva forte 100%

COI: Nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

- National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. Multimorbidity: clinical assessment and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/evidence (2016).
- Muth, C. et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. Journal of Internal Medicine 2019; 285: 272–288.
- Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23729en/s23729en.pdf (2019).
- Brouwers, M. C. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ **182**, (2010).
- Boyd, C. et al. Decision Making for Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Executive Summary for the American Geriatrics Society Guiding Principles on the Care of Older Adults With Multimorbidity. J. Am. Geriatr. Soc. **67**, 665–673 (2019).
- Palmer, K. et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). in Health Policy vol. 122 4–11 (Elsevier Ireland Ltd, 2018).
- Scherer, M. et al. Multimorbidität S3-Leitlinie: AMWF-Register-Nr. 053-047, DEGAM-Leitlinie Nr. 20. (2017).
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. Older people with social care needs and multiple long-term conditions. https://www.nice.org.uk/guidance/ng22/evidence/full-guideline-pdf-552742669 (2015).
- Australian Health Ministers' Advisory Council. National Strategic Framework for Chronic Conditions. (2017).
- Rijken, M. et al. How to improve care for people with multimorbidity in Europe?

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144712 (2017).

- U.S. Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions—A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions. (2010).
- Bergert, F. W. et al. Recommendations for treating adult and geriatric patients on multimedication. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther 2014;**52(Suppl 1):**1–64
- Peralta-Pedrero, M. L. et al. [Clinical practice guideline. Drug prescription in elderly]. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc 2013; **51**:228–39.
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/polyfarmacie_bij_ouderen.pdf (2012).
- Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group & Group, S. G. P. M. of C. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing. (2018).
- Medicine, A. and N. Z. S. for G. Prescribing in Older People, Position Statement 29. http://www.anzsgm.org/documents/PositionStatementNo29PrescribinginOlderPeople26March2018.pdf (2018).
- Mangin, D. et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. Drugs Aging **35**, 575–587 (2018).
- NHMRC & Centre, C. D. P. Quality Use of Medicines to Optimise Ageing in Older Australians: recommendations for a National Strategic Action Plan to Reduce Inappropriate Polypharmacy. https://sydney.edu.au/medicine/cdpc/resources/quality-use-of-medicines.pdf (2018).
- All Wales Medicines Strategy Group. Polypharmacy: Guidance for prescribing. http://www.awmsg.org/docs/awmsg/medman/Polypharmacy - Guidance for Prescribing.pdf (2014).
- Marengoni A, Roso-Llorach A, Vetrano DL, et al .Patterns of Multimorbidity in a Population-Based Cohort of Older People: Sociodemographic, Lifestyle, Clinical, and Functional Differences. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;75(4):798-805

Quesito 2

Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di ricovero ospedaliero non pianificato?

Problema

Negli ultimi decenni si è verificato un cambiamento demografico nei paesi sviluppati che ha provocato un aumento considerevole del numero di pazienti anziani. Pertanto, lo ricerca sullo stato di salute e l'assistenza alle persone anziane sono diventati argomenti prioritari per medici e ricercatori, nonché per i sistemi sanitari. Per i pazienti e gli operatori sanitari sono necessarie informazioni prognostiche per supportare le decisioni relative alla gestione clinica, al piano di dimissione e al follow-up. Ciò può essere particolarmente importante nella vecchiaia e nel paziente con più malattie, in cui è importante identificare chi è a maggior rischio di eventi negativi e quindi necessita di particolari piani di cure. Al contrario, i pazienti più anziani con buona aspettativa di vita dovrebbero ricevere il livello standard di assistenza, inclusi programmi preventivi e interventi diagnostici e terapeutici appropriati. In tal senso, avere degli strumenti di rischio validati e caratterizzati da buona precisione, accuratezza, calibrazione per il rischio di ospedalizzazione non programmato è importante al fine di meglio individuare i pazienti che necessitano di cure personalizzate per il soggetto anziano e/o affetto da multimorbilità e per evitare ricoveri inutili in ospedale.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Le linee guida NICE hanno identificato 18 studi che hanno valutato 36 strumenti di rischio. La maggior parte degli strumenti ha dimostrato una scarsa discriminazione e calibrazione per la previsione dei ricoveri ospedalieri non pianificati. La maggior parte delle prove era di bassa qualità. Quattro strumenti che hanno dimostrato un'accuratezza moderata nella previsione dei ricoveri ospedalieri non pianificati sono stati identificati:

1. Predicting Emergency Admissions Over the Next Year (PEONY);
2. QAdmissions (usando dati dei Medici di Medicina Generale);
3. Patients At Risk of Readmission 30-Day (PARR30);

4. Electronic Frailty Index (eFI).

Le raccomandazioni emerse rispetto al quesito clinico di interesse, suggeriscono di utilizzare di uno strumento validato (come eFI, PEONY o QAdmission), se disponibile nelle cartelle cliniche elettroniche di assistenza primaria, per identificare gli adulti con multimorbilità che sono a rischio di eventi avversi come ricovero ospedaliero non pianificato.

Nuove prove

I 14 studi inclusi hanno valutato 20 strumenti per l'identificazione di persone con multimorbilità a rischio ospedaliero non pianificato. Il profilo di evidenza clinica degli studi selezionati è presentato nella Tabella B2.1 e B2.2 in Appendice B2. Dodici strumenti sono stati valutati ad alto rischio di bias, 8 studi a basso rischio di bias. La sensibilità, riportata in 11 studi, variava dal 17% del Modified Pra score >0.7, al 95% del Chronic Condition Data (=17%), mentre la specificità variava tra il 7.4% per il Chronic Condition Data al 95% per il Modified Pra score >0.7. Usando l'indice di Youden, (sensibilità+specificità-100), il miglior indice sembra essere il TaGA >0.4. Le statistiche C degli studi inclusi erano comprese tra 0.5 e 0.7, indicando che l'accuratezza di questi modelli è da considerarsi appena sopra la sufficienza, con un range che andava da 0.58 del Charlson Comorbidity Index al 0.68 per score non nominato di Gabayan.

Certezza delle prove di accuratezza

Il panel ha votato all'unanimità che i test descritti risultano poco accurati nel predire il rischio di ricovero ospedaliero. Il 25% del panel di esperti ha votato che la certezza delle prove riguardanti l'accuratezza dei test considerati è molto bassa. Il 75% del panel di esperti ha votato che la certezza delle evidenze riguardanti l'accuratezza dei test considerati è bassa.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 3

L'indice di fragilità (frailty index) può essere usato per identificare i pazienti con multimorbilità a rischio di ricovero ospedaliero non programmato.

Forza della raccomandazione	Positiva debole
Consenso da parte del panel	Positiva forte 10%
	Positiva debole 90%

COI Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: La proposta di nuove raccomandazioni deriva dall'integrazione delle raccomandazioni NICE con quelle degli studi pubblicati negli ultimi anni. Tra gli strumenti proposti dalle linee guida NICE 2016, solo l'indice di fragilità (Frailty Index) risulta essere stato validato in una popolazione italiana. Nonostante il panel ribadisca che multimorbilità e fragilità siano due entità distinte, l'uso di un indice di fragilità in questo contesto potrebbe permettere di meglio identificare, tra i soggetti multimorbidi, coloro con maggiore vulnerabilità e quindi rischio di ospedalizzazioni. Gli strumenti identificati tramite la nuova revisione hanno dimostrato una bassa accuratezza nel prevedere i ricoveri ospedalieri. Il panel è a conoscenza che a livello regionale sono implementati diversi strumenti di valutazione del rischio di ricovero non programmato che, tuttavia, non hanno trovato riscontro nell'attuale letteratura verosimilmente perchè non ancora testati sugli esiti clinici di interesse o pubblicati come letteratura grigia. A questo proposito, si rendono dunque necessarie nuove evidenze scientifiche che rivelino l'accuratezza di tali strumenti rispetto alla necessità di ricoveri ospedalieri non programmati, sia nel setting territoriale che in quello ospedaliero. Il panel di esperti è inoltre a conoscenza di iniziative nazionali che porteranno alla produzione e utilizzo di un indice di fragilità da parte dei medici di medicina generale. Infine, si segnala che iniziali evidenze provenienti da studi osservazionali suggeriscono che specifici gruppi di malattie (cluster) in combinazione tra di esse risultano essere associate ad un aumentato rischio di ospedalizzazione non programmata. Le malattie maggiormente rappresentate in tali gruppi sono: malattie cardiovascolari e respiratorie, demenza e anemia, malattie psichiatriche e disturbi metabolici (es. diabete) e del sonno.

Bibliografia

- Akugizibwe R, Calderón-Larrañaga A, Roso-Llorach A et al. Multimorbidity Patterns and Unplanned Hospitalisation in a Cohort of Older Adults J Clin Med 2020;9(12):4001.
- Teh RO, Menzies OH, Connolly MJ, Doughty RN, Wilkinson TJ, Pillai A, Lumley T, Ryan C, Rolleston A, Broad JB, Kerse N. Patterns of multi-morbidity and prediction of hospitalisation and all-cause mortality in advanced age. Age Ageing. 2018 Mar 1;47(2):261-268.

- Dong HJ, Wressle E, Marcusson J. Multimorbidity patterns of and use of health services by Swedish 85-year-olds: an exploratory study. BMC Geriatr. 2013 Nov 6;13:120. doi: 10.1186/1471-2318-13-120.
- Aliberti MJR, Covinsky KE, Apolinario D, et al. 10-Minute Targeted Geriatric Assessment Predicts Disability and Hospitalization in Fast-Paced Acute Care Settings. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2019;74(10):1637-1642.
- Borkenhagen LS, McCoy RG, Havyer RD, Peterson SM, Naessens JM, Takahashi PY. Symptoms Reported by Frail Elderly Adults Independently Predict 30-Day Hospital Readmission or Emergency Department Care. *J Am Geriatr Soc.* Feb 2018;66(2):321-326.
- Dattalo M, DuGoff E, Ronk K, Kennelty K, Gilmore-Bykovskyi A, Kind AJ. Apples and Oranges: Four Definitions of Multiple Chronic Conditions and their Relationship to 30-Day Hospital Readmission. *J Am Geriatr Soc.* Apr 2017;65(4):712-720.
- Gabayan GZ, Gould MK, Weiss RE, Chiu VY, Sarkisian CA. A Risk Score to Predict Short-term Outcomes Following Emergency Department Discharge. *West J Emerg Med.* Sep 2018;19(5):842-848.
- Gauthier J, Kisterman JP, Chapalain F, Texier A, Manckoundia P. [Early rehospitalization of persons aged 75 years or older admitted to a post-emergency general medicine department: Rates and predictive factors]. *La Revue de medecine interne.* Aug 2016;37(8):521-528.
- Jones CD, Falvey J, Hess E, et al. Predicting Hospital Readmissions from Home Healthcare in Medicare Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc.* Dec 2019;67(12):2505-2510.
- Kim DH, Glynn RJ, Avorn J, et al. Validation of a Claims-Based Frailty Index Against Physical Performance and Adverse Health Outcomes in the Health and Retirement Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Jul 12 2019;74(8):1271-1276.
- Kim LD, Kou L, Messinger-Rapport BJ, Rothberg MB. Validation of the HOSPITAL Score for 30-Day All-Cause Readmissions of Patients Discharged to Skilled Nursing Facilities. *J Am Med Dir Assoc.* Sep 1 2016;17(9):863 e815-868.
- Low LL, Liu N, Ong MEH, et al. Performance of the LACE index to identify elderly patients at high risk for hospital readmission in Singapore. *Medicine (Baltimore).* May 2017;96(19):e6728.

- Meyer AM, Siri G, Becker I, et al. The Multidimensional Prognostic Index in general practice: One-year follow-up study. *Int J Clin Pract.* Aug 13 2019:e13403.
- Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al. Using the Multidimensional Prognostic Index to Predict Clinical Outcomes of Hospitalized Older Persons: A Prospective, Multicenter, International Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Sep 15 2019;74(10):1643-1649.
- Teh R, Janus E. Identifying and targeting patients with predicted 30-day hospital readmissions using the revised LACE index score and early postdischarge intervention. *Int J Evid Based Healthc.* Sep 2018;16(3):174-181.
- Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Comparison of count-based multimorbidity measures in predicting emergency admission and functional decline in older community-dwelling adults: a prospective cohort study. *BMJ open.* 2016;6(9).
- Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. External validation of the Probability of repeated admission (Pra) risk prediction tool in older community-dwelling people attending general practice: a prospective cohort study. *BMJ open.* 2016;6(11):e012336.

Quesito 3

Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di una ridotta aspettativa di vita?

Problema

La crescente prevalenza della multimorbilità ha investito le comunità scientifiche di tutto il mondo della necessità di definire uno strumento di valutazione del rischio che sia dotato di accuratezza prognostica, allo scopo di individuare quale porzione della crescente popolazione con multiple malattie croniche sia necessario sottoporre a un modello specifico di cura. La recente espansione della ricerca nel campo della multimorbilità ha messo a disposizione una grande varietà di strumenti di valutazione del rischio estremamente eterogenei, la cui applicabilità sul piano clinico rimane complicata in assenza di linee guida che ne indichino il campo e le modalità di applicazione. In tal senso, avere degli strumenti validati e caratterizzati da buona precisione, accuratezza, calibrazione per il rischio di decesso è importante al fine di meglio individuare cure personalizzate per il soggetto ad alto rischio.

La proposta di nuove raccomandazioni deriva dall'integrazione delle raccomandazioni del NICE con quelle degli studi pubblicati negli ultimi anni. Le linee guida NICE hanno ritenuto che vi fosse un alto livello di incertezza circa l'evidenza sull'accuratezza delle previsioni per i diversi strumenti e ha evidenziato che nessuno strumento dimostrasse sia alta sensibilità che specificità per prevedere la mortalità. Le linee guida NICE hanno ritenuto che questa sia un'area in cui sono necessarie ulteriori ricerche. In questo contesto numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni. Tuttavia, la qualità dell'evidenza derivata da questi studi, in particolare quelli che hanno analizzato i pazienti con multimorbilità che vivevano al domicilio, è stata spesso bassa. Pertanto, in questo contesto (paziente con multimorbilità che vive al domicilio) si confermano le raccomandazioni NICE, in quanto nessuno strumento ha dimostrato buona accuratezza nel predire la mortalità. Maggiori evidenze sono invece divenute disponibili per i pazienti ospedalizzati o dimessi dall'ospedale.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Strumenti identificati nella popolazione residente al domicilio

Venticinque strumenti sono stati validati in una popolazione residente al domicilio. Di questi, la maggior parte ha dimostrato una scarsa discriminazione e calibrazione nel prevedere una ridotta aspettativa di vita. La maggior parte delle prove era di qualità da bassa a molto bassa. Complessivamente sono stati identificati 7 strumenti che hanno dimostrato una moderata accuratezza nella previsione di una ridotta aspettativa di vita (dando priorità alla specificità e ai dati di calibrazione):

- 13-Item Vulnerable Elders Survey (VES-13);
- Charlson Comorbidity Index;
- Scala di fragilità clinica CHSA-3;
- Indice di fragilità CHSA-3;
- Questionari senza nome a 7 e 12 items;
- electronic Frailty Index (eFI).

Strumenti identificati in pazienti ospedalizzati o recentemente dimessi dall'ospedale

Dieci strumenti sono stati validati in una popolazione ospedaliera. Di questi, la maggior parte degli strumenti ha dimostrato una scarsa discriminazione e calibrazione nel prevedere una ridotta aspettativa di vita nei pazienti ricoverati o recentemente dimessi dall'ospedale. La maggior parte delle prove era di qualità molto bassa. Il profilo di evidenza clinica degli studi selezionati è presentato nella Tabella B3.2. Sono stati identificati 5 strumenti che hanno dimostrato una moderata accuratezza nella previsione della ridotta aspettativa di vita:

- Burden of Illness Score for Elderly Persons (BISEP);
- Charlson Comorbidity Index;
- Multidimensional Prognostic Index (MPI);
- PROFUND Index;
- Prognostic Index.

Nel complesso, le linee guida NICE hanno ritenuto che vi fosse un alto livello di incertezza circa l'evidenza sull'accuratezza delle previsioni per i diversi strumenti e ha evidenziato che nessuno strumento dimostrasse sia

alta sensibilità che specificità nel prevedere la mortalità. Le linee guida NICE hanno ritenuto che questa sia un'area in cui sono necessarie ulteriori ricerche.

Nuove prove

Strumenti identificati nella popolazione residente al domicilio

Ventitre nuovi studi hanno valutato un totale di 34 strumenti per prevedere una ridotta aspettativa di vita nella popolazione con multimorbilità che vive al domicilio. Il profilo di evidenza clinica degli studi selezionati è presentato nella Tabella B3.1 e 3.3 in Appendice 3. Tutti gli studi avevano un rischio di bias alto e solo 11 strumenti hanno dimostrato una buona accuratezza nella previsione dell'attesa di vita limitata:

- Indice di Comorbidità di Charlson con sistema di classificazione ICD 10 e codici Read;
- Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) con sistema di classificazione ICD 10 e codici Read;
- Indice di Comorbidità di Charlson con sistema di classificazione ICD-10;
    - Indice di Comorbidità di Charlson aggiustato per età (ACCI) con sistema di classificazione ICD-10 AM (Australian Modified);
    - Indice di Comorbidità di Charlson (CCI) con codici Read v2 e v3;
    - Indice di Comorbidità di Charlson (CCI) aggiustato per età e sesso;
    - Indice di Multimorbilità M3 aggiustato per età;
    - Punteggio relativo alle Comorbidità (Comorbidity Linked Score);
    - Rx-risk V ponderato (Weighted Rx-risk V);
    - Indice di Comorbidità delle Patologie Reumatiche (RDCI) aggiustato per età e sesso;
    - Indice ponderato (Weighted Index).

Strumenti identificati in pazienti ospedalizzati o recentemente dimessi

Trentuno nuovi studi hanno valutato un totale di 62 strumenti per prevedere una ridotta aspettativa di vita nella popolazione ospedalizzata o recentemente dimessa dall'ospedale. Il profilo di evidenza clinica degli studi selezionati è presentato nella Tabella B3.1 e 3.2 in Appendice 3. Sono stati identificati 3 strumenti che hanno dimostrato una buona accuratezza nella previsione dell'aspettativa di vita ed un rischio di bias basso:

- Multidimensional prognostic index;
- Clinical Frailty Scale (CFS);
- Frailty index.

Certezza delle prove di accuratezza

Il 9% del panel di esperti ha reputato i test descritti *molto accurati* nel predire l'attesa di vita limitata. Il 91% ha reputato i test descritti *discretamente accurati* nel predire l'attesa di vita limitata. Il 9% del panel di esperti ha reputato la certezza delle prove riguardanti l'accuratezza dei test considerati come *bassa*. Il 91% ha reputato la certezza delle evidenze riguardanti l'accuratezza dei test considerati come *moderata*.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 4

Nell'ambito dei pazienti ospedalizzati o dimessi dall'ospedale si raccomanda l'uso di strumenti validati quali la scala di fragilità CFS (Clinical Frailty Scale), l'indice di fragilità (frailty index) o l'MPI (Multidimensional Prognostic Index) al fine di identificare pazienti con multimorbilità e attesa di vita limitata.

Forza della raccomandazione: Positiva forte

Consenso del panel: Positiva forte 100%

COI: Nessun conflitto dichiarato

Raccomandazione 5

Nell'ambito dei pazienti che vivono al domicilio possono essere utilizzati l'Indice di Comorbilità di Charlson, l'indice di fragilità (frailty index) e la velocità del cammino per identificare pazienti con multimorbilità e attesa di vita limitata.

Forza della raccomandazione: Positiva debole

Consenso del panel: Positiva debole 100%

COI: Nessun conflitto dichiarato

Note alle raccomandazioni: Rispetto alla Raccomandazione 4, il panel di esperti segnala che strumenti quali la CFS, l'indice di fragilità e l'MPI sono stati validati principalmente in popolazioni di anziani e in contesti ospedalieri. Si fa presente quindi la necessità di elaborare studi volti a valutare l'applicabilità di tali strumenti anche nel setting territoriale. Inoltre, come per la Raccomandazione 3, il panel sottolinea che multimorbilità e fragilità sono due condizioni distinte. Tuttavia, l'identificazione di soggetti multimorbidi con sovrapposta fragilità potrebbe aiutare ad identificare coloro maggiormente a rischio di esiti avversi.

Rispetto alla Raccomandazione 5, si specifica che l'Indice di Comorbidità di Charlson più comunemente usato nel contesto della medicina generale è quello basato sulla classificazione International Classification of Diseases (ICD). Si segnalano anche in questo contesto le recenti evidenze sul diverso rischio di mortalità di anziani affetti da specifiche malattie croniche coesistenti. In particolare sono risultate associate ad un maggior rischio di mortalità persone affette da malattie cardiache, disturbi cognitivi e sensoriali, e malattie psichiatriche e respiratorie.

Infine, nonostante non siano emersi dalle revisioni effettuate, il panel ha ritenuto di includere la velocità del cammino e l'indice di fragilità nella raccomandazione 5 alla luce dell'ampia letteratura scientifica che ne dimostra l'utilità ai fini prognostici su popolazioni implicitamente composte da soggetti multimorbidi.

Bibliografia

- World Health Organization, Noncommunicable diseases country profiles. *WHO Global Report. Geneva* 2018.
- Johnston, M. C.; Crilly, M.; Black, C.; Prescott, G. J.; Mercer, S. W., Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *European Journal of Public Health* 2018, *29* (1), 182-189.
- Kadam, U. T.; Croft, P. R., Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. *Fam Pract* 2007, *24* (5), 412-9.
- Marengoni, A.; Onder, G., Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ : British Medical Journal* 2015, *350*, h1059.
- Fortin, M.; Lapointe, L.; Hudon, C.; Vanasse, A.; Ntetu, A. L.; Maltais, D., Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004, *2*, 51.
- Chudasama, Y. V.; Khunti, K. K.; Zaccardi, F.; Rowlands, A. V.; Yates, T.; Gillies, C. L.; Davies, M. J.; Dhalwani, N. N., Physical activity, multimorbidity, and life expectancy: a UK Biobank longitudinal study. *BMC Medicine* 2019, *17* (1), 108.
- McPhail, S. M., Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy* 2016, *9*, 143-56.

- Kernick, D.; Chew-Graham, C. A.; O'Flynn, N., Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2017, *67* (658), 235-236.
- Bannay, A.; Chaignot, C.; Blotiere, P. O.; Basson, M.; Weill, A.; Ricordeau, P.; Alla, F., The best use of the Charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Medical Care* 2016, *54* (2), 188-194.
- Bernabeu-Wittel, M.; Moreno-Gavino, L.; Ollero-Baturone, M.; Baron-Franco, B.; Diez-Manglano, J.; Rivas-Cobas, C.; Murcia-Zaragoza, J.; Ramos-Cantos, C.; Fernandez-Moyano, A., Validation of PROFUND prognostic index over a four-year follow-up period. *European Journal of Internal Medicine* 2016, *36*, 20-24.
- Crooks, C. J.; Card, T. R.; West, J., The use of a Bayesian hierarchy to develop and validate a co-morbidity score to predict mortality for linked primary and secondary care data from the NHS in England. *PLoS ONE* 2016, *11* (10), e0165507.
- Denewet, N.; De Breucker, S.; Luce, S.; Kennes, B.; Higuet, S.; Pepersack, T., Comprehensive geriatric assessment and comorbidities predict survival in geriatric oncology. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* 2016, *71* (4), 206-213.
- Fraccaro, P.; Kontopantelis, E.; Sperrin, M.; Peek, N.; Mallen, C.; Urban, P.; Buchan, I. E.; Mamas, M. A., Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index: A retrospective cohort study in a data-intensive UK health system. *Medicine (United States)* 2016, *95* (43), e4973.
- Gollnitz, I.; Inhestern, J.; Wendt, T. G.; Buentzel, J.; Esser, D.; Boger, D.; Mueller, A. H.; Piesold, J. U.; Schultze-Mosgau, S.; Eigendorff, E.; Schlattmann, P.; Guntinas-Lichius, O., Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Medicine* 2016, *5* (11), 3260-3271.
- Inacio, M. C. S.; Pratt, N. L.; Roughead, E. E.; Graves, S. E., Evaluation of three co-morbidity measures to predict mortality in patients undergoing total joint arthroplasty. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016, *24* (10), 1718-1726.

- Jung, H. W.; Kim, J. W.; Han, J. W.; Kim, K.; Kim, J. H.; Kim, K. I.; Kim, C. H.; Kim, K. W., Multidimensional geriatric prognostic index, based on a geriatric assessment, for long-term survival in older adults in Korea. *PLoS ONE* 2016, *11* (1), e0147032.
- Lau, T. W.; Fang, C.; Leung, F., Assessment of postoperative short-term and longterm mortality risk in chinese geriatric patients for hip fracture using the charlson comorbidity score. *Hong Kong Medical Journal* 2016, *22* (1), 16-22.
- McDonnell, M. J.; Aliberti, S.; Goeminne, P. C.; Restrepo, M. I.; Finch, S.; Pesci, A.; Dupont, L. J.; Fardon, T. C.; Wilson, R.; Loebinger, M. R.; Skrbic, D.; Obradovic, D.; De Soyza, A.; Ward, C.; Laffey, J. G.; Rutherford, R. M.; Chalmers, J. D., Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016, *4* (12), 969-979.
- Mehta, H. B.; Dimou, F.; Adhikari, D.; Tamirisa, N. P.; Sieloff, E.; Williams, T. P.; Kuo, Y. F.; Riall, T. S., Comparison of comorbidity scores in predicting surgical outcomes. *Medical Care* 2016, *54* (2), 180-187.
- Ritt, M.; Bollheimer, L. C.; Sieber, C. C.; Gasmann, K. G., Prediction of one-year mortality by five different frailty instruments: A comparative study in hospitalized geriatric patients. *Archives of gerontology and geriatrics* 2016, *66*, 66-72.
- Toson, B.; Harvey, L. A.; Close, J. C. T., New ICD-10 version of the Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System outperformed Charlson and Elixhauser comorbidities in an older population. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016, *79*, 62-69.
- Baldi, I.; Azzolina, D.; Berchialla, P.; Gregori, D.; Scotti, L.; Corrao, G., Comorbidity-adjusted relative survival in newly hospitalized heart failure patients: A population-based study. *International Journal of Cardiology* 2017, *243*, 385-388.
- Constantinou, P.; Tuppin, P.; Pelletier-Fleury, N., Measurement of multimorbidity to predict all-cause mortality in a nationwide population, using the French national health insurance database (SNIIRAM). *Value in Health* 2017, *20* (9), A686.
- Corrao, G.; Rea, F.; Di Martino, M.; De Palma, R.; Scondotto, S.; Fusco, D.; Lallo, A.; Beatrice Belotti, L. M.; Ferrante, M.; Addario, S. P.; Merlino, L.; Mancia, G.; Carle, F., Developing and

validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: A large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017, *7* (12), Y.

- Fortin, Y.; Crispo, J. A. G.; Cohen, D.; McNair, D. S.; Mattison, D. R.; Krewski, D., External validation and comparison of two variants of the Elixhauser comorbidity measures for all-cause mortality. *PLoS ONE* 2017, *12* (3), e0174379.
- Min, H.; Avramovic, S.; Wojtusiak, J.; Khosla, R.; Fletcher, R. D.; Alemi, F.; Elfadel Kheirbek, R., A Comprehensive Multimorbidity Index for Predicting Mortality in Intensive Care Unit Patients. *Journal of Palliative Medicine* 2017, *20* (1), 35-41.
- Polo Friz, H.; Corno, V.; Orenti, A.; Buzzini, C.; Crivellari, C.; Petri, F.; Polo Friz, M.; Punzi, V.; Teruzzi, D.; Cavalieri d'Oro, L.; Giannattasio, C.; Vighi, G.; Cimminiello, C.; Boracchi, P., Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2017, *44* (3), 316-323.
- Ritt, M.; Ritt, J. I.; Sieber, C. C.; Gassmann, K. G., Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: A 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. *Clinical Interventions in Aging* 2017, *12*, 293-304.
- Saji, M.; Katz, M. R.; Ailawadi, G.; Fowler, D. E.; Ragosta, M.; Lim, D. S., Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair. *American Journal of Cardiology* 2017, *120* (2), 309-314.
- Stanley, J.; Sarfati, D., The new measuring multimorbidity index predicted mortality better than Charlson and Elixhauser indices among the general population. *Journal of Clinical Epidemiology* 2017, *92*, 99-110.
- Stavem, K.; Hoel, H.; Skjaker, S. A.; Haagensen, R., Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: Agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clinical Epidemiology* 2017, *9*, 311-320.
- Carriere, C.; Stolfo, D.; Baglio, V.; Gerloni, R.; Merlo, M.; Barbati, G.; Cannata, A.; Biolo, G.; Sinagra, G., Outcome of the multidimensional prognostic index in ultra-octogenarian patients

hospitalized for cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2018, *19* (10), 536-545.

- Formiga, F.; Moreno-Gonzalez, R.; Chivite, D.; Franco, J.; Montero, A.; Corbella, X., High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risks in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization. *Aging Clinical and Experimental Research* 2018, *30* (8), 927-933.
- Gurney, J. K.; Stanley, J.; Sarfati, D., The M3 multimorbidity index outperformed both Charlson and Elixhauser indices when predicting adverse outcomes in people with diabetes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2018, *99*, 144-152.
- Madsen, M.; Ording, A. G.; Ehrenstein, V., Prognostic impact of various comorbidity measures on 1-year mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2018, *27* (Supplement 2), 210.
- McArthur, E.; Bota, S. E.; Sood, M. M.; Nesrallah, G. E.; Kim, S. J.; Garg, A. X.; Dixon, S. N., Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Canadian journal of kidney health and disease* 2018, *5*, 2054358118805418.
- Pacho, C.; Domingo, M.; Nunez, R.; Lupon, J.; Nunez, J.; Barallat, J.; Moliner, P.; de Antonio, M.; Santesmases, J.; Cediel, G.; Roura, S.; Pastor, M. C.; Tor, J.; Bayes-Genis, A., Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC geriatrics* 2018, *18* (1), 109.
- Pratt, N. L.; Kerr, M.; Barratt, J. D.; Kemp-Casey, A.; Kalisch Ellett, L. M.; Ramsay, E.; Roughead, E. E., The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ Open* 2018, *8* (4), e021122.
- Velu, J. F.; Haas, S. D.; Van Mourik, M. S.; Koch, K. T.; Vis, M. M.; Henriques, J. P.; Van Den Brink, R. B.; Boekholdt, S. M.; Piek, J. J.; Bouma, B. J.; Baan, J., Elixhauser Comorbidity Score Is the Best Risk Score in Predicting Survival After Mitraclip Implantation. *Structural Heart* 2018, *2* (1), 53-57.

- Wei, M. Y.; Mukamal, K. J., Multimorbidity, Mortality, and Long-Term Physical Functioning in 3 Prospective Cohorts of Community-Dwelling Adults. *American Journal of Epidemiology* 2018, *187* (1), 103-112.
- Wong, T. H.; Nadkarni, N. V.; Nguyen, H. V.; Lim, G. H.; Matchar, D. B.; Seow, D. C. C.; King, N. K. K.; Ong, M. E. H., One-year and three-year mortality prediction in adult major blunt trauma survivors: a National Retrospective Cohort Analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2018, *26* (1), 28.
- Yang, C. C.; Fong, Y.; Lin, L. C.; Que, J.; Ting, W. C.; Chang, C. L.; Wu, H. M.; Ho, C. H.; Wang, J. J.; Huang, C. I., The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2018, *53* (1), 235-240.
- Azzalini, L.; Chabot-Blanchet, M.; Southern, D. A.; Nozza, A.; Wilton, S. B.; Graham, M. M.; Gravel, G. M.; Bluteau, J. P.; Rouleau, J. L.; Guertin, M. C.; Marc Jolicoeur, E., A disease-specific comorbidity index for predicting mortality in patients admitted to hospital with a cardiac condition. *CMAJ* 2019, *191* (11), E299-E307.
- Cheng, C.-M.; Chang, W.-H.; Chiu, Y.-C.; Chen, M.-H.; Liao, W.-T.; Yang, C.-H.; Hwang, J.-P.; Li, C.-T.; Bai, Y.-M.; Tsai, S.-J.; Chen, T.-J.; Tsai, C.-F., Risk Score for Predicting Mortality in People With Dementia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan With 11 Years of Follow-Up. *The Journal of clinical psychiatry* 2019, *80* (4).
- Figueira-Goncalves, J. M.; Golpe, R.; Garcia-Bello, M. A.; Garcia-Talavera, I.; Castro-Anon, O., Comparison of the prognostic capability of two comorbidity indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease, in real-life clinical practice. *Clinical Respiratory Journal* 2019, *13* (6), 404-407.
- Haaksma, M. L.; Rizzuto, D.; Ramakers, I. H. G. B.; Garcia-Ptacek, S.; Marengoni, A.; van der Flier, W. M.; Verhey, F. R. J.; Olde Rikkert, M. G. M.; Melis, R. J. F., The Impact of Frailty and Comorbidity on Institutionalization and Mortality in Persons with Dementia: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2019, *20* (2), 165.

- Hautamaki, M.; Lyytikainen, L.-P.; Mahdiani, S.; Eskola, M.; Lehtimaki, T.; Nikus, K.; Antila, K.; Oksala, N.; Hernesniemi, J., The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome - the MADDEC study. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ* 2019, 1-7.
- Hedlin, H.; Weitlauf, J.; Crandall, C. J.; Nassir, R.; Cauley, J. A.; Garcia, L.; Brunner, R.; Robinson, J.; Stefanick, M. L.; Robbins, J., Development of a comprehensive health-risk prediction tool for postmenopausal women. *Menopause* 2019.
- Huang, Y. J.; Kuo, C. F.; Chen, J. S.; Luo, S. F., Four comorbidity indexes among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019, *78* (Supplement 2), 1586-1587.
- Lin, J.-X.; Huang, Y.-Q.; Xie, J.-W.; Wang, J.-B.; Lu, J.; Chen, Q.-Y.; Cao, L.-L.; Lin, M.; Tu, R.-H.; Huang, Z.-N.; Lin, J.-L.; Li, P.; Huang, C.-M.; Zheng, C.-H., Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) is a significant factor for predicting survival after radical gastrectomy in patients with gastric cancer. *BMC surgery* 2019, *19* (1), 53.
- Martinez-Diaz, A. M.; Palazon-Bru, A.; Folgado-de la Rosa, D. M.; Ramirez-Prado, D.; Navarro-Juan, M.; Perez-Ramirez, N.; Gil-Guillen, V. F., A one-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients. *European journal of internal medicine* 2019, *59*, 77-83.
- Meagher, A. D.; Lin, A.; Mandell, S. P.; Bulger, E.; Newgard, C., A Comparison of Scoring Systems for Predicting Short- and Long-term Survival After Trauma in Older Adults. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2019, *26* (6), 621-630.
- Mehta, H. B.; Yong, S.; Sura, S. D.; Hughes, B. D.; Kuo, Y. F.; Williams, S. B.; Tyler, D. S.; Riall, T. S.; Goodwin, J. S., Development of comorbidity score for patients undergoing major surgery. *Health Services Research* 2019, *54* (6), 1223-1232.
- Minol, J. P.; Dimitrova, V.; Petrov, G.; Langner, R.; Boeken, U.; Rellecke, P.; Aubin, H.; Kamiya, H.; Sixt, S.; Huhn, R.; Sugimura, Y.; Albert, A.; Lichtenberg, A.; Akhyari, P., The age-adjusted Charlson comorbidity index in minimally invasive mitral valve surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019, *56* (6), 1124-1130.

- Morishima, T.; Matsumoto, Y.; Koeda, N.; Shimada, H.; Maruhama, T.; Matsuki, D.; Nakata, K.; Ito, Y.; Tabuchi, T.; Miyashiro, I., Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *Journal of epidemiology* 2019, *29* (3), 110-115.
- Nardi, R.; Nozzoli, C.; Berti, F.; Bonizzoni, E.; Fabbri, L. M.; Frasson, S.; Gambacorta, M.; Martini, M.; Mazzone, A.; Muzzulini, C. L.; Nobili, A.; Campanini, M., Prognostic value for mortality of the new FADOI-COMPLIMED score(s) in patients hospitalized in medical wards. *PLoS ONE* 2019, *14* (7), e0219767.
- Nikiphorou, E.; de Lusignan, S.; Mallen, C.; Roberts, J.; Khavandi, K.; Bedarida, G.; Buckley, C. D.; Galloway, J.; Raza, K., Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2019.
- Pule, L.; Buckley, E.; Niyonsenga, T.; Roder, D., Optimizing the measurement of comorbidity for a South Australian colorectal cancer population using administrative data. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2019.
- Radomski, T. R.; Zhao, X.; Hanlon, J. T.; Thorpe, J. M.; Thorpe, C. T.; Naples, J. G.; Sileanu, F. E.; Cashy, J. P.; Hale, J. A.; Mor, M. K.; Hausmann, L. R. M.; Donohue, J. M.; Suda, K. J.; Stroupe, K. T.; Good, C. B.; Fine, M. J.; Gellad, W. F., Use of a medication-based risk adjustment index to predict mortality among veterans dually-enrolled in VA and medicare. *Healthcare* 2019.
- Rea, F.; Corrao, G.; Ludergnani, M.; Cajazzo, L.; Merlino, L., A new population-based risk stratification tool was developed and validated for predicting mortality, hospital admissions, and health care costs. *Journal of Clinical Epidemiology* 2019, *116*, 62-71.
- Sanchis, J.; Soler, M.; Nunez, J.; Ruiz, V.; Bonanad, C.; Formiga, F.; Valero, E.; Martinez-Selles, M.; Marin, F.; Ruescas, A.; Garcia-Blas, S.; Minana, G.; Abu-Assi, E.; Bueno, H.; Ariza-Sole, A., Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2019, *62*, 48-53.
- Trevisan, C.; Gallinari, G.; Klumpp, R.; Menon, A.; Compagnoni, R., Year to year comparison of 2000-2015 in hip fracture management: same survival rate despite older and more fragile patients. *Aging Clinical and Experimental Research* 2019, *31* (8), 1097-1103.

- Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernández S et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nature Communications* 2020; 11: 3223.

Quesito 4

Qual è l'efficacia degli interventi per ridurre la polifarmacoterapia ed ottimizzare il trattamento farmacologico nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

Il termine polifarmacoterapia indica l'utilizzo contemporaneo di più farmaci. Questa è una condizione molto comune tra gli anziani. In Italia un anziano su due utilizza tra 5 e 9 farmaci contemporaneamente e uno su dieci utilizza 10 o più farmaci contemporaneamente. Trovare l'equilibrio tra il trattamento delle malattie croniche ed i danni correlati ai farmaci è un obiettivo fondamentale della prescrizione farmacologica, ma si è dimostrato difficile da raggiungere nella pratica clinica. La prescrizione inappropriata può essere definita come la prescrizione di "farmaci o classi di farmaci che dovrebbero essere generalmente evitati nelle persone di 65 anni o più perché sono inefficaci o perchè comportano un rischio inutilmente elevato per le persone anziane e un'alternativa più sicura è disponibile. Polifarmacoterapia e prescrizione inappropriata sono condizioni strettamente correlate, che possono avere importanti conseguenze per la salute dei pazienti. Alcuni gruppi di pazienti caratterizzati dalla coesistenza di specifiche malattie presentano un rischio di politerapia e prescrizione inappropriata più alto di altri.

Descrizione delle prove

I risultati della ricerca bibliografia sono riportati in Figura B4.1 in Appendice B4. Tra gli studi inclusi è stata individuata una revisione sistematica Cochrane (Rankin 2018) che è stata utilizzata come fonte di studi, ed altri quattro studi controllati randomizzati (RCT) sono stati pubblicati successivamente.

Le caratteristiche degli studi inclusi sono riportate in Tabella B4.1 in Appendice B4. Gli interventi considerati negli studi comprendevano interventi complessi, multidimensionali, basati sull'intervento del farmacista, attuati in vari setting. Gli esiti considerati sono stati:

- appropriatezza prescrittiva;
- farmaci potenzialmente inappropriati;
- eventi avversi legati ai farmaci.

I risultati della valutazione della qualità interna degli studi sono riportati nella Figura B4.2 in Appendice B4.

Effetti dell'intervento

Confronto Intervento "pharmaceutical care" rispetto al trattamento standard

Appropriatezza prescrittiva

Cinque studi (Bucci 2003, Crotty 2004a, Crotty 2004b, Muth 2016, Spinewine 2007), 517 pazienti coinvolti, considerano questo esito, utilizzando come strumento validato l'indice di idoneità ai farmaci (MAI). Complessivamente, nel gruppo di intervento è stato osservato un miglioramento dell'adeguatezza prescrittiva rispetto al gruppo di controllo (differenza media (MD) -4.76, IC al 95% da -9.20 a -0.33; I^2=95%; vedi Figura B4.2 in Appendice B4), certezza delle prove molto bassa (vedi Tabella SoF B4.2 in Appendice B4).

Uno studio (Shim 2018) non è stato incluso nella sintesi statistica. Lo studio riporta un punteggio dell'indice di idoneità ai farmaci (MAI) significativamente migliore (mediana = 8.0 vs 20.0; U=749.5, p=0.001, r=0.639) nel gruppo (N=73), che riceveva un trattamento complesso (somministrazione dei farmaci da parte di un farmacista in collaborazione con i medici, revisione del trattamento e counselling sulle prescrizioni per 6 mesi), rispetto al gruppo di controllo (N=79), che riceveva le normali cure nella farmacia ambulatoriale.

Farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) (misurato come numero di farmaci potenzialmente inappropriati)

Otto studi (Bladh 2011, Clyne 2015, Ee 2018, Garcia-Gollarte 2014, Koberlein-Neu 2016, Pitkala 2014, Schmader 2004, Spinewine 2007), 2022 pazienti coinvolti. I risultati mostrano che, dopo l'intervento, il numero di farmaci potenzialmente inappropriati era inferiore nei partecipanti al gruppo di intervento rispetto ai partecipanti al gruppo di controllo (differenza media standardizzata (SMD) -0.20, IC al 95% da -0.35 a -0.04; I^2=65%; vedi Figura B4.2 in Appendice B4), certezza delle prove molto bassa (vedi Tabella SoF GRADE B4.4 in Appendice).

Il numero di PIM è stato determinato utilizzando strumenti di valutazione validati, tra cui lo 'strumento di screening delle prescrizioni in persone anziane', STOPP, e i criteri di Beers, i criteri PRISCUS e indicatori di qualità specifici dei farmaci stabiliti dal Consiglio nazionale svedese per la salute e il benessere.

Uno studio (Trygstad 2009) non ha riportato differenze tra i gruppi a confronto per questo esito. Tre studi (Olsson 2012, Campins 2017, Trygstad 2005) non hanno riportato dati sufficienti per poter essere inclusi nella metanalisi.

Farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) (misurato come numero di pazienti con uno o più PIM)

Tredici studi (Boersma 2019, Clyne 2015, Dalleur 2014, Franchi 2016, Frankenthal 2014, Fried 2017, Gallagher 2011, Garcia-Gollarte 2014, Haag 2016, Martin 2018, Milos 2013, Spinewine 2007, Thyrian 2017), 3702 pazienti coinvolti, hanno riportato dati relativi al numero di pazienti con uno o più farmaci potenzialmente inappropriati prima e dopo l'intervento.

Le proporzioni di pazienti con uno o più PIM sono state determinate utilizzando strumenti di valutazione validati, tra cui STOPP e Beers, lo strumento per ridurre le raccomandazioni sui farmaci inappropriati (TRIM) basato su Beers e sui criteri STOPP, PRISCUS e gli indicatori di qualità specifici dei farmaci stabiliti dal Consiglio nazionale svedese di salute e benessere.

I risultati mostrano un miglioramento nella percentuale di pazienti assegnati al gruppo sperimentale rispetto ai partecipanti al gruppo di controllo (RR=0.78, IC al 95% da 0.64 a 0.96; I^2=84%; vedi Figura B4.2 in Appendice B4), certezza delle prove è molto bassa (vedi Tabella SoF GRADE B4.2 in Appendice B4).

Problemi correlati ai farmaci (ad es. eventi avversi, interazioni farmaco-farmaco)

Problemi relativi ai farmaci sono stati riportati in otto studi (Crotty 2004b; Franchi 2016; Hanlon 1996; Schmader 2004; Taylor 2003; Trygstad 2005; Trygstad 2009) usando una terminologia diversa. Negli studi che hanno fornito dettagli, i problemi relativi ai farmaci sono stati misurati attraverso i registri ospedalieri (Wehling 2016), da informazioni riportate dal paziente durante interviste telefoniche (Hanlon 1996), rivedendo la narrazione degli eventi avversi usando l'algoritmo di Naranjo (Schmader 2004) e usando Software INTERcheck® per rilevare DDIs (Franchi 2016).

Schmader 2004 ha mostrato che il rischio di eventi avversi gravi era ridotto in una clinica ambulatoriale geriatrica rispetto alle normali cure ambulatoriali (RR=0.65; IC 95% da 0.45 a 0.93; p=0.02); tuttavia, è stata osservata una differenza minima o nulla nel rischio di qualsiasi evento avverso (RR=1.03, IC 95% da 0.86 a 1.23; p=0.75).

Wehling 2016 ha mostrato che il numero totale di reazioni avverse di specifica rilevanza geriatrica (incidenza di cadute, confusione, nausea, vertigini, stitichezza, diarrea, dispnea, scompenso cardiaco, angina pectoris e insufficienza renale) è stato significativamente ridotto dall'attuazione dell'intervento basato sui criteri FORTA ($p < 0.05$).

Gli altri due studi (Crotty 2004b; Hanlon 1996), hanno mostrato poca o nessuna differenza tra l'intervento ed il controllo.

Franchi 2016 non ha riportato alcuna riduzione della prevalenza di almeno una potenziale interazione tra farmaci (OR=0.67, IC al 95% da 0.34 a 1.28) e di eventi avversi potenzialmente gravi (OR=0.86, IC al 95% da 0.63 a 1.15) alla dimissione.

Taylor 2003 ha riportato problemi legati alla terapia come eventi avversi legati ai farmaci. Le proporzioni dei partecipanti con almeno un evento avverso al gruppo di intervento (2.8%) e al gruppo di controllo (3.0%) a 12 mesi erano simili (p=0.73).

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 9% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati piccoli, moderati l'82% e grandi il 10%. Il 64% ha ritenuto gli effetti indesiderati insignificanti e il 36% piccoli. Il 90% dei membri del panel ha ritenuto la certezza complessiva delle prove molto bassa e il 10% bassa.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 6

Gli interventi per ridurre la polifarmacoterapia e ottimizzare il trattamento farmacologico devono essere basati su una valutazione multidimensionale del paziente con, se possibile, un approccio multidisciplinare, sul coinvolgimento attivo del paziente e/o del caregiver e sull'identificazione della prescrizione inappropriata attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione. È importante garantire un adeguato follow-up del paziente per valutare l'aderenza all'intervento proposto, rilevare e gestire eventuali sintomi conseguenti alla deprescrizione.

Forza della raccomandazione:	Positiva forte
Consenso del panel:	Positiva forte 100%
COI:	Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: Il panel sottolinea la necessità di promuovere attività di ricerca volte a valutare l'impatto di interventi di deprescrizione di varie classi farmacologiche sui principali esiti di salute di soggetti con multimorbilità e/o polifarmacoterapia.

Bibliografia

- Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. BMJ Quality & Safety 2011;20(9):738-46. [
- Boersma MN, Huibers CJA, Drenth-van Maanen AC, Emmelot-Vonk MH, Wilting I, Knol W. The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing: A cluster-randomized controlled trial in older adults in a preoperative setting. British journal of clinical pharmacology. 2019;85(9):1974-83.
- Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, Liu P. Pharmacist's contribution in a heart function clinic: Patient perception and medication appropriateness. Canadian Journal of Cardiology 2003;19(4):391-6.
- Campins L, Serra-Prat M, Gozalo I, Lopez D, Palomera E, Agusti C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Family Practice 2017;34(1):36-42
- Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper J A, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: A cluster-randomized controlled trial (OPTI-SCRIPT Study). Annals of Family Medicine 2015;13(6):545-53.
- Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H, et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. Age & Ageing 2004;33(6):612-7.
- Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. American Journal Geriatric Pharmacotherapy 2004;2(4):257-64.
- Curtin D, Jennings E, Daunt R, Randles M, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in frail older people transitioning to long-term care: A randomized controlled trial using stoppfrail criteria. Age and Ageing. 2019;48(Supplement 3).

- Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Wouters D, Speybroeck N, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: A randomised controlled study. Drugs & Aging 2014;31(4):291-8.
- Ee CAJM, Lee KH, Tan HL, Low LL. Effectiveness and feasibility of deprescribing of symptomatic medications in a Singapore rehabilitation hospital. Proceedings of Singapore Healthcare. 2019;28(1):31-8.
- Franchi C, Tettamanti M, Djade CD, Pasina L, Mannucci PM, Onder G, et al; ELICADHE Invesigators. E-learning in order to improve drug prescription for hospitalized older patients: A cluster-randomized controlled study. British Journal of Clinical Pharmacology 2016;82(1):53-63.
- Frankenthal D, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: A randomized clinical trial. Journal of the American Geriatrics Society 2014;62(9):1658-65.
- Fried TR, Niehoff KM, Street RL, Charpentier PA, Rajeevan N, Miller PL, et al. Effect of the tool to reduce inappropriate medications on medication communication and deprescribing. Journal of the American Geriatrics Society 2017;65(10):2265-71.
- Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: A randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011;89(6):845-54.
- Garcia-Gollarte F, Baleriola-Julvez J, Ferrero-Lopez I, Cuenllas-Diaz A, Cruz-Jentoft A. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. Journal of the American Medical Directors Association 2014;15(12):885–91. [CRSREF: 9077343]
- Haag JD, Davis AZ, Hoel RW, Armon JJ, Odell LJ, Dierkhising RA, et al. Impact of pharmacist-provided medication therapy management on healthcare quality and utilization in recently discharged elderly patients. American Health & Drug Benefits 2016;9(5):259-68.

- Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. American Journal of Medicine 1996;100(4):428-37.
- Kim K, Magness JW, Nelson R, Baron V, Brixner DI. Clinical Utility of Pharmacogenetic Testing and a Clinical Decision Support Tool to Enhance the Identification of Drug Therapy Problems Through Medication Therapy Management in Polypharmacy Patients. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2018;24(12):1250-9.
- Koberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, Waltering I, Jaehde U, Schaffert C, et al. Interprofessional medication management in patients with multiple morbidities. Deutsches Ärzteblatt international 2016;113(44):741-8.
- Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. Drugs Aging. 2018;35(7):575-587. doi:10.1007/s40266-018-0554-2
- Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: the D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(18):1889-98.
- Milos V, Rekman E, Bondesson A, Eriksson T, Jakobsson U, Westerlund T, et al. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: a randomised controlled study. Drugs & Aging 2013;30(4):235-46.
- Muth C, Harder S, Uhlmann L, Rochon J, Fullerton B, Guthlin C, et al. Pilot study to test the feasibility of a trial design and complex intervention on PRIoritising MUltimedication in Multimorbidity in general practices (PRIMUMpilot). BMJ Open 2016;6(7): e011613.
- Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. Eur J Intern Med. 2011 Dec;22(6):597-602
- Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Drug treatment in the elderly: an intervention in primary care to enhance prescription quality and quality of life. Scandinavian Journal of Primary Health Care 2012;30(1):3-9.

- Pitkala KH, Juola AL, Kautiainen H, Soini H, Finne-Soveri U, Bell JS, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Directors Association 2014;15(12):892–8.
- Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 3;9(9):CD008165.
- Shim YW, Chua SS, Wong HC, Alwi S. Collaborative intervention between pharmacists and physicians on elderly patients: a randomized controlled trial. Therapeutics and clinical risk management. 2018;14:1115-25.
- Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. American Journal of Medicine 2004;116(6):394-401.
- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: A randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society 2007;55(5):658-65.
- Taylor CT, Byrd DC, Krueger K. Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative. American Journal of Health-System Pharmacy 2003;60(11):1123-9.
- Thyrian J R, Hertel J, Wucherer D, Eichler T, Michalowsky B, Dreier-Wolfgramm A, et al. Effectiveness and safety of dementia care management in primary care: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2017;74(10):996-1004.
- Trygstad TK, Christensen D, Garmise J, Sullivan R, Wegner S. Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: Results from the North Carolina polypharmacy initiative. Journal of Managed Care Pharmacy 2005;11(7):575-83.
- Trygstad TK, Christensen DB, Wegner SE, Sullivan R, Garmise JM. Analysis of the North Carolina long-term care polypharmacy initiative: A multiple-cohort approach using propensity-score matching for both evaluation and targeting. Clinical Therapeutics 2009;31(8):2018-37.

- Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: A randomised trial to validate the FORTA (fit fOR the aged) classification. Age and Ageing 2016;45(2):262-7.

Quesito 5

Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della riduzione e ottimizzazione della polifarmacoterapia?

Problema

Una delle conseguenze della multimorbilità, la più diretta e probabilmente la più frequente nella popolazione anziana, è l'utilizzo di un elevato numero di farmaci. Questo fenomeno prende il nome di polifarmacoterapia ed è comunemente definito come l'utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci nello stesso individuo. Negli anni, sono state proposte differenti definizioni di polifarmacoterapia, con cutoff differenti, come quello che identifica una condizione di polifarmacoterapia eccessiva, definita come l'utilizzo di 10 o più farmaci nello stesso individuo. La prevalenza della polifarmacoterapia (5+ farmaci) nella popolazione anziana aumenta con l'avanzare dell'età e varia tra il 10 e 90%, con prevalenze superiori tra gli anziani assistiti in residenze sanitarie assistenziali (RSA). In Italia, secondo dati amministrativi OsMed, il numero medio di farmaci utilizzati da chi ha <65 anni è pari a 1.9, 7.4 nel gruppo di età 80-84 e 2.8 tra gli ultra 95enni. Globalmente, in Italia, il 14.1% della popolazione anziana (>65 anni) impiega 10 o più farmaci.

L'utilizzo contemporaneo di un elevato numero di farmaci nel contesto di un organismo che invecchia, caratterizzato da una ridotta funzionalità renale ed epatica e da un alterato volume di distribuzione dei farmaci, aumenta la probabilità che si verifichino delle reazioni avverse al farmaco, tra cui le interazioni farmaco-farmaco e le interazioni farmaco-malattia. In effetti la polifarmacoterapia è stata associata in passato a un elevato numero di outcomes avversi, tra cui l'aumento delle reazioni avverse da farmaco, delle ospedalizzazioni legate a eventi avversi da farmaco, ad un aumentato rischio di caduta, a una maggiore incidenza di disabilità e infine ad una ridotta sopravvivenza.

Ad oggi, vi è accordo sul ritenere la corretta gestione della polifarmacoterapia come uno delle strategie cardine della cura al paziente affetto da multimorbilità. Scopo di questa revisione è valutare l'efficacia e la sicurezza di interventi mirati alla riduzione del numero dei farmaci o di specifiche classi di farmaci in pazienti anziani affetti da multimorbilità.

Descrizione delle prove

La ricerca bibliografica ha identificato 47 studi (vedi Figura B5.1 in Appendice B5). Tra gli studi selezionati, 42 hanno valutato un intervento basato su una attiva revisione della terapia da parte dell'assessor (es. medico, farmacista, etc.), alla quale seguiva una deprescrizione farmacologica basata sulle raccomandazioni del farmacologo clinico o sui specifici criteri prescrittivi o liste di farmaci (es. Beers, STOPP/START etc.). Le decisioni venivano sempre condivise con il paziente. Quattro studi proponevano esclusivamente dei programmi di formazione per il curante. Un unico studio valutava l'efficacia di una serie di contatti telefonici con il paziente, condotti da un farmacista. In Appendice B5 sono riportate le caratteristiche degli studi (Tabella B5.1), i risultati della valutazione della qualità interna degli studi (Tabella B5.2.), i forest plot (Figura B5.2) e le tabelle SoF GRADE (Tabella B5.3).

Effetti dell'intervento

Intervento di revisione attiva della terapia + deprescrizione farmacologica rispetto al trattamento standard

Ospedalizzazione. Ventidue studi che hanno coinvolto 135,599 pazienti considerano questo esito. L'analisi combinata di questi studi non evidenzia un impatto significativo dell'intervento di revisione delle prescrizioni sul numero di ospedalizzazioni (OR=0.93, IC al 95% da 0.85 a 1.02; I^2=48%), certezza delle prove bassa. In seguito ad una analisi di sensitività che escludeva gli studi basati su un intervento basato esclusivamente sulla formazione degli operatori sanitari, veniva confermata l'assenza di effetto dell'intervento (OR=0.91, IC al 95% da 0.82 a 1.02; I^2=36.8%).

Mortalità. Diciannove studi che hanno coinvolto 130,930 pazienti considerano questo esito. L'analisi combinata di questi studi non evidenzia una differenza di mortalità tra i due gruppi a confronto (OR=1.02, IC al 95% da 0.90 a 1.17; I^2=40.3%), certezza delle prove bassa. In seguito ad una analisi di sensitività che escludeva gli studi basati su un intervento basato esclusivamente sulla formazione degli operatori sanitari, veniva confermata l'assenza di effetto dell'intervento (OR=0.97; IC al 95% da 0.82 a 1.16; I^2=36.6%).

Cadute. Undici studi riportano dati sul numero di cadute. L'analisi combinata dei dati disponibili ha evidenziato una riduzione del numero di cadute nel gruppo di intervento pari a -0.19 (IC al 95% da -0.29 a -0.10; I^2=0%), certezza delle prove moderata, ma non una riduzione nella probabilità di cadere (OR=0.88, IC al 95% da 0.73 a 1.06; I^2=24.9%), certezza delle prove bassa. In seguito ad una analisi di sensitività che

escludeva gli studi basati su un intervento comprensivo esclusivamente di una formazione degli operatori sanitari, veniva confermata una riduzione del numero di cadute (-0.22; IC al 95% da -0.35 a -0.09; I^2=0%), ma non della probabilità di cadere (OR=0.86; IC al 95% da 0.71 a 1.05; I^2=0%).

Qualità della vita. Ventiquattro studi riportano questo esito. L'analisi combinata dei dati disponibili non ha evidenziato un miglioramento della qualità della vita nei gruppi di intervento (SMD=0.16; IC al 95% da -0.11 a 0.42; I^2=97.35%), certezza delle prove molto bassa. In seguito ad una analisi di sensitività che escludeva gli studi basati su un intervento basato esclusivamente sulla formazione degli operatori sanitari, veniva confermata l'assenza di effetto dell'intervento (differenza standardizzata 0.21; IC al 95% da -0.08 a 0.50; I^2=97.53%).

Aderenza alla terapia. Nove studi riportano questo esito. L'analisi combinata degli studi che riportavano dati continui non ha evidenziato un effetto dell'intervento sullo score di aderenza impiegato di volta in volta (SMD=-0.15; IC al 95% da -0.50 a 0.20; I^2=81.55%). L'analisi combinata degli studi che riportavano outcome dicotomici non ha evidenziato nessun effetto del trattamento sull'aderenza (OR=1.47; IC al 95% da 0.87 a 2.51; I^2=58.11%). Per entrambi le analisi, certezza delle prove bassa.

Per tutti gli esiti vedi forest plot (Figura B5.2) e le tabelle SoF GRADE (Tabella B5.3) in Appendice B5.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Non sono stati documentati effetti indesiderati.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 90% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati come *piccoli e il* 10% come *moderati*. Il 90% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti indesiderati *insignificanti* e il 10% come *moderati*. La certezza complessiva delle prove è stata valutata come *bassa* dal 90% dei membri del panel e *moderata dal* 10%.

Costo-efficacia

La analisi di costo-efficacia è riportata nella Tabella B5.4 in Appendice B5. Un solo studio ha analizzato la costo-efficacia dell'intervento. Lo studio ha mostrato che un intervento basato sul coinvolgimento di un farmacista, revisione terapeutica con specifici algoritmi e mediante piattaforma web e consegna di materiale formativo al paziente era associato ad una significativa riduzione media di prescrizioni potenzialmente inappropriate (HR= 0.379; IC al 95% da 0.666 a 0.092) rispetto al controllo ad un miglioramento della qualità della vita, misurata tramite EQ5D-3L e ad un aumento (non significativo) di 0.013 (IC al 95% da 0.016 a 0.042) QALY guadagnato. Il costo incrementale per una prescrizione potenzialmente inappropriata evitata è

risultato pari a € 1.269 (IC al 95% da -1.400 a -6.302) e il costo incrementale per QALY guadagnato è stato di €30.535 (IC al 95% da -334.846 a 289.498).

Risorse necessarie (costi): Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che non si possa valutare l'ingenza delle risorse necessarie.

Certezza delle prove sui costi

L'80% dei membri del panel ha ritenuto la certezza complessiva delle prove sui costi dell'intervento molto bassa, il 10% moderata e il 10% alta.

Il 70% del panel ha ritenuto che l'analisi costo-efficacia *non sia né a favore dell'intervento che del controllo*.

Il restante 30% ritiene che non si possa valutare se l'analisi costo-efficacia favorisca l'intervento o il confronto.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 7

In pazienti anziani con multimorbilità ed in polifarmacoterapia si raccomanda di adottare interventi finalizzati a ridurre il numero di farmaci assunti e ad ottimizzare il trattamento farmacologico, al fine di ridurre il rischio di caduta. Tali interventi devono essere basati su una valutazione multidimensionale del paziente con, se possibile, un approccio multidisciplinare, sull'identificazione della prescrizione inappropriata anche attraverso l'applicazione di criteri di appropriatezza e/o l'utilizzo di strumenti di supporto informatico alla prescrizione, sul calcolo della tossicità cumulativa da farmaci, sul rischio di caduta e sul coinvolgimento attivo del paziente e/o del caregiver.

Forza della raccomandazione:	Positiva forte
Consenso del panel:	90% Positiva forte
	10% Positiva debole
COI	Nessun conflitto dichiarato

***Note alla raccomandazione**:* il panel sottolinea che particolare attenzione dovrebbe essere dedicata a soggetti con storia di cadute o in terapia con farmaci il cui uso sia stato associato ad un aumentato rischio di caduta.

Bibliografia

- Anderson K, Freeman C, Foster M, Scott I. GP-Led Deprescribing in Community-Living Older Australians: An Exploratory Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 2020;68(2):403-410. doi:10.1111/jgs.16273
- Basheti IA, Al-Qudah R, Obeidat NM, Bulatova NR. Home medication management review in outpatients with chronic diseases in Jordan: a randomized control trial. Int J Clin Pharm. 2016;38(2):404–13
- Beer C, Potter K, Loh PK, Peng YG, Millar A. A pilot randomized controlled trial of deprescribing: Stopat (Systematic Termination of Pharmaceutical Agents Trial). Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011; 109: 156.
- Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. Drugs Aging 2001; 18: 63–77.
- Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. BMJ Qual Saf. 2011;20(9):738–46
- Briggs S, Pearce R, Dilworth S, Higgins I, Hullick C, Attia J. Clinical pharmacist review: a randomised controlled trial. Emerg Med Australas. 2015;27:419–26.
- Campins L, Serra-Prat M, Gózalo I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Fam Pract. 2017;34(1):36–42.
- Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2004;2(4):257-64. [DOI: 10.1016/j.amjopharm.2005.01.001]
- Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. Journal of the American Geriatrics Society 2014;62(9):1658-65.

- Furniss L, Burns A, Craig S, et al. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2000;176: 563e567
- García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, CuenllasDíaz Á, Cruz-Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 885–91
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. Isr Med Assoc J. 2007;9(6):430-434.
- Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, et al. Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments'(MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization–analyses from a randomized controlled trial. PLoS One. 2013;8(5):e62401.
- Gillespie P, Clyne B, Raymakers A, Fahey T, Hughes CM, Smith SM. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the OPTI-SCRIPT intervention. Int J Technol Assess Health Care. 2017;33(4):494-503
- Graffen M, Kennedy D, Simpson M. Quality use of medicines in the rural ambulant elderly: a pilot study. Rural Remote Health. 2004;4:184
- Grymonpre RE, Williamson DA, Montgomery PR. Impact of a pharmaceutical care model for non-institutionalised elderly: results of a randomised, controlled trial. Int J Pharm Pract. 2001;9(4):235–41.
- Haag JD, et al. Impact of Pharmacist-Provided medication therapy management on healthcare quality and utilisation in recently discharged elderly patients. Am Health Drug Benefits. 2016;9(5):259–68
- Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized controlled trial of a clinical pharmacist intervention with elderly outpatients with polypharmacy. Am J Med 1996; 100: 428–37.
- Jager C, Freund T, Steinhauser J, et al. Impact of a tailored program on the implementation of evidence-based recommendations for multimorbid patients with polypharmacy in primary care practices-results of a cluster randomized controlled trial. Implement Sci. 2017;12(1):8

- Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. Age Ageing. 2001;30:205–11.
- Lapane KL, Hughes CM, Daiello LA, et al. Effect of a pharmacist-led multicomponent intervention focusing on the medication monitoring phase to prevent potential adverse drug events in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2011;59:1238e1245.
- Lenaghan E, Holland R, Brooks A, Lenaghan E, Holland R, Brooks A. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomised controlled trial. Age Ageing 2007; 36: 292–7.
- Lenander C, Lenander C, Elfsson B, Danielsson B, Midlov P, Hasselstrom J. Effects of a pharmacist-led structured medication review in primary care on drug-related problems and hospital admission rates: a randomized controlled trial. Scand J Prim Health Care 2014; 32: 180–6.
- Lisby M, Bonnerup DK, Brock B, Gregersen PA, Jensen J, Larsen ML, et al. Medication review and patient outcomes in an orthopedic Department: a randomized controlled study. J Patient Saf. 2015. Epub ahead of print.
- Lisby M, Thomsen A, Nielsen LP, Lyhne NM, Breum-Leer C, Fredberg U, et al. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106:422–7.
- Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J. Effects of a medicine review and education programme for older people in general practice. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):172–5
- Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, Andersen-Karlsson E, Pettersson H, et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:1075–81.
- Messerli BE, Vriends N, Hersberger KE. Impact of a community pharmacistled medication review on medicines use in patients on polypharmacy - a prospective randomised controlled trial. BMC Health Serv Res. 2016;16:145
- Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of 'Fit fOR The Aged' (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints-a pilot randomized controlled study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(10):1261–7. H

- Olsson INC. Patient focused drug surveillance of elderly patients in nursing homes. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19: 150–7
- Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. Med J Aust. 2007;187(1):23-30
- Pitkala KH, Juola A-L, Kautiainen H, Soini H, Finne-Soveri UH, Bell JS, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 892–8.
- Polinder S, Boyé ND, Mattace-Raso FU, et al. Cost-utility of medication withdrawal in older fallers: results from the Improving Medication Prescribing to reduce Risk Of FALLs (IMPROveFALL) trial. BMC Geriatr. 2016;16:179.
- Pope G, Wall N, Peters CM, O'Connor M, Saunders J, O'Sullivan C, et al. Specialist medication review does not benefit short-term outcomes and net costs in continuing-care patients. Age Ageing 2011; 40: 307–12.
- Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Beer C. Deprescribing in frail older people: a randomised controlled trial. PLoS One. 2016;11:e0149984.
- Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2020;369:m1822. Published 2020 Jun 18. doi:10.1136/bmj.m1822
- Roberts M, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. British Journal of Clinical Pharmacology 2001;51:257-65.
- Schafer I, Kaduszkiewicz H, Mellert C, et al. Narrative medicine-based intervention in primary care to reduce polypharmacy: results from the cluster-randomised controlled trial MultiCare AGENDA. BMJ Open. 2018;8(1):e017653.
- Schmidt-Mende K, Andersen M, Wettermark B, Hasselstrom J. Educational intervention on medication reviews aiming to reduce acute healthcare consumption in elderly patients with potentially inappropriate

medicines-a pragmatic open-label cluster-randomized controlled trial in primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(11):1347-1356

- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):658–65.
- Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G, Sturgess IK, McElnay JC, et al. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. Pharm World Sci 2003; 25: 218–26.
- Van der Linden L, Decoutere L, Walgraeve K, Milisen K, Flamaing J, Spriet I, et al. Combined use of the rationalization of home medication by an adjusted STOPP in older patients (RASP) list and a pharmacist-led medication review in very old inpatients: impact on quality of prescribing and clinical outcome. Drugs Aging. 2017;34(2):123–33
- van der Meer HG, Wouters H, Pont LG, Taxis K. Reducing the anticholinergic and sedative load in older patients on polypharmacy by pharmacist-led medication review: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2018;8(7):e019042. Published 2018 Jul 19. doi:10.1136/bmjopen-2017-019042
- Weber V, White A, McIlvried R. An electronic medical record (EMR)-based intervention to reduce polypharmacy and falls in an ambulatory rural elderly population. J Gen Intern Med 2008; 23: 399–404.
- Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, Johnson TM, Owens JE, Kincaid J, et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 93–8.
- Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes - randomised controlled trial. Age and Ageing 2006;35:586-91.
- Zillich AJ, Snyder ME, Frail CK, Lewis JL, Deshotels D, Dunham P, et al. A randomized, controlled pragmatic trial of telephonic medication therapy management to reduce hospitalization in home health patients. Health Serv Res. 2014;49:1537–54.

Quesito 6

Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con farmaci antipertensivi nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari e una delle condizioni patologiche maggiormente frequenti nei soggetti anziani. I farmaci antipertensivi vengono utilizzati per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cerebro- e cardiovascolari, e sono particolarmente utilizzati nei pazienti anziani, in cui la polifarmacoterapia è già presente poiché generalmente affetti da multimorbilità. Questo determina, specialmente in questa popolazione di pazienti, un maggior rischio di interazioni farmacologiche e gravi reazioni avverse, inclusa la mortalità. In Italia, i farmaci antipertensivi sono prevalentemente utilizzati nella fascia di età compresa tra i 75 e gli 84 anni.

Le prove disponibili sull'impatto della deprescrizione sono molto discordanti. Una metanalisi mostra che, sulla base di studi non randomizzati, la deprescrizione ha ridotto significativamente il rischio di mortalità nelle persone anziane, mentre tra gli studi randomizzati questo non è risultato statisticamente significativo. Una più recente revisione sistematica di RCT ha indicato che pochi studi riportano gli esiti rilevanti della deprescrizione. La presente revisione ha l'obiettivo di aggiornare i risultati delle linee guida NICE 2016 per l'identificazione di nuovi studi relativi all'efficacia e sicurezza della riduzione della prescrizione di farmaci antipertensivi in pazienti multimorbidi.

Sintesi delle prove

Prove NICE 2016

Le linee guida NICE hanno identificato 3 RCT che hanno valutato l'effetto dell'interruzione del trattamento con antipertensivi rispetto al proseguimento del trattamento per la prevenzione primaria. Nessuno di questi studi ha riportato la proporzione di soggetti affetti da multimorbilità. Non sono stati identificati studi che abbiano valutato gli effetti dell'interruzione del trattamento con antipertensivi per la prevenzione secondaria.

- Prove di qualità molto bassa (2 studi, n=148) hanno dimostrato un beneficio clinico dell'interruzione del trattamento antipertensivo rispetto al proseguimento del trattamento per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare.
- Prove di qualità molto bassa (1 studio, n=62) hanno dimostrato che l'interruzione del trattamento con antipertensivi ha determinato un peggioramento clinico rispetto al proseguimento della terapia per quanto riguarda l'infarto miocardico non fatale.
- Prove di qualità molto bassa (1 studio, n=86) hanno dimostrato che l'interruzione del trattamento con antipertensivi ha determinato un peggioramento clinico rispetto al proseguimento della terapia per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia non fatale.
- Prove di qualità moderata (2 studi, n=146) hanno dimostrato che l'interruzione del trattamento con antipertensivi ha determinato un peggioramento clinico rispetto al proseguimento della terapia per quanto riguarda l'ipertensione.
- Prove di qualità bassa (1 studio, n=333) hanno dimostrato che l'interruzione del trattamento con antipertensivi ha determinato un peggioramento clinico per quanto riguarda il mantenimento della pressione arteriosa all'interno dei valori di normalità.

Non sono state evidenziate differenze significative tra gruppi a confronto per quanto riguarda la fibrillazione atriale, il blocco di branca destra e l'attacco ischemico transitorio (certezza delle prove molto bassa per tutti gli esiti).

Nuove prove

La ricerca bibliografica ha identificato due RCT (Sheppard 2020, Luymes 2018) e uno studio di coorte (Buranakitjaroen 2016) che hanno soddisfatto i criteri di inclusione (Figura B6.1 in Appendice B6), per un totale di 7970 pazienti arruolati. Sheppard et al. aveva l'obiettivo di valutare gli effetti della deprescrizione degli antipertensivi sul controllo della pressione arteriosa in persone con età >80 anni trattati con almeno due antipertensivi. Il trial condotto da Luymes et al. aveva come obiettivo quello di valutare la sicurezza e la costo-efficacia degli interventi di deprescrizione di antipertensivi in soggetti a basso rischio cardiovascolare. Lo studio di Buranakitjaroen 2016 ha valutato la proporzione di pazienti lievemente ipertesi che risultavano normotesi per un periodo di 12 settimane dalla sospensione del trattamento con antipertensivi.

Le caratteristiche degli studi, la valutazione della qualità degli studi selezionati (Tabella B6.1, B6.2 e B6.3) e le tabelle SoF GRADE (Tabella B6.4) sono riportati in Appendice B6**.**

Effetti dell'intervento

Confronto strategia di deprescrizione rispetto alla pratica clinica standard

Studi Clinici Randomizzati

Controllo della pressione arteriosa

Uno studio (Sheppard et al. 2020) (n=569) non ha evidenziato differenze tra i gruppi in termini di pressione arteriosa <150 mmHg a 12 settimane dall'interruzione del trattamento, certezza delle prove moderata.

Qualità della vita

Uno studio (Sheppard et al. 2020) (n=569) non ha evidenziato differenze tra i gruppi a 12 settimane dall'interruzione del trattamento, certezza delle prove moderata.

Uno studio (Luymes et al. 2018) (n=1.067) ha evidenziato che l'intervento di deprescrizione non è necessariamente associato ad un miglioramento della qualità della vita o ad una riduzione dei costi sanitari.

Fragilità

Uno studio (Sheppard et al. 2020) (n=569) non ha evidenziato differenze tra i gruppi a 12 settimane dall'interruzione del trattamento, certezza delle prove moderata.

Rischio cardiovascolare

Uno studio (Luymes et al. 2018) (n=1.067), non ha evidenziato differenze tra i gruppi, certezza delle prove moderata.

Studi osservazionali

I risultati dello studio di Buranakitjaroen et al. (n=95) hanno valutato la prevalenza di pazienti lievemente ipertesi la cui pressione arteriosa era ben controllata per almeno un anno con un singolo antipertensivo a basso dosaggio e che rimanevano normotesi per un periodo di 12 settimane dalla sospensione del trattamento. Dopo 2 settimane di interruzione del trattamento, 16/89 pazienti sono risultati ipertesi. I restanti 73 pazienti (82%) sono rimasti normotesi. Alla settimana 12, 7 pazienti (7.9%) si sono auto-somministrati un antipertensivo e sono stati esclusi dalle analisi successive. Cinquantacinque dei 66 pazienti rimanenti (61.8%) sono risultati ancora normotesi e 11 sono risultati ipertesi. Lo studio ha dimostrato che l'interruzione di una dose da bassa a

moderata di antipertensivi è applicabile e abbastanza sicura nei pazienti la cui pressione arteriosa è stata ben controllata per almeno un anno.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Gli effetti indesiderati sono stati considerati insignificanti da 22% dei membri del panel, piccoli dal 67% e moderati dall'11%. Il 44% dei membri del panel ha ritenuto la certezza complessiva delle prove molto bassa, il 56% bassa.

Costo-efficacia

Prove NICE 2016

Il NICE non ha individuato valutazioni economiche rilevanti e per tali ragioni ha concluso che c'era un'elevata incertezza anche sull'efficacia in termini di costi legati all'interruzione del trattamento e ha deciso di non emettere alcuna raccomandazione.

Nuove prove

L'aggiornamento della revisione ha identificato un solo studio in cui è stata valutata la costo-efficacia (Luymes, 2018). In questo studio svolto su soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni, senza patologie cardiovascolari ed in trattamento con antipertensivi o ipolipemizzanti da almeno 1 anno non è stata documentata una differenza significativa in termini di costi e di QUALYs tra il gruppo di intervento di deprescrizione ed il gruppo di controllo (Tabella B6.5 in Appendice B6).

Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che non vi fossero informazioni sufficienti per valutare i costi e la costo-efficacia dell'intervento.

Raccomandazioni del panel

Le evidenze, di qualità medio-bassa, in merito all'efficacia clinica e alla costo-efficacia della sospensione del trattamento con antipertensivi sembrano suggerire che la deprescrizione sia non inferiore rispetto alla pratica clinica standard nella gestione della pressione arteriosa. Tuttavia, le evidenze disponibili non esaminano outcomes clinici nel lungo termine e forniscono risultati eterogenei. Pertanto non è possibile fornire raccomandazioni circa la sospensione della terapia antipertensiva. Il panel sottolinea la necessità di nuovi studi per valutare la costo-efficacia della deprescrizione del trattamento con farmaci antipertensivi, i quali potrebbero più facilmente essere supportati da enti pubblici.

Forza della raccomandazione	Debole né a favore né contro
Consenso del panel:	Positiva forte 11%
	Debole né a favore né contro 78%
	Forte né a favore né contro 11%
COI	Nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

- Buranakitjaroen P, Phoojaroenchanachai M, Thongma P, Wimonsophonkitti R. Effect of Anti-Hypertensive Medication Withdrawal in Well-Controlled Treated Hypertensive Patients: Preliminary Results. J Med Assoc Thai. 2016 Feb;99(2):133-41.
- Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, de Waal MWM, Drewes YM, Blom JW, Smidt N, Assendelft WJJ, van den Hout WB, de Ruijter W, Numans ME. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice - the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. BMC Med. 2018 Jan 11;16(1):5.
- Sheppard JP, Burt J, Lown M, Temple E, Lowe R, Fraser R, Allen J, Ford GA, Heneghan C, Hobbs FDR, Jowett S, Kodabuckus S, Little P, Mant J, Mollison J, Payne RA, Williams M, Yu LM, McManus RJ; OPTIMISE Investigators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 May 26;323(20):2039-2051.

Quesito 7

Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con inibitori di pompa protonica nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

Gli inibitori di pompa protonica sono usati molto comunemente e possono causare reazioni avverse soprattutto tra gli anziani. Questi farmaci vengono utilizzati per il trattamento di ulcere gastriche o esofagee, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e per la profilassi delle lesioni del tratto gastrointestinale superiore tra le persone che assumono cronicamente farmaci antinfiammatori non steroidei. Gli studi sulla maggior parte di queste condizioni cliniche supportano soltanto un utilizzo a breve termine (da due a 12 settimane), tuttavia gli inibitori di pompa protonica vengono spesso utilizzati per periodi prolungati o addirittura indefinitamente. Questo è particolarmente importante perché questi farmaci possono comportare effetti avversi anche di notevole severità, specie se utilizzati per un periodo di tempo prolungato. Essi possono anche interagire con altre terapie farmacologiche e tale problematica è di notevole rilevanza, soprattutto nei pazienti anziani. Inoltre, l'utilizzo eccessivo di questi farmaci rappresenta un costo molto elevato per il Servizio Sanitario Nazionale. Per essere funzionale e ottimale rispetto alla salute del paziente, la gestione farmacologica di queste patologie dovrebbe presupporre una costante valutazione del disturbo, così da limitarne l'uso allo stretto necessario. Una recente revisione sistematica sulla deprescrizione degli inibitori di pompa protonica ha incluso 6 trial clinici randomizzati (RCT) in cui sono stati confrontati la sicurezza dell'utilizzo di inibitori di pompa protonica *pro re nata* rispetto al non utilizzo. Questo studio ha rilevato che l'uso *pro re nata* potrebbe determinare un aumento del rischio di esacerbazione dei sintomi rispetto all'uso continuo, ma che la qualità complessiva delle evidenze era bassa.

Descrizione delle prove

Al termine del processo di screening dei full-text sono stati inclusi tre RCT (vedi Figura B7.1 in Appendice) per un totale di 952 pazienti arruolati. Due studi hanno valutato l'efficacia del trattamento on-demand, rispetto al trattamento continuativo, un altro aveva come obiettivo quello di valutare l'impatto della riduzione del dosaggio degli inibitori di pompa protonica sulla gestione dei sintomi e sulla qualità della vita in pazienti affetti

da malattia da reflusso gastroesofageo, rispetto alla terapia giornaliera. Le caratteristiche degli studi e la valutazione della qualità degli studi sono riportati nella Tabella B7.1 e B7.2 in Appendice B7.

Effetti dell'intervento (effetti desiderati)

1. **Confronto trattamento on demand vs. trattamento continuativo**

Assenza di controllo dei sintomi

Due studi (Andreasson 2019, Bour 2005) hanno considerato questo confronto non evidenziando differenze tra i gruppi per assenza di controllo dei sintomi e qualità della vita, certezza delle prove da bassa a molto bassa.

2. **Confronto riduzione del dosaggio verso non riduzione**

Assenza di controllo dei sintomi

Uno studio (van der Velden 2010) (n=288) ha considerato questo confronto e ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), anche se da tempo in trattamento quotidiano con inibitori di pompa protonica, può passare ad un trattamento *on demand* senza compromettere il controllo dei sintomi, certezza delle prove bassa.

Le tabelle SoF per ogni confronto sono riportate nella Tabella B7.3 e B7.4 in Appendice B7**.**

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Nel confronto trattamento on demand vs. trattamento continuativo lo studio di Bour et al. ha osservato un tasso di assenza di sintomi lievemente più alto nei pazienti nel gruppo di trattamento continuo (86.4%) rispetto a quelli del gruppo di trattamento on demand (74.6%). Tuttavia, questa differenza non era statisticamente significativa (p=0.065).

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 44% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati *insignificanti*, il 56% li ha ritenuti *piccoli*. Gli effetti indesiderati sono stati ritenuti piccoli dal 56%, moderati dal 22% e insignificanti dal 22%. Il panel ha ritenuto *all'unanimità* la certezza complessiva nelle prove sugli effetti *molto bassa*.

Costo-efficacia

Non sono stati identificati studi che mostrino un impatto della deprescrizione in termini di costo-efficacia.

Il panel di esperti ha ritenuto *all'unanimità* che le prove disponibili non consentono di valutare l'uso necessario delle risorse (costi); l'89% de membri del panel ha ritenuto che nessuno studio incluso rispondesse a tale domanda e l'11% ha ritenuto la certezza delle prove sulle risorse necessarie *molto bassa*.

Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che non si possa valutare se l'analisi costo-efficacia favorisca l'intervento o il confronto.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 8

Si raccomanda la deprescrizione degli inibitori di pompa protonica nei pazienti che non abbiano una chiara indicazione al loro utilizzo (come definito nelle note AIFA 1 e 48).

Nel caso di pazienti che abbiano intrapreso terapia con inibitori di pompa protonica per la comparsa di sintomi quali pirosi, dispepsia o altri sintomi imputabili a reflusso gastro-esofageo (in assenza di Esofago di Barrett, esofagite severa grado C o D, storia documentata di sanguinamento gastrointestinale, o altra indicazione terapeutica come per esempio trattamento cronico con FANS o aspirina a basso dosaggio in soggetti ad alto rischio di sanguinamento) ed in cui tale terapia abbia portato un beneficio sintomatologico, gli inibitori di pompa protonica devono essere deprescritti (sospesi) dopo un periodo massimo di 6 settimane di terapia. Una eventuale re-introduzione del farmaco potrà essere considerata in caso di ricomparsa dei sintomi (uso on demand).

Forza della raccomandazione	Positiva forte
Consenso del panel	100% Positiva forte
COI	Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: il panel riconosce che rispetto al Quesito n. 7 è stato identificato un limitato numero di studi e che in questi, talvolta, non è chiaramente riportata la proporzione di pazienti inclusi con multimorbilità. Tuttavia, il panel ritiene appropriato formulare questa raccomandazione alla luce delle evidenze relative agli effetti collaterali legati all'uso inappropriato e prolungato di inibitori di pompa protonica (Scarpignato et al, 2016).

Bibliografia

- Andreasson A, Agréus L, Verheij R, Wright E, Curcin V, Delaney BD. 457 – On Demand Vs Continuous Use of Proton Pump Inhibitors (PPI) on Symptom Burden and Quality of Life: Results of a Real-World Rct in Primary Care Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GORD).

Gastroenterology. 2019.

- Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Apr 1;21(7):805-12.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med. 2016;14. doi:10.1186/s12916-016-0718-z
- van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. Digestion. 2010;81(1):43-52.

Quesito 8

Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con statine nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

Il trattamento con statine è ormai considerato il caposaldo della prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari, e la loro prescrizione è andata via via crescendo negli ultimi anni in tutte le fasce d'età, a seguito di diversi studi che ne hanno dimostrato l'associazione con una riduzione della mortalità e di nuovi eventi cardiovascolari in individui ad alto rischio cardiovascolare. Mentre la prescrizione di statine è in genere avviata sulla scorta di indicazioni basate sull'evidenza, il rapporto tra i benefici e i potenziali rischi della terapia può modificarsi con l'avanzare dell'età, specie nel caso della prevenzione primaria in individui fragili e con multiple malattie. Sebbene la maggior parte dell'evidenza confermi i benefici della terapia in termini di riduzione di mortalità in questa popolazione, la fragilità e la multimorbilità si associano ad un incremento del rischio di eventi avversi alla terapia, con conseguente riduzione dell'aderenza terapeutica. Questa revisione ha lo scopo di valutare l'efficacia e sicurezza della sospensione del trattamento con statine nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Uno studio clinico randomizzato (Kutner 2015), 381 partecipanti, non ha dimostrato alcuna differenza clinica tra l'interruzione e la continuazione del trattamento con statine per quanto riguarda i punteggi totali medi alla scala della qualità della vita di MacGill tra 0 e 20 settimane (certezza delle prove bassa) e l'incidenza di eventi vascolari (certezza delle prove molto bassa). I partecipanti allo studio avevano un'attesa di vita <1 anno e assumevano statine per prevenzione primaria o secondaria.

Lo studio di Kutner è stato ripubblicato nel 2019, a causa di errori nelle analisi statistiche. I risultati non cambiano per tutti gli esiti a parte la qualità della vita dove il p value cambia da 0.05 a 0.08 ma non si modifica la stima dell'effetto. Nello studio analizzato di Kutner non sono stati identificati effetti indesiderati dell'intervento.

Nuove prove

Non sono stati identificati nuovi studi.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 78% dei membri del panel ha ritenuto piccoli gli effetti desiderati dell'intervento e il 22% li ha ritenuti *insignificanti*. All'unanimità gli effetti indesiderati sono stati considerati insignificanti. La certezza complessiva delle prove è stata giudicata all'unanimità m*olto bassa*.

Costo-efficacia

Il NICE non ha individuato valutazioni economiche rilevanti. Tuttavia, il NICE ha indicato che per i pazienti in cui il rischio di eventi cardiovascolari nel corso della vita è basso, l'interruzione del trattamento con statine comporterebbe una riduzione dei costi senza alcun danno per la loro qualità di vita, e quindi questa opzione dovrebbe essere discussa.

Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che le prove disponibili non consentissero di valutare l'uso delle risorse necessarie (costi) e la costo-efficacia poiché non vi erano studi inclusi.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 9

Si raccomanda la sospensione della terapia con statine in prevenzione primaria e secondaria in tutti i pazienti con attesa di vita <1 anno.

Per i pazienti di età superiore agli 80 anni che utilizzano le statine *in prevenzione primaria* la deprescrizione va decisa in base a:

1. valutazione profilo del beneficio-rischio del trattamento (fattori di rischio cardiovascolare, attesa di vita, fragilità e interazioni farmacologiche);
2. discussione e condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente.

Forza della raccomandazione	Positiva forte
Consenso del panel	67% Positiva forte 33% Positiva debole
COI	nessun conflitto dichiarato

***Note alla raccomandazione**:* il panel sottolinea l'utilità di strumenti come il questionario NECPAL CCOMS-ICO© (Necesidades Paliativas - Bisogni di Cure Palliative) ed ePrognosis© che potrebbero affiancare la valutazione del curante per stimare l'attesa di vita del paziente.

Bibliografia

- Kutner JS, Abernethy AP. Correction: Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: A randomized clinical trial (JAMA Internal Medicine (2015) 175:5 (691-700) DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0289). JAMA Internal Medicine. 2019;179(1):126-127.
- Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Jr., et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175(5):691-700.

Quesito 9

*Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia dell'interruzione del trattamento con aspirina o altro antiaggregante in prevenzione primaria**?***

Problema

L'aspirina a basso dosaggio è ampiamente usata in tutto il mondo, in particolare per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD). Negli Stati Uniti, oltre il 30% degli adulti prende l'aspirina per la prevenzione delle CVD, ma l'uso negli ultimi anni sta probabilmente diminuendo. La Task Force dei servizi preventivi degli Stati Uniti (USPSTF) raccomanda l'aspirina per la prevenzione primaria delle CVD negli adulti con un rischio a 10 anni di infarto o ictus superiore al 10% negli individui che non presentano un rischio maggiore di sanguinamento e dopo decisioni informate individualizzate, mentre altre società raccomandano l'uso di aspirina a basso dosaggio solo per la prevenzione secondaria delle CVD.

In una recente overview di revisioni sistematiche è stato riportato che l'uso dell'aspirina è utile in prevenzione secondaria (cioè in individui che già hanno maturato una CVD durante la loro vita, ad esempio un infarto del miocardio), mentre in prevenzione primaria (cioè in individui che non hanno avuto CVD, includendo anche i pazienti ad alto rischio di CVD, come i diabetici) l'evidenza non era significativa: in particolare, in prevenzione primaria non sembra che l'aspirina diminuisca l'incidenza di CVD, mentre aumenta il rischio di sanguinamento, in particolare gastrointestinale.

Ciò indica che, nonostante i possibili benefici, l'aspirina a basso dosaggio, così come gli altri antiaggreganti comunemente usati, è anche associata ad un aumentato rischio di sanguinamento e qualsiasi beneficio clinico deve essere bilanciato con effetti avversi, soprattutto in prevenzione primaria. Allo stesso tempo, la prescrizione di aspirina a basso dosaggio non è ottimale e molti pazienti che probabilmente ne trarrebbero beneficio rimangono non trattati. Infine, non è noto se interrompere l'aspirina data in prevenzione primaria possa avere dei benefici oppure solo degli effetti avversi, come un aumentato rischio di CVD. Scopo di questa revisione è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'interruzione del trattamento con aspirina o antiaggregante in prevenzione primaria.

Descrizione delle prove

Al termine del processo di screening dei full text è stato incluso un solo studio (Sundström 2017) (vedi la Figura B9.1 in Appendice B9). Lo studio ha un disegno osservazionale prospettico ed includeva 621,602 partecipanti di cui 14,730 che assumevano aspirina in prevenzione primaria con un follow up di 3 anni. La qualità dello studio, misurata con la Newcastle Ottawa Scale è buona, non essendoci potenziali punti di debolezza. Le caratteristiche principali dello studio e la valutazione della qualità sono consultabili nelle Tabelle B9.1 e B9.2 in Appendice B9.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

I risultati dello studio di Sundström 2017 mostrano che i partecipanti che hanno smesso di assumere aspirina avevano un rischio di eventi cardiovascolari più alto (hazard ratio, HR=1.28; IC al 95% da 1.22 a 1.34).

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 56% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti indesiderati insignificanti, l'11% li ha ritenuti piccoli e il 33% non ha ritenuto di poter esprimere un parere specifico.

Costo-efficacia

Non sono stati identificati studi che mostrino un impatto della deprescrizione in termini di costo-efficacia.

Il panel di esperti ha ritenuto *all'unanimità* che non si possa valutare l'uso delle risorse necessarie (costi) poiché nessuno studio riportava dati relativi ai costi.

Certezza delle prove sui costi

Il 67% dei membri del panel ha ritenuto che non si potesse valutare se l'analisi costo-efficacia favorisse l'intervento o il confronto. Il 33% ha ritenuto che l'analisi costo/efficacia *non favorisca né l'intervento né il confronto.*

Raccomandazioni del panel

La scarsa disponibilità di evidenze ed il basso livello qualitativo dell'unico studio disponibile su questo tema fa sì che non possano essere rilasciate raccomandazioni sul tema in oggetto. Si raccomanda la raccolta di nuove evidenze tramite studi osservazionali e/o di intervento.

Forza della raccomandazione	Debole né a favore dell'intervento né a favore del controllo

Consenso del panel	100% Debole né a favore dell'intervento né a favore del controllo
COI	Nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Michos ED, Buroker AB, Miedema MD, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2019:26029.
- Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. The American journal of managed care. 2002;8(22 Suppl):S701-8.
- Ittaman SV, VanWormer JJ, Rezkalla SH. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. Clinical medicine & research. 2014;12(3-4):147-54.
- Kim C, Beckles GL. Cardiovascular disease risk reduction in the Behavioral Risk Factor Surveillance System. American journal of preventive medicine. 2004;27(1):1-7.
- McCallum AK, Whincup PH, Morris RW, Thomson A, Walker M, Ebrahim S. Aspirin use in middle-aged men with cardiovascular disease: are opportunities being missed? The British journal of general practice. 1997;47(420):417-21.
- Short D, Frischer M, Bashford J, Ashcroft D. Why are eligible patients not prescribed aspirin in primary care? A qualitative study indicating measures for improvement. BMC Family Practice. 2003;4(1):9.
- Stuntz M, Bernstein B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015(). Preventive Medicine Reports. 2017;5:183-6.
- Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: a Swedish nationwide, population-based cohort study. Circulation. 2017;136(13):1183-92
- Sweeney K. How can evidence-based medicine help patients in general practice? Family practice. 1996;13(6):489-90.

- Veronese N, Demurtas J, Thompson T, Solmi M, Pesolillo G, Celotto S, Barnini T, Stubbs B, Maggi S, Pilotto A, Onder G, Theodoratou E, Vaona A, Firth J, Smith L, Koyanagi A, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Effect of low-dose aspirin on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Br J Clin Pharmacol. 2020 Aug;86(8):1465-1475.

Quesito 10

Qual è l'efficacia clinica del trattamento con la Vitamina D nei pazienti con multimorbilità?

Problema

I pazienti affetti da multiple patologie croniche sono spesso sottoposti a multipli trattamenti farmacologici. La multimorbilità viene purtroppo talvolta affrontata ponendo l'attenzione sul trattamento delle singole patologie, attenendosi strettamente a differenti linee guida delle singole patologie piuttosto che considerare la multimorbilità nella sua globale complessità. Questo comune approccio tende quindi a sottovalutare l'impatto che la presenza di più patologie croniche, e pertanto di regimi di polifarmacoterapia, ha sul paziente, soprattutto se anziano. Tale condizione di multimorbilità e polifarmacoterapia si associa ad eventi avversi ed infausti, quali l'ospedalizzazione e la morte, e ad un aumentato dispendio di risorse.

Secondo il rapporto OsMed, in Italia, tra i farmaci più frequentemente prescritti, si riscontra il colecaciferolo, generalmente noto come Vitamina D. La prescrizione di Vitamina D è talmente comune da rendere il colecalciferolo tra i principi attivi a maggior spesa territoriale in regime di assistenza convenzionata, con un impatto assoluto di 277.3 milioni di euro a carico del Sistema Sanitario Nazionale e un incremento della spesa complessiva del 3.2% rispetto al 2018. Tuttavia, le evidenze presenti in letteratura non sono sufficienti a sostenere un chiaro ed effettivo beneficio clinico apportato dalla supplementazione di Vitamina D in questa popolazione. Lo scopo di questa revisione è quello di valutare l'efficacia clinica del trattamento con Vitamina D nei pazienti con multimorbilità.

Descrizione delle prove

Al termine del processo di screening dei full text sono stati inclusi 11 RCT (vedi Figura B10.1 in Appendice) per un totale di 19,178 pazienti arruolati. La durata del trattamento con Vitamina D è risultata essere estremamente variabile – da dieci settimane a cinque anni, così come le modalità di somministrazione della Vitamina D, comprendendo supplementazione orale o intramuscolo, e diversi dosaggi. La posologia di trattamento con Vitamina D varia tra diversi gruppi di intervento sia tra studio e studio, sia in caso di studi con più di un braccio di intervento. In cinque studi, il gruppo d'intervento ha ricevuto un trattamento con solo Vitamina D; nei restanti casi la supplementazione di Vitamina D è stata integrata con supplementazione di

calcio per via orale almeno in uno dei gruppi d'intervento. Inoltre, sono state riscontrate anche differenze nel tipo di Vitamina D somministrata: nella maggior parte dei casi è stata somministrata Vitamina D3 (colecalciferolo); in quattro casi la supplementazione è stata invece effettuata con Vitamina D2 (ergocalciferolo).

Gli esiti considerati sono stati:

- numero di persone con cadute;
- numero di persone con fratture di qualsiasi tipo;
- numero di persone con fratture del femore;
- mortalità;
- eventi avversi legati all'assunzione dei farmaci;
- capacità funzionale e forza muscolare.

Le caratteristiche principali degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica sono riassunte in Tabella B10.1 e Figure B10.2 e B10.3 in Appendice B10.

Effetti dell'intervento (effetti desiderati)

Confronto Vitamina D rispetto a nessuna integrazione con Vitamina D

Numero di persone con cadute. Sette studi, 5374 pazienti considerano questo esito. Le persone che assumevano Vitamina D avevano un rischio lievemente inferiore di cadute, ma la differenza tra i gruppi non era significativa: RR=0.99 (IC al 95% da 0.93 a 1.05), certezza delle prove moderata. Nel sottogruppo che assumeva vitamina D + Ca, 3 studi, 781 pazienti, questo risultato rimane sostanzialmente invariato: RR=0.98 (IC al 95% da 0.85 a 1.12), certezza delle prove moderata.

Numero di persone con fratture. Sei studi, 7412 pazienti considerano questo esito. Le persone che assumevano Vitamina D avevano un rischio inferiore di fratture, ma la differenza tra i gruppi non è significativa: RR=0.88 (IC al 95% da 0.74 a 1.05), certezza delle prove bassa. Nel sottogruppo che assumeva vitamina D + Ca, uno studio, 76 pazienti, si osserva un maggiore fattore protettivo per il rischio di fratture ma anche un aumento dell'intervallo di confidenza: RR=0.57 (IC al 95% da 0.15 a 2.22), certezza delle prove bassa.

Numero di persone con fratture del femore. Tre studi, 6986 pazienti considerano questo esito. Le persone che assumevano vitamina D avevano un rischio inferiore di fratture del femore, ma la differenza tra i gruppi

non è significativa: RR=0.89 (IC al 95% da 0.65 a 1.24), certezza delle prove bassa. Nel sottogruppo che assumeva vitamina D + Ca, uno studio, 583 pazienti, si osserva un maggiore fattore protettivo per il rischio di fratture del femore, ma la differenza tra i gruppi rimane non significativa RR=0.62 (IC al 95% da 0.36 a 1.07), certezza delle prove bassa.

Mortalità. Sei studi, 8754 pazienti considerano questo esito. Rispetto alla mortalità per qualsiasi causa, non si osservano sostanziali differenze tra i due gruppi: RR=0.95 (IC al 95% da 0.89 a 1.02), certezza delle prove moderata. Tale risultato è sostanzialmente confermato nel sottogruppo che assumeva vitamina D + Ca, 3 studi, 3288 pazienti, RR=0.92 (IC al 95% da 0.76 a 1.12), certezza delle prove moderata.

Capacità funzionale e forza muscolare. Due studi, con 105 e 98 pazienti, hanno valutato rispettivamente l'efficacia nel trattamento con Vitamina D nel migliorare la capacità funzionale del paziente anziano e nel migliorare la forza del muscolo. In entrambi i casi la supplementazione con Vitamina D non ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Due studi, 688 pazienti considerano questo esito. Le persone che assumevano Vitamina D avevano un rischio inferiore di eventi avversi, ma la differenza tra i gruppi non è significativa: RR=0.76 (IC al 95% da 0.52 a 1.09), certezza delle prove bassa.

Per tutti gli esiti vedi forest plot (Figura B10.4) e le tabelle SoF GRADE (Tabella B10.2) in Appendice B10.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 14% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati *insignificanti* e l'86% *piccoli*. Il 67% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti indesiderati *insignificanti* e il 33% *piccoli.* Nel complesso, il 17% del panel ha ritenuto la certezza delle prove *molto bassa* e l'83% *bassa.*

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 10

Si suggerisce di considerare il trattamento con vitamina D, indipendentemente dai valori plasmatici di 25(OH) vitamina D, solo in pazienti anziani con multimorbilità e con diagnosi di osteoporosi, al fine di ridurre il rischio di fratture, o in pazienti istituzionalizzati al fine di ridurre il rischio di caduta.

Forza della raccomandazione	Positiva debole
Consenso del panel	100% positiva debole
COI	nessun conflitto dichiarato

Raccomandazione 11

Il trattamento con vitamina D in pazienti anziani con multimorbilità, indipendentemente dai valori di 25(OH) vitamina D, non dovrebbe essere utilizzato per la prevenzione o trattamento di altre condizioni diverse dall'osteoporosi o dalle cadute (in particolare patologie infettive, cardiovascolari ed oncologiche).

Forza della raccomandazione	Negativa debole
Consenso del panel	80% negativa debole 20% negativa forte
COI	nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: il panel segnala che nel formulare le raccomandazioni 10 e 11 sono state prese in considerazione alcune recenti evidenze della letteratura scientifica (Thanapluetiwong et al, 2020; Yao et al, 2019; Cameron et al, 2018) e le indicazioni contenute nella Nota 96. Si suggerisce comunque di valutare il possibile beneficio dell'uso della vitamina D in base alle condizioni del soggetto, in aggiunta che al contesto assistenziale.

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco, Nota 96, https://www.aifa.gov.it/nota-96.
- Avenell, A., MacLennan, G. S., Jenkinson, D. J., McPherson, G. C., McDonald, A. M., Pant, P. R., Grant, A. M., Campbell, M. K., Anderson, F. H., Cooper, C., Francis, R. M., Gillespie, W. J., Robinson, C. M., Torgerson, D. J., Wallace, W. A., Khaw, K. T., Eastell, R., & Marsh, D. (2012). Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309
- Bischoff, H. A., Stähelin, H. B., Dick, W., Akos, R., Knecht, M., Salis, C., Nebiker, M., Theiler, R., Pfeifer, M., Begerow, B., Lew, R. A., & Conzelmann, M. (2003). Effects of vitamin D and calcium

supplementation on falls: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.343

- Broe, K. E., Chen, T. C., Weinberg, J., Bischoff-Ferrari, H. A., Holick, M. F., & Kiel, D. P. (2007). A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x
- Burleigh, E., McColl, J., & Potter, J. (2007). Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afm087
- Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018. doi:10.1002/14651858.CD005465.pub4
- Chapuy, M. C., Pamphile, R., Paris, E., Kempf, C., Schlichting, M., Arnaud, S., Garnero, P., Garnero, P., & Meunier, P. J. (2002). Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The decalyos II study. *Osteoporosis International*. https://doi.org/10.1007/s001980200023
- Flicker, L., MacInnis, R. J., Stein, M. S., Scherer, S. C., Mead, K. E., Nowson, C. A., Thomas, J., Lowndes, C., Hopper, J. L., & Wark, J. D. (2005). Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00468.x
- Grady D, Halloran B, Cummings S, Leveille S, Wells L, Black D, Byl N. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Nov;73(5):1111-7.
- Harwood, R. H., Sahota, O., Gaynor, K., Masud, T., & Hosking, D. J. (2004). A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NoNOF) study. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afh002
- Law, M., Withers, H., Morris, J., & Anderson, F. (2006). Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: Results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afj080

- Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* (Baltimore). 2020;99: e21506. doi:10.1097/MD.0000000000021506
- Trivedi, D. P., Doll, R., & Khaw, K. T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *British Medical Journal*. https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469
- Witham, M. D., Crighton, L. J., Gillespie, N. D., Struthers, A. D., & McMurdo, M. E. T. (2010). The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure a randomized controlled trial. *Circulation: Heart Failure*. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.907899
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2019;2: e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789

Quesito 11

Quali modelli di cura migliorano gli esiti nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia?

Problema

I pazienti con multimorbilità hanno bisogni complessi. Tuttavia, molti modelli di cura non tengono conto di questo livello di complessità e sono focalizzati su approcci tradizionali orientati alla singola malattia. Di conseguenza, i pazienti con multimorbilità spesso ricevono un'assistenza frammentaria, che porta a interventi clinici inefficienti, inefficaci e possibilmente dannosi.

Idealmente, l'assistenza ai pazienti con multimorbilità dovrebbe coinvolgere numerosi operatori sanitari, comprendere varie dimensioni (clinica, funzionale e sociale) ed essere basata su prove di evidenza solide.

Ad oggi, non tutti i programmi di cura integrata per la multimorbilità che vengono implementati nella pratica sono basati su tali evidenze. Inoltre, questi programmi sono spesso eterogenei e poco standardizzati. Poiché non ci sono modelli di cura ampiamente accettati, c'è un urgente bisogno di identificare quali approcci siano più funzionali a trattare i pazienti con queste condizioni, al fine di fornire una buona qualità di cure in questa popolazione. Lo scopo di questa revisione è quello di valutare l'efficacia di diversi modelli di cura nel migliorare gli esiti nelle persone con multimorbilità e polifarmacoterapia.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Le linee guida NICE hanno identificato 20 RCT che valutavano interventi comprensivi di più componenti e variavano in termini di popolazione (persone con multimorbilità e anziani), intervento di confronto (usual care o usual care potenziata) e durata (range da 30 giorni a 6.2 anni). A causa della complessità degli interventi e dell'eterogeneità degli interventi tra gli studi, non è stata condotta nessuna metanalisi. La maggior parte di questi studi era di qualità bassa o molto bassa. Per queste ragioni il NICE non ha formulato raccomandazioni specifiche per questo quesito clinico. Il NICE sottolinea però che l'approccio basato su una valutazione multidimensionale geriatrica sembrerebbe promettente e meriterebbe ulteriori approfondimenti.

Nuove prove

Al termine del processo di screening dei full text sono stati inclusi 5 RCT (7 pubblicazioni) (vedi Figura B11.1 in Appendice B11). Le caratteristiche principali degli studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica sono riassunte in Tabella B11.1 e nelle Figure B11.2 e B11.3 in Appendice B11. Gli studi hanno valutato interventi complessi differenti tra loro e questo ha impedito una sintesi cumulativa dei risultati. Pertanto, di seguito vengono riassunti i risultati degli studi relativamente agli esiti considerati di interesse dal panel.

Effetti dell'intervento (effetti desiderati)

Mazya 2019: RCT che valutava l'efficacia della CGA (Valutazione Multidimensionale Geriatrica) vs. usual care in 382 pazienti ≥75 anni (208 gruppo intervento, 174 controllo) multimorbidi con tre o più ricoveri nell'anno precedente e considerava come esiti di interesse la mortalità e la fragilità. Rispetto alla mortalità a 24 mesi sono stati osservati 35 decessi (18%) nel gruppo CGA e 42 (26%) nel gruppo di controllo ma la differenza tra i due gruppi a confronto non risulta essere significativa (p=0.051). Rispetto all'indice di fragilità valutato a 24 mesi il gruppo di controllo conteneva una percentuale significativamente maggiore di individui pre-fragili rispetto al gruppo CGA (p=0.004). Gli autori concludono che il CGA ambulatoriale può ritardare la progressione della fragilità e può contribuire al miglioramento dei pazienti fragili nelle persone anziane con multimorbilità.

Mercer 2016: RCT che valutava l'efficacia del programma CARE plus vs. usual care, l'intervento comprendeva consultazioni strutturate più lunghe, continuità della relazione, supporto del professionista e supporto all'autogestione. Lo studio includeva 152 pazienti (76 gruppo intervento e 76 controllo) con un'età media 52 anni e una media di 5 patologie concomitanti e considerava come esiti di interesse la mortalità, la qualità della vita ed il benessere generale.

Mortalità a 12 mesi: 0 CARE Plus, 2 usual care.

Qualità della vita a 12 mesi: MDAdj 0,06 (IC al 95% da -0.02 a 0.14), risultato in favore dell'intervento sebbene non statisticamente significativo.

Benessere generale 12 mesi misurato: MDAdj 1.99 (IC al 95% da -0.27 a 4.34), risultato in favore dell'intervento sebbene non statisticamente significativo. Gli autori concludono che l'effetto principale dell'intervento sembrava essere quello di limitare il calo della qualità della vita e del benessere.

Miklavcic 2020: RCT che valutava l'efficacia del programma Aging, Community and Health Research Unit-Community Partnership Program (ACHRU-CPP) vs. usual care. ACHRU-CPP è un intervento multidisciplinare che prevedeva fino a tre visite a domicilio, un programma mensile di benessere, riunioni mensili sul caso. Lo studio includeva 132 pazienti (70 gruppo intervento e 62 controllo), oltre il 42% avevano 75 anni e oltre il 75% riferiva di avere sei o più condizioni croniche e considerava come esiti di interesse il PCS (Physical Component Summary) misurato con SF12. Non sono state osservate differenze di gruppo significative per la variazione dal baseline a sei mesi del funzionamento fisico: MD -0.74 (IC al 95% da – 3.22 a 1.74); p=0.56; ed il funzionamento mentale. MD 1.24 (IC al 95% da -1.12 a 3.60); p=0.30).

Clemson 2016: RCT che valutava l'efficacia del programma HOME vs. consultazione in ospedale, HOME è un intervento di pianificazione delle dimissioni che include goal setting, visite domiciliari e follow up telefonico. Lo studio includeva 400 pazienti (198 intervento, 202 controllo), età media 80.5 anni, che assumevano cinque o più farmaci e erano stati ricoverati da 1 a 2 volte nell'ultimo anno. Esiti di interesse sono stati l'indipendenza nelle attività quotidiane, i ricoveri non pianificati e gli accessi ai pronti soccorsi. Al follow up a 3 mesi, le analisi non hanno rivelato differenze tra gruppi a confronto per nessuno degli esiti studiati. Le donne hanno avuto un numero minore di ricoveri non pianificati (18%) rispetto agli uomini (30%) (p=0.03), così come le persone con uno status fisico limitato (p=0.04).

Provencher 2020 riporta i risultati di un post hoc analisi di Clemson 2016 valutando l'impatto dell'intervento HOME su un sottogruppo di pazienti "at-risk" sulla base di caratteristiche associate ad un maggior rischio di esiti negativi (difficoltà nella deambulazione, numero maggiore di comorbiditá, lieve compromissione cognitiva, vivere da solo). Nel sottogruppo a rischio di lieve compromissione cognitiva, l'intervento HOME ha ridotto significativamente i ricoveri non pianificati (p=0.027), ma l'effetto non ha raggiunto la significatività per quanto attiene agli accessi al pronto soccorso. Rispetto all'indipendenza nelle attività quotidiane, l'intervento non è stato trovato efficace nel miglioramento dello stato funzionale.

Salisbury 2018: RCT, due pubblicazioni (2018 e 2019), valuta l'approccio 3D Approach vs. usual care. L'intervento 3D si basa su un modello di cura centrata sul paziente e cerca di migliorare la continuità, il coordinamento e l'efficienza dell'assistenza coinvolgendo tre figure professionali: l'infermiere, il farmacista ed il medico. Lo studio include 1546 pazienti (797 intervento e 749 controllo), con un'età media di 70 anni; esito di interesse qualità della vita.

Qualità della vita a 15 mesi: MD 0.00 (IC al 95% da -0.02 a 0.02), nessuna differenza tra i gruppi.

Nessuna differenza tra gruppi rispetto alle misure self-reported del carico di malattia e del carico del trattamento. Nessuna evidenza che l'intervento riduca il numero di farmaci prescritti o migliori l'aderenza ai trattamenti.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Non sono stati riportati effetti indesiderati.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 56% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati piccoli e il 44% moderati. L'89% del panel ha ritenuto gli effetti indesiderati *insignificanti* e l'11% *piccoli.*

Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che la certezza complessiva delle prove sugli effetti non sia valutabile.

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 12

Al fine di migliorare gli esiti di salute dei pazienti con multimobilità e polifarmacoterapia si raccomanda di adottare modelli di cura che prevedano una valutazione multidimensionale del paziente, un approccio multidisciplinare alle problematiche assistenziali, il coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte di cura, la definizione di piani di cura individualizzati ed un appropriato follow-up.

Forza della raccomandazione:	Positiva forte
Consenso del panel:	100% positiva forte
COI:	Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione*:* Il panel sottolinea la presenza di un'ampia eterogeneità tra i modelli di cura e gli esiti clinici considerati dagli studi presi in esame, e supporta la necessità di ulteriori approfondimenti in merito. A questo proposito, il panel è a conoscenza di studi attualmente in corso i cui risultati potranno fornire nuove rilevanti evidenze ed integrare le raccomandazioni proposte.

Bibliografia

- Clemson L, Lannin NA, Kylie Wales K, Salkeld G, Rubenstein L, Gitlin L, et al. Occupational Therapy Predischarge Home Visits in Acute Hospital Care: A Randomized Trial. J Am Geriatr Soc

2016 Oct;64(10):2019-2026 doi: 10.1111/jgs.14287. Epub 2016 Sep 7.

- Mazya AL, Garvin P, Ekdahl AW. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization. Aging clinical and experimental research. 2019;31(4):519-25.
- Mercer SW, Fitzpatrick B, Guthrie B, Fenwick E, Grieve E, Lawson K, et al. The CARE Plus study - a whole-system intervention to improve quality of life of primary care patients with multimorbidity in areas of high socioeconomic deprivation: exploratory cluster randomised controlled trial and cost-utility analysis. BMC medicine. 2016;14(1):88.
- Miklavcic JJ, Fraser KD, Ploeg J, Markle-Reid M, Fisher K, Gafni A, et al. Effectiveness of a community program for older adults with type 2 diabetes and multimorbidity: a pragmatic randomized controlled trial. BMC geriatrics. 2020;20(1):174-.
- Provencher V, Clemson L, Wales K, Cameron ID, Gitlin LN, Grenier A, et al. Supporting at-risk older adults transitioning from hospital to home: who benefits from an evidence-based patient-centered discharge planning intervention? Post-hoc analysis from a randomized trial. BMC geriatrics. 2020;20(1):84.
- Salisbury C, Man MS, Chaplin K, Mann C, Bower P, Brookes S, et al. A patient-centred intervention to improve the management of multimorbidity in general practice: the 3D RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Feb. PMID: 30779534.
- Salisbury C, Man MS, Bower P, Guthrie B, Chaplin K, Gaunt DM, Brookes S, Fitzpatrick B, Gardner C, Hollinghurst S, Lee V, McLeod J, Mann C, Moffat KR, Mercer SW. Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):41-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31308-4.

Quesito 12

Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia del self-management e di programmi di pazienti esperti per le persone con multimorbilità?

Problema

I pazienti affetti da malattie croniche sono i maggiori utilizzatori delle risorse sanitarie e il loro coinvolgimento nella gestione sia della malattia è da anni visto come obiettivo da perseguire. Il Self-Management di malattie croniche è un processo di cura caratterizzato dalla partecipazione responsabilizzata e pro-attiva del paziente stesso, quindi la ricerca di un miglioramento della qualità della vita del paziente con malattie croniche attraverso la consapevolezza della propria condizione di salute e il coinvolgimento nel processo decisionale terapeutico. Il Piano Nazionale Cronicità (PNC) indica che il self-management rappresenta una leva fondamentale per l'efficacia e l'efficienza del sistema sanitario. Questo si realizza attraverso programmi di educazione documentabili e monitorabili, nel presupposto che pazienti consapevoli ed esperti siano in grado di gestire la propria qualità di vita al massimo delle loro potenzialità. Sempre il PNC enfatizza il ruolo centrale del paziente nella gestione della propria salute; usare efficaci strategie di supporto autogestite che includano valutazione, definizione degli obiettivi, pianificazione delle azioni, risoluzione dei problemi e follow-up; organizzare risorse interne e sociali per fornire un continuo sostegno ai pazienti. Le persone convivono con le malattie croniche per lunghi anni e la maggior parte di loro può essere educata a gestire la patologia, e buona parte di tale gestione (dieta, esercizi fisici, utilizzo di farmaci) è sotto il controllo diretto del paziente.

Descrizione delle prove

Prove NICE 2016

Le linee guida NICE hanno riportato i risultati differenziando gli interventi di self-management volti a migliorare la capacità delle persone di gestire le proprie condizioni di salute con interventi specificamente mirati a migliorare la gestione delle cure.

Programmi di self-management volti a migliorare l'auto-gestione delle condizioni di salute fisica (comorbilità fisiche)

Cinque studi che hanno incluso un totale di 1922 persone hanno valutato i programmi di self-management per migliorare la gestione delle condizioni di salute fisica. Evidenze di qualità molto bassa non hanno dimostrato alcuna differenza clinica tra self-management e cure abituali per la mortalità, ricoveri ospedalieri, qualità della vita correlata alla salute, stato di salute percepito, benessere psicologico, autoefficacia, impegno positivo e attivo nella vita, disabilità, limitazioni delle attività di ruolo e attività di ruolo sociale.

- Evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT con 232 partecipanti hanno mostrato un beneficio clinico degli interventi di self-management rispetto alla cura abituale sullo svolgimento di alcune attività della vita quotidiana (riduzione di alcune difficoltà nelle attività di lavarsi, vestirsi, toilette, alimentarsi).
- Evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT con 108 partecipanti hanno mostrato un beneficio clinico per quanto riguarda la funzione fisica misurata con Community Healthy Activities Model Program for Seniors (CHAMPS). Tuttavia, evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT con 44 partecipanti non hanno dimostrato alcun beneficio clinico quando la funzione fisica è stata misurata utilizzando le scale Nottingham Extended Activities of Daily Living e Canadian Occupational Performance Measure.
- Evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT comprendente 43 persone con comorbilità fisiche, compresa la demenza, hanno dimostrato un beneficio clinico degli interventi di self-management nel migliorare la gestione delle loro condizioni per quanto riguarda la salute auto-riportata.

Programmi di self-management volti a migliorare l'auto-gestione delle condizioni di salute fisica e mentale (comorbilità fisiche e mentali)

Quattro studi che hanno incluso un totale di 420 persone hanno valutato gli interventi i programmi di self-management per migliorare la gestione di concomitanti condizioni di salute fisica e mentale.

- Due RCT con 137 partecipanti hanno dimostrato un beneficio clinico degli interventi di self-management rispetto alle cure usuali per quanto riguarda la componente fisica (evidenza di bassa qualità), ma nessuna differenza clinica sulla componente mentale (evidenza di alta qualità).
- Evidenze di alta qualità da 1 RCT con 57 partecipanti non hanno mostrato differenze cliniche per quanto riguarda la qualità della vita misurata tramite la scala Assessment of Quality of Life.
- Evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT con 57 partecipanti hanno dimostrato un beneficio clinico sull'attività fisica.

- Evidenza di qualità moderata da 1 RCT con 162 partecipanti ha mostrato un beneficio clinico per quanto riguarda la deambulazione, ma nessuna differenza clinica per quanto riguarda l'attività moderata-vigorosa.
- Evidenze di qualità moderata da 2 RCT con 137 partecipanti hanno mostrato un beneficio clinico per quanto riguarda l'attivazione del paziente (*patient activation*).

Programmi di self-management volti a migliorare l'auto-gestione del trattamento da parte dei pazienti

- Evidenze di qualità molto bassa da 1 RCT con 43 partecipanti hanno dimostrato un danno clinico degli interventi di self-management volti a migliorare la gestione del trattamento da parte delle persone rispetto a un intervento di controllo e nessuna differenza clinica rispetto alle cure usuali per quanto riguarda l'autoefficacia.

In conclusione, le linee guida NICE hanno ritenuto che non vi fossero prove sufficienti in questa revisione per raccomandare l'uso di programmi di self-management per pazienti con multimorbilità. Molti degli interventi inclusi nella revisione prevedevano una componente di esercizio fisico e ciò potrebbe aver comportato un beneficio clinico per gli esiti correlati all'attività fisica. Nelle linee guida NICE viene messo in dubbio che il self-management possa davvero essere un'opzione realistica per i soggetti più anziani o fragili o che hanno problemi cognitivi. Data la prevalenza di queste caratteristiche tra le persone la cui multimorbilità è difficile da gestire, le linee guida NICE hanno ritenuto che sia necessaria una ricerca per sviluppare e valutare interventi di self-management per le persone con multimorbilità.

Nuove Prove

Il processo di selezione degli studi ha identificato 22 studi (vedi Figura B12.1 in Appendice B12).

Nove studi includevano partecipanti con sole comorbilità fisiche, 12 studi includevano partecipanti con comorbilità fisiche e mentali. Solo uno studio includeva pazienti affetti da demenza.

Gli interventi considerati negli studi avevano una durata variabile tra 3 e 36 mesi e comprendevano diversi metodi di somministrazione (sessioni individuali o di gruppo o misti; di persona o tramite telefono o teleconferenza). L'intervento poteva essere somministrato sia da pari che da sanitari focalizzandosi su una moltitudine di concetti chiave (strategie di problem solving; individuazione degli obiettivi di salute; tecniche psicologiche ed emozionali; correzione degli stili di vita; sviluppo della capacità di amministrare i farmaci e gestire l'affaticamento; supporto tra pari; coordinamento dei servizi; educazione per specifica malattia e

tutoraggio). Per quanto riguarda la popolazione e i setting di intervento, gli studi includevano sia pazienti ospedalizzati, che residenti nelle lungo degenze o nelle case di cure o seguiti a domicilio. In linea con le linee guida NICE, gli studi sono stati classificati in base al tipo di intervento**.** Le caratteristiche dei 22 studi inclusi e la valutazione della qualità metodologica sono riportate in Tabella B12.1. e nelle Figure B12.2 e B12.3 in Appendice B12.

Effetti dell'intervento (effetti desiderati)

Confronto programma di self-management vs. trattamento standard

"Physical component summary" (Qualità della vita): Due studi (Druss 2018, Sajatovic 2017) hanno riportato questo esito misurato con il questionario "Short form 36". Complessivamente, la differenza media standardizzata è risultata di 0.04 (IC al 95% da -0.12 a 0.20; I^2=41%), certezza delle prove moderata.

"Mental component summary" (Qualità della vita): due studi (Druss 2018, Sajatovic 2017) hanno riportato questo esito misurato con il questionario "Short form 36". Complessivamente, la differenza media standardizzata è risultata di 0.19 (IC al 95% da 0.03 a 0.35; I^2=0%), certezza delle prove moderata.

"Self-efficacy" in pazienti con comorbidità fisiche e mentali: due studi (Damush 2016, Kamradt 2019) hanno riportato questo esito. Complessivamente, la differenza media standardizzata è risultata di 0.08 (IC al 95% da -0.09 a 0.25; I^2=80%), certezza delle prove molto bassa.

"Self-efficacy" in pazienti con comorbidità fisiche: due studi (Damush 2016, Reed 2018) hanno riportato questo esito. Complessivamente, la differenza media standardizzata è risultata di 1.00 (IC al 95% da 0.81 a 1.18; I^2=97%), certezza delle prove molto bassa.

Per le analisi statistiche e la certezza delle prove si veda la Figura B12.4 e la Tabella SoF GRADE B12.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Evidenze di qualità molto bassa da un RCT censito nelle linee guida NICE 2016 con 43 partecipanti hanno dimostrato un danno clinico degli interventi di self-management volti a migliorare la gestione del trattamento da parte delle persone rispetto a un intervento di controllo e nessuna differenza clinica rispetto alle cure usuali per quanto riguarda l'autoefficacia.

Certezza delle prove di efficacia e sicurezza

Il 50% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati *piccoli e il* 50% *moderati*. Il panel ha ritenuto *all'unanimità* gli effetti indesiderati descritti *insignificanti*. L'88% del panel di esperti ha ritenuto la certezza complessiva delle prove *bassa e il* 12% *moderata*.

Costo-efficacia

Un solo studio ha valutato la costo-efficacia di un programma di self-management (Oksman 2017). Una sintesi dello studio è riportato in Tabella B12.3**.** Questo studio suggerisce che la costo-efficacia sia molto variabile in rapporto alla tipologia di pazienti cui viene applicato l'intervento (maggior beneficio con costi moderati nei pazienti con diabete mellito tipo II e cardiopatia ischemica) ma il breve follow-up non consente di trarre conclusioni circa la costo efficacia dell'intervento.

Certezza delle prove sui costi

Il panel ha ritenuto *all'unanimità* che non si possa valutare l'uso delle risorse necessarie (costi). Il 25% dei membri ha valutato la certezza complessiva delle prove sui costi molto bassa, il 13% bassa e il restante 62% ha ritenuto che non le prove disponibili non consentono di valutare la certezza delle prove.

Il 13% dei membri del panel ha ritenuto che l'analisi costo-efficacia favorisca l'intervento. Il restante 87% ritiene che non si possa valutare se l'analisi costo-efficacia favorisca l'intervento o il confronto

Raccomandazioni del panel

Raccomandazione 13

Al fine di favorire l'autogestione della patologia e del suo trattamento e migliorare la qualità della vita, in pazienti con multimorbilità si possono considerare interventi di educazione al paziente e/o caregiver basati su un approccio multidisciplinare e personalizzato che preveda il coinvolgimento di operatori sanitari, caregiver e pazienti consapevoli.

Forza della raccomandazione	Positiva debole
Consenso del panel	100% Positiva debole
COI	Nessun conflitto dichiarato

Note alla raccomandazione: Il panel, nonostante l'estrema eterogeneità tra gli interventi di self-management ad oggi studiati, riconosce che l'empowerment dei pazienti non richieda necessariamente un programma

specifico. Educare una persona al fine di aumentarne la consapevolezza rispetto ai propri trattamenti, per esempio, potrebbe essere un compito da affidare ad operatori sanitari, caregiver e pazienti consapevoli (ovvero pazienti con adeguata conoscenza ed esperienza rispetto alla propria patologia). Migliorare la comunicazione (verbale o scritta) di informazioni su condizioni di salute e trattamenti, potrebbe inoltre facilitare il coinvolgimento attivo del paziente e l'implementazione di un processo decisionale medico condiviso.

Bibliografia

- Aftab A, Bhat C, Gunzler D, Cassidy K, Thomas C, McCormick R, et al. Associations among comorbid anxiety, psychiatric symptomatology, and diabetic control in a population with serious mental illness and diabetes: Findings from an interventional randomized controlled trial. International journal of psychiatry in medicine. 2018;53(3):126-40.
- Contant É, Loignon C, Bouhali T, Almirall J, Fortin M. A multidisciplinary self-management intervention among patients with multimorbidity and the impact of socioeconomic factors on results. BMC family practice. 2019;20(1):53.
- Damush TM, Myers L, Anderson JA, Yu Z, Ofner S, Nicholas G, et al. The effect of a locally adapted, secondary stroke risk factor self-management program on medication adherence among veterans with stroke/TIA. Translational behavioral medicine. 2016;6(3):457-68.
- Damush TM, Kroenke K, Bair MJ, Wu J, Tu W, Krebs EE, et al. Pain self-management training increases self-efficacy, self-management behaviours and pain and depression outcomes. European journal of pain (London, England). 2016;20(7):1070-8
- Dunbar SB, Reilly CM, Gary R, Higgins MK, Culler S, Butts B, et al. Randomized clinical trial of an integrated self-care intervention for persons with heart failure and diabetes: quality of life and physical functioning outcomes. Journal of cardiac failure. 2015;21(9):719-29.
- Druss BG, Singh M, von Esenwein SA, Glick GE, Tapscott S, Tucker SJ, et al. Peer-Led Self-Management of General Medical Conditions for Patients With Serious Mental Illnesses: A Randomized Trial. Psychiatric services (Washington, DC). 2018;69(5):529-35.

- Härter M, Dirmaier J, Dwinger S, Kriston L, Herbarth L, Siegmund-Schultze E, et al. Effectiveness of Telephone-Based Health Coaching for Patients with Chronic Conditions: A Randomised Controlled Trial. PloS one. 2016;11(9):e0161269.
- Huynh QL, Whitmore K, Negishi K, Marwick TH. Influence of Risk on Reduction of Readmission and Death by Disease Management Programs in Heart Failure. Journal of cardiac failure. 2019;25(5):330-9.
- Jonker AA, Comijs HC, Knipscheer KC, Deeg DJ. Benefits for elders with vulnerable health from the Chronic Disease Self-management Program (CDSMP) at short and longer term. BMC geriatrics. 2015;15:101.
- Kamradt M, Ose D, Krisam J, Jacke C, Salize HJ, Besier W, et al. Meeting the needs of multimorbid patients with Type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial to assess the impact of a care management intervention aiming to improve self-care. Diabetes research and clinical practice. 2019;150:184-93.
- Laakkonen ML, Kautiainen H, Hölttä E, Savikko N, Tilvis RS, Strandberg TE, et al. Effects of Self-Management Groups for People with Dementia and Their Spouses--Randomized Controlled Trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(4):752-60.
- Lenferink A, van der Palen J, van der Valk P, Cafarella P, van Veen A, Quinn S, et al. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: a randomised controlled trial. The European respiratory journal. 2019;54(5).
- Markle-Reid M, Ploeg J, Fraser KD, Fisher KA, Bartholomew A, Griffith LE, et al. Community Program Improves Quality of Life and Self-Management in Older Adults with Diabetes Mellitus and Comorbidity. Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66(2):263-73.
- Oksman E, Linna M, Hörhammer I, Lammintakanen J, Talja M. Cost-effectiveness analysis for a tele-based health coaching program for chronic disease in primary care. BMC health services research. 2017;17(1):138.
- Reed RL, Roeger L, Howard S, Oliver-Baxter JM, Battersby MW, Bond M, et al. A self-management support program for older Australians with multiple chronic conditions: a randomised controlled trial. The Medical journal of Australia. 2018;208(2):69-74.

- Sajatovic M, Gunzler DD, Kanuch SW, Cassidy KA, Tatsuoka C, McCormick R, et al. A 60-Week Prospective RCT of a Self-Management Intervention for Individuals With Serious Mental Illness and Diabetes Mellitus. Psychiatric services (Washington, DC). 2017;68(9):883-90.
- Shah V, Stokes J, Sutton M. Effects of non-medical health coaching on multimorbid patients in primary care: a difference-in-differences analysis. BMC health services research. 2019;19(1):593.
- Sussman T, McCusker J, Yaffe M, Belzile E, Sewitch M, Cole M, et al. Family members' or friends' involvement in self-care for patients with depressive symptoms and co-morbid chronic conditions. Chronic illness. 2016;12(3):182-98.
- Turner RM, Ma Q, Lorig K, Greenberg J, DeVries AR. Evaluation of a Diabetes Self-Management Program: Claims Analysis on Comorbid Illnesses, Health Care Utilization, and Cost. Journal of medical Internet research. 2018;20(6):e207.
- Webel A, Prince-Paul M, Ganocy S, DiFranco E, Wellman C, Avery A, et al. Randomized clinical trial of a community navigation intervention to improve well-being in persons living with HIV and other co-morbidities. AIDS care. 2019;31(5):529-35.
- Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, Clark CA, Oliver GH, Alvarez CA, et al. Low-health literacy flashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes, heart failure, and hypertension medications. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. 2017;57(1):30-7.
- Yeung RO, Cai JH, Zhang Y, Luk AO, Pan JH, Yin J, et al. Determinants of hospitalization in Chinese patients with type 2 diabetes receiving a peer support intervention and JADE integrated care: the PEARL randomised controlled trial. Clinical diabetes and endocrinology. 2018;4:5.

Quesito 13

Qual è l'efficacia clinica della cura centrata su obiettivi personali (goal-oriented care) nelle persone con multimorbilità?

Problema

Con la definizione di *cura centrata sugli obiettivi personali* (*goal-oriented care*) si intende un modello di intervento che rientra nell'ambito più generale della cura centrata sulla persona, un approccio alla cura che tiene in considerazione la totalità della persona piuttosto che i singoli aspetti che compongono la complessità della sua condizione di salute, includendo il contesto in cui la persona vive, sia in quanto determinante le possibilità di offrire ed erogare le cure appropriate, sia come elemento da modificare se non adeguato all'erogazione appropriata della cura, e le preferenze della persona stessa, basate su considerazioni di natura pratica e di natura valoriale. Il modello di cura *goal-oriented* presuppone una definizione di salute ampia e flessibile, l'identificazione di obiettivi e strategie individuali, una stretta collaborazione tra paziente, rete di cura formale e informale e un lavoro interdisciplinare. In particolare, il processo di definizione degli obiettivi personali è stato descritto con le seguenti caratteristiche:

1. gli obiettivi variano da individuo a individuo, e da momento a momento per ciascun individuo;
2. sono il risultato della collaborazione tra paziente, operatori sanitari e sociali, eventualmente familiare o altro *caregiver* informale, ciascuno dei quali contribuisce con informazioni specifiche;
3. richiedono la definizione delle risorse e delle abilità della persona, dei suoi bisogni, interessi e valori, accanto all'ordinaria e necessaria valutazione dei problemi dal punto di vista medico;
4. la definizione delle priorità, dei mezzi per raggiungere gli obiettivi e delle risorse che si ritiene vadano attivate sono in ogni caso nelle mani del paziente;
5. la cura basata sugli obiettivi personali definita in questo processo dovrà utilizzare come indicatore di successo il raggiungimento degli obiettivi stabiliti e dipenderà quindi dalla costruzione di obiettivi e strategie accettabili e realistici.

Non sono state condotte fino ad ora revisioni sistematiche specifiche sull'efficacia della *goal-oriented care* in confronto a modelli di intervento più tradizionali e più diffusi.

Descrizione delle prove

Il processo di selezione degli studi ha identificato 10 RCT, corrispondenti a 14 pubblicazioni (vedi Figura B13.1 in Appendice B13). Le caratteristiche degli studi e la valutazione della qualità metodologica sono riportate nella Tabella B13.1 e nella Figura B13.2 in Appendice B13. Nessuno studio è risultato privo di limiti metodologici, spesso rilevanti. Il confronto tra gli studi è risultato spesso difficile o impossibile a causa di incertezze nella definizione degli interventi sia nei gruppi sperimentali che nei gruppi di controllo e dall'eterogeneità dei metodi utilizzati per rilevare gli indicatori di esito.

Effetti dell'intervento (effetti desiderati)

Confronto goal-oriented care vs. altri/nessun intervento

Ammissioni ospedaliere: Tre studi (Kangovi 2014, Kangovi 2017, Kangovi 2018) (n=1340) hanno riportato questo esito. Non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo sperimentale e quello di controllo (RR=0.87, IC al 95% da 0.65 a 1.17), certezza delle prove molto bassa.

Qualità della vita: Sette studi (Barley 2014, Blom 2016, Ell 2017, Ford 2019, Garvey 2015, Park 2014, Verdoorn 2019) (n=1534) hanno riportato questo esito. Non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, (SMD=0.10, IC al 95% da -0.06 a 0.26), certezza delle prove molto bassa.

Soddisfazione del paziente: Tre studi (Kangovi 2014, Kangovi 2018, Blom 2016) (n=1821) hanno riportato questo esito. È stata evidenziata una differenza a favore del gruppo assegnato alla *goal-oriented care* rispetto a quello di controllo anche se con una piccola dimensione dell'effetto (SMD=0.15, IC al 95% da 0.02 a 0.29); certezza delle prove bassa.

Un solo studio (Blom 2016) ha riportato dati sul carico per il caregiver mostrando una differenza a favore del gruppo *goal-oriented care* anche se con una piccola dimensione dell'effetto (SMD -0.13, IC al 95% da -0.26 a 0.00) e certezza delle prove bassa. Nessuno studio ha valutato l'effetto del trattamento sullo stato funzionale (mobilità, svolgimento delle attività quotidiane) o sulla soddisfazione del caregiver.

Per le analisi statistiche e la certezza delle prove si veda la Figura B13.3 e la Tabella SoF GRADE B13.2 in Appendice B13.

Effetti dell'intervento (effetti indesiderati)

Non sono riportati effetti indesiderati nei trial esplorati.

Certezza delle prove

Il 10% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti desiderati *insignificanti e l*'80% *piccoli.* Il restante 10% non ritiene possibile valutare il beneficio degli interventi descritti.

Il 10% dei membri del panel ha ritenuto gli effetti indesiderati *insignificanti*. Il restante 90% non ritiene possibile valutare gli effetti indesiderati degli interventi descritti. Il panel ha ritenuto all'unanimità la certezza complessiva delle prove *molto bassa.*

Raccomandazioni del panel

Il panel ritiene che i limiti degli studi, la mancanza di differenze o il riscontro di differenze piccole e clinicamente non rilevanti tra gli interventi sperimentali e i gruppi di controllo non permettano di trarre raccomandazioni sull'efficacia della *goal-oriented care* nelle popolazioni considerate. È urgente un miglioramento della qualità della ricerca in questo settore, che dovrà tenere in considerazione i seguenti punti: trovare un consenso su una definizione operativa del modello della *goal-oriented care* e su una metodologia adeguata per valutare la fedeltà al modello, confrontare il modello con gruppi di controllo assegnati a trattamenti standard che non includano elementi caratterizzanti dell'intervento sperimentale, definire indicatori di esito rilevanti per i pazienti e i caregiver valutati con strumenti validati e condivisi tra gruppi di ricerca.

Forza della raccomandazione	Debole né a favore dell'intervento né a favore del controllo
Consenso del panel	100% Debole né a favore dell'intervento né a favore del controllo
COI	Nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

- Barley EA, Walters P, Haddad M, Phillips R, Achilla E, McCrone P, Van Marwijk H, Mann A, Tylee A. The UPBEAT nurse-delivered personalized care intervention for people with coronary heart disease who report current chest pain and depression: a randomised controlled pilot study. PLoS One. 2014 Jun 5;9(6):e98704. doi: 10.1371/journal.pone.0098704.

- Blom J, den Elzen W, van Houwelingen AH, Heijmans M, Stijnen T, Van den Hout W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a proactive, goal-oriented, integrated care model in general practice for older people. A cluster randomised controlled trial: Integrated Systematic Care for older People—the ISCOPE study. Age Ageing 2016;45(1):30–41
- Ell K, Aranda MP, Wu S, Oh H, Lee PJ, Guterman J. Promotora assisted depression and self-care management among predominantly Latinos with concurrent chronic illness: Safety net care system clinical trial results. Contemp Clin Trials. 2017 Oct;61:1-9. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.001.
- Ford JA, Lenaghan E, Salter C, Turner D, Shiner A, Clark AB, Murdoch J, Green C, James S, Koopmans I, Lipp A, Moseley A, Wade T, Winterburn S, Steel N. Can goal-setting for patients with multimorbidity improve outcomes in primary care? Cluster randomised feasibility trial. BMJ Open. 2019 Jun 3;9(6):e025332. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025332.
- Garvey J, Connolly D, Boland F, Smith SM. OPTIMAL, an occupational therapy led self-management support programme for people with multimorbidity in primary care: a randomized controlled trial. BMC Fam Pract. 2015 May 12;16:59. doi: 10.1186/s12875-015-0267-0.
- Kangovi S, Mitra N, Smith RA, Kulkarni R, Turr L, Huo H, Glanz K, Grande D, Long JA. Decision-making and goal-setting in chronic disease management: Baseline findings of a randomized controlled trial. Patient Educ Couns. 2014 Mar;100(3):449-455. doi: 10.1016/j.pec.2016.09.019.
- Kangovi S, Mitra N, Grande D, Huo H, Smith RA, Long JA. Community Health Worker Support for Disadvantaged Patients With Multiple Chronic Diseases: A Randomized Clinical Trial. Am J Public Health. 2017 Oct;107(10):1660-1667. doi: 10.2105/AJPH.2017.303985.
- Kangovi S, Mitra N, Norton L, Harte R, Zhao X, Carter T, Grande D, Long JA. Effect of Community Health Worker Support on Clinical Outcomes of Low-Income Patients Across Primary Care Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018 Dec 1;178(12):1635-1643. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4630.
- Park YH, Chang H. Effect of a health coaching self-management program for older adults with multimorbidity in nursing homes. Patient Prefer Adherence. 2014 Jul 4;8:959-70. doi: 10.2147/PPA.S62411.

- Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: A randomised controlled trial (DREAMeR-study). PLoS Med. 2019 May 8;16(5):e1002798. doi: 10.1371/journal.pmed.1002798.

APPENDICE A – METODI

Quesiti clinici sviluppati secondo l'approccio PICO

QC1. Quali principi sono importanti per la valutazione, prioritizzazione e la gestione delle cure nelle persone con multimorbilità?

Componente	**Descrizione**
Popolazione	Adulti con multimorbidità o politerapia, professionisti sanitari coinvolti nella gestione di pazienti affetti da multimorbidità o con politerapia*
Tema	Identificare i principi fondamentali che gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione in sede di valutazione, prioritizzazione e gestione delle cure nelle persone con multimorbilità.
Disegno di studio	Linee guida, consensus di esperti basati su revisioni sistematiche della letteratura corrente. Sono stati esclusi i documenti focalizzati sulla gestione di categorie specifiche di pazienti (es. pazienti con demenza) o di trattamenti (es. sospensione di terapie con antipsicotici), o su interventi specifici (es. revisione e riconciliazione farmacologica, deprescribing).
LG di riferimento	NICE 2016

QC2. Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di ricovero ospedaliero non pianificato?

Componente	Descrizione
Popolazione	Adulti (di età> 18 anni) con multimorbilità
Strumento da valutare	Strumenti di rischio validati di previsione multivariata permettano di identificare le persone con multimorbilità che hanno outcome negativi, al fine di identificare quei pazienti che possono avere bisogno di un approccio alla cura specifico per la multimorbilità.
Esiti	Ricoveri ospedalieri non pianificati (intervallo temporale max = 3 anni)
Misure statistiche	Gli output statistici possono includere: ▪ Area sotto la curva ROC (c-index, c-statistic) ▪ Sensibilità, specificità, valori predittivi ▪ Rischio predittivo versus rischio osservato (calibratura) ▪ Altre misure statistiche: per esempio, l'indice D di Somer, R2 statistic e lo score di Brier ▪ Riclassificazione
Esclusione	▪ Adulti con multimorbilità che sono alla fine della vita (<1 anno dalla morte) ▪ Adulti con una malattia acuta che li pone a rischio di vita ▪ Strumenti non validati esternamente/ strumenti validati solo internamente
Disegno di studio	Revisione di studi di coorte retrospettivi e prospettici, studi di coorte retrospettivi e prospettici
LG di riferimento	NICE 2016

QC3. Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di una ridotta aspettativa di vita?

Popolazione	Adulti (18 anni e oltre) con multimorbilità
Strumento da valutare	Strumenti rischio per predire la mortalità al fine di supportare le decisioni sulla priorità di trattamento
Esiti	Mortalità (per tutte le cause ≥1 anno)
Misure statistiche	▪ Area sotto la curva ROC (c-index, c-statistic) ▪ Sensibilità, specificità, valori predittivi ▪ Rischio predittivo versus rischio osservato (calibratura) ▪ Altre misure statistiche: per esempio, l'indice D di Somer, R2 statistic e lo score di Brier ▪ Riclassificazione
Disegno di studio	Studi di coorte retrospettivi e prospettici
LG di riferimento	NICE 2016

QC4. Quali interventi sono efficaci nel ridurre la politerapia e ottimizzare il trattamento farmacologico?

Popolazione	Adulti in politerapia (numero di farmaci assunti: ≥5)
Intervento sperimentale	Strumenti o strategie / approcci per informare o guidare i prescrittori nel ridurre il numero di farmaci o di ottimizzare i trattamenti. Questo potrebbe includere uno o una combinazione dei seguenti: - interventi educativi sul paziente - interventi educative sul prescrittore - strumenti elettronici (per esempio computerised decision support) - interventi di professionisti sanitari (ad esempio medication review)
Confronto	Trattamento standard alla prescrizione
Esiti	▪ Deprescrizione (dicotomica) ▪ Riduzione del numero di farmaci (continua) ▪ Utilizzo inappropriato delle farmaci ▪ Interazioni farmacologioche ▪ Cascata prescrittiva
Disegno di studio	Revisioni sistematiche di RCT e RCT

QC5. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della riduzione della politerapia?

Popolazione	Adulti in politerapia (numero di farmaci assunti: ≥5)
Intervento sperimentale	Interventi finalizzati a ridurre il numero di farmaci o ottimizzare i regimi farmaceutici nelle persone in politerapia. Questo potrebbe includere uno o una combinazione dei seguenti: - interventi educativi sul paziente - interventi educative sul prescrittore - strumenti elettronici (per esempio computerised decision support) - interventi di professionisti sanitari (ad esempio medication review)
Confronto	Trattamento standard alla prescrizione
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Ospedalizzazione ▪ Mortalità per tutte le cause ▪ Cadute ▪ Istituzionalizzazione ▪ Outcome funzionali (mobilità, ADL, FIM, indice di Barthel, stato funzionale) ▪ Aderenza al trattamento
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT

QC6. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento antiipertensivo?

Popolazione	Adulti che assumono farmaci per l'ipertensione in prevenzione primaria o secondari (esclusa la gravidanza)
Intervento sperimentale	Sospensione di agenti anti-ipertensivi (tiazidici, beta bloccanti, alfa bloccanti, calcio-antagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina)
Confronto	Prosecuzione agenti anti-ipertensivi
Esito	▪ Mortalità per tutte le cause ▪ Mortalità cardiovascolare ▪ Infarto miocardico non fatale ▪ Ictus ▪ Qualità della vita ▪ Ospedalizzazione ▪ Istituzionalizzazione ▪ Pressione arteriosa ▪ Cadute
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT
LG di riferimento	NICE 2016

QC7. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione degli inibitori di pompa protonica?

Popolazione	Adulti che assumono inibitori della pompa protonica per più di 8 settimane
Intervento sperimentale	Sospensione inibitori della pompa protonica
Confronto	Prosecuzione inibitori della pompa protonica
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Ospedalizzazione ▪ Mortalità per tutte le cause ▪ Fratture (qualunque frattura) ▪ Istituzionalizzazione ▪ Outcome funzionali (mobilità, ADL, FIM, indice Barthel, performance status) ▪ Sanguinamenti gastrointestinali ▪ Polmonite ▪ Stato nutrizionale
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT

QC8. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con statine?

Popolazione	Adulti che assumono statine per la prevenzione primaria o secondaria di eventi cardiovascolari da almeno 1 anno
Interventi	Interruzione delle statine (tutte)
Paragone	Continuazione delle statine
Risultati	**Critici:** Qualità della vita (continua) Ricovero in ospedale (dicotomico) Mortalità per qualsiasi causa (tempo all'evento) Mortalità cardiovascolare (tempo dell'evento) Ictus (dicotomico) Infarto miocardico non fatale (dicotomico) Istituzionalizzazione (dicotomica) **Importanti:** Mialgia (dicotomica)
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT
LG di riferimento	NICE 2016

QC9. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento antiaggregante in prevenzione primaria?

Popolazione	Adulti che assumono farmaci antiaggreganti con Aspirina a basso dosaggio o Clopidogrel o Ticlopidina per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari
Intervento sperimentale	Sospensione farmaci antiaggreganti
Confronto	Prosecuzione farmaci antiaggreganti
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Ospedalizzazione ▪ Mortalità per tutte le cause ▪ Mortalità cardiovascolare ▪ Ictus ▪ Ictus ischemico ▪ Ictus emorragico ▪ Infarto del miocardio ▪ Istituzionalizzazione ▪ Sanguinamenti ▪ Sanguinamento gastro intestinale ▪ Cancro
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT

QC10. Qual è l'efficacia clinica del trattamento con vitamina D?

Popolazione	Adulti (dai 18 anni in su) con multimorbilità
Intervento sperimentale	Uso vitamina D
Confronto	Non uso vitamina D
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Fratture ▪ Mortalità per tutte le cause ▪ Cadute ▪ Istituzionalizzazione ▪ Outcome funzionali (mobilità, ADL, FIM, indice Barthel, performance status) ▪ Declino cognitivo (MMSE, AdasCOG) ▪ Eventi cardiovascolari ▪ Infezioni
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT

QC11. Quali modelli assistenziali migliorano gli outcome nei pazienti con multimorbilità?

Popolazione	Adulti (dai 18 anni in su) con multimorbilità
Intervento sperimentale	Interventi mirati a migliorare gli outcome e la continuità assistenziale per i pazienti con multimorbilità. Esempi includono: • Collaborative care • Cure integrate • Case management (notare diversi livelli di coinvolgimento) • Continuità del provider (per esempio, facilitando appuntamenti regolari con lo stesso medico) • Piano di cura • Cartelle cliniche tenute del paziente • Team multidisciplinare • Interventi per migliorare la continuità di informazioni (tra cui interventi per migliorare lo scambio di informazioni attraverso delle strutture sanitarie; pianificazione di scarico) • Gestione dei farmaci (esclusa l'auto-gestione del paziente) • Combinazione di quanto sopra
Confronto	Trattamento standard
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Mortalità ▪ Outcome funzionali (mobilità, ADL, FIM, indice Barthel, performance status) ▪ Soddisfazione di paziente e caregiver ▪ Durata della degenza ▪ Cure non programmate (dicotomica) ▪ Istituzionalizzazione

	▪ Continuità delle cure ▪ Burden del paziente o del caregiver
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT. Se non disponibili, sono stati considerati studi di coorte
LG di riferimento	NICE 2016

QC12. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia del self-management e di programmi di pazienti esperti per le persone con multimorbilità?

Popolazione	Adulti (dai 18 anni in su) con multimorbilità
Intervento sperimentale	Programmi di autogestione Programmi di pazienti esperti Combinazione di quanto sopra
Confronto	Trattamento standard, Intervento di controllo inattivo (passivo)
Esiti	• Qualità della vita • Mortalità • Outcome funzionali (mobilità, ADL, FIM, indice Barthel, performance status) • Soddisfazione di paziente e caregiver • Ricoveri ospedalieri non programmati • Durata della degenza • Parametri per valutare la continuità assistenziale • Burden del paziente o del caregiver • Scale di autovalutazione del paziente
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT. Se non disponibili sono stati considearti studi di coorte
LG di riferimento	NICE 2016

QC13. Qual è l'efficacia della goal oriented care per le persone con multimorbilità?

Popolazione	Adulti (dai 18 anni in su) con multimorbilità
Intervento sperimentale	Interventi terapeutici goal oriented (da solo o in combinazione con interventi integrati)
Confronto	Trattamento standard o nessun intervento
Esiti	▪ Qualità della vita ▪ Funzionamento sociale (mobilità, ADL, FIM, indice Barthel, performance status) ▪ Soddisfazione di paziente o caregiver ▪ Ricoveri ospedalieri non programmati ▪ Burden del paziente o del caregiver
Disegno dello studio	Revisioni sistematiche di RCT, RCT con disegno parallelo o cluster

APPENDICE 2

Strategia di ricerca

QC1 Quali principi sono importanti per la valutazione, prioritizzazione e la gestione delle cure nelle persone con multimorbilità?

Data della ricerca: da 2018-01-01 to 2019-12-17

Database	**Strategia di ricerca**	
Cochrane Library	#1	multimorbidity
	#2	multiple conditions
	#3	comorbidity
	#4	polypharmacy
	#5	multiple drugs
	#6	multiple medication
	#7	MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees
	#8	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees
	#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7 AND #8
Embase	Basata sulla LG NICE[1]	
HSTAT	Multimorbidity[Title] OR Polypharmacy[Title]	
Pubmed	**1. Ricerca basata su Muth *et al*[2])**: multimorbidity[Title] OR multiple conditions[Title] OR comorbidity[MeSH Terms] OR polypharmacy[MeSH Terms] OR multiple drugs[Title] OR multiple medication[Title]	
	2. Ricerca basata sulla LG NICE	
TRIP	**Strategia di ricerca:** multimorbidity or polypharmacy	
	Filter by: Guidelines	

Ricerca in websites di organizzazioni scientifiche

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
ACP	American College of Physicians (USA) **Source**: https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines **Search**: Manual review on the website of guidelines on the following topics: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
AGS	American Geriatrics Society (USA) **Source:** http://americangeriatrics.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
AETMIS/CADTH	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (Canada) **Source:** https://www.cadth.ca/aetmis **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Canada) **Source**: http://www.ahfmr.ab.ca/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
AHRQ (AHCPR)	Agency for Healthcare Research and Quality (USA) (formerly Agency for Health Care Policy and Research) **Source:** http://www.ahrq.gov **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication **Results**: 0

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
AMA	Alberta Medical Association (Canada) **Source:** http://www.albertadoctors.org/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
AMDA	American Medical Directors Association (The Society for post-acute and long-term care medicine) **Source:** https://paltc.org/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
ANZSGM	Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine (Australia and New Zealand) **Source:** http://www.anzsgm.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
BCC	British Columbia Council **Source:** www.bcguidelines.ca **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
BGS	British Society of Geriatrics (UK) **Source:** http://www.bgs.org.uk **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication **Results**: 2 • CGA in Primary Care Settings: Medication review (2019) • NICE/SCIE Quick Guides: Medicines support (2019)

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
BMA	British Medical Association **Source:** www.bma.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
CGS	Canadian Geriatric Society (Canada) **Source:** http://www.canadiangeriatrics.ca **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
CDHSH	Commonwealth Department of Human Services and Health (Australia) **Source:** www.health.gov.au **Search**: search in the website among the publications on the following topic: Chronic disease, Drugs, Prescribed drug, Diseases and Conditions, Health system. Search of the following terms: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
CMA	Canadian Medical Association **Source:** www.cma.ca **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
CFP	Canadian Family Physician (Canada) **Source:** http://www.cfp.ca **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care (Canada) **Source:** https://canadiantaskforce.ca/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
Deprescribing	Deprescribing.org (Canada) **Source:** http://www.deprescribing.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
Duodecim	Leitlinienseite von The Finnish Medical Society Duodecim (Finland) **Source:** https://www.duodecim.fi/english/duodecim/the-finnish-medical-society-duodecim/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
EUGMS	European Union Geriatric Medicine Society (European Union) **Source:** http://www.eugms.org/publications/resources.html **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
GAIN	Guidelines and Audit Implementation Network **Source:** www.gain.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
GIN	Guideline International Network **Source:** http://www.g-i-n.net **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication **Results**: 0
GSA	The Gerontological Society of America (USA) **Source:** http://geron.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
GuiaSalud	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (Spain) **Source:** http://www.guiasalud.es **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
Guideline Central	Guideline Central (USA) **Source:** https://www.guidelinecentral.com/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
HealthTeam Works	HealthTeamWorks **Source:** www.healthteamworks.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
HHS	Unites States Department of Health and Human Services (USA) **Source:** http://www.hhs.gov **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement (USA) **Source:** http://www.icsi.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
IMSANZ	Internal Medicine Society of Australia and New Zealand (Australia and New Zealand) **Source:** https://www.imsanz.org.au/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication OR guideline
INAHTA	International Network of Agencies for HTA (the former international organization for health technology assessment, today HTAI – Health Technology Assessment International) **Source:** http://www.inahta.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication OR guideline
ITA	Institut für Technikfolgen-Abschätzung (Austria) **Source:** https://www.oeaw.ac.at/itahome/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung **Source:** www.kbv.de **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication OR guideline

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
MCRC	Multiple Chronic Conditions Resource Center **Source:** http://multiplechronicconditions.org/#MCC **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
MJA	Medical Journal of Australia **Source:** www.mja.com.au **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
MOH	Ministry of Health Singapore **Source:** www.moh.giv.sg **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australia) **Source:** http://www.msac.gov.au/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA) **Source:**https://www.guideline.gov/search?q=polypharmacy+OR+%22multiple+drugs%22+OR+multimedication+OR+multimorbidity+OR+%22multiple+conditions%22+OR+comorbidity&pageSize=100&page=1 → redirect to https://www.ahrq.gov/gam/index.html **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap (The Netherlands) **Source:** https://www.nhg.org **Search**: multimorbidity or multimedication/polypharmacy among Richtlijnen
NHMRC	National Health Medical Research Council **Source:** www.nhmrc.org.au **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NHS	National Health Services (UK) **Source:** http://www.nhs.uk **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NHS QIS	NHS Quality Improvement Scotland (UK) **Source:** http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/nhsqis_sub_publications.jsp **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NHS EPT	NHS Effective Prescribing and Therapeutics Branch Scotland (UK) **Source**: https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/polypharmacy/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NICE	National Institute for Clinical Excellence (UK) **Source:** http://www.nice.org.uk/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
NSW Health	New South Wales Health **Source:** https://www.health.nsw.gov.au/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NQMC	National Quality Measures Clearinghouse (USA) **Source:** http://www.qualitymeasures.ahrq.gov → redirect to https://www.ahrq.gov/gam/index.html **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
NZGG	New Zealand Guideline Group (New Zealand) **Source:** https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26 **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication OR medication
NZHTA	New Zealand Health Technology Assessment (New Zealand) **Source:** http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
REDETS	Red Española de Agencia de Evaluación de Tecnologías (Spain) **Source:** http://www.redets.msssi.gob.es/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
SBU	The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (Sweden) **Source:** http://www.sbu.se/en/publications/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SEGG	Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (Spain) **Source:** http://www.segg.es **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna (Spain) **Source:** http://www.fesemi.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication **Results**: 0
semFyC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (Spain) **Source:** http://www.semfyc.es, www.guiaterapeutica.net **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SIF	Societá Italiana di Farmacologia (Italy) **Source**: http://www.sifweb.org/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication **Results**: 0 (in the section of position papers)

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
SIGG	Societá Italiana di Geriatria e Gerontologia (Italy) **Source**: http://www.sigg.it **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
Sign	Scottish Intercollegiate Guidelines Network **Source:** www.sign.ac.uk **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SIGOT	Societá Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio (Italy) **Source**: https://www.sigot.org/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SGIM	Society of General Internal Medicine (USA) **Source:** http://www.sgim.org **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SIMG	Societá Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (Italy) **Source**: https://www.simg.it/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
SIMI	Societá Italiana di Medicina Interna (Italy) Source: https://www.simi.it/ Search: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication Results: 0

Sigla	Fonte e strategia di ricerca
TA-SWISS	Zentrum für Technikfolgenabschätzung (Switzerland), **Source:** https://www.ta-swiss.ch/en/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
TNO	Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek (Netherland) **Source:** http://www.tno.nl/homepage.html **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
USPSTF	US Preventive Task Force (USA) **Source:** https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
VATAP	VA Technology Assessment Program, Department of Veterans Affairs (USA) **Source:** https://www.healthquality.va.gov/ **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
WHO	**Source:** World Health Organization **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication
ZonMw	Netherlands Organization for Health Research and Development (Netherlands) **Source:** http://www.zonmw.nl/index.asp?s=4535 **Search**: multimorbidity OR multiple conditions OR comorbidity OR polypharmacy OR multiple drugs OR multiple medication OR guideline

QC2. Quale strumento di rischio identifica meglio le persone con multimorbidità che sono a rischio di ricovero ospedaliero non pianificato?

Banca Dati: Medline

Data: until 01st December 2019

---

1. comorbidity/
2. (comorbid* or co-morbid*).ti,ab.
3. (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.
4. (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.
5. ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.
6. or/1-5
7. chronic disease scor*.ti,ab.
8. mortality risk* ind*.ti,ab.
9. ((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) adj2 (index or indices)).ti,ab.
10. cumulative illness rating scale*.ti,ab.
11. adjusted clinical group*.ti,ab.
12. (risk* adj2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)).ti,ab.
13. ((prognos* or predict*) adj2 (tool* or index or indices or score* or scale*)).ti,ab.
14. or/12-13
15. valid*.ti,ab.
16. 14 and 15
17. or/7-11,16
18. 6 and 17

---

19. (rxrisk* or rx risk*).ti,ab.
20. (medication* adj3 burden* ind*).ti,ab.
21. burden of illness scor*.ti,ab.
22. functional morbidity ind*.ti,ab.
23. multidimension* prognos* ind*.ti,ab.
24. silver code.ti,ab.
25. health intelligence system*.ti,ab.
26. combined predict* model*.ti,ab.
27. hospital admission risk profile*.ti,ab.
28. (predict* emergency admission* adj3 next year*).ti,ab.
29. predictive risk stratification model*.ti,ab.
30. (qadmission* or q-admission*).ti,ab.
31. (sparra or "scottish patients at risk of readmission and admission" or "scottish patients at risk of re-admission and admission").ti,ab.
32. sussex predictor of key event*.ti,ab.
33. ("patients at risk" adj2 (re-hospitali#ation or rehospitali#ation)).ti,ab.
34. probability of repeated admission.ti,ab.
35. or/19-34
36. 18 or 35

Banca Dati: Embase

Data: until 01st December 2019

1. *comorbidity/
2. (comorbid* or co-morbid*).ti,ab.
3. (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.

4. (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.
5. ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.
6. or/1-5
7. chronic disease scor*.ti,ab.
8. mortality risk* ind*.ti,ab.
9. ((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) adj2 (index or indices)).ti,ab.
10. charlson comorbidity index/ or elixhauser comorbidity index/
11. cumulative illness rating scale*.ti,ab.
12. adjusted clinical group*.ti,ab.
13. (risk* adj2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)).ti,ab.
14. ((prognos* or predict*) adj2 (tool* or index or indices or score* or scale*)).ti,ab.
15. 13 or 14
16. valid*.ti,ab.
17. 15 and 16
18. or/7-12,17
19. 6 and 18
20. (rxrisk* or rx risk*).ti,ab.
21. (medication* adj3 burden* ind*).ti,ab.
22. burden of illness scor*.ti,ab.
23. functional morbidity ind*.ti,ab.
24. multidimension* prognos* ind*.ti,ab.
25. silver code.ti,ab.
26. health intelligence system*.ti,ab.
27. combined predict* model*.ti,ab.

28. hospital admission risk profile*.ti,ab.
29. (predict* emergency admission* adj3 next year*).ti,ab.
30. predictive risk stratification model*.ti,ab.
31. (qadmission* or q-admission*).ti,ab.
32. (sparra or "scottish patients at risk of readmission and admission" or "scottish patients at risk of re-admission and admission").ti,ab.
33. sussex predictor of key event*.ti,ab.
34. ("patients at risk" adj2 (re-hospitali#ation or rehospitali#ation)).ti,ab.
35. probability of repeated admission.ti,ab.
36. or/19-35

Banca Dati: Cochrane Library

Data: issue 12 2019

#1. [mh ^comorbidity]
#2. (comorbid* or co-morbid*):ti,ab
#3. (multimorbid* or multi-morbid*):ti,ab
#4. (multidisease* or multi-disease* or (multiple next (ill* or disease* or condition* or syndrom* or disorder*))):ti,ab
#5. ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) near/3 (disease* or ill* or care or condition* or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)):ti,ab
#6. {or #1-#5}
#7. chronic next disease next scor*:ti,ab
#8. mortality next risk* next ind*:ti,ab
#9. ((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) near/2 (index or indices)):ti,ab
#10. cumulative next illness next rating next scale*:ti,ab
#11. adjusted next clinical next group*:ti,ab

#12. (risk* near/2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)):ti,ab

#13. ((prognos* or predict*) near/2 (tool* or index or indices or score* or scale*)):ti,ab

#14. {or #12-#13}

#15. valid*:ti,ab

#16. #14 and #15

#17. #6 and #16

#18. {or #7-#11}

#19. (rxrisk* or rx next risk*):ti,ab

#20. (medication* near/3 burden* next ind*):ti,ab

#21. burden next of next illness next scor*:ti,ab

#22. functional next morbidity next ind*:ti,ab

#23. multidimension* next prognos* next ind*:ti,ab

#24. silver next code:ti,ab

#25. health next intelligence next system*:ti,ab

#26. combined next predict* next model*:ti,ab

#27. hospital next admission next risk next profile*:ti,ab

#28. (predict* next emergency next admission* near/4 year*):ti,ab

#29. predictive next risk next stratification next model*:ti,ab

#30. (qadmission* or q next admission*):ti,ab

#31. (sparra or "scottish patients at risk of readmission and admission" or "scottish patients at risk of re-admission and admission"):ti,ab

#32. sussex next predictor next of next key next event*:ti,ab

#33. ("patients at risk" near/2 (re-hospitalization or rehospitalization or re-hospitalisation or rehospitalisation)):ti,ab

#34. probability of repeated admission:ti,ab

#35 or #17-#34}

QC3. Quale strumento identifica meglio le persone con multimorbilità a rischio di una ridotta aspettativa di vita?

Database: Cochrane Library	
Issue 12, December 2019	
#1	MeSH descriptor: [Comorbidity] this term only
#2	(comorbid* or co-morbid*):ti,ab
#3	(multimorbid* or multi-morbid*):ti,ab
#4	(multidisease* or multi-disease* or (multiple next (ill* or disease* or condition* or syndrom* or disorder*))):ti,ab
#5	((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) near/3 (disease* or ill* or care or condition* or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)):ti,ab
#6	{or #1-#5}
#7	chronic next disease next scor*:ti,ab
#8	mortality next risk* next ind*:ti,ab
#9	((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) near/2 (index or indices)):ti,ab
#10	cumulative next illness next rating next scale*:ti,ab
#11	adjusted next clinical next group*:ti,ab
#12	(risk* near/2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)):ti,ab
#13	((prognos* or predict*) near/2 (tool* or index or indices or score* or scale*)):ti,ab
#14	{or #12-#13}
#15	valid*:ti,ab
#16	#14 and #15
#17	#6 and #16
#18	{or #7-#11}
#19	(rxrisk* or rx next risk*):ti,ab

#20 (medication* near/3 burden* next ind*):ti,ab

#21 burden next of next illness next scor*:ti,ab

#22 functional next morbidity next ind*:ti,ab

#23 multidimension* next prognos* next ind*:ti,ab

#24 silver next code:ti,ab

#25 health next intelligence next system*:ti,ab

#26 combined next predict* next model*:ti,ab

#27 hospital next admission next risk next profile*:ti,ab

#28 (predict* next emergency next admission* near/4 year*):ti,ab

#29 predictive next risk next stratification next model*:ti,ab

#30 (qadmission* or q next admission*):ti,ab

#31 (sparra or "scottish patients at risk of readmission and admission" or "scottish patients at risk of re-admission and admission"):ti,ab

#32 sussex next predictor next of next key next event*:ti,ab

#33 ("patients at risk" near/2 (re-hospitalization or rehospitalization or re-hospitalisation or rehospitalisation)):ti,ab

#34 probability of repeated admission:ti,ab

#35 {or #17-#34} in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data: ALL <1946 to December 03, 2019>

1 Comorbidity/

2 (comorbid* or co-morbid*).ab,ti.

3 (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.

4 (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.

5 ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.

6 1 or 2 or 3 or 4 or 5

7 chronic disease scor*.ti,ab.

8 mortality risk* ind*.ti,ab.

9 ((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) adj2 (index or indices)).ti,ab.

10 cumulative illness rating scale*.ti,ab.

11 adjusted clinical group*.ti,ab.

12 (risk* adj2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)).ti,ab.

13 ((prognos* or predict*) adj2 (tool* or index or indices or score* or scale*)).ti,ab.

14 12 or 13

15 valid*.ti,ab.

16 14 and 15

17 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 16

18 6 and 17

19 (rxrisk* or rx risk*).ti,ab.

20 (medication* adj3 burden* ind*).ti,ab.

21 burden of illness scor*.ti,ab.

22 multidimension* prognos* ind*.ti,ab.

23 silver code.ti,ab.

24 health intelligence system*.ti,ab.

25 combined predict* model*.ti,ab.

26 hospital admission risk profile*.ti,ab.

27 (predict* emergency admission* adj3 next year*).ti,ab.

28 predictive risk stratification model*.ti,ab.

29 (qadmission* or q-admission*).ti,ab.

30 (sparra or (scottish patients at risk of readmission and admission) or (scottish patients at risk of re-admission and admission)).ti,ab.

31 sussex predictor of key event*.ti,ab.

32 probability of repeated admission.ti,ab.

33 functional morbidity ind*.ti,ab.

34 (patients adj2 risk adj2 (re-hospitali#ation or rehospitali#ation)).ti,ab.

35 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34

36 18 or 35

37 letter/

38 editorial/

39 news/

40 exp historical article/

41 anecdotes as topic/

42 comment/

43 case report/

44 (letter or comment*).ti.

45 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44

46 randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

47 45 not 46

48 animals/ not humans/

49 exp animals, laboratory/

50 exp animal experimentation/

51 exp models, animal/

52 exp rodentia/

53 (rat or rats or mouse or mice).ti.

54 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53

55 47 or 54

56 36 not 55

57 limit 56 to yr="2016 -Current"

58 meta-analysis/

59 meta-analysis as topic/

60 (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.

61 ((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.

62 (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.

63 (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.

64 (search* adj4 literature).ab.

65 (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.

66 cochrane.jw.

67 ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.

68 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67

69 57 and 68

70 epidemiologic studies/

71 exp case control studies/

72 exp cohort studies/

73 cross-sectional studies/

74 case control.ti,ab.

75 (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.

76 ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab. (233709)

77 ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab. (1354341)

78	70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77
79	57 and 78
80	69 or 79

Database: Embase

Data della ricerca: da 1974 a dicembre 2019

1	*comorbidity/
2	(comorbid* or co-morbid*).ti.
3	(multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.
4	(multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.
5	((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	chronic disease scor*.ti,ab.
8	mortality risk* ind*.ti,ab.
9	((charlson* or elixhauser* or comorbid* or co-morbid*) adj2 (index or indices)).ti,ab.
10	charlson comorbidity index/ or elixhauser comorbidity index/
11	cumulative illness rating scale*.ti,ab.
12	adjusted clinical group*.ti,ab.
13	(risk* adj2 (tool* or index or indices or score* or scale* or predict*)).ti,ab.
14	((prognos* or predict*) adj2 (tool* or index or indices or score* or scale*)).ti,ab.
15	13 or 14
16	valid*.ti,ab.
17	15 and 16

18 or/7-12,17

19 6 and 18

20 (rxrisk* or rx risk*).ti,ab.

21 (medication* adj3 burden* ind*).ti,ab.

22 burden of illness scor*.ti,ab.

23 functional morbidity ind*.ti,ab.

24 multidimension* prognos* ind*.ti,ab.

25 silver code.ti,ab.

26 health intelligence system*.ti,ab.

27 combined predict* model*.ti,ab.

28 hospital admission risk profile*.ti,ab.

29 (predict* emergency admission* adj3 next year*).ti,ab.

30 predictive risk stratification model*.ti,ab.

31 (qadmission* or q-admission*).ti,ab.

32 (sparra or (scottish patients at risk of readmission and admission) or (scottish patients at risk of re-admission and admission)).ti,ab.

33 sussex predictor of key event*.ti,ab.

34 (patients adj2 risk adj2 (re-hospitali#ation or rehospitali#ation)).ti,ab.

35 probability of repeated admission.ti,ab.

36 or/19-35

37 letter.pt. or letter/

38 note.pt.

39 editorial.pt.

40 case report/ or case study/

41 (letter or comment*).ti.

42 or/37-41

43 randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

44 42 not 43

45 animal/ not human/

46 nonhuman/

47 exp animal experiment/

48 exp experimental animal/

49 animal model/

50 exp rodent/

51 (rat or rats or mouse or mice).ti.

52 or/45-51

53 or/44-52

54 36 not 53

55 limit 54 to yr="2016 -Current" (1887)

QC4. Qual è l'efficacia degli interventi per ridurre la poli-terapia ed ottimizzare il trattamento farmacologico?

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data: da 1946 a October 25, 2019

1. meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

2. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

3. ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

4. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

5. (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

6. (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

7. (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

8. (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

9. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

10. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw

11. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

12. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

13. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

14. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

15. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14

16. Comorbidity/

17. (comorbid$ or co-morbid$).tw.

18. Multimorbidity/

19. (multimorbid$ or multi-morbid$).tw.

20. (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill$ or disease? or condition? or syndrom$ or disorder?))).tw.

21. ((coocur$ or co-ocur$ or coexist$ or co-exist$ or multipl$) adj3 (disease? or ill$ or care or condition? or disorder$ or health$ or medication$ or symptom$ or syndrom$)).ti,ab.

22. ((concomitant* or concurrent* or multip*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).tw.

23. ((multi-drug* or multidrug*) adj2 (prescrib* or prescription* or regimen? or therap* or treatment?)).tw.

24. ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*)).tw.

25. polimedicat*.tw.

26. polypharmacy.mp. or Polypharmacy/

27. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26

28. inappropriate prescribing/

29 potentially inappropriate medication list/

30 deprescriptions/

31 "Drug Utilization Review"/

32 Medication Reconciliation/

33 ((beer* or shan? or mcleod?) adj3 criter*).ti,ab.

34 ("fit for the aged" adj3 (criter* or list? or instrument or classif*)).ti,ab.

35 ((forta or rasp or priscus) adj3 (criter* or list? or instrument)).ti,ab.

36 (stopp criter* or stopp list?).ti,ab.

37 ((inappropriat* or appropriat* or suboptim* or sub-optim* or unnecessary or incorrect* or excess* or multip* or inadvert* or discontinu*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).ti,ab.

38 ((over adj1 (prescrib* or prescript*)) or (over-prescrib* or overprescrib*) or ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*))).ti,ab.

39 ((under adj1 prescrib*) or underprescrib* or under-prescrib*).ti,ab.

40 (deprescrib* or deprescript*).ti,ab.

41 "medication appropriateness index*".ti,ab.

42 (quality adj2 (prescribing or prescription* or medication*)).ti,ab.

43 (improv* adj2 (prescrib* or pharmaco* or prescription*)).ti,ab.

44 (prescrib* adj cascade*).ti,ab.

45 ("assessing care of vulnerable elders" or acove).ti,ab.

46 medication error/

47 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46

48 27 and 47

49 exp Aged/

50 exp Geriatrics/

51 (elder* or geriatric*).tw.

52 ((old* or aged) adj1 (person* or adult* or people or patient* or inpatient* or outpatient*)).tw.

53 aged care.ti,ab.

54 veteran*.tw.

55 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54

56 exp *Polypharmacy/

57 55 and 56

58 47 and 55

59 48 or 57 or 58

60 15 and 59

Database: Embase

Data: 1974 to 2019 October 25

1. (((systematic or state-of-the-art or scoping or literature or umbrella) adj (review* or overview* or assessment*)) or "review* of reviews" or meta-analy* or metaanaly* or ((systematic or evidence) adj1 assess*) or "research evidence" or metasynthe* or meta-synthe*).tw. or systematic review/ or "systematic review (topic)"/ or meta analysis/ or "meta analysis (topic)"/

2. Comorbidity/

3.(comorbid$ or co-morbid$).tw.

4. exp multiple chronic conditions/

5. (multimorbid$ or multi-morbid$).tw.

6. (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill$ or disease? or condition? or syndrom$ or disorder?))).tw.

7. ((coocur$ or co-ocur$ or coexist$ or co-exist$ or multipl$) adj3 (disease? or ill$ or care or condition? or disorder$ or health$ or medication$ or symptom$ or syndrom$)).ti,ab.

8.((concomitant* or concurrent* or multip*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).tw.

9.((multi-drug* or multidrug*) adj2 (prescrib* or prescription* or regimen? or therap* or treatment?)).tw.

10. ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*)).tw.

11. polimedicat*.tw.

12. polypharmacy.mp. or Polypharmacy/

13. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12

14. potentially inappropriate medication/

15. inappropriate prescribing/

16. deprescription/

17. "drug utilization review"/

18. ((beer* or shan? or mcleod?) adj3 criter*).ti,ab.

19. ("fit for the aged" adj3 (criter* or list? or instrument or classif*)).ti,ab.

20. ((forta or rasp or priscus) adj3 (criter* or list? or instrument)).ti,ab.

21. (stopp criter* or stopp list?).ti,ab.

22. ((inappropriat* or appropriat* or suboptim* or sub-optim* or unnecessary or incorrect* or excess* or multip* or inadvert* or discontinu*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).ti,ab.

23. ((over adj1 (prescrib* or prescript*)) or (over-prescrib* or overprescrib*) or ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*))).ti,ab.

24. ((under adj1 prescrib*) or underprescrib* or under-prescrib*).ti,ab.

25. (deprescrib* or deprescript*).ti,ab.

26. "medication appropriateness index*".ti,ab.

27. (quality adj2 (prescribing or prescription* or medication*)).ti,ab.

28. (improv* adj2 (prescrib* or pharmaco* or prescription*)).ti,ab.

29. (prescrib* adj cascade*).ti,ab.

30. ("assessing care of vulnerable elders" or acove).ti,ab.

31. medication error/

32. 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31

33. 13 and 32

34. exp aged/

35. exp geriatrics/

36. (elder* or geriatric*).tw.

37. ((old* or aged) adj1 (person* or adult* or people or patient* or inpatient* or outpatient*)).tw.

38. aged care.ti,ab.

39. veteran*.tw.

40. 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39

41. 32 and 40

42. exp *polypharmacy/

43. 40 and 42

44. 33 or 41 or 43

45. 1 and 44

QC5. Quale è l'efficacia clinica e la costo-efficacia della riduzione e ottimizzazione della politerapia?

Banca Dati: Pubmed

Data: luglio 2020

(Polypharmacy OR Polypharmacy[Mesh] OR polytherapy OR multidrug OR multiple medications OR multiple drug*) AND (deprescrib* OR de-prescr* OR cessation OR cease OR stop* OR withdraw* OR discontin*). filters: RCT, clinical trial, adults 19+, systematic review, meta-analyses

Banca Dati: EMBASE

Data: luglio 2020

(Polypharmacy OR polytherapy OR multidrug OR multiple medications OR multiple drug*) AND (deprescrib* OR de-prescr* OR cessation OR cease OR stop* OR withdraw* OR discontin*). filters: RCT, clinical trial, systematic review, meta-analyses

Banca Dati: CINAHL

Data: luglio 2020

(Polypharmacy OR polytherapy OR multidrug OR multiple medications OR multiple drug*) AND (deprescrib* OR de-prescr* OR cessation OR cease OR stop* OR withdraw* OR discontin*). filters: RCT, clinical trial, systematic review, meta-analyses

Cochrane Library issue 7, 2020

(Polypharmacy OR polytherapy OR multidrug OR multiple medications OR multiple drug*) AND (deprescrib* OR de-prescr* OR cessation OR cease OR stop* OR withdraw* OR discontin*). filters: systematic review, meta-analyses

QC6 Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento antiipertensivo?

Banca Dati: CENTRAL issue 6, 2020

#1 MeSH descriptor: [Hypertension] this term only

#2 hypertens*:ti,ab

#3 ((elevat* or high or increas*) near/3 blood adj pressur*):ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 (thiazide* or bendrofluazide or bendroflumethazide or aprinox or neo-naclex or chlorthalidone or chlortalidone or hygroton or cyclopenthiazide or navidrex or indapamide or natrilix or metolazone or xipamide or diurexan or hydrochlorthiazide or hydrochlorothiazide or neo-naclex-k):ti,ab,kw

#6 (calcium near/3 (block* or inhibit* or antagonist*)):ti,ab,kw

#7 (diltiazem or optil or tildiem or adizem or angitil or calcicard or dilcardia or dilzem or slozem or viazem or zemtard or verapamil or zolvera or cordilox or securon or univer or verapress or vertab):ti,ab,kw

#8 (amlodipine or amlostin or istin or exforge or felodipine or plendil or lacidipine or motens or lercanidipine or zanidip or nicardipine or cardene or nifedipine or adalat or nimodipine or nimotop or coracten or adipine or fortipine or tensipine or valni or nifedipress):ti,ab,kw

#9 (propranolol or angilol or inderal-la or half-inderal or inderal or bedranol or syprol or prograne or slo-pro or acebutolol or sectral or atenolol or tenormin or bisoprolol or cardicor or emcor or carvedilol or eucardic or celiprolol or celectol or co-tenidone or tenoret or tenoretic or labetalol or trandate or metoprolol or betaloc or lopresor or nadolol or corgard or nebivolol or nebilet or hypoloc or oxprenolol or trasicor or slow-trasicor or pindolol or visken or viskaldix or

timolol or betim):ti,ab,kw

#10 ((beta or b) near/3 (block* or antagonist*)):ti,ab,kw

#11 ((angiotensin near3 (receptor* near/2 (antagonist* or blocker*))) or arb or arbs):ti,ab,kw

#12 (candesartan or amias or eprosartan or teveten or irbesartan or aprovel or coaprovel or losartan or cozaar or cozaar-comp or olmesartan or olmetec or sevikar or telmisartan or micardis or valsartan or diovan or co-diovan or azilsartan or edarbi):ti,ab,kw

#13 ((ace or acei or ((angiotensin adj converting anear/2 enzyme*) or ace or kininase)) near/2 (inhibit* or antagonist*)):ti,ab

#14 (captopril or ecopace or kaplon or capoten or co-zidocapt or capto-co or capozide or cilazapril or vascace or enalapril or ednyt or innovace or innozide or fosinopril or imidapril or tanatril or lisinopril or zestril or carace or zestoretic or moexipril or perdix or perindopril or coversyl or quinapril or quinil or accupro or accuretic or ramipril or tritace or triapin or trandolapril or gopten or tarka):ti,ab

#15 MeSH descriptor: [Antihypertensive Agents] this term only

#16 (antihypertens* near/2 (drug* or agent* or treat* or therap* or intervention*)):ti,ab,kw

#17 {OR #5-#16}

#18 MeSH descriptor: [Polypharmacy] this term only

#19 polypharmacy:ti,ab

#20 MeSH descriptor: [Patient Compliance] this term only

#21 MeSH descriptor: [Medication Adherence] this term only

#22 (deprescri* or unprescri* or cease* or ceasing* or cessation* or withdraw* or discontinu* or stop* or intermittent or demand):ti,ab

#23 {OR #18-#22}

#24 #4 AND #17 AND #23 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Trials

---

Banca Dati: Ovid MEDLINE(R)

Data: ALL <1946 to June 15, 2020>

1 exp hypertension/

2 hypertens*.ti,ab.

3 ((elevat* or high or increas*) adj3 blood adj pressur*).ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 exp *thiazides/

6 (thiazide* or bendrofluazide or bendroflumethazide or aprinox or neo-naclex or chlorthalidone or chlortalidone or hygroton or cyclopenthiazide or navidrex or indapamide or natrilix or metolazone or xipamide or diurexan or hydrochlorthiazide or hydrochlorothiazide or neo-naclex-k).ti,ab.

7 exp *calcium channel blockers/

8 (calcium adj3 (block* or inhibit* or antagonist*)).ti,ab.

9 (diltiazem or optil or tildiem or adizem or angitil or calcicard or dilcardia or dilzem or slozem or viazem or zemtard or verapamil or zolvera or cordilox or securon or univer or verapress or vertab).ti,ab.

10 (amlodipine or amlostin or istin or exforge or felodipine or plendil or lacidipine or motens or lercanidipine or zanidip or nicardipine or cardene or nifedipine or adalat or nimodipine or nimotop or coracten or adipine or fortipine or tensipine or valni or nifedipress).ti,ab.

11 exp *adrenergic beta-antagonists/

12 (propranolol or angilol or inderal-la or half-inderal or inderal or bedranol or syprol or prograne or slo-pro or acebutolol or sectral or atenolol or tenormin or bisoprolol or cardicor or emcor or carvedilol or eucardic or celiprolol or celectol or co-tenidone or tenoret or tenoretic or labetalol or trandate or metoprolol or betaloc or lopresor or nadolol or corgard or nebivolol or nebilet or hypoloc or oxprenolol or trasicor or slow-trasicor or pindolol or visken or viskaldix or timolol or betim).ti,ab.

13 ((beta or b) adj3 (block* or antagonist*)).ti,ab.

14 exp *angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or *angiotensin ii type 2 receptor blockers/

15 ((angiotensin adj3 (receptor* adj2 (antagonist* or blocker*))) or arb or arbs).ti,ab.

16 (candesartan or amias or eprosartan or teveten or irbesartan or aprovel or coaprovel or losartan or cozaar or cozaar-comp or olmesartan or olmetec or sevikar or telmisartan or micardis or valsartan or diovan or co-diovan or azilsartan or edarbi).ti,ab.

17 exp *angiotensin-converting enzyme inhibitor/

18 ((ace or acei or ((angiotensin adj converting adj2 enzyme*) or ace or kininase)) adj2 (inhibit* or antagonist*)).ti,ab.

19 (captopril or ecopace or kaplon or capoten or co-zidocapt or capto-co or capozide or cilazapril or vascace or enalapril or ednyt or innovace or innozide or fosinopril or imidapril or tanatril or lisinopril or zestril or carace or zestoretic or moexipril or perdix or perindopril or coversyl or quinapril or quinil or accupro or accuretic or ramipril or tritace or triapin or trandolapril or gopten or tarka).ti,ab.

20 *antihypertensive agents/

21 (antihypertens* adj2 (drug* or agent* or treat* or therap* or intervention*)).ti,ab.

22 or/5-21

23 4 and 22

24 (deprescri* or de-prescri*).ti,ab.

25 (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ti,ab.

26 (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down").ti.

27 ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

28 polypharmacy/

29 polypharmacy.ti,ab.

30 *medication adherence/

31 *patient compliance/

32 *treatment refusal/

33 (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.

34 ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

35	or/24-34
36	23 and 35
37	letter/
38	editorial/
39	news/
40	exp historical article/
41	anecdotes as topic/
42	comment/
43	case report/
44	(letter or comment*).ti
45	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44
46	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.
47	45 not 46
48	animals/ not humans/
49	exp animals, laboratory/
50	exp animal experimentation/
51	exp models, animal/
52	exp rodentia/
53	(rat or rats or mouse or mice).ti.
54	47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53
55	36 not 54
56	limit 55 to yr="2016 -Current"

Database: Embase

Data: <1974 to 2020 June 15>

1	exp *hypertension/

2 hypertens*.ti,ab.

3 ((elevat* or high or increas*) adj3 blood adj pressur*).ti,ab.

4 1 or 2 or 3

5 exp *thiazide diuretic agent/

6 (thiazide* or bendrofluazide or bendroflumethazide or aprinox or neo-naclex or chlorthalidone or chlortalidone or hygroton or cyclopenthiazide or navidrex or indapamide or natrilix or metolazone or xipamide or diurexan or hydrochlorthiazide or hydrochlorothiazide or neo-naclex-k).ti,ab.

7 (calcium adj3 (block* or inhibit* or antagonist*)).ti,ab.

8 (diltiazem or optil or tildiem or adizem or angitil or calcicard or dilcardia or dilzem or slozem or viazem or zemtard or verapamil or zolvera or cordilox or securon or univer or verapress or vertab).ti,ab.

9 (amlodipine or amlostin or istin or exforge or felodipine or plendil or lacidipine or motens or lercanidipine or zanidip or nicardipine or cardene or nifedipine or adalat or nimodipine or nimotop or coracten or adipine or fortipine or tensipine or valni or nifedipress).ti,ab.

10 exp *beta adrenergic receptor blocking agent/

11 (propranolol or angilol or inderal-la or half-inderal or inderal or bedranol or syprol or prograne or slo-pro or acebutolol or sectral or atenolol or tenormin or bisoprolol or cardicor or emcor or carvedilol or eucardic or celiprolol or celectol or co-tenidone or tenoret or tenoretic or labetalol or trandate or metoprolol or betaloc or lopresor or nadolol or corgard or nebivolol or nebilet or hypoloc or oxprenolol or trasicor or slow-trasicor or pindolol or visken or viskaldix or timolol or betim).ti,ab.

12 ((beta or b) adj3 (block* or antagonist*)).ti,ab.

13 exp *angiotensin receptor antagonist/

14 ((angiotensin adj3 (receptor* adj2 (antagonist* or blocker*))) or arb or arbs).ti,ab.

15 (candesartan or amias or eprosartan or teveten or irbesartan or aprovel or coaprovel or losartan or cozaar or cozaar-comp or olmesartan or olmetec or sevikar or telmisartan or micardis or valsartan or diovan or co-diovan or azilsartan or edarbi).ti,ab.

16 exp *dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/

17 ((ace or acei or ((angiotensin adj converting adj2 enzyme*) or ace or kininase)) adj2 (inhibit* or antagonist*)).ti,ab.

18 (captopril or ecopace or kaplon or capoten or co-zidocapt or capto-co or capozide or cilazapril or vascace or enalapril or ednyt or innovace or innozide or fosinopril or imidapril or tanatril or lisinopril or zestril or carace or zestoretic or moexipril or perdix or perindopril or coversyl or quinapril or quinil or accupro or accuretic or ramipril or tritace or triapin or trandolapril or gopten or tarka).ti,ab.

19 *antihypertensive agent/

20 (antihypertens* adj2 (drug* or agent* or treat* or therap* or intervention*)).ti,ab.

21 exp *calcium channel blocking agent/

22 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21

23 4 and 22

24 (deprescri* or de-prescri*).ti,ab.

25 (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ti,ab.

26 (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down").ti.

27 ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

28 *polypharmacy/

29 polypharmacy.ti,ab.

30 *patient compliance/ or *medication compliance/

31 *treatment refusal/

32 (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.

33 ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

34 or/24-33

35 23 and 34

36 letter.pt. or letter/

37 note.pt.

38 editorial.pt.

39 case report/ or case study/

40 (letter or comment*).ti.

41 36 or 37 or 38 or 39 or 40

42 randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

43 41 not 42

44 animal/ not human/

45 nonhuman/

46 exp animal experiment/

47 exp experimental animal/

48 animal model/

49 exp rodent/

50 (rat or rats or mouse or mice).ti.

51 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50

52 35 not 51

53 limit 52 to yr="2016 -Current"

QC7. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione degli inibitori di pompa protonica?

Database: Ovid MEDLINE®

Data: ALL <1946 to May 12, 2020>

---

1 exp Proton Pump Inhibitors/ or ((proton adj2 pump adj2 inhibitor*) or PPI or PPIs).tw. (37431)

2 Esomeprazole/ (1065)

3 (Esomeprazole or Nexium or Esotrex or Alenia or Escz or Esofag or Nexiam).tw. (1567)

4 Omeprazole/ (8630)

5 (omeprazole or losec or nexium or prilosec or rapinex or zegerid or ocid or Lomac or Omepral or Omez).tw. (8258)

6 Pantoprazole/ (1310)

7 (pantoprazole or protium or protonix or Pantotab or Pantopan or Pantozol or Pantor or Pantoloc or Astropan or Controloc or Pantecta or Inipomp or Somac or Pantodac or Zurcal or Zentro).tw. (1975)

8 Rabeprazole/ (957)

9 (rabeprazole or aciphex or dexrabeprazole or pariet or Zechin or Rabecid or Nzole-D or Rabeloc).tw. (1179)

10 Lansoprazole/ (2099)

11 (lansoprazole or lanzoprazole or agopton or bamalite or Inhibitol or Levant or Lupizole or lanzor or monolitum or ogast or ogastro or opiren or prevacid or prezal or pro ulco or promeco or takepron or ulpax or zoton).tw. (2832)

12 (Dexlansoprazole or Kapidex or Dexilant).tw. (118)

13 benatoprazole.mp. (1)

14 (tenatoprazole or benatoprazole or TU 199 or CAS 113712-98-4 or STU-Na).tw. (38)

15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (40858)

---

16 (deprescri* or unprescri* or cease* or ceasing* or cessation* or withdraw* or discontinu* or stop* or intermittent or demand*).mp. (803298)

17 15 and 16 (2677)

18 exp Animal/ not Human/ (4698080)

19 ((Case-Reports not Randomized-Controlled-Trial) or Letter or Historical-Article or Review-Of-Reported-Cases).pt. (3309648)

20 18 or 19 (7929534)

21 17 not 20 (2197)

Database: Embase

Data: <1974 to 2020 May 11>

1 exp *proton pump inhibitor/

2 (proton adj2 pump adj2 inhibitor*).tw. or (PPI or PPIs).ti.

3 *Esomeprazole/

4 (Esomeprazole or Nexium or Esotrex or Alenia or Escz or Esofag or Nexiam).tw.

5 *Omeprazole/

6 (omeprazole or losec or nexium or prilosec or rapinex or zegerid or ocid or Lomac or Omepral or Omez).tw.

7 (pantoprazole or protium or protonix or Pantotab or Pantopan or Pantozol or Pantor or Pantoloc or Astropan or Controloc or Pantecta or Inipomp or Somac or Pantodac or Zurcal or Zentro).tw.

8 *Rabeprazole/

9 (rabeprazole or aciphex or dexrabeprazole or pariet or Zechin or Rabecid or Nzole-D or Rabeloc).tw.

10 *Lansoprazole/

11 (lansoprazole or lanzoprazole or agopton or bamalite or Inhibitol or Levant or Lupizole or lanzor or monolitum or ogast or ogastro or opiren or prevacid or prezal or pro ulco or promeco or takepron or ulpax or zoton).tw.

12 *dexlansoprazole/

13 (Dexlansoprazole or Kapidex or Dexilant).tw.

14 (tenatoprazole or benatoprazole or TU 199 or CAS 113712-98-4 or STU-Na).tw.

15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14

16 deprescription/

17 (deprescri* or unprescri* or cease* or ceasing* or cessation* or withdraw* or discontinu* or stop* or intermittent or demand).ti.

18 ((Proton Pump Inhibitor* or PPI or PPIs) adj8 (deprescri* or unprescri* or cease* or ceasing* or cessation* or withdraw* or discontinu* or stop* or intermittent or demand)).tw.

19 16 or 17 or 18

20 15 and 19

21 Case-Study/ or Abstract-Report/ or Letter/ or (case adj report).tw.

22 (exp Animal/ or Nonhuman/ or exp Animal-Experiment/) not exp Human/

23 21 or 22

24 20 not 23

QC8. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia della sospensione del trattamento con statine?

Banca Dati: MEDLINE

Data: 2016-May 12, 2020

1. *hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors/
2. statin*.ti,ab.
3. ((hydroxymethylglutaryl-coa or hmg-coa) adj3 (reductase or inhibitors)).ti,ab.
4. exp *simvastatin/
5. (simvastatin* or zocor).ti,ab.
6. (atorvastatin* or lipitor).ti,ab.
7. (rosuvastatin* or crestor).ti,ab.
8. exp *pravastatin/
9. (pravastatin* or lipostat).ti,ab.
10. (fluvastatin* or lescol).ti,ab.
11. or/1-10
12. (deprescri* or de-prescri*).ti,ab.
13. (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ti,ab.
14. (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down").ti.
15. ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.
16. polypharmacy/
17. polypharmacy.ti,ab.
18. or/12-17
19. *medication adherence/
20. *patient compliance/

21.*treatment refusal/

22.(adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.

23.((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

24.or/19-23

25.18 or 24

26.11 and 25

27.Limit 26 to English language

28.letter/

29.editorial/

30.news/

31.exp historical article/

32.anecdotes as topic/

33.comment/

34.case report/

35.(letter or comment*).ti.

36.or/28-35

37.randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

38.36 not 37

39.animals/ not humans/

40.exp animals, laboratory/

41.exp animal experimentation/

42.exp models, animal/

43.exp rodentia/

44.(rat or rats or mouse or mice).ti.

45.or/ 38-44

46.27 NOT 45

Filtro per RCT

47.randomized controlled trial.pt.

48.controlled clinical trial.pt.

49.randomi#ed.ab.

50.placebo.ab.

51.randomly.ab.

52.clinical trials as topic.sh.

53.trial.ti.

54.or/46-52

Filtro per RS

55.meta-analysis/

56.meta-analysis as topic/

57.(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.

58.((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.

59.(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.

60.(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.

61.(search* adj4 literature).ab.

62.(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.

63.cochrane.jw.

64.((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.

65.or/55-64

66.46 AND 54

67.46 AND 65

Banca Dati: EMBASE

Data: 2016-May 12, 2020

1. *hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitor/
2. ((hydroxymethylglutaryl-coa or hmg-coa) adj3 (reductase or inhibitors)).ti,ab.
3. statin*.ti,ab.
4. exp *simvastatin/
5. (simvastatin* or zocor).ti,ab.
6. (atorvastatin* or lipitor).ti,ab.
7. (rosuvastatin* or crestor).ti,ab.
8. exp *pravastatin/
9. (pravastatin* or lipostat).ti,ab.
10. (fluvastatin* or lescol).ti,ab.
11. exp *atorvastatin/ or exp *rosuvastatin/
12. or/1-11
13. (deprescri* or de-prescri*).ti,ab.
14. (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ti,ab.
15. (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down").ti.
16. ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.
17. *polypharmacy/
18. polypharmacy.ti,ab.

19. or/13-18
20. *patient compliance/ or *medication compliance/
21. *treatment refusal/
22. (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.
23. ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.
24. or/20-23
25. 19 or 24
26. 12 and 25
27. Limit 26 to English language
28. letter.pt. or letter/
29. note.pt.
30. editorial.pt.
31. case report/ or case study/
32. (letter or comment*).ti.
33. or/28-32
34. randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.
35. 33 not 34
36. animal/ not human/
37. nonhuman/
38. exp animal experiment/
39. exp experimental animal/
40. animal model/
41. exp rodent/

42. (rat or rats or mouse or mice).ti.
43. or/35-42
44. 27 NOT 43

Filtro per RCT

45. random*.ti,ab.
46. factorial*.ti,ab.
47. (crossover* or cross over*).ti,ab.
48. ((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab.
49. (assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab.
50. crossover procedure/
51. double blind procedure/
52. single blind procedure/
53. randomized controlled trial/
54. or/45-53

Filtro per RS

55. systematic review/
56. meta-analysis/
57. (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.
58. ((systematic or evidence) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.
59. (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.
60. (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.
61. (search* adj4 literature).ab.
62. (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.
63. cochrane.jw.

64. ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.

65. or/55-64

66. 44 AND 54

67. 44 AND 64

Banca Dati: Cochrane Library

Data: maggio 2020

#1. [mh ^"hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"]

#2. ((hydroxymethylglutaryl-coa or hmg-coa) near/3 (reductase or inhibitors)):ti,ab

#3. statin*:ti,ab

#4. [mh ^simvastatin]

#5. (simvastatin* or zocor):ti,ab

#6. (atorvastatin* or lipitor):ti,ab

#7. (rosuvastatin* or crestor):ti,ab

#8. [mh ^pravastatin]

#9. (pravastatin* or lipostat):ti,ab

#10. (fluvastatin* or lescol):ti,ab

#11. {or #1-#10}

#12. (deprescri* or de-prescri*):ti,ab

#13. (stop near/3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)):ti,ab

#14. (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down"):ti

#15. ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) near/2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)):ti,ab

#16. [mh ^polypharmacy]

#17. polypharmacy:ti,ab

#18. {or #12-#17}

#19. [mh ^"medication adherence"]

#20. [mh ^"patient compliance"]

#21. [mh ^"treatment refusal"]

#22. (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non next adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non next complian*):ti

#23. ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non next adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non next complian* or persist*) near/2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)):ti,ab

#24. {or #19-#23}

#25. #18 or #24

#26. #11 and #25

QC9. Qual è l'efficacia clinica ed economica dell'interruzione del trattamento con aspirina o antiaggregante in prevenzione primaria?

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL

Data: 2016- December 2019

1. aspirin:ti,ab {Inclusi Termini Correlati}

2. aspirin.ab,ti.

3. clopidogrel.ti,ab

4. exp Clopidogrel/

5. *Aspirin/

6. Prasugrel.ti,ab.

7. Ticlopidine.ti,ab.

8.Ticlopidine/

9. Cilostazol.ti,ab.

10. Dipyridamole.ti,ab.

11. Ticagrelor.ti,ab.

12. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

13. “deprescri*ti,ab.”.ab,ti.

14. “deprescri*”.ab,ti.

15. “de-prescri*”.ab,ti.

16. (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ab,ti.

17. (67iscontinue* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or “step down”).ti.

18. ((67iscontinue* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or “step down” or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ab,ti.

19. polypharmacy/

20. polypharmacy.ti,ab.

21. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20

22. *medication adherence/

23. *patient compliance/

24. *treatment refusal/

25. (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.

26. ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

27. 22 or 23 or 24 or 25 or 26

28. 21 or 27

29. 12 and 28

30. letter/

31. editorial/

32. news/

33. exp historical article/

34. anecdotes as topic/

35 comment/

36 case report/

37 (letter or comment*).ti.

38 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37

39 (((aspirin or clopidogrel or Clopidogrel or Aspirin or Prasugrel or Ticlopidine or Ticlopidine or Cilostazol or Dipyridamole or Ticagrelor) and ("deprescri*ti,ab." Or "deprescri*" or "de-prescri*" or (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)) or (68iscontinue* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down") or ((68iscontinue* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)) or polypharmacy or polypharmacy or (medication adherence or patient compliance or treatment refusal or (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*) or ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*))))) not (letter

or editorial or news or historical article or anecdotes as topic or comment or case report or (letter or comment*))).ti.

Filtro per RCT

40. epidemiologic studies/

41. randomized controlled trial.pt.

42. controlled clinical trial.pt.

43. randomi#ed.ab.

44. placebo.ab.

45. randomly.ab.

46. clinical trials as topic.sh.

47. trial.ti. (208919)

48. 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47

Filtro per RS

49. meta-analysis/

50. meta-analysis as topic/

51. (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.

52. ((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.

53. (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.

54. (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.

55. (search* adj4 literature).ab.

56. (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.

57. cochrane.jw.

58. ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.

59. 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58

Filtro per studi osservazionali

60. exp case control studies/

61. exp cohort studies/

62. cross-sectional studies/

63. case control.ti,ab.

64. (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.

65. ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.

66. ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.

67. 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66

68. 39 AND 48

69. 39 AND 59

70. 39 AND 67

Banca dati: Embase

Data: 2016- dicembre 2019

1 aspirin.ab,ti.

2 clopidogrel.ti,ab.

3 exp Clopidogrel/

4 *Aspirin/

5 Prasugrel.ti,ab.

6 Ticlopidine.ti,ab.

7 Ticlopidine/

8 Cilostazol.ti,ab.

9 Dipyridamole.ti,ab.

10 Ticagrelor.ti,ab.

11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

12 "deprescri*ti,ab.".ab,ti.

13 "deprescri*".ab,ti.

14 "de-prescri*".ab,ti.

15 (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)).ab,ti.

16 (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down").ti.

17 ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ab,ti.

18 polypharmacy/

19 polypharmacy.ti,ab.

20 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19

21 *medication adherence/

22 *patient compliance/

23 *treatment refusal/

24 (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*).ti.

25 ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)).ti,ab.

26 21 or 22 or 23 or 24 or 25

27 20 or 26

28 11 and 27

29 letter/

30 editorial/

31 news/

32 exp historical article/

33 anecdotes as topic/

34 comment/

35 case report/

36 (letter or comment*).ti.

37 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36

38 (((aspirin or clopidogrel or Clopidogrel or Aspirin or Prasugrel or Ticlopidine or Ticlopidine or Cilostazol or Dipyridamole or Ticagrelor) and ("deprescri*ti,ab." or "deprescri*" or "de-prescri*" or (stop adj3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)) or (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down") or ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) adj2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)) or polypharmacy or polypharmacy or (medication adherence or patient compliance or treatment refusal or (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian*) or ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non complian* or persist*) adj2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*))))) not (letter or editorial or news or historical article or anecdotes as topic or comment or case report or (letter or comment*))).ti.

Filtro per RCT

39 epidemiologic studies/

40 randomized controlled trial.pt.

41 controlled clinical trial.pt.

42 randomi#ed.ab.

43 placebo.ab.

44 randomly.ab.

45 clinical trials as topic.sh.

46 trial.ti.

47 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46

Filtro per RS

48 meta-analysis/

49 meta-analysis as topic/

50 (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.

51 ((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.

52 (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.

53 (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab

54 (search* adj4 literature).ab.

55 (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.

56 cochrane.jw.

57 ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.

58 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57

59 exp case control studies/

60 exp cohort studies/

61 cross-sectional studies/

62 case control.ti,ab.

63 (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.

64 ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab. (328332)

65. ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab. (2045673)

66. 39 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65

67. 38 and 47

68. 38 AND 58

69. 38 AND 66

Database: The Cochrane Library

Data: Dicembre 2019

1. (aspirin):ti,ab
2. (clopidogrel):ti,ab
3. (Prasugrel):ti,ab
4. (Ticlopidine):ti,ab
5. (Cilostazol):ti,ab
6. (Dipyridamole):ti,ab
7. (Ticagrelor):ti,ab
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. (deprescri* or de-prescri*):ti,ab
10. (stop near/3 (criteria or criterion or rule or standard or benchmark or bench mark or decision* or take or taking)):ti,ab
11. (discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down"):ti
12. ((discontinu* or withdraw* or cessat* or down-titrat* or step-down or "step down" or stop* or cease* or taper*) near/2 (dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)):ti,ab
13. MeSH descriptor: [Polypharmacy] explode all trees
14. polypharmacy:ti,ab
15. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

16. MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees
17. MeSH descriptor: [Patient Compliance] this term only
18. MeSH descriptor: [Treatment Refusal] this term only
19. (adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non next adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non next complian*):ti
20. ((adheren* or nonadheren* or non-adheren* or non next adheren* or complian* or noncomplian* or non-complian* or non next complian* or persist*) near/2 (patient* or participant* or dose* or drug* or treatment* or therap* or medicat* or intervention*)):ti,ab
21. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
22. #15 OR #21
23. #22 AND #8

QC10: Qual è l'efficacia clinica del trattamento con vitamina D?

Database: Cochrane Library

Data della ricerca: issue 5, 2020

#1	MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees
#2	(vitamin D):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(vitamin D2):ti,ab,kw
#4	(vitamin D3):ti,ab,kw
#5	(1-alpha hydroxyvitamin D3):ti,ab,kw
#6	(1-alpha hydroxy-vitamin D3):ti,ab,kw
#7	(1-alpha hydroxycalciferol):ti,ab,kw
#8	1-alpha-hydroxy-calciferol:ti,ab,kw
#9	(1,25 dihydroxyvitamin D3):ti,ab,kw
#10	(1,25-dihydroxy-vitamin D3):ti,ab,kw
#11	(1,25 dihydroxycholecalciferol):ti,ab,kw
#12	(1,25-dihydroxycholecalciferol):ti,ab,kw
#13	(25-hydroxycholecalciferol):ti,ab,kw
#14	(25 hydroxycholecalciferol):ti,ab,kw
#15	(25 hydroxyvitamin D):ti,ab,kw
#16	(25-hydroxy-vitamin D):ti,ab,kw
#17	alfacalcidol:ti,ab,kw
#18	calcidiol:ti,ab,kw
#19	calcitriol:ti,ab,kw
#20	calcifediol:ti,ab,kw
#21	calciferol:ti,ab,kw
#22	ergocalciferol:ti,ab,kw

#23 cholecalciferol:ti,ab,kw

#24 {OR #1-#23}

#25 MeSH descriptor: [Comorbidity] explode all trees

#26 (comorbid* or co-morbid*):ti,ab

#27 (multimorbid* or multi-morbid*):ti,ab

#28 (multidisease* or multi-disease* or (multiple next (ill* or disease* or condition* or syndrom* or disorder*))):ti,ab

#29 ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) near/3 (disease* or ill* or care or condition* or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)):ti,ab

#30 {OR #25-#29}

#31 #24 and #30

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data della ricerca: ALL <1946 to May 22, 2020>

1 Comorbidity/

2 (comorbid$ or co-morbid$).tw.

3 Multimorbidity/

4 (multimorbid$ or multi-morbid$).tw.

5 (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill$ or disease? or condition? or syndrom$ or disorder?))).tw. (5197)

6 ((coocur$ or co-ocur$ or coexist$ or co-exist$ or multipl$) adj3 (disease? or ill$ or care or condition? or disorder$ or health$ or medication$ or symptom$ or syndrom$)).ti,ab. (78239)

7 ((concomitant* or concurrent* or multip*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).tw. (16365)

8 ((multi-drug* or multidrug*) adj2 (prescrib* or prescription* or regimen? or therap* or treatment?)).tw. (5036)

9 ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*)).tw.

10 polimedicat*.tw.

11 polypharmacy.mp. or Polypharmacy/

12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

13 exp Vitamin D/

14 vitamin D.tw.

15 vitamin D2.tw.

16 vitamin D3.tw

17 hydroxyvitamin D3.tw.

18 hydroxy-vitamin D3.tw.

19 1-alpha hydroxycalciferol.tw.

20 1-alpha-hydroxy-calciferol.tw.

21 1,25 dihydroxyvitamin D3.tw.

22 1,25 dihydroxy-vitamin D3.tw.

23 1,25 dihydroxycholecalciferol.tw.

24 25 hydroxycholecalciferol.tw.

25 25 hydroxyvitamin D.tw.

26 25-hydroxy-vitamin D.tw.

27 alfacalcidol.tw.

28 calcidiol.tw.

29 calcitriol.tw.

30 calcifediol.tw.

31 calciferol.tw.

32 ergocalciferol.tw.

33 cholecalciferol.tw.

34 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33

35 12 and 34

Filtro per RS

36 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

37 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

38 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

39 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

40 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

41 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

43 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

44 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

45 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.

46 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

47 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

48 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

49 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

50 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49

51 35 and 50

Filtro per RCT

52	randomized controlled trial.pt.
53	controlled clinical trial.pt.
54	random*.ab.
55	placebo.ab
56	clinical trials as topic.sh.
57	random allocation.sh.
58	trial.ti.
59	52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58
60	exp animals/ not humans.sh.
61	59 not 60
62	35 and 61
63	51 or 62

Database: Embase

Data della ricerca: <1974 to 2020 May 22>

1	Comorbidity/
2	(comorbid$ or co-morbid$).tw.
3	exp multiple chronic conditions/
4	(multimorbid$ or multi-morbid$).tw.
5	(multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill$ or disease? or condition? or syndrom$ or disorder?))).tw.
6	((coocur$ or co-ocur$ or coexist$ or co-exist$ or multipl$) adj3 (disease? or ill$ or care or condition? or disorder$ or health$ or medication$ or symptom$ or syndrom$)).ti,ab.
7	((concomitant* or concurrent* or multip*) adj1 (medicine? or medicat* or prescrib* or prescription* or drug*)).tw.

8 ((multi-drug* or multidrug*) adj2 (prescrib* or prescription* or regimen? or therap* or treatment?)).tw.

9 ("or more" adj (medication* or prescrib* or prescript*)).tw.

10 polimedicat*.tw.

11 polypharmacy.mp.

12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

13 exp Vitamin D/

14 vitamin D.tw.

15 vitamin D2.tw.

16 vitamin D3.tw.

17 hydroxyvitamin D3.tw.

18 hydroxy-vitamin D3.tw

19 1-alpha hydroxycalciferol.tw.

20 1-alpha-hydroxy-calciferol.tw.

21 1,25 dihydroxyvitamin D3.tw.

22 1,25 dihydroxy-vitamin D3.tw.

23 1,25 dihydroxycholecalciferol.tw.

24 25 hydroxycholecalciferol.tw.

25 25 hydroxyvitamin D.tw.

26 25-hydroxy-vitamin D.tw.

27 alfacalcidol.tw.

28 calcidiol.tw.

29 calcitriol.tw.

30 calcifediol.tw.

31 calciferol.tw.

32 ergocalciferol.tw.

33 cholecalciferol.tw.

34 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33

35 12 and 34

Filtro per RS

36 "systematic review"/ or meta analysis/

37 "meta analysis (topic)"/

38 "systematic review (topic)"/

39 biomedical technology assessment/

40 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

41 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

42 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

43 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

44 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

45 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

46 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

47 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

48 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

49 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

50 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

51 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

52 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

53 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

54 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53

55 35 and 54

Filtro per RCT

56 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

57 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

58 56 or 57

59 35 and 58

QC11. Quali modelli assistenziali migliorano gli outcome nei pazienti con multimorbilità?

Database: Cochrane Library

Data: issue 6 2020

1. [mh ^comorbidity]
2. (comorbid* or co-morbid* or multimorbid* or multi-morbid* or multidisease or multidiseases or multi-disease or multi-diseases):ti
3. [mh ^"chronic disease"]
4. ((#1 or #2) and #3) or #2
5. [mh "diabetes mellitus"]
6. diabet*:ti,ab
7. [mh hypertension]
8. (hypertens* or "high blood pressure"):ti,ab
9. [mh "heart diseases"]
10. [mh "cerebrovascular disorders"]
11. (cerebrovascular disorder* or cerebrovascular disease* or vascular disorder* or vascular disease* or carotoid* disorder* or carotoid disease* or arter* disorder* or arter* disease*):ti
12. [mh asthma]
13. asthma*:ti
14. [mh "pulmonary disease, chronic obstructive"]
15. (copd or pulmonary disease* or pulmonary disorder*):ti
16. [mh hyperlipidemias]
17. (hyperlipidem* or hypercholesterolemia* or hypertriglyceridemia*):ti
18. [mh "thyroid diseases"]
19. (thyroid disease* or thyroid disorder*):ti
20. [mh "mental disorders"]
21. ((mental or anxiety or mood or psychological or sleep) near/2 (disease* or disorder*)):ti

22.((substance or drug or marijuana or cocaine or amphetamine) near/2 abuse):ti

23.(depression or schizophren* or psychos* or "substance abuse" or addiction or addictions):ti

24.[mh epilepsy]

25.(epileps* or seizure or seizures):ti

26.[mh "hiv infections"]

27.(hiv or acquired immune* deficiency syndrome*):ti

28.[mh neoplasms]

29.(neoplasm or cancer):ti

30.[mh "kidney diseases"]

31.(kidney disease* or kidney disorder*):ti

32.[mh "liver diseases"]

33.(liver disease* or liver disorder*):ti

34.[mh osteoporosis]

35.osteoporosis:ti

36.{OR #5-#35}

37.((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl*) near/2 (disease or diseases or ill* or care or condition or conditions or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)):ti,ab

38.(#36 and #37)

39.(#4 or #38) with Publication Year from 2016 to present, in Trials

40.(#4 or #38) with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data della ricerca: ALL <1946 to July 07, 2020>

1 comorbidity/

2 (comorbid* or co-morbid*).ti,ab.

3 (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.

4 (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.

5 or/1-4

6 chronic disease/

7 (chronic* adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or syndrom* or symptom*)).ti,ab.

8 or/6-7

9 5 or 8

10 exp diabetes mellitus/ or diabet*.ti,ab.

11 exp hypertension/ or (hypertens* or "high blood pressure?").ti,ab.

12 exp heart diseases/ or (((heart or cardiac or cardiovascular or coronary) adj (disease? or disorder? or failure)) or arrythmia?).ti,ab.

13 exp cerebrovascular disorders/ or ((cerebrovascular or vascular or carotoid* or arter*) adj (disorder? or disease?)).ti,ab.

14 exp asthma/ or asthma*.ti,ab.

15 exp pulmonary disease chronic obstructive/ or (copd or (pulmonary adj2 (disease? or disorder?))).ti,ab.

16 exp hyperlipidemia/ or (hyperlipidem* or hypercholesterolemia* or hypertriglyceridemia*).ti,ab.

17 exp thyroid diseases/ or ((thyroid adj (disease? or disorder)) or hyperthyroid* or hypothyroid*).ti,ab.

18 exp arthritis rheumatoid/ or rheumatoid arthritis.ti,ab.

19 exp mental disorders/ or (((mental or anxiety or mood or psychological or sleep) adj (disease? or disorder?)) or ((substance or drug or marijuana or cocaine or amphetamine) adj2 abuse) or depression or schizophren* or psychos* or "substance abuse" or addiction?).ti,ab.

20 exp epilepsy/ or (epileps* or seizure?).ti,ab.

21 exp hiv infections/ or (hiv or acquired immune* deficiency syndrome? or (aids adj (associated or related or arteritis))).ti,ab.

22 exp neoplasms/ or (neoplasm? or cancer?).ti,ab.

23 exp kidney diseases/ or (kidney adj (disease? or disorder?)).ti,ab.

24 exp liver diseases/ or (liver adj (disease? or disorder?)).ti,ab.

25 exp osteoporosis/ or osteoporosis.ti,ab.

26 or/10-25

27 ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.

28 chronic*.ti,ab,hw.

29 27 or 28

30 26 and 29

31 exp *education, continuing/

32 (education* adj2 (program* or intervention? or meeting? or session? or strateg* or workshop? or visit?)).tw.

33 (behavio?r* adj2 intervention?).tw.

34 *pamphlets/

35 (leaflet? or booklet? or poster or posters).tw.

36 ((written or printed or oral) adj information).tw.

37 (information* adj2 campaign).tw.

38 (education* adj1 (method? or material?)).tw.

39 *advance directives/

40 outreach.tw.

41 ((opinion or education* or influential) adj1 leader?).tw.

42 facilitator?.tw.

43 academic detailing.tw.

44 consensus conference?.tw. (5540)

45 *guideline adherence/ (15480)

46 practice guideline?.tw. (25469)

47 (guideline? adj2 (introduc* or issu* or impact or effect? or disseminat* or distribut*)).tw.

48 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 training program*).tw.

49 *reminder systems/

50 reminder?.tw.

51 (recall adj2 system*).tw.

52 (prompter? or prompting).tw.

53 algorithm?.tw.

54 *feedback/ or feedback.tw.

55 chart review*.tw.

56 ((effect? or impact or records or chart?) adj2 audit).tw.

57 compliance.tw.

58 marketing.tw

59 or/31-58

60 exp *reimbursement mechanisms/

61 fee for service.tw.

62 *capitation fee/

63 *"deductibles and coinsurance"/

64 cost shar*.tw.

65 (copayment? or co payment?).tw.

66 (prepay* or prepaid or prospective payment?).tw.

67 *hospital charges/

68 formular?.tw.

69 fundhold?.tw.

70 *medicaid/

71 *medicare/

72 blue cross.tw.

73 or/60-72 (63791)

74 *nurse clinicians/

75 *nurse midwives/

76 *nurse practitioners/

77 (nurse adj (rehabilitator? or clinician? or practitioner? or midwi*)).tw.

78 *pharmacists/

79 clinical pharmacist?.tw.

80 paramedic?.tw.

81 *patient care team/

82 exp *patient care planning/

83 (team? adj2 (care or treatment or assessment or consultation)).tw.

84 (integrat* adj2 (care or service?)).tw.

85 (care adj2 (coordinat* or program* or continuity)).tw.

86 (case adj1 management).tw.

87 exp *ambulatory care facilities/

88 *ambulatory care/

89 or/74-88

90 *home care services/

91 *hospices/

92 *nursing homes/

93 *office visits/

94 *house calls/

95 *day care/

96 *aftercare/

97 *community health nursing/

98 (chang* adj1 location?).tw.

99 domiciliary.tw.

100 (home adj1 treat*).tw.

101 day surgery.tw.

102 *medical records/

103 *medical records systems, computerized/

104 (information adj2 (management or system?)).tw.

105 *peer review/

106 *utilization review/

107 exp *health services misuse/

108 or/90-107

109 *physician's practice patterns/

110 *process assessment/ [health care]

111 *program evaluation/

112 *length of stay/

113 (early adj1 discharg*).tw.

114 discharge planning.tw.

115 offset.tw. (29302)

116 triage.tw. (17421)

117 exp *"referral and consultation"/ and "consultation"/

118 *drug therapy, computer assisted/

119 near patient testing.tw.

120 *medical history taking/

121 *telephone/

122 (physician patient adj (interaction? or relationship?)).tw.

123 *health maintenance organizations/

124 managed care.tw.

125 (hospital? adj1 merg*).tw.

126 quality assurance.tw.

27 or/109-126

128 ((standard or usual or routine or regular or traditional or conventional or pattern) adj2 care).tw.

129 (program* adj2 (reduc* or increas* or decreas* or chang* or improv* or modify* or monitor* or care)).tw.

130 (program* adj1 (health or care or intervention?)).tw.

131 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 treatment program*).tw. (362)

132 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 care program*).tw. (202)

133 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 screening program*).tw. (767)

134 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 prevent* program*).tw. (594)

135 (computer* adj2 (dosage or dosing or diagnosis or therapy or decision?)).tw. (6022)

136 ((introduc* or impact or effect? or implement* or computer*) adj2 protocol?).tw. (5351)

137 ((effect or impact or introduc*) adj2 (legislation or regulations or policy)).tw.

138 or/128-137

139 or/59,73,89,108,127,138

140 9 or 30

141 139 and 140

142 letter/

143 editorial/

144 news/

145 exp historical article/

146 anecdotes as topic/

147 comment/

148 case report/

149 (letter or comment*).ti.

150 142 or 143 or 144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149

Filtro per RCT

151 randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

152 150 not 151

153 141 not 152

154 randomized controlled trial.pt.

155 controlled clinical trial.pt.

156 random*.ab.

157 placebo.ab.

158 clinical trials as topic.sh.

159 random allocation.sh.

160 trial.ti.

161 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160

162 exp animals/ not humans.sh.

163 161 not 162 (1447728)

Filtro per RS

164 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

165 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

166 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

167 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

168 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

169 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

170 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. (9296)

171 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. (8946)

172 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

173 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.

174 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

175 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

176 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

177 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

178 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177

179 163 or 178

180 153 and 179

181 limit 180 to yr="2016 -Current"

Database: Embase

Data della ricerca:<1974 to 2020 July 08>

1 comorbidity/

2 (comorbid* or co-morbid*).ti,ab.

3 (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.

4 (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.

5 or/1-4

6 chronic disease/

7 (chronic* adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or syndrom* or symptom*)).ti,ab.

8 or/6-7

9 5 or 8

10 exp diabetes mellitus/ or diabet*.ti,ab.

11 exp hypertension/ or (hypertens* or "high blood pressure?").ti,ab.

12 exp heart disease/ or exp myocardial disease/ or (((heart or cardiac or cardiovascular or coronary) adj (disease? or disorder? or failure)) or arrythmia?).ti,ab.

13 cerebrovascular disease/ or carotid artery disease/ or ((cerebrovascular or vascular or carotoid* or arter*) adj (disorder? or disease?)).ti,ab.

14 exp asthma/ or asthma*.ti,ab.

15 chronic obstructive lung disease/ or (copd or ((pulmonary or lung?) adj2 (disease? or disorder?))).ti,ab.

16 exp hyperlipidemia/ or exp hypercholesterolemia/ or (hyperlipidem* or hypercholesterolemia* or hypertriglyceridemia*).ti,ab.

17 exp thyroid diseases/ or ((thyroid adj (disease? or disorder)) or hyperthyroid* or hypothyroid*).ti,ab.

18 exp rheumatoid arthritis/ or rheumatoid arthritis.ti,ab.

19 exp mental disease/ or (((mental or anxiety or mood or psychological or sleep) adj (disease? or disorder?)) or ((substance or drug or marijuana or cocaine or amphetamine) adj2 abuse) or depression or schizophren* or psychos* or "substance abuse" or addiction?).ti,ab.

20 exp epilepsy/ or (epileps* or seizure?).ti,ab.

21 human immunodeficiency virus/ or (hiv or acquired immune* deficiency syndrome? or (aids adj (associated or related or arteritis)) or human immunodeficiency).ti,ab.

22 exp neoplasm/ or (neoplasm? or cancer?).ti,ab.

23 exp kidney disease/ or ((kidney? or renal) adj (disease? or disorder? or failure)).ti,ab.

24 exp liver disease/ or (liver adj (disease? or disorder?)).ti,ab.

25 exp osteoporosis/ or osteoporosis.ti,ab.

26 or/10-25

27 ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.

28 chronic*.ti,ab,hw. (1905520)

29 27 or 28 (2001286)

30 26 and 29 (1309439)

31 exp primary health care/ or exp primary medical care/ (169143)

32 (primary adj2 (care? or medical* or health* or clinic* or practitioner? or doctor?)).ti,ab. (200172)

33 general practitioner/

34 (((family or general or generalist? or communit*) adj2 (physician? or doctor? or practitioner? or practice)) or GP).ti,ab.

35 general practice/

36 exp community care/

37 (communit* adj2 (health or healthcare or service? or clinic* or setting? or centre? or center?)).ti,ab.

38 or/31-37

39 (education* adj2 (program* or intervention? or meeting? or session? or strateg* or workshop? or visit?)).tw.

40 (behavio?r* adj2 intervention?).tw.

41 (leaflet? or booklet? or poster or posters).tw.

42 ((written or printed or oral) adj information).tw.

43 (information* adj2 campaign).tw.

44 (education* adj1 (method? or material?)).tw.

45 outreach.tw.

46 ((opinion or education* or influential) adj1 leader?).tw.

47 facilitator?.tw.

48 academic detailing.tw.

49 consensus conference?.tw.

50 practice guideline?.tw.

51 (guideline? adj2 (introduc* or issu* or impact or effect? or disseminat* or distribut*)).tw.

52 ((introduc* or impact or effect? or implement* or computer* or compli*) adj2 protocol?).tw.

53 ((introduc* or impact or effect? or implement* or computer* or compli*) adj2 algorithm?).tw. (11409)

54 clinical pathway?.tw.

55 critical pathway?.tw.

56 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 training program*).tw.

57 reminder?.tw. (19383)

58 (recall adj2 system*).tw. (663)

59 (prompter? or prompting).tw.

60 advance directive?.tw.

61 *feedback/ or feedback.tw.

62 chart review*.tw.

63 ((effect? or impact or records or chart?) adj2 audit).tw.

64 compliance.tw.

65 marketing.tw.

66 ((cost or clinical or medical) adj information).tw.

67 *medical education/

68 *medical audit/

69 continuing education/

70 postgraduate education/

71 or/39-70 (971635)

72 fee for service.tw. (7160)

73 cost shar*.tw. (2382)

74 (copayment? or co payment?).tw. (2886)

75 (prepay* or prepaid or prospective payment?).tw. (4672)

76 formular?.tw. (7274)

77 fundhold?.tw. (1)

78 blue cross.tw. (1485)

79 voucher?.tw. (2261)

80 (free adj2 care).tw. (2008)

81 exp *health insurance/ (98889)

82 *health care costs/ (34474)

83 *health care financing/ (3700)

84 *medical fee/ (4804)

85 *prospective payment/ (3948)

86 or/72-85 (156340)

87 (nurse adj (rehabilitator? or clinician? or practitioner? or midwi*)).tw. (19168)

88 ((nurse or midwi* or practitioner) adj managed).tw. (696)

89 clinical pharmacist?.tw. (6872)

90 paramedic?.tw. (7821)

91 exp *paramedical personnel/ (220691)

92 *general practitioner/ (23509)

93 *physician/ (53903)

94 (team? adj2 (care or treatment or assessment or consultation)).tw. (28257)

95 (integrat* adj2 (care or service?)).tw. (19961)

96 (care adj2 (coordinat* or program* or continuity)).tw. (42984)

97 (case adj1 management).tw. (14649)

98 *patient care/ (67552)

99 (chang* adj1 location?).tw. (739)

100 domiciliary.tw. (3334)

101 (home adj1 (treat* or visit?)).tw. (12590)

102	day surgery.tw. (4164)
103	exp *primary health care/ (60377)
104	*ambulatory surgery/ (7490)
105	*nursing home/ (25438)
106	*day hospital/ (1793)
107	*outpatient care/ (5812)
108	*terminal care/ (18775)
109	*group practice/ (5056)
110	*general practice/ (37321)
111	*rural health care/ (7697)
112	*community mental health center/ (1639)
113	information system/ (37476)
114	*medical record/ (30793)
115	(information adj2 (management or system?)).tw. (53801)
116	*peer review/ (7357)
117	*professional standards review organization/ (1489)
118	exp *clinical practice/ (41885)
119	quality assurance.tw. (36608)
120	exp *health care delivery/ (674152)
121	*health care quality/ (73011)
122	*professional practice/ (19600)
123	(early adj1 discharg*).tw. (4990)
124	discharge planning.tw. (4374)
125	offset.tw. (34463)
126	triage.tw. (26900)
127	near patient testing.tw. (352)

128 *patient referral/ (17951)

129 (physician patient adj (interaction? or relationship?)).tw. (2834)

130 managed care.tw. (20877)

131 *health care organization/ (47971)

132 *health maintenance organization/ (8616)

133 *health care system/ (19434)

134 *health care access/ (9675)

135 (hospital? adj1 merg*).tw. (474)

136 (computer* adj2 (dosage or dosing or diagnosis therapy or decision?)).tw. (2437)

137 (computer* adj2 (diagnosis or therapy)).tw. (5178)

138 gatekeep*.tw. (7208)

139 or/87-138

140 ((standard or usual or routine or regular or traditional or conventional or pattern) adj2 care).tw.

141 (program* adj2 (reduc* or increas* or decreas* or chang* or improv* or modify* or monitor* or care)).tw.

142 (program* adj1 (health or care or intervention?)).tw.

143 ((effect or impact or introduc*) adj2 (legislation or regulations or policy)).tw.

144 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 treatment program*).tw.

145 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 care program*).tw.

146 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 screening program*).tw.

147 ((effect? or impact or evaluat* or introduc* or compar*) adj2 prevent* program*).tw.

148 or/140-147

149 71 or 86 or 139 or 148

150 9 or 30

151 150 and 38 and 149

152 letter.pt. or letter/

153 note.pt.

154 editorial.pt.

155 case report/ or case study/

156 (letter or comment*).ti.

157 152 or 153 or 154 or 155 or 156

158 randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.

159 157 not 158

160 animal/ not human/

161 nonhuman/

162 exp animal experiment/

163 exp experimental animal/

164 animal model/

165 exp rodent/

166 (rat or rats or mouse or mice).ti.

167 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166

168 151 not 167

Filtro per RS

169 "systematic review"/ or meta analysis/

170 "meta analysis (topic)"/

171 "systematic review (topic)"/

172 biomedical technology assessment/

173 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

174 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

175 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

176 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

177 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

178 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (34571)

179 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab. (14147)

180 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

181 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

182 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

183 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

184 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

185 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

186 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab. (3998)

187 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186

Filtro per RCT

188 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/ (2055598)

189 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind$3 or mask$3)) or (random$ adj (assign$ or allocat$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

190 188 or 189

191 168 and 187

192	168 and 190
193	191 or 192
194	limit 193 to yr="2016 -Current"

QC12. Quali sono l'efficacia clinica e la costo-efficacia del self-management e di programmi di pazienti esperti per le persone con multimorbilità?

Database: MEDLINE

Data della ricerca: 2016-Luglio 2020

---

1. comorbidity/
2. (comorbid* or co-morbid*).ti,ab.
3. (multimorbid* or multi-morbid*).ti,ab.
4. (multidisease? or multi-disease? or (multiple adj (ill* or disease? or condition? or syndrom* or disorder?))).ti,ab.
5. ((coocur* or co-ocur* or coexist* or co-exist* or multipl* or concord* or discord*) adj3 (disease? or ill* or care or condition? or disorder* or health* or medication* or symptom* or syndrom*)).ti,ab.
6. or/1-5
7. patient education as topic/
8. health education/
9. (patient* adj2 (educat* or expert*)).ti,ab.
10. (self adj3 (manage* or care or motivat*)).ti,ab.
11. exp self care/
12. 10 or 11
13. (program* or educat* or teach* or train* or support* or instruct* or coach*).ti,ab.
14. 12 and 13
15. or/7-9,14
16. 6 and 15
17. Excluded study designs and publication types [G.3.1]
18. 16 not 17
19. Limit 18 to English language

---

20. letter.pt. or letter/
21. note.pt.
22. editorial.pt.
23. case report/ or case study/
24. (letter or comment*).ti.
25. 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.
27. 25 not 26
28. animal/ not human/
29. nonhuman/
30. exp animal experiment/
31. exp experimental animal/
32. animal model/
33. exp rodent/
34. (rat or rats or mouse or mice).ti.
35. 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34
36. 19 NOT 35

Filtro per RS

37. meta-analysis/
38. meta-analysis as topic/
39. (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.
40. ((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.
41. (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.
42. (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.
43. (search* adj4 literature).ab.

44. (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.
45. cochrane.jw.
46. ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.
47. or/37-46

Filtro per RCT

48. randomized controlled trial.pt.
49. controlled clinical trial.pt.
50. randomi#ed.ab.
51. placebo.ab.
52. randomly.ab.
53. clinical trials as topic.sh.
54. trial.ti.
55. or/48-54

Filtro per studi osservazionali

56. epidemiologic studies/
57. exp case control studies/
58. exp cohort studies/
59. cross-sectional studies/
60. case control.ti,ab.
61. (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab.
62. ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab.
63. ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab.
64. or/56-63

65. 36 AND 47
66. 36 AND 55
67. 36 AND 64

QC13. Qual è l'efficacia della goal oriented care per le persone con multimorbilità?

Banca dati: Pubmed

Data della ricerca: dicembre 2019

1.((((((((((("Multiple Chronic Conditions"[Mesh]) OR "Comorbidity"[Mesh]) OR "Chronic Disease"[Mesh])) OR (((((((((chronic disease[Title/Abstract]) OR "multimorbidity"[Title/Abstract]) OR "multiple chronic conditions"[Title/Abstract])))) OR ("Multiple Chronic Medical Conditions"[Title/Abstract])) OR ((((("Multiple Morbidity"[Title/Abstract]) OR "Multiple Chronic Diseases"[Title/Abstract]) OR "Multiple Chronic Health Conditions"[Title/Abstract]))) OR Polypharmacy[Title/Abstract])))

2. ((((((((("goal-oriented approach"[Title/Abstract] OR "goal oriented approach"[Title/Abstract] OR “goal-attainment”[Title/Abstract] OR “goal attainment”[Title/Abstract] OR "goal-oriented care"[Title/Abstract] OR "goal oriented care"[Title/Abstract] OR "Goal-oriented medical care"[Title/Abstract] OR "Goal oriented medical care"[Title/Abstract] OR "Goal-Directed Health Care"[Title/Abstract] OR "Goal Directed Health Care"[Title/Abstract] OR "patient-centered goals"[Title/Abstract] OR "patient centered goals"[Title/Abstract] OR "patient-centered"[Title/Abstract] OR "patient centered"[Title/Abstract] OR "patient centered"[Title/Abstract] OR "patient-centered" [Title/Abstract] OR "patient focus"[Title/Abstract] OR "patient-focus"[Title/Abstract] OR "goal-oriented model"[Title/Abstract] OR "goal oriented model"[Title/Abstract] OR "patient-centered medical care"[Title/Abstract] OR "patient centered medical care"[Title/Abstract] OR "Goal-Directed Health Records"[Title/Abstract] OR "Goal Directed Health Records"[Title/Abstract] OR "goal-directed health care model"[Title/Abstract] OR "goal

directed health care model"[Title/Abstract] OR "integrated care model"[Title/Abstract] OR "goal setting"[Title/Abstract] OR goal-setting [Title/Abstract] OR "Integrated Health Care Systems"[Title/Abstract] OR "Integrated Delivery Systems"[Title/Abstract] OR "Integrated Delivery System"[Title/Abstract] OR "patient care planning"[Title/Abstract] OR "nursing care plans"[Title/Abstract] OR "nursing care plan"[Title/Abstract] OR "care goal"[Title/Abstract] OR "care goals"[Title/Abstract] OR "goals of care"[Title/Abstract])))) OR ((“Patient Centered Care”[Title/Abstract] OR “Patient-Centered Nursing”[Title/Abstract] OR “Patient Centered Nursing”[Title/Abstract] OR “Patient-Focused Care”[Title/Abstract] OR “Patient Focused Care”[Title/Abstract])))))) OR (("goal oriented"[Title/Abstract] OR "goal-oriented"[Title/Abstract]))))) OR (("goal achievement"[Title/Abstract] OR "goal-achievement"[Title/Abstract])))))

3.((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])))) OR ((“elderly population”[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR “elderly patient”[Text Word] OR “elderly patients”[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR “70 years old”[Title/Abstract] OR “>70 years old”[Title/Abstract] OR “older person*”[Text Word] OR “older persons”[Text Word] OR “Older Adult*”[Text Word] OR “Older Adults”[Text Word] OR “Oldest Old”[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70 [Title] OR aged over 80 [Title] OR aged over 90 [Title])))))))))

Banca dati: Embase

Data della ricerca: dicembre 2019

#1 'multiple chronic conditions'/exp/mj OR 'comorbidity'/exp/mj OR 'chronic disease'/exp/mj

#2 (chronic AND disease OR 'multimorbidity' OR 'multiple chronic conditions' OR 'multiple chronic medical conditions' OR 'multiple morbidity' OR 'multiple chronic diseases' OR 'multiple chronic health conditions' OR polypharmacy:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'goal-oriented approach' OR 'goal oriented approach' OR 'goal-attainment' OR 'goal attainment' OR 'goal-oriented care' OR 'goal oriented care' OR 'goal-oriented medical care' OR 'goal oriented medical care' OR 'goal-directed health care' OR 'goal directed health care' OR 'patient-centered goals' OR 'patient centered goals' OR 'patient centered' OR 'patient-centered' OR 'patient focus' OR 'patient-focus' OR 'goal-oriented model' OR 'goal oriented model' OR 'patient-centered medical care' OR 'patient centered medical care' OR 'goal-directed health records' OR 'goal directed health records' OR 'goal-directed health care model' OR 'goal directed health care model' OR 'integrated care model' OR 'goal setting' OR 'integrated health care systems' OR 'integrated delivery systems' OR 'integrated delivery system' OR 'patient care planning' OR 'nursing care plans' OR 'nursing care plan' OR 'care goal' OR 'care goals' OR 'goals of care' OR 'patient centered care' OR 'patient-centered nursing' OR 'patient centered nursing' OR 'patient-focused care' OR 'patient focused care' OR 'goal oriented' OR 'goal-oriented' OR 'goal achievement' OR 'goal-achievement':de,ti,ab

#5 'aged'/exp/mj OR 'very elderly'/exp/mj

#6 'elderly population' OR 'aged 80' OR 'aged 65' OR '65 years old' OR '70 years old' OR '70 years old':ti,ab

#7 elderly OR elders OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians:de

#8 'aged over 70' OR 'aged over 80' OR 'aged over 90':ti

#9 #5 OR #6 OR #7

#10 #3 AND #4 AND #9

Banca dati: Cochrane library

Data della ricerca: issue 12, 2019

#1 MeSH descriptor: [Multiple Chronic Conditions] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Comorbidity] explode all trees

#3 ("multimorbidity" OR "multiple chronic conditions" OR "Multiple Chronic Medical Conditions" OR "Multiple Morbidity" OR Multiple Morbidity OR "Multiple Chronic Diseases" OR "Multiple Chronic Health Conditions" OR Polypharmacy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 ("goal-oriented approach" OR "goal oriented approach" OR “goal-attainment” OR “goal attainment” OR "goal-oriented care" OR "goal oriented care" OR "Goal-oriented medical care" OR "Goal oriented medical care" OR "Goal-Directed Health Care" OR "Goal Directed Health Care" OR "patient-centered goals" OR "patient centered goals" OR "patient-centered" OR "patient centered" OR "patient centered" OR "patient-centered" OR "patient focus" OR "patient-focus" OR "goal-oriented model" OR "goal oriented model" OR "patient-centered medical care" OR "patient centered medical care" OR "Goal-Directed Health Records" OR "Goal Directed Health Records" OR "goal-directed health care model" OR "goal directed health care model" OR "integrated care model" OR "goal setting" OR goal-setting OR "Integrated Health Care Systems" OR "Integrated Delivery Systems" OR "Integrated Delivery System" OR "patient care planning" OR "nursing care plans" OR "nursing care plan" OR "care goal" OR "care goals" OR "goals of care" OR “Patient Centered Care” OR “Patient-Centered Nursing” OR “Patient Centered Nursing” OR “Patient-Focused Care” OR “Patient Focused Care” OR "goal oriented" OR "goal-oriented" OR "goal achievement" OR "goal-achievement"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 #4 AND #5

#7 MeSH descriptor: [Aged] explode all trees

#8 (elderly OR elders “elderly patients” OR "elderly people" OR "aged 70" OR “older person” OR “older persons” OR “Older Adult” OR “Older Adults” OR “Oldest Old” OR Nonagenarians OR Octogenarians OR Centenarians OR “aged over 70” OR “aged over 80” OR “aged over 90”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#9 ("aged 80" OR "aged 65" OR “70 years old”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 #7 OR #8 OR #9

#11 #6 AND #10

Banca dati: CINAHL (EBSCO host)

Data della ricerca:

"MJ multimorbidity OR MJ Multiple Chronic Conditions OR MJ Comorbidity AND AB ("goal-oriented approach" OR "goal oriented approach" OR “goal-attainment” OR “goal attainment” OR "goal-oriented care" OR "goal oriented care" OR "Goal-oriented medical care" OR "Goal oriented medical care" OR "Goal-Directed Health Care" OR "Goal Directed Health Care" OR "patient-centered goals" OR "patient centered goals" OR "patient-centered" OR "patient centered" OR "patient centered" OR "patient-centered" OR "patient focus" OR "patient-focus" OR "goal-oriented model" OR "goal oriented model" OR "patient-centered medical care" OR "patient centered medical care" OR "Goal-Directed Health Records" OR "Goal Directed Health Records" OR "goal-directed health care model" OR "goal directed health care model" OR "integrated care model" OR "goal setting" OR goal-setting OR "Integrated Health Care Systems" OR "Integrated Delivery Systems" OR "Integrated Delivery System" OR "patient care planning" OR "nursing care plans" OR "nursing care plan" OR "care goal" OR "care goals" OR "goals of care" OR “Patient Centered Care” OR “Patient-Centered Nursing” OR “Patient Centered Nursing” OR “Patient-Focused Care” OR “Patient Focused Care” OR "goal oriented" OR "goal-oriented" OR "goal achievement" OR "goal-achievement")

APPENDICE B - MATERIALE SUPPLEMENTARE

APPENDICE B1. PRINCIPI PER LA GESTIONE DI PAZIENTI CON MULTIMORBILITA'

Figura B1 Flow chart della selezione degli studi

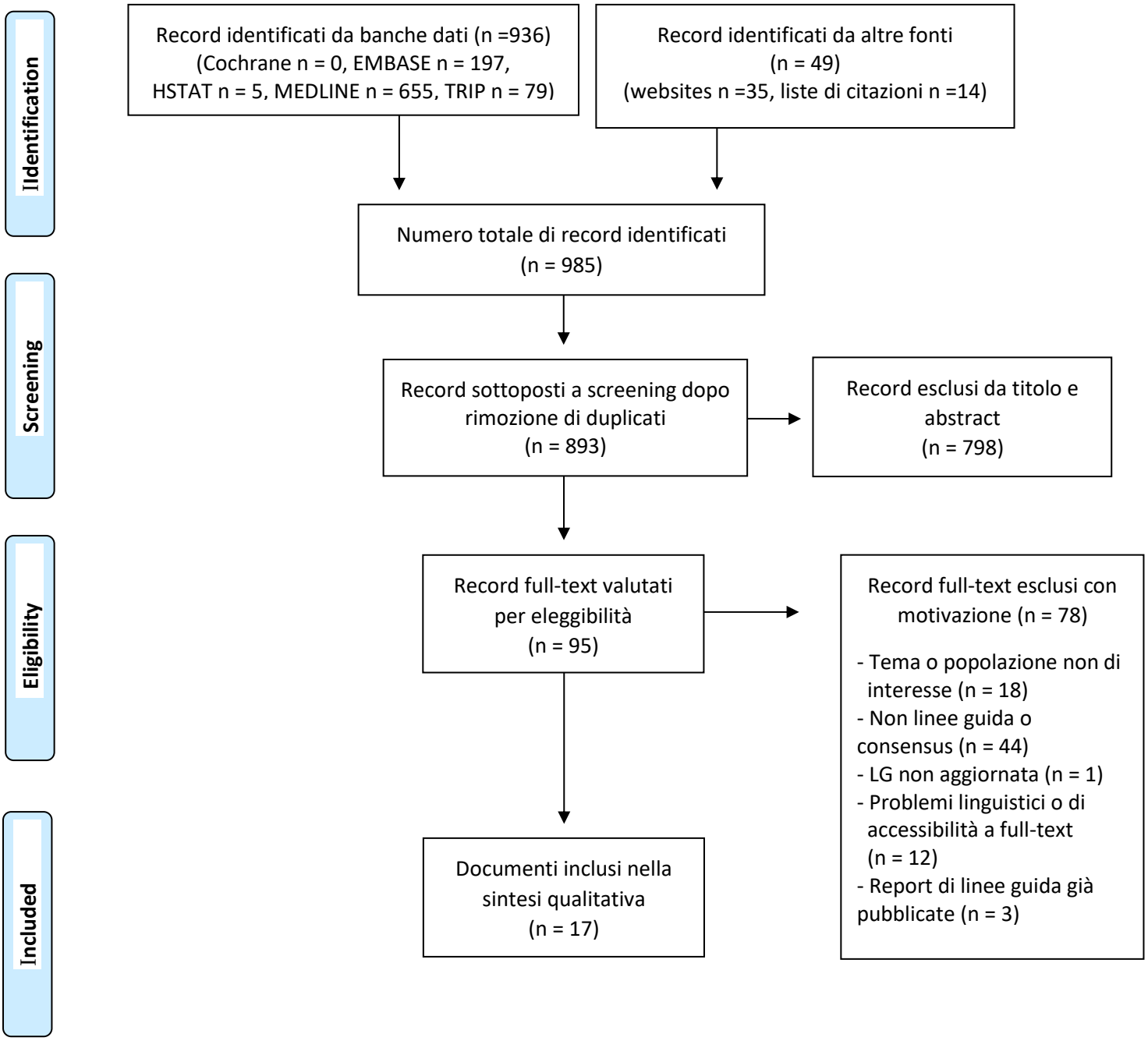


Tabella B.1 Caratteristiche delle linee guida e documenti di consenso inclusi

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
NICE[1], 2016 UK	Cure primarie e secondarie	Multimorbidità, definita come la contemporanea presenza di ≥2 condizioni croniche (tra le quali, almeno un problema di salute fisico)	Ottimizzare la presa in carico degli adulti (età ≥18 anni) con multimorbidità riducendo il *burden* legato ai trattamenti e la necessità di cure non programmate	Cinque raccomandazioni: Sviluppare un approccio che tenga conto della multimorbilità sulla base di 5 raccomandazioni: 1. Discutere lo scopo dell'approccio proposto. 2. Stabilire il burden delle patologie e del trattamento. 3. Stabilire gli obiettivi, valori e priorità del paziente 4. Rivalutare i farmaci e gli altri trattamenti in corso, tenendo in considerazione i possibili rischi e benefici in rapporto agli esiti (outcomes) rilevanti per il paziente 5. Concordare un piano di cura individualizzato per la persona che comprenda: a. Obiettivi e piani di cura futuri (compreso advance care planning) b. Identificazione di chi è responsabile per il coordinamento delle cure c. Comunicazione del piano di cura individualizzato ai professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura d. Follow-up puntuale e regolamentazione per accesso a cure d'urgenza
AGS[2], 2019 USA	Cure primarie e secondarie	Condizioni croniche multiple	Creare un quadro di azione volto a indirizzare le decisioni dei professionisti sanitari coinvolti nella cura di persone anziane con condizioni croniche multiple	Tre principali azioni: 1. Identificare e comunicare le priorità e le traiettorie di salute attese dei pazienti 2. Prendere decisioni su interruzione, inizio o prosecuzione dei trattamenti 3. Allineare tali decisioni e cure tra i pazienti, i caregiver e gli altri specialisti sanitari con le suddette priorità ed il percorso di salute

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
Consensus di esperti (Muth *et al*), 2019[3] Germania, Paesi Bassi, Irlanda, Svezia, Italia, UK, USA	Cure primarie e secondarie	Multimorbidità e polifarmacoterapia	Migliorare la gestione clinica di pazienti con multimorbidità e polifarmacoterapia	Cinque raccomandazioni chiave: 1. Identificare la popolazione target considerando il rischio di eventi avversi associato a patologie, farmaci, scarsa aderenza, contesto sociale ed uso delle risorse sanitarie; 2. Esaminare possibili interazioni tra malattie, trattamenti e stato psicosociale del paziente; 3. Considerare preferenze ed aspettative del paziente, assicurandone un'informazione adeguata, e condividere con pazienti e caregivers obiettivi terapeutici realistici; 4. Personalizzare i piani di cura per ottimizzare i benefici dei trattamenti (vs. posssibili effetti avversi) e supportare il *self-management*; 5. Monitorare e rivalutare il paziente con regolari review ed aggiornamenti dei trattamenti e piani di cura per individuare eventuali cambiamenti delle sue necessità.
JA-CHRODIS, 2018[4] Italia, Spagna, Lituania, Finlandia, Germania, Paesi Bassi, Belgio, UK, Grecia, Slovenia	Cure primarie e secondarie	Multimorbidità definita come la contemporanea presenza di multiple patologie o condizioni croniche	Sviluppare un modello assistenziale per pazienti multimorbidi	Cinque domini: 1. Erogazione delle cure 2. Supporto decisionale 3. Sostegno del *self-management* del paziente rispetto alle proprie condizioni cliniche 4. Sviluppo di sistemi di informazione e tecnologia 5. Uso di risorse sociali e territoriali
LLGH & pmv & DEGAM, 2017[5] Germania	Cure primarie	Multimorbidità, definita come la contemporanea presenza di ≥3 malattie croniche	Guidare la gestione di pazienti con multimorbidità nella pratica clinica	Sviluppo di un meta-algoritmo comprensivo di: 1. Preferenze, principi ed obiettivi di vita dei pazienti 2. Storia clinica del paziente 3. Gestione della patologia di tipo comprensivo o orientato al singolo problema 4. Strategie per evitare evoluzioni sfavorevoli di malattia (insorgenza a problemi associati alla malattia, reazioni avverse o interazioni tra farmaci, perdita di autonomia)

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
NICE, 2015 UK[6]	Servizi sanitari e sociali	Condizioni di salute croniche di durata ≥1 anno e con significativo impatto sulla vita della persona	Pianificare ed erogare servizi sanitari e sociali per supportare anziani con multiple condizioni croniche	Tre aree di miglioramento: 1. Potenziare la consapevolezza e il *self-management* di anziani con multiple condizioni croniche che necessitano una presa in carico sociale, coinvolgendo i caregivers 2. Promuovere l'erogazione di cure centrate sulla persona da parte dei professionisti sanitari 3. Integrare diverse opzioni di cura e supporto al fine di favorire un approccio di cura centrato sulla persona
DEGAM, 2014[7] Germania	Cure primarie	Polifarmacoterapia, considerando in particolare l'uso di ≥5 farmaci o uso inappropriato di farmaci	Ottimizzare e garantire la sicurezza e la qualità dei farmaci prescritti in pazienti con polifarmacoterapia	Otto passaggi del processo prescrittivo: 1. Valutazione iniziale del paziente 2. Revisione farmacologica 3. Accordo ed alleanza con il paziente 4. Decisione sulla prescrizione terapeutica 5. Comunicazione con il paziente 6. Distribuzione del farmaco 7. Somministrazione del farmaco Monitoraggio
IMSS[8], 2013 Messico	Cure primarie e secondarie	Polifarmacoterapia, definita come uso di ≥4 farmaci	Migliorare la qualità della prescrizione farmacologica negli anziani	Sei passaggi per una prescrizione farmacologica ragionata: 1. Definizione del problema 2. Specificare l'obiettivo terapeutico 3. Valutazione paziente-specifica di efficacia e sicurezza della terapia 4. Inizio del trattamento 5. Educazione del paziente e dei caregivers 6. Monitoraggio e, se necessario, sospensione del trattamento

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
NHG & NVKG & OMS[9], 2012 Paesi Bassi	Cure primarie e secondarie	Polifarmacoterapia, definita come uso cronico di ≥5 farmaci	Promuovere l'erogazione di cure sicure ed efficaci con un approccio multidisciplinari per anziani con polifarmacoterapia	Quattro raccomandazioni cardine: 1. Condurre una revisione farmacologica (includendo valutazione anamnestica e farmacologica, comunicazione tra medico e farmacista, comunicazione con il paziente, monitoraggio periodico) 2. Applicare criteri START e STOP 3. Valutare l'efficacia e i possibili effetti avversi dei farmaci 4. Migliorare l'aderenza al trattamento (attraverso interventi personalizzati, riducendo quanto più possibile il numero di somministrazioni giornaliere di farmaco, evitando cambiamenti della forma farmaceutica, promuovendo la collaborazione tra cure primarie e secondarie)
NHS EPT[10], 2018 Scozia	Cure primarie e secondarie	Polifarmacoterapia, definita come uso di ≥2 farmaci[a]	Fornire conoscenze, strategie e strumenti adeguati a consentire una gestione mirata della polifarmacoterapia	Sette passaggi per la revisione della terapia: 1. (Obiettivo) Qual'è l'obiettivo per il paziente? 2. (Necessità) Identificare la terapia farmacologica essenziale 3. (Necessità) Il paziente assume qualche farmaco non necessario? 4. (Efficacia) Si stanno raggiungendo gli obiettivi terapeutici? 5. (Sicurezza) Il paziente è a rischio o soffre di reazioni avverse da farmaco? 6. (Efficienza) La terapia farmacologica ha un buon rapporto costo/beneficio? 7. (Centralità sul paziente) Il paziente è disposto e in grado di assumere la terapia farmacologica prescritta?

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine (ANZSGM)[11], 2018 Australia, Nuova Zelanda	Cure primarie e secondarie	Processo prescrittivo per pazienti anziani	Promuovere un approccio di qualità per l'uso di farmaci in pazienti anziani	Tre passaggi per ottimizzare la prescrizione: 1. Valutazioni per l'inizio di un trattamento - Assicurarsi di avere il consenso del paziente - Raccogliere un'esaustiva anamnesi farmacologica - Utilizzare il dosaggio farmacologico più appropriato 2. Monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia delle terapie 3. Processo di *deprescribing*
International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP)[12], 2018 Turchia, USA, Canada, Italia, Belgio, Israele, Nuova Zelanda	Cure primarie e secondarie	Uso inappropriato di farmaci e polifarmacoterapia	Prevenire e contrastare un uso inappropriato di farmaci e della polifarmacoterapia	Dieci raccomandazioni: 1. Effettuare una revisione farmacologica 2. Applicare l'evidenza scientifica sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente 3. Valutare la possibile sospensione di ogni farmaco 4. Impiegare approcci rivolti sia implicitamente che esplicitamente alla polifarmacoterapia 5. Far fronte alla scarsa rappresentazione di pazienti anziani nei trial clinici 6. Riconoscere ed affrontare le influenze commerciali sulla polifarmacoterapia 7. Promuovere la formazione medica sull'uso inappropriato di farmaci e sulla polifarmacoterapia 8. Prestare pari attenzione agli effetti collaterali e ai benefici dei farmaci; rivalutare le modalità per sospendere le terapie 9. Evitare l'uso di un approccio focalizzato sulla singola malattia nella gestione di pazienti con multimorbidità

				10. Considerare l'aspettativa e la qualità della vita, nonchè le preferenze di paziente e caregivers

Autore, anno, Paese	**Contesto assistenziale**	**Tema principale**	**Obiettivo**	**Punti chiave**
NHMRC & Australian Deprescribing Network & NPS Medicine Wise[13], 2018 Australia	Cure primarie e secondarie	Polifarmacoterapia inappropriata	Ridurre la polifarmacoterapia inappropriata e migliorare la salute e la qualità della vita delle persone anziane	Sette azioni fondamentali: 1. a) Aggiornare le linee guida sull'uso dei farmaci affrontando esplicitamente le tematiche della multimorbidità, polifarmacoterapia e del *deprescribing*. b) Richiedere l'inclusione di un paragrafo obbligatorio sul foglietto illustrativo dei farmaci che riguardi la sospensione del trattamento e il *deprescribing*. 2. Integrare l'assistenza sanitaria per fornire trattamenti multidisciplinari centrati sul paziente 3. Raccogliere e utilizzare dati sanitari per monitorare e affrontare la polifarmacoterapia a livello dei professionisti sanitari, del consumatore e della popolazione 4. Fornire incentivi ai professionisti sanitari per ottimizzare la qualità nell'uso di farmaci per i pazienti più anziani 5. Formare i professionisti sanitari e fornire strumenti per ottimizzare la qualità nell'uso di farmaci per i pazienti più anziani 6. Aumentare la consapevolezza dei consumatori riguardo a polifarmacoterapia e *deprescribing*, e fornire strumenti per aiutarli a discutere di tali tematiche con i medici prescrittori 7. Sviluppare un piano strategico nazionale di ricerca su polifarmacoterapia e *deprescribing*
CDHSH[14], 2017 Australia	Cure primarie e secondarie	Condizioni croniche multiple, comprensive di qualsiasi condizione di salute complessa e cronica	Prevenire e gestire condizioni croniche di salute	Tre obiettivi: 1. Sostenere la prevenzione per promuovere la salute del Paese (Australia) - Promuovere la salute e ridurre i rischi - Creare reti collaborative per la salute

				- Identificare le fasi critiche della vita - Individuare in modo appropriato e tempestivi il problema, con successivo intervento 2. Fornire cure efficienti ed appropriate per supportare le persone con condizioni croniche al fine di ottimizzare la qualità di vita - Coinvolgimento attivo - Continuità di cura - Servizi di salute accessibili - Condivisione dell'informazione - Sistemi di supporto 3. Individuare le popolazioni da prioritizzare - Salute degli Aborigeni e degli abitanti dello Stretto di Torres - Interventi e potenziamento
ICARE4EU[15], 2017 Paesi Bassi, Germania, Finlandia, Italia, Svezia, Belgio, UK	Cure primarie e secondarie	Multimorbidità, definita come la contemporanea presenza di multiple condizioni croniche	Migliorare la presa in carico di persone con condizioni croniche multiple nei Paesi Europei	Tre livelli di presa in carico della multimorbidità: 1. Micro (interazioni tra persone con multimorbidità, caregiver informali e professionisti sanitari) - Valutazione globale e periodica delle necessità assistenziali del paziente e piano di cura individuale - Supporto decisionale per i professionisti sanitari - Condivisione dei piani di cura - Supporto del *self-management* del paziente 2. Meso (rete di organizzazioni sanitarie locali o regionali) - Coordinazione delle cure - Collaborazione tra diversi professionisti - Collaborazione tra diverse organizzazioni 3. Macro (sistema sanitario e sociale) - Formazione ed educazione professionale - Legislazione e politiche - Finanziamenti

Autore, anno, Paese	Contesto assistenziale	Tema principale	Obiettivo	Punti chiave
All Wales Medicines Strategy Group[16], 2014 Galles	Cure primarie e secondarie	Polifarmacoterapia definita come uso di almeno 4 o 5 farmaci	Affrontare i problemi associati alla gestione della polifarmacoterapia	Otto punti da considerare per un buon processo prescrittivo: 1. Utilizzare medicinali che sono familiari al prescrittore 2. Utilizzare la dose minima efficace 3. Valutare e prevedere possibili interazioni tra farmaci 4. Prestare attenzione alle reazioni avverse al farmaco 5. Monitorare la terapia 6. Evitare la cascata prescrittiva (ovvero la prescrizione di nuovi farmaci per trattare le reazioni avverse a terapie in atto) 7. Concordare il piano terapeutico con il paziente 8. Coinvolgere i caregivers, ove ragionevole
DHHS[17], 2010 Stati Uniti	Cure primarie e secondarie	Presenza di multiple (≥2) condizioni croniche	Migliorare la salute e lo stato funzionale di persone con condizioni croniche multiple	Quattro obiettivi: 1. Incoraggiare cambiamenti dei sistemi sanitari e dei percorsi asssitenziali per migliorare la salute dei soggetti con multimorbidità 2. Massimizzare il *self-management* e l'accesso ai servizi per pazienti con multimorbidità 3. Fornire strumenti ed informazioni a professionisti sanitari, assistenti sociali e a tutti coloro che erogano cure ad individui con multiple condizioni corniche

	4. Facilitare ed incentivare la ricerca sulla gestione di pazienti con multimorbidità e promuovere interventi a beneficio degli stessi

[a] La polifarmacoterapia è stata definita inappropriata in presenza della prescrizione di uno o più farmaci non necessari, perché: (a) non vi è alcuna indicazione basata sull'evidenza, l'indicazione è obsoleta o la dosaggio è immotivatamente alto; (b) uno o più medicinali non raggiungono gli obiettivi terapeutici proposti; (c) uno o la combinazione di più farmaci provoca reazioni avverse al farmaco (ADR) o espone il paziente ad un rischio inaccettabilmente elevato di tali ADR; o (d) il paziente non è disposto o non è in grado di assumere uno o più farmaci come indicato.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. Multimorbidity: clinical assessment and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/evidence (2016).
2. Boyd, C. *et al.* Decision Making for Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Executive Summary for the American Geriatrics Society Guiding Principles on the Care of Older Adults With Multimorbidity. *J. Am. Geriatr. Soc.* **67**, 665–673 (2019).
3. Muth, C. *et al.* Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *Journal of Internal Medicine* vol. 285 272–288 (2019).
4. Palmer, K. *et al.* Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). in *Health Policy* vol. 122 4–11 (Elsevier Ireland Ltd, 2018).
5. Scherer, M. *et al. Multimorbidität S3-Leitlinie: AMWF-Register-Nr. 053-047, DEGAM-Leitlinie Nr. 20*. (2017).
6. National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. Older people with social care needs and multiple long-term conditions. https://www.nice.org.uk/guidance/ng22/evidence/full-guideline-pdf-552742669 (2015).
7. Bergert, F. W. *et al.* Recommendations for treating adult and geriatric patients on multimedication. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 52 Suppl 1, 1–64 (2014).
8. Peralta-Pedrero, M. L. *et al.* [Clinical practice guideline. Drug prescription in elderly]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 51, 228–39 (2013).
9. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). *Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.* https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/polyfarmacie_bij_ouderen.pdf (2012).
10. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group & Group, S. G. P. M. of C. *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing*. (2018).
11. Medicine, A. and N. Z. S. for G. *Prescribing in Older People, Position Statement 29*. http://www.anzsgm.org/documents/PositionStatementNo29PrescribinginOlderPeople26March2018.pdf (2018).
12. Mangin, D. *et al.* International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging* **35**, 575–587 (2018).
13. NHMRC & Centre, C. D. P. *Quality Use of Medicines to Optimise Ageing in Older Australians: Recommendations for a National Strategic Action Plan to Reduce Inappropriate Polypharmacy*. https://sydney.edu.au/medicine/cdpc/resources/quality-use-of-medicines.pdf (2018).

14. Australian Health Ministers' Advisory Council. *National Strategic Framework for Chronic Conditions*. (2017).
15. Rijken, M. *et al. How to improve care for people with multimorbidity in Europe?* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144712 (2017).
16. All Wales Medicines Strategy Group. *Polypharmacy: Guidance for prescribing*. http://www.awmsg.org/docs/awmsg/medman/Polypharmacy - Guidance for Prescribing.pdf (2014).
17. U.S. Department of Health and Human Services. *Multiple Chronic Conditions—A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions*. (2010).

APPENDICE B2. STRUMENTI PER LA PREDIZIONE DI RICOVERO OSPEDALIERO

Figura B2. Flow chart della selezione degli studi

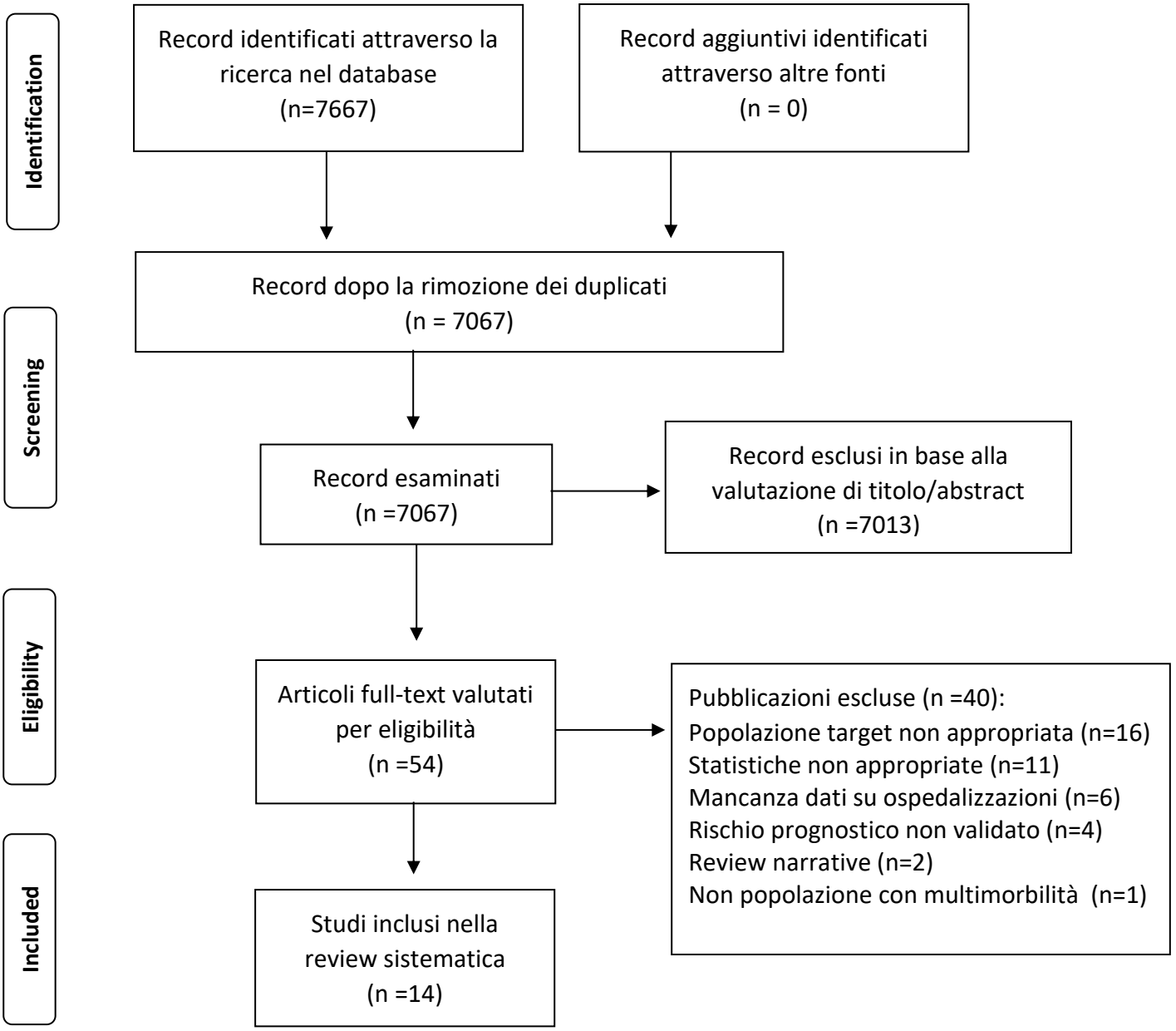


Tabella B2.1 Sintesi degli studi che valutano l'accuratezza di strumenti per la predizione del rischio di ricovero ospedaliero

Studio, Paese	Strumento	Popolazione	Esiti considerati	No. di eventi (n)	Disegno di studio
Aliberti[1], 2019 Brasile	TaGA (Targeted Geriatric Assessment)	n=819 Anziani (età media 79.2 ± 8.4 anni), con condizioni acute che richiedono una gestione intensive per prevenire ospedalizzazione. Multimorbilità: non riportata	Ospedalizzazione non programmata (6 mesi)	30%	Coorte prospettica
Borkenhagen[2], 2018	Edmonton Symptom Assessment System	N=230 Anziani (83.5±8.3 anni), dimessi dall'ospedale Multimorbilità: non riportata	Accesso in Pronto Soccorso (1 mese)	22%	Coorte retrospettiva
Dattalo[3], 2017	Chronic Condition Data Warehouse Charlson Comorbidity Index (CCI) Johns Hopkins Adjusted Clinical Groups Case-Mix System c-SNP	N= 710,609 Anziani (≥65 anni; età mediana=78 anni; IQR: 72–85) Multimorbilità: due o più patologie (prevalenza da 18.6% a 92.9%)	Ospedalizzazione non programmata (1 mese)	11.6%	Coorte retrospettiva
Gabayan[4], 2018	Score senza nome basato su età, BMI, pressione sistolica, frequenza cardiaca, CCI, durata di	N=104,025 Anziani (>65 anni; età media: 75.3±7.6	Ricovero ospedaliero (7 giorni)	4.5%	Coorte Retrospettiva

	permanenza in dipartimento d'emergenza	anni) Multimorbilità: numero di persone con CCI>7; 8.6%			
Gauthier[5], 2016	Numero di malattie ≥5	N=319 Anziani (≥75 anni; media: 84.7±5.7 anni) ospedalizzati. Multimorbilità: ≥5 patologie, 21.1%	Re-ospedalizzazione (4 mesi)	16.3%	Coorte Retrospettiva
Kim[6], 2019	Claims-based frailty index (CFI)	N= 3,642 Anziani al domicilio (≥65 anni) Multimorbilità: non riportata	Ospedalizzazione non programmata (2 anni)	37.9%	Coorte Retrospettiva
Jones[7], 2019	Punteggio basato su 53 variabili nel database Medicare	N=43,407 Anziani >65 anni in assistenza domiciliare Multimorbilità: non riportata	Ospedalizzazione non programmata (1 mese) Brier score	14.7%	Coorte Retrospettiva
Kim[8], 2016	HOSPITAL score	N=4,208 Anziani (età media: 71.6±14.7 anni) dimessi dall'ospedale in RSA Multimorbilità: non riportata	Re-ospedalizzazione non programmata (1 mese)	30.9%	Coorte Retrospettiva
Low[9], 2017	LACE score	N=17,006 Anziani ≥65 anni, dimessi dall'ospedale (mediana: 74 anni, IQR: 69-80 anni) Multimorbilità: non riportata	Accesso in Pronto Soccorso (1 mese)	12.1%	Coorte Retrospettiva

Meyer[10], 2019	MPI	N=125 Pazienti anziani ≥70 anni in medicina primaria (età media: 79.2±6.6). Multimorbilità: definite come 2 o più patologie	Re-ospedalizzazione (1 anno)	24.3	Coorte prospettica
Pilotto[11], 2019	MPI	N=1,140 Pazienti anziani ≥65 anni, età media 84.1 anni) Multimorbilità: non riportata	Re-ospedalizzazione (1 anno)	57%	Coorte prospettica
Teh[12], 2018	Revised LACE score	N=873 (ricoveri) Anziani ≥60 anni (mediana: 75, IQR: 61-84 anni) Multimorbilità: non riportata	Re-ospedalizzazione non programmata (1 mese)	12.1%	Coorte prospettica
Wallace[13], 2016 a	Numero di patologie CCI RxRisk-V Conteggio dei farmaci	N= 862 Anziani ≥70 anni (mediana: 77, IQR=73-81) al domicilio Multimorbilità dal 37% al 91%	Accesso in Pronto Soccorso (2 anni)	18%	Coorte prospettica
Wallace[14], 2016 b	Probability of repeated admission (Pra) model	N= 862 Anziani ≥70 anni (mediana: 77, IQR=73-81) al domicilio Multimorbidity: dal 37% al 91%	Accesso in Pronto Soccorso (1 anno)	18%	Coorte prospettica

Tabella 2.2 Profilo di evidenza clinica degli strumenti selezionati

Strumento	N studi	N°	Rischio di bias	Sensibilità	Specificità	C-statistic
TaGA ≥ 0.4*	1	819	Alto	72.0	47.9	-
Edmonton Symptom Assessment System ≥ 20	1	230	Alto	47.1	72.6	-
Chronic Condition Data Warehouse ≥ 2	1	710,609	Basso	95.4	7.4	-
Charlson Comorbidity Index ≥ 2	1	710,609	Basso	53.7	65.5	-
Johns Hopkins Adjusted Clinical Groups Case-Mix ≥ 2	1	710,609	Basso	32.7	83.2	-
c-SNP ≥ 2	1	710,609	Basso	77.3	39.2	-
Unnamed score (Gabayan, 2018)	1	104,025	Basso	-	-	0.68
Multimorbidity	1	319	Alto	35.3	81.7	-
CFI	1	3,642	Basso	-	-	0.65
Unnamed score (Jones, 2019)	1	43,407	Basso			0.67

Strumento	N studi	N°	Rischio di bias	Sensibilità	Specificità	C-statistic
HOSPITAL score	1	4,209	Alto	-	-	0.65
LACE score ≥ 6	1	17,006	Alto	54.3	60.4	-
Revised LACE score ≥ 8	1	873	Alto	49.0	60.0	-
Disease count	1	862	Alto	-	-	0.61
Barnett conditions count	1	862	Alto	-	-	0.63
Charlson index	1	862	Alto	-	-	0.58
RxRisk-V	1	862	Alto	-	-	0.63
Number of medications	1	862	Alto	-	-	0.62
Modified Pra score ≥ 0.7	1	862	Alto	17	95	0.67
MPI >0.33	2	1,265	Basso	67.7	49.1	0.62

*****cut off che classifica i pazienti ad alto rischio

Bibliografia

1. Aliberti MJR, Covinsky KE, Apolinario D, et al. 10-Minute Targeted Geriatric Assessment Predicts Disability and Hospitalization in Fast-Paced Acute Care Settings. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2019;74(10):1637-1642.
2. Borkenhagen LS, McCoy RG, Havyer RD, Peterson SM, Naessens JM, Takahashi PY. Symptoms Reported by Frail Elderly Adults Independently Predict 30-Day Hospital Readmission or Emergency Department Care. *J Am Geriatr Soc.* Feb 2018;66(2):321-326.
3. Dattalo M, DuGoff E, Ronk K, Kennelty K, Gilmore-Bykovskyi A, Kind AJ. Apples and Oranges: Four Definitions of Multiple Chronic Conditions and their Relationship to 30-Day Hospital Readmission. *J Am Geriatr Soc.* Apr 2017;65(4):712-720.
4. Gabayan GZ, Gould MK, Weiss RE, Chiu VY, Sarkisian CA. A Risk Score to Predict Short-term Outcomes Following Emergency Department Discharge. *West J Emerg Med.* Sep 2018;19(5):842-848.
5. Gauthier J, Kisterman JP, Chapalain F, Texier A, Manckoundia P. [Early rehospitalization of persons aged 75 years or older admitted to a post-emergency general medicine department: Rates and predictive factors]. *La Revue de medecine interne.* Aug 2016;37(8):521-528.
6. Kim DH, Glynn RJ, Avorn J, et al. Validation of a Claims-Based Frailty Index Against Physical Performance and Adverse Health Outcomes in the Health and Retirement Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Jul 12 2019;74(8):1271-1276.
7. Jones CD, Falvey J, Hess E, et al. Predicting Hospital Readmissions from Home Healthcare in Medicare Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc.* Dec 2019;67(12):2505-2510.
8. Kim LD, Kou L, Messinger-Rapport BJ, Rothberg MB. Validation of the HOSPITAL Score for 30-Day All-Cause Readmissions of Patients Discharged to Skilled Nursing Facilities. *J Am Med Dir Assoc.* Sep 1 2016;17(9):863 e815-868.
9. Low LL, Liu N, Ong MEH, et al. Performance of the LACE index to identify elderly patients at high risk for hospital readmission in Singapore. *Medicine (Baltimore).* May 2017;96(19):e6728.
10. Meyer AM, Siri G, Becker I, et al. The Multidimensional Prognostic Index in general practice: One-year follow-up study. *Int J Clin Pract.* Aug 13 2019:e13403.
11. Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al. Using the Multidimensional Prognostic Index to Predict Clinical Outcomes of Hospitalized Older Persons: A Prospective, Multicenter, International Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Sep 15 2019;74(10):1643-1649.
12. Teh R, Janus E. Identifying and targeting patients with predicted 30-day hospital readmissions using the revised LACE index score and early postdischarge intervention. *Int J Evid Based Healthc.* Sep 2018;16(3):174-181.

13. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Comparison of count-based multimorbidity measures in predicting emergency admission and functional decline in older community-dwelling adults: a prospective cohort study. *BMJ open.* 2016;6(9).
14. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. External validation of the Probability of repeated admission (Pra) risk prediction tool in older community-dwelling people attending general practice: a prospective cohort study. *BMJ open.* 2016;6(11):e012336.

APPENDICE B3. STRUMENTI PREDITTIVI PER RIDOTTA ASPETTATIVA DI VITA

Figura B3 Flow chart della selezione degli studi

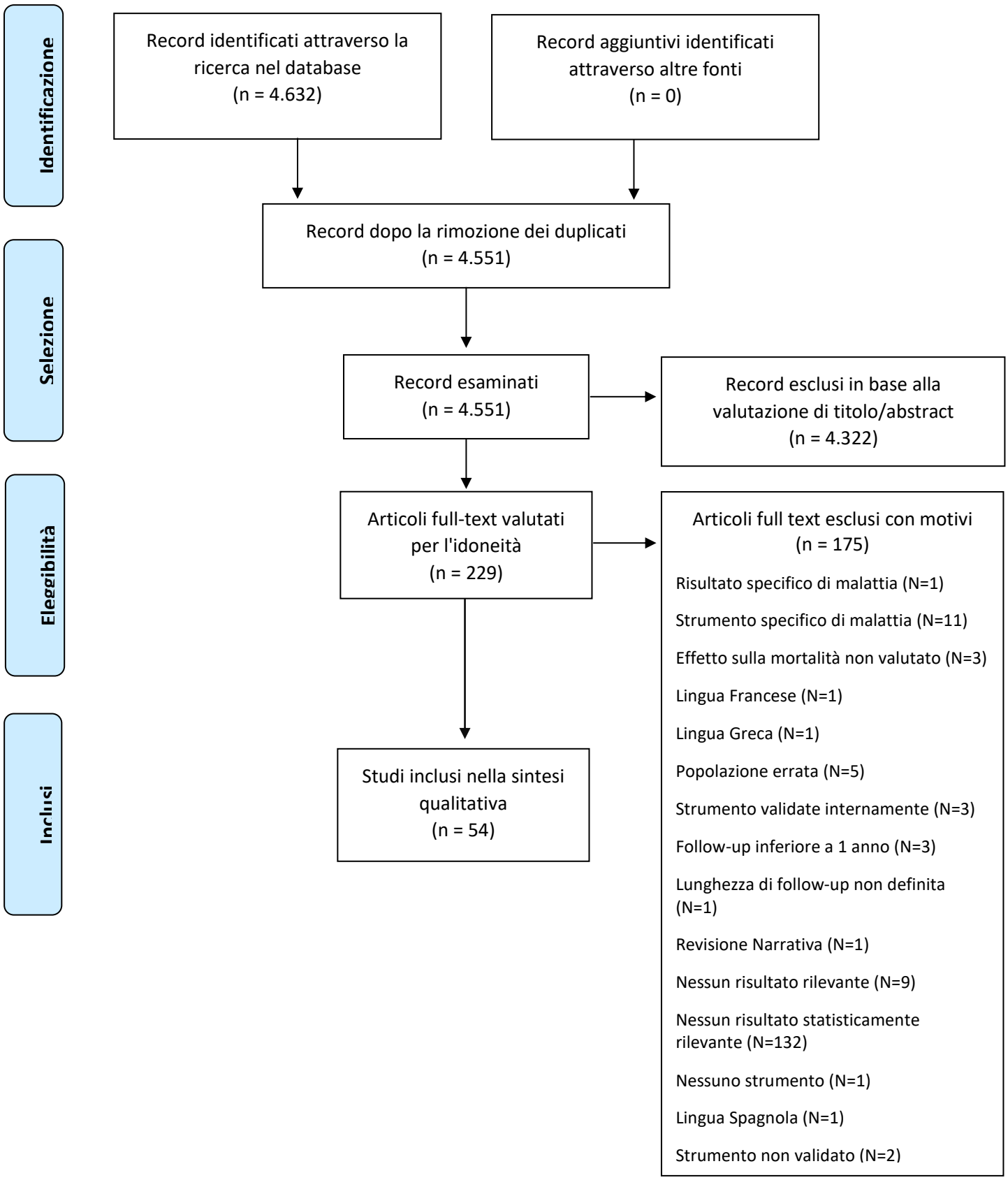


Tabella 3.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Strumento	Popolazione	Esito	No. di eventi (n)	Disegno dello studio
Bannay et al., 2016[1]	CCI ACCI CCI modificato da Quan Charlson Index Aggiornato	n=3,299,213 Adulti alla prima dimissione dal reparto medico, chirurgico o ostetrico Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportate Francia	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=169,028 (5.1%)	Prospettico di coorte
Bernabeu-Wittel et al., 2016[2]	Indice PROFUND; Indice Charlson-Deyo (CDI); Indice Charlson-Deyo (CDI) Aggiustato per Età (Charlson Deyo AA);	n=768 Pazienti Pluripatologici (età ≥ 18; età media 78,8±9,8), pazienti ricoverati in reparti di Medicina Interna e Geriatria Multimorbidità: scompenso cardiaco (77%), ipertensione (70%), fibrillazione atriale (35.4%), diabete 31%), malattie polmonari (45%), malattie neurologiche (40%), malattie renali e autoimmuni (32.7%), tumore/anemia (25.7%), malattia dell'arteria periferica/ neuropatia diabetica (24.5%), dislipidemia (29.4%), ansia/depressione (13.3%), iperplasia prostatica benigna	Mortalità (4 anni) Curva ROC	n= 488 (63.5%)	Prospettico di coorte

		(11.5%), malattia del fegato (7.6%), malattia degenerativa osteoarticolare (17.5%) Spagna			
Crooks et al., 2016[3]	Punteggio collegato di comorbidità (New Comorbidity Linked Score) CCI ECI modificato da Quan	n= 328,636 Adulti (dai 20 anni in su) iscritti a una pratica di assistenza primaria Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportate Portogallo	Mortalità (1 anno e 5 anni) Statistica C	n= 10,984 (3.3%)	Prospettico di coorte
Denewet et al., 2016[4]	Punteggio di Fragilità (SEGA e G8); CIRS	n=195 Anziani ospedalizzati di recente (età ≥70 anni; età media 79), che vivono in comunità con il cancro Multimorbidità: disturbi cardiovascolari, insufficienza renale, anemia; 41 pazienti (21%) con almeno 1 comorbidità Belgio	Mortalità (1 anno) PseudoR^2	n=103 (52.8%)	Prospettico di coorte
Fraccaro et al., 2016[5]	CCI	n=287,459 Adulti (età ≥18; età media 38.3±18.8) iscritti a una pratica di assistenza primaria Multimorbidità: cancro (2%), infarto miocardico (1.5%), malattia cerebrovascolare (1.5%), malattia	Mortalità (5 anni e 10 anni) Statistica C Sensibilità	Mortalità a 5 anni: n=28,746 (10.0%); Mortalità a 10 anni: n= 56,916 (19.8%)	Retrospettivo di coorte

		polmonare cronica (13.2%), cardiopatia congestizia (0.8%), diabete (3.2%), ulcera peptica (1.2%), malattia renale (0.6%), malattia vascolare periferica (0.7%), emiplegia (0.2%) Regno Unito			
Gollnitz et al., 2016[6]	CCI ACCI Punteggio di Comorbidità Semplificato (SCS)	n= 1,094 Pazienti che vivono nella comunità, con diagnosi di carcinoma primario della testa e del collo (età media alla diagnosi: 60,3; predominanza maschile: 79,7%). Multimorbilità: Anemia (22,8%), fumo (38,0%), consumo di alcol (22,8%). Germania	Mortalità (5 anni) Statistica D di Somer e D di Somer Corretta	N= 219 (20%)	Retrospettivo di coorte
Inacio et al., 2016[7]	RxRisk-V CCI Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) CCI+ECI+RxRisk V (punteggio combinato)	n=30.820 Adulti (dai 18 anni in su; mediana 80,3), pazienti ricoverati con artroplastica totale di anca e ginocchio Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportate Australia	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=740 (2.4%)	Retrospettivo di coorte
Jung et al., 2016[8]	Indice di prognosi geriatrica multidimensionale (GPI) –	n=2,097	Mortalità (3 anni e 5 anni)	Mortalità a 3 anni: n= 317 (15.11%);	Retrospettivo di coorte

	punteggi per pazienti che vivono in comunità e ricoverati	Anziani (età ≥ 65 anni; età media 76,7 ±6,8), residenti in comunità e ospedalizzati Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportate Corea	Statistica C	Mortalità a 5 anni: n=519 (24.7%);	
Lau et al., 2016[9]	CCI	n=759 Anziani (età ≥65 anni; età media 84), dimessi in media dopo 3 settimane con frattura dell'anca Multimorbidità: ipertensione, diabete mellito, demenza Cina	Mortalità (1 anno) Curva ROC Sensibilità Specificità PPV NPV	n=124 (16.3%)	Retrospettivo di coorte
McDonnell et al., 2016[10]	Indice di comorbidità eziologia di bronchiectasie (BACI) CCI Somma delle Comorbidità Indice di comorbidità di bronchiectasie (BCI)	n=113 Adulti (età ≥18; mediana 62), residenti in comunità con bronchiectasie Multimorbidità: tumore, BPCO, compromissione cognitiva, IBD, malattia del tessuto connettivo, asma, diabete, ipertensione polmonare, malattia vascolare periferica (9%), cardiopatia ischemica, epatopatia, anemia sideropenica Irlanda, Regno Unito, Italia, Belgio	Mortalità (5 anni) Area sotto la curva (AUC)	n=20 (17.6%)	Retrospettivo di coorte

Mehta et al., 2016[11]	CCI ECI Punteggio di comorbidità combinato (CCS); Centri per i servizi Medicare e Medicaid - Categorie di condizioni gerarchiche [CMS-HCC]; Punteggio di malattie croniche (CDS) Royal College of Surgeons CCI; CCI modificato da Schneeweiss; CCI modificato da Quan	n=39,616 Anziani (età ≥65 anni), pazienti ricoverati sottoposti a innesto di bypass coronarico, lobectomia polmonare, riparazione endovascolare dell'aneurisma dell'aorta addominale, riparazione aperta dell'aneurisma dell'aorta addominale, colectomia, protesi d'anca Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportate Stati Uniti	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=6,991 (17.7%)	Retrospettivo di coorte
Ritt et al., 2016[12]	Indice di Fragilità a 50-elementi (50-item FI) 10-domini + Indice di Fragilità basato su Frailty index based on valutazione geriatrica completa (FI-CGA 10-D) Scala della fragilità clinica (CFS); Definizione di fragilità basata su regole CSHA (CSHA-RBFD);	n= 305 Pazienti anziani in ospedale ≥ 65 anni Ictus (54%), infarto del miocardio (13,6%), insufficienza cardiaca congestizia (47,2%), malattia vascolare periferica (17,5%), BPCO (16,6%), malattia renale (64,2%), cancro (14,3%), diabete (38,1%), incontinenza urinaria (14,3%), polifarmacoterapia (95,4%). Germania	Mortalità (1 anno) Statistica C	n= 62 (20.3%)	Prospettico di coorte
Toson et al., 2016[13]	Sistema di punteggio australiano di comorbidità multiscopo (MACSS) 10° revisione;	n= 25,007 Anziani (età ≥65 anni), pazienti ricoverati con frattura dell'anca	Mortalità (1 anno) AUC	n=5,981 (23.9%)	Retrospettivo di coorte

	CCI ECI	Multimorbidità: demenza o senilità (6,811), aritmie o arresto cardiaco (5,866), disturbi dei fluidi o degli elettroliti (7,152), insufficienza cardiaca congestizia (3,202), malnutrizione o cachessia (2,098), malattia renale cronica (2,291) Australia			
Baldi et al.,2017[14]	CCI	n=51,061 Anziani (età ≥ 65 anni; età mediana 80) ricoverati in ospedale a causa di insufficienza cardiaca acuta Multimorbidità: diabete (140,928), malattia polmonare cronica (13,378), malattia renale (7,251) Italia	Mortalità (1anno) Statistica C	Non riportato	Coorte basata sulla popolazione
Constantinou et al., 2017[15]	Indice ponderato Conteggio delle malattie	n=3,836,055 Anziani che vivono in comunità (età ≥ 65 anni) con multimorbidità e incluso nel database SNIIRAM francese Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Francia	Mortalità (2 anni) Statistica C	Non riportato	Coorte basata sulla popolazione
Corrao et al, 2017[16]	Punteggio di comorbidità multisorgente (MCS) CCI ECI	n=500,000 Adulti (età ≥ 50 anni) coinvolti nel Sistema sanitario nazionale	Mortalità (1 anno) ROC AUC	Non riportato	Retrospettivo di coorte

	Punteggio delle malattie croniche (CDS)	italiano Multimorbidità: Non riportato Italia	Sensibilità		
Fortin et al., 2017[17]	ECI modificato da Agenzia per la ricerca e la qualità della sanità (AHRQ) ECI modificato da Quan	n= 3,273,298 Adulti ospedalizzati (di età 18-89; età media 43.9±0.01) Multimorbidità: ipertensione, diabete, BPCO, disturbi dei fluidi ed elettroliti, depressione, insufficienza cardiaca congestizia. Canada	Mortalità (1 anno) Statistica C Brier Score, Hosmer-Lemershow test, R^2 ROC Sensibilità Specificità	n= 50.215 (1.5%)	Retrospettivo di coorte
Min et al., 2017[18]	Indice di Multimorbidità (MMI)	n= 88,538 Adulti (età media 68.87±12.1) ricoverati in terapia intensiva Multimorbidità: ipertensione (52.1%), diabete (28.1%), disturbi liquidi e elettrolitici (18.9%), CHF (15.8%), anemia (14.9%), insufficienza renale (12.9%) Stati Uniti	Mortalità (1 anno) AUC Statistica C Brier Punteggio di Calibrazione	Non riportato	Retrospettivo di coorte
Polo Friz et al., 2017[19]	CCI	n=162 Anziani (età ≥ 65; età mediana 79.2) con embolia polmonare acuta emodinamicamente stabile	Mortalità (2 anni) AUC ROC	n=50 (31.8%)	Retrospettivo di coorte

		Multimorbidità: 61.1% individui con almeno una comorbidità; cancro (16%), malattia cardiopolmonare cronica (8%) Italia			
Ritt et al., 2017[20]	Scala cumulativa di valutazione delle malattie per la Geriatria (CIRS-G); Dominio di Comorbidità di FI (Comorbidity-D-FI); Scala della Fragilità Clinica a 7 item (CFS-7); Indice di Fragilità a 41 elementi (FI)	n=305 Anziani (età ≥ 65; età media 82.9±6.4) ricoverati in reparti di Geriatria Multimorbidità: insufficienza cardiaca congestizia (47.5%), attacco cardiaco (13.8%), ictus (20.3%), cancro (14.4%), diabete (38.4%), malattia renale (64.9%), incontinenza urinaria (23.6%), incontinenza intestinale (8.2%) Germania	Mortalità (1 anno) ROC AUC	62 (20.3%)	Prospettico di coorte
Saji et al., 2017[21]	ACCI	n=215 Anziani dimessi di recente (età 77.3±11.1 anni) sottoposti a sostituzione della valvola mitrale transcatetere (TMVr) Multimorbidità: malattia coronarica (62.1%), fibrillazione atriale (62.1%), insufficienza cardiaca congestizia (97.7%), ipertensione (74.7%), dislipidemia (49.5%), ictus / TIA	Mortalità (1 anno, 3 anni e 5 anni) Statistica C	1-anno: n=43 (20%); 3-anni: 81 (37.6%); 5-anni: 114 (53%)	Retrospettivo di coorte

		(16.2%), malattia dell'arteria periferica (11.2 %), malattie polmonari croniche (31.9%), diabete mellito (27%), malattie renali croniche (5.8%), malattie del fegato (3.1%), cancro (19.8%), malattie del tessuto connettivo (7.2%), ulcera peptica (6.3%), immunodeficienza acquisita (0.4%). Stati Uniti			
Stanley et al., 2017[22]	Indice M3 CCI ECI	n= 1,000,166 Adulti residenti in comunità (età ≥ 18 anni) iscritti a un'organizzazione di assistenza sanitaria di base o che hanno usufruito di assistenza sanitaria pubblica Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità Non riportato Nuova Zelanda	Mortalità (1 anno) Statistica C Sensibilità	n= 8,642 (0.9%)	Retrospettivo di coorte
Stavem et al., 2017[23]	CCI CCI aggiustato per età e sesso	n=839 Adulti (età ≥ 18 anni; età media 59.2±18.1) in unità di terapia intensiva Multimorbidità: infarto del miocardio (15%), insufficienza cardiaca congestizia (8%), malattia vascolare periferica (9%), malattia cerebrovascolare (10%), demenza	Mortalità (1 anno) Statistica C; Test di Hosmer-Lemershow	n=341 (36%)	Retrospettivo di coorte

		(1%), malattia polmonare cronica (18%), malattia reumatologica (1 %), ulcera peptica (4%), diabete (14%), malattia del fegato (5%), malattia renale (6%), tumore maligno (15%). Norvegia			
Carriere et al., 2018[24]	Indice Prognostico Multidimentionale (MPI)	n= 216 Anziani ospedalizzati (età mediana: 85 ± 4 anni) reparti di Cardiologia e Medicina and Interna. Multimorbidità: ipertensione (88%), diabete (36%), dislipidemia (41%), BPCO (39%), cardiopatia ischemica (47%), fibrillazione atriale (45%), insufficienza cardiaca (47%). Italia	Mortalità (1 anno e 3 anni) Statistica C	1-anno: n=54 (25%); 3-anni: n= 93 (43%);	Prospettico di coorte
Formiga et al., 2018[25]	CCI	n= 849 Pazienti anziani dimessi di recente (età media: 80.2 ± 7 anni) con un recente episodio di insufficienza cardiaca acuta Multimorbidità: malattia coronarica (23.7%), ipertensione (86%), diabete (37.9%), dislipidemia (55.1%), fibrillazione atriale (37.9%), BPCO (21.7%), insufficienza renale cronica	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=191 (22,5%)	Retrospettivo di coorte

		(26%), demenza (7.4 %), ictus (15.7%), anemia (20.6%). Spagna			
Gurney et al., 2018[26]	Indice M3 CCI ECI	n=217,207 Adulti (età ≥ 18 anni), pazienti ricoverati con diabete Multimorbidità: 37.2%; disfunzione metabolica (13%); ipertensione semplice (11.9%); malattia cardiaca (6.7%); aritmia cardiaca (6.6%); disturbo renale cronico (5.5%); infarto miocardico (5.1%) Nuova Zelanda	Mortalità (4 anni) Statistica C	n=22,608 (10.4%)	Coorte
Madsen et al., 2018[27]	CCI	n= 26,160 Pazienti residenti in comunità con diagnosi di infarto del miocardio Multimorbidità: Non riportato Danimarca	Mortailità (1 anno) Statistica C	n= 6.278 (24%)	Retrospettivo di coorte
McArthur et al., 2018[28]	CCI Punteggio del Gruppo di Diagnosi Aggregate della Johns Hopkins ECI	n= 209,433 Adulti dimessi di recente (età ≥ 18 anni). Multimorbidità: Non riportato Canada	Mortalità (1 anno) Statistica C	n= 22,185 (10.5%)	Retrospettivo di coorte

Pacho et al., 2018[29]	Modello Clinico (compreso CCI)	n=522 Anziani (età ≥65 anni; età media 82 ± 8.7) dopo dimissione con insufficienza cardiaca Multimorbidità: ipertensione (89.7%), ischemia (28.7%), cardiopatia valvolare (13.2%); diabete (52.4%), anemia (65.3%), insufficienza renale (78.7%), BPCO (24.1%). Spagna	Mortalità (1 anno) Sensibilità Specificità, Area sotto la curva (AUC), Test di correlazione di Pearson Riclassificazione	n=121 (23.1%)	Prospettico di coorte
Pratt et al., 2018[30]	Indice di comorbidità Rx-risk (RX-risk)	n= 303,135 Anziani (età ≥ 65 anni), che vivono in comunità con un incontro sanitario (definito come almeno una dispensazione di medicinali) Multimorbidità: ipertensione (53%), malattia da reflusso gastroesofageo (51%), iperlipidemia (50%) e condizioni trattate con antiaggreganti (39%) Australia	Mortalità (1 anno) Statistica C Sensibilità	Non riportato	Prospettico di coorte
Velu et al., 2018[31]	CCI ECI	n=152 Anziani (età ≥ 65; età mediana 78 anni) dopo l'impianto di mitraclip Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato	Mortalità (1 anno) ROC	n=31 (20.3%)	Prospettico di coorte

		Paesi Bassi			
Wei et al., 2018[32]	Indice ponderato di multimorbidità (MWI) Somma semplice delle malattie CCI	n=219,950 Adulti residenti in comunità (età ≥ 18 anni; età media 57.60 ± 3.7) Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Stati Uniti	Mortalità (10 anni) Statistica C	n=23,709 (10.7%)	Prospettico di coorte
Wong et al., 2018[33]	Nomogramma predittore di mortalità a 1-3 anni	n=3,414 Adulti (età ≥18 anni) dopo dimissione con grave trauma contusivo Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Singapore	Mortalità (1 anno e 3 anni) Statistica C	n=247 (7.2%) n=551 (16.1%)	Retrospettivo di coorte
Yang et al., 2018[34]	ACCI ECI CCI	n=4,508 Adulti (età ≥ 18; età media 64.95±11.15) pazienti ricoverati con carcinoma polmonare Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Taiwan	Mortalità (3 anni) Statistica C	n=1.175 (26.5%)	Prospettico di coorte
Azzalini et al., 2019[35]	CCI modificato da Deyo ECI	n=17,877 Adulti (età ≥ 18; età media 63.9 ± 12.0), ricoverato in ospedale con una condizione cardiaca	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=612 (3.4%)	Prospettico di coorte

		Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità Non riportato Canada			
Cheng et al. 2019[36]	Nuovo modello di punteggio predittivo	n=2,185 Pazienti anziani residenti in comunità di età ≥ 65 anni che hanno ricevuto una diagnosi primaria di demenza e sono stati inclusi nel database di ricerca dell'assicurazione sanitaria nazionale di Taiwan Multimorbidità: numero di pazienti con multimorbidità Non riportato Taiwan	Mortalità (1 anno, 2 anni, 3 anni e 5 anni) Statistica C Test di Hosmer-Lemershow	Non riportato	Retrospettivo di coorte
Figueira-Gonçalves et al., 2019[37]	CCI	n=1,229 Adulti (età ≥ 40; età media 68,6±9,6), che vivono in comunità con BPCO Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Spagna	Mortalità (4.5 anni) Statistica C	n=321 (26.1%)	Retrospettivo di coorte
Haaksma et al., 2019[38]	Scala di valutazione della malattia cumulativa per geriatria (CIRS-G) Indice di fragilità (FI)	n=322 Pazienti anziani residenti in comunità con diagnosi di demenza (età media: 76.2 anni) nella popolazione olandese.	Mortalità (1 anno, 3 anni e 6 anni) Statistica C Statistica U	n= 19 (1 anno: 5.9%) 78 (3 anni; 24.2%); 153 (6 anni; 47.5%)	Prospettico di coorte

		Multimorbidità: numero di pazienti con multimorbidità non riportato Paesi Bassi			
Hautamaki et al., 2019[39]	CCI	n=1,576 Adulti (età ≥ 18 anni; età media 69.3 ± 11.8), che vivono in comunità con sindrome coronarica acuta Multimorbidità: malattia dell'arteria periferica (8.1%), incidente cerebrovascolare (9.3%), infarto del miocardio (22%), disturbo del tessuto connettivo (6.5%), COPD (5%), demenza (2.4%), insufficienza cardiaca congestizia (29.5%), diabete (27.6%), epatopatia (0.7%), malattie cardiache (2.2%), tumore maligno (3.4%). Finlandia	Mortalità (2 anni) Statistica C Curva ROC	n=181 (11.4%)	Retrospettivo di coorte
Hedlin et al., 2019[40]	Previsione completa del rischio per la salute	n=41,919 Donne in postmenopausa (età ≥ 50 anni; età media 62.37±7.25) che vivono nella comunità Multimorbidità: diabete (6.7%), colesterolo alto (21.535: 14.8%), malattia della colecisti (26.187: 16%), ipertensione (54.271: 34.6%), osso rotto (59.304: 36.9%), disiroidismo (30.1%), emicrania (11.3%), infarto	Mortalità (5 anni, 10 anni e 15 anni) Statistica C	Non riportato	Prospettico di coorte

		del miocardio (2.3%), ictus (1.4%), fibrillazione atriale (4.6%). Stati Uniti			
Huang, Y et al., 2019[41]	Indice di Multimorbidità (MMI) CCI ECI	n= 24,767 Pazienti residenti in comunità (età mediana: 51 anni) con diagnosi di artrite reumatoide (Database nazionale delle assicurazioni sanitarie di Taiwan) Multimorbidità: numero di pazienti con multimorbidità Non riportato. Taiwan	Mortalità (1 anno e 5 anni) Statistica C	Non riportato	Prospettico di coorte basato sulla popolazione
Lin et al., 2019[42]	ACCI + TNM	n=858 Adulti (età ≥ 40 anni, età media 61 anni), pazienti ricoverati con carcinoma gastrico Multimorbidità: diabete (164), malattia polmonare cronica (29), lieve malattia del fegato (24), ulcera peptica (22) Cina	Mortalità (2 anni) Statistica C	Non riportato	Retrospettivo di coorte
Martínez-Díaz et al., 2019[43]	CCI	N=302 Pazienti ipertesi (età ≥ 18 anni; età media 62.9 ± 10.9)	Mortalità (1 anno)	n=63 (20.8%) Statistica C	Prospettico di coorte

		Multimorbidità: infarto miocardico (28.8%), malattia vascolare periferica (23.5%), malattia polmonare cronica (27.5%), malattia del tessuto connettivo (1%), ulcera peptica (10.3%), malattia del fegato (7.3%), malattia renale (13.2%), tumore (22.5%), diabete (27.5%). Spagna			
Meagher et al., 2019[44]	CCI Indice Modificato di Fragilità (MFI)	n=4,849 Anziani (età ≥ 65 anni; età media 81.7), pazienti ricoverati con trauma Multimorbidità: infarto miocardico (1,764: 36.45%), insufficienza cardiaca congestizia (1,545: 31.9%), demenza (1,483: 30.6%), diabete (1,405: 29%), insufficienza renale cronica (1,400: 28.9%), malattia cerebrovascolare (1,216: 25.1%), BPCO (1,364: 28.1%), diabete (1,405: 29%), insufficienza renale cronica (1,400: 28.9%) Stati Uniti	Mortalità (1 anno) Area sotto la curva (AUC)	n=1,040 (21.5%)	Retrospettivo di coorte
Mehta et al., 2019[45]	Royal College of Surgeons CCI Categoria di condizioni gerarchiche dei Centri di servizi Medicare e Medicaid (CMS-HCC) CCI ECI	n=29,775 Anziani (età ≥ 65 anni; età media 78 ± 7.5), soggetti ospedalizzati sottoposti a interventi di chirurgia maggiore	Mortalità (1 anno) Statistica C R^2	n=3,923 (13.1%)	Retrospettivo di coorte

		Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Stati Uniti			
Minol et al., 2019[46]	ACCI	n=537 Pazienti ospedalizzati sottoposti a chirurgia valvolare mitralica (età media 67.2 anni). Multimorbidità: fibrillazione atriale (38.4%), ipertensione (68%), BPCO (11.2%), ipertensione polmonare (41.2%), diabete mellito insulino-dipendente (3.7%), insufficienza renale (11%). Germania	Mortalità (1 anno) Statistica C	n= 41 (8.2%)	Retrospettivo di coorte
Morishima et al., 2019[47]	CCI modificato da Quan	n=2,609 Anziani (età ≥ 65 anni), pazienti ricoverati con carcinoma gastrico, del colon-retto e del polmone Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità Non riportato Giappone	Mortalità (3 anni) Statistica C	146 (5.6%)	Prospettico di coorte
Nardi et al., 2019[48]	Punteggi FADOI-COMPLIMED —FCS2 Indice prognostico multidimensionale (MPI)	n=541 Adulti (età ≥ 40 anni in su; età media 79.9 ± 12) ricoverati in reparti medici	Mortalità (1 anno) Curva ROC	n=196 (36.2%)	Osservazionale Prospettico di coorte

		Multimorbidità: insufficienza cardiaca (35.6%), BPCO (35.6%), diabete (33%), cancro (18.4%), insufficienza renale moderata / grave (28.4%), insufficienza epatica moderata / grave (9.4%). Italia			
Nikiphorou et al., 2019[49]	CCI CCI aggiustato per età e sesso Indice di Comorbidità delle Malattie Reumatiche (RDCI) RDCI aggiustato per età e sesso	n=6,591 Adulti (età ≥ 18 anni; età media 59.8 ± 15.8), che vivono in comunità con artrite reumatoide precoce Multimorbidità: infarto del miocardio (3.1%), insufficienza cardiaca congestizia (1.6%), malattia dell'arteria periferica (1.6%), ipertensione (31.3%), ictus o TIA (3.9%), malattia polmonare cronica (21.1%), diabete (10%), frattura (24.4%), malignità (5.7%), epatopatia (2.3%), ulcera peptica (3.8%), demenza (0.5%), depressione (28.1%) Regno Unito	Mortalità (3 anni) Statistica C	n=1,945 (29.5%)	Prospettico di coorte
Pule et al., 2019[50]	ECI CCI (ICD-O3)	n= 7,008 Adulti (dai 40 anni in su; età media 68.8 ± 10.9), pazienti ricoverati con carcinoma del colon-retto Multimorbidità: ipertensione (681: 9.72%), disturbi intestinali (376:	Mortalità (2 anni) Calibrazione Curva ROC	n=1,806 (25.7%)	Retrospettivo di coorte

		5.37%), diabete (366: 5.22%), aritmie cardiache (330: 4.71%), disturbi metabolici (237: 3.38%), BPCO (220: 3.14 %), insufficienza cardiaca congestizia (128: 1.23%), cardiopatia ischemica (244: 3.51%), ulcera peptica (93: 1.33%), malattia cerebrovascolare (90: 1.28%) Australia			
Radomski et al., 2019[51]	Indice di aggiustamento del rischio basato sui farmaci (RxRisk-VM) Indice di Gagne;	n= 271,184 Veterani iscritti due volte (dai 60 anni in su; età media 70.5 ± 11.8), pazienti ricoverati Multimorbidità: numero di persone con multimorbidità non riportato Stati Uniti	Mortalità (1 anno e 3 anni) Statistica C	n=25,491 (9.3%) n=65,897 (24.2%)	Retrospettivo di coorte
Rea et al., 2019[52]	Punteggio cronico relativo (CReSc) CCI Punteggio di comorbidità multisorgente (MCS)	n=2,700.000 Beneficiari del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per adulti (50-85 anni) della Regione Lombardia Multimorbidità: insufficienza cardiaca (1.80%), ipertensione (15.47%), cardiopatia ischemica (2.47%), BPCO (1.86%). Italia	Mortalità (5 anni) Curva ROC Riclassificazione	Non riportato	
Sanchis et al.,2019[53]	CCI	n=532	Mortalità (1 anno) Statistica C	n=63 (11.8%)	Prospettico di coorte

		Anziani (80 anni e oltre; età media 84.0 ± 4.0), pazienti ricoverati con sindrome coronarica acuta non-ST Multimorbidità: insufficienza renale, anemia grave, diabete mellito, malattia cerebrovascolare, malattia dell'arteria periferica e malattia polmonare cronica Spagna			
Trevisan et al., 2019[54]	CCI Punteggio di frattura dell'anca di Nottingham (NHFS)	n=167 Anziani (età ≥ 65 anni; età media 83.6), pazienti ricoverati con frattura dell'anca Multimorbidità: ipertensione (77), BPCO (34), diabete (29), aritmia (28) Italia	Mortalità (1 anno) Curva ROC Sensibilità Specificità PPV NPV	Non riportato	Retrospettivo di coorte

Tabella B3.2 Tool di rischio identificati negli individui residenti al domicilio

Strumento	N. studi	n	Risk of Bias	Statistica C Aggregata/Mediana (intervallo)
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI)	6[10, 27, 32, 38, 41, 49]	279,301	Alto	>0.76[a] 0.70 [0.62-0.78][b] 0.68 [0.65-0.77][c] 0.68 [0.61-0.73][d] 0.74 [0.69-0.78][e] 0.64 [0.64-0.64][f]
CCI (ICD-10 e lettura dei codici)	1[3]	328,636	Alto	0.87 (0.87-0.87)[a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) ICD-10 e lettura dei codici	1[3]	328,636	Alto	0.87 (0.87-0.87)[a]
CCI ICD 10	1[39]	1,576	Alto	0.82[b]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI)	1[41]	24,767	Alto	Buono (valore assoluto non riportato)[a.d]
CCI ICD 10-modificato per la Germania (GM)	1[6]	1,094	Alto	D di Somer: 0.48 (corretta: 0.43)[d]
Indice di Comorbidità di Charlson Aggiustato per Età (ACCI) ICD 10 GM	1[6]	1,094	Alto	D di Somer: 0.46 (corretta: 0.43)[d]
CCI ICD 10-modificato per l'Australia (AM)	1[22]	1,000,166	Alto	0.92 (0.92-0.92)[a]

CCI ICD 9-Modifiche Cliniche (CM)	1[16]	500,000	Alto	0.69 (0.68-0.70)[a]
CCI Lettura codici v2 e v3	1[5]	287,459	Alto	0.91
ECI modificato per l'Australia (ECI ICD-10 AM)	1[22]	1,000,166	Alto	0.92 (0.92-0.92)[a]
ECI ICD 9-CM	1[16]	500,000	Alto	0.65 (0.64-0.66)[a];
CCI Aggiustato per Età e Sesso	1[49]	6,591	Alto	0.81[c]
Indice M3	1[22]	1,000,166	Alto	0.93 (0.93-0.93)[a]
Indice di Fragilità a 35-Elementi (35-Item FI)	1[38]	322	Alto	0.72[e]
Scala di Valutazione Cumulativa delle Malattie per Geriatria (CIRS-G)	1[38]	322	Alto	0.72[e]
Previsione Completa del Rischio Sanitario	1[40]	41,919	Alto	0.72[g]
Punteggio Collegato di Comorbidità (variante categorica)	1[3]	328,636	Alto	0.88 (0.88-0.88)[a]; 0.85 (0.85-0.85)[d]
Punteggio Collegato di Comorbidità (continuo)	1[3]	328,636	Alto	0.88 (0.87-0.88)[a] 0.85 (0.85-0.85)[d]
Conteggio delle Comorbidità	1[10]	986	Alto	0.68 (0.61-0.75)[b]; 0.70 (0.65-0.75)[c];

				0.72 (0.67-0.76)[d]
Punteggio di Comorbidità Multisorgente (MCS)	1[16]	500,000	Alto	0.78 (0.77-0.79)[a];
Rx-risk V-ponderato	1[30]	303,135	Alto	0.83 (0.83-0.84)[a]
Rx-risk V-non ponderato	1[30]	303,135	Alto	0.8 (0.79-0.80)[a]
Indice di Comorbidità della Malattia Reumatica (RDCI)	1[49]	6,591	Alto	0.68[c]
RDCI Aggiustato per Età e Sesso	1[49]	6591	Alto	0.81[c]
Conteggio delle Malattie	2[15, 32]	4,055,306	Alto	0.79[b] 0.66 [0.66-0.67][f]
Punteggio delle Malattie Croniche (CDS)	1[16]	500,000	Alto	0.69 (0.68-0.70)[a];
Indice Ponderato di Multimorbidità (MWI)	1[32]	219,950	Alto	0.68 (0.68-0.68)[f];
Indice di Comorbidità Bronchiectasica (BCI)	1[10]	608	Alto	0.75 (0.67-0.82)[b]; 0.76 (0.70-0.82)[c]; 0.79 (0.75-0.83)[d]
Indice di Comorbidità Eziologia di Bronchiectasie (BACI)	1[10]	113	Alto	0.75 (0.63-0.86)[d]
Nuovo Modello di Punteggio Predittivo	1[36]	2,185	Alto	0.779[a]; 0.721[c]; 0.703[d]

Indice Ponderato	1[15]	3,836,056	Alto	0.825[b]
Indice di Multimorbidità (MMI)	1 [41]	24,767	Alto	0.796[a]; 0.802[d];
Punteggio di Comorbidità Semplificato (SCS)	1[6]	1,094	Alto	*D di Somer: 0.4741[d]; Corretta: 0.4382[d]

[a] Mortalità ad 1 anno [b] Mortalità a 2 anni [c] Mortalità a 3 anni [d] Mortalità a 4 anni [e] Mortalità a 5 anni [f] Mortalità a 10 anni [g] Mortalità a 15 anni

In linea con quanto fatto nelle linee guida NICE, ove più studi abbiano testato lo stesso strumento, il Risk of bias più basso è stato considerato

Tabella B3.3 Tool di rischio identificati nei pazienti dimessi o ospedalizzati

Strumento	N. studi	n	Risk of bias	Statistica C Aggregata/Mediana (intervallo)
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥ 9	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥8	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥7	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥6	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥5	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ≥4	1[9]	759	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) > 2	1[25]	849	Alto	0.64[a]
Indice di Comorbidità di Charlson (CCI)	2[28,53]	209,965	Alto	0.70[a]
Indice di Comorbidità di Charlson (CCI) non ponderato	1[7]	30,820	Alto	0.76[a]
Indice di Comorbidità di Charlson ponderato (CCI) ICD-10 AM	1[7]	30,820	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson non ponderato (CCI) ICD-10 AM	1[7]	30,820	Alto	0.76[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ICD-10	5[1, 13, 23, 26, 31]	3,527,607	Alto	0.74 [0.62-0.86][a] 0.83[0.83-0.84][d]
Indice di Comorbidità di Charlson aggiustato per età(ACCI) ICD-10	1[1]	3,299,213	Alto	0.89 [0.88-0.91][a]
Indice di Comorbidità di Charlson aggiustato per età (ACCI) ICD-10 AM	1[21]	215	Alto	0.62 [0.51-0.73][a]; 0.71 [0.61-0.82][c]; 0.77 [0.64-0.89][e]
Indice di Comorbidità di Charlson aggiustato per età (ACCI) ICD-9 CM	2[38, 46]	5,045	Alto	0.77 [0.69-0.84][a] 0.72[c]
CCI aggiustato per età e sesso	1[23]	839	Alto	0.77 [0.74-0.80][a]
Indice di Comorbidità di Charlson aggiustato per età + punteggio TNM (ACCI)	1[42]	858	Alto	0.77[e]
Indice di Charlson-Deyo	2[2, 51]	26,259	Basso	0.79 [0.79-0.80][a]; 0.79 [0.79-0.79][c] 0.56 [0.51-0.62][d]

Indice di Charlson Deyo ICD-10	1[35]	17,887	Alto	0.75 [0.73-0.77][a]
Indice di Charlson-Deyo aggiustato per età	1[2]	768	Basso	0.61 [0.56-0.67][d]
Indice di Comorbidità di Charlson (CCI) secondo Quan ICD-10	1[1]	3,303,428	Alto	0.85 [0.84-0.86][a]
Indice di Comorbidità di Charlson (CCI) secondo Quan ICD-9 CM	2[11, 47]	42,225	Alto	0.74 [0.73-0.74][a] 0.81 [0.75-0.87][c]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) basato sul database SNIIRAM	1[1]	3,303,428	Alto	0.85 [0.84-0.86][a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ICD-9 CM	9[11, 14, 19, 25, 34, 43, 44, 52, 54]	2,801,514	Basso	0.68 [0.58-0.75][a] 0.73 [0.66-0.80][b] 0.72[c] 0.65[e]
Indice di Comorbidità di Charlson (CCI)-versione Royal College Surgeons	2[11, 45]	69,391	Alto	0.73 [0.73-0.74][a]
Indice di Comorbidità di CharlsonCCI) secoondo Schneeweiss	2[11, 45]	69,391	Alto	0.74 [0.74-0.75][a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI)	3[18, 28, 34]	302,479	Alto	0.65 [0.54-0.70][a] 0.72[c]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) ICD-10	4[13, 36, 31, 35]	260,253	Alto	0.74 [0.70-0.79][a] 0.83 [0.83-0.83][d]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI)- ICD 10 AM	1[7]	30,820	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) non ponderato ICD-10 AM	1[7]	30,820	Alto	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) ICD-9 CM	2[11, 45]	69,391	Basso	0.75 [0.74-0.76][a]

Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) Quan version	1[17]	3,273,298	Alto	0.88 [0.87-0.88][a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) version AHRQ	1[17]	3,273,298	Alto	0.88 (0.88-0.88)[a]
Scala di valutazione cumulativa delle malattie per la Geriatria (CIRS-G)	1[20]	305	Basso	0.77 [0.70-0.91][a]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) secondo Walraven	1[51]	271,184	Alto	0.80 [0.80-0.80][a]; 0.80 [0.79-0.80][c]
Indice PROFUND	1[2]	768	Basso	0.71 [0.67–0.77][d]
Indice Prognostico Geriatrico (GPI)	1[8]	1,109	Alto	0.73 [0.72-0.87][c]; 0.80 [0.77-0.82][e]
Punteggio di Comorbidità Multisorgente (MCS)	1[52]	2,700,000	Alto	0.76[a]
Punteggio delle Malattie Croniche (CDS)	1[11]	500,000	Alto	0.69 [0.68-0.70][a]
Punteggio di Comorbidità Combinato (CCS)	1[11]	39,616	Alto	0.75 [0.75-0.76][a]
Indice di Multimorbidità (MMI)	1[18]	88,534	Alto	0.84 [0.83-0.84][a]
Definizione di fragilità basata su regole CSHA (CSHA-RBFD)	1[12]	305	Basso	0.70 [0.63-0.77][a]
Indice di Multimorbidità M3	1[26]	22,608	Alto	0.85 [0.84-0.85][d]
Indice Prognostico Multidimensionale (MPI)	2[24, 48]	757	Basso	0.77 [0.77-0.90][a] 0.83 (0.77-0.9)
Punteggio di Gruppi di Diagnosi Aggregate (ADG) della John Hopkins	1[28]	209,433	Alto	0.62 [0.55-0.66][a]
Indice di fragilità modificato (MFI)	1[44]	4,849	Alto	0.59 [0.55–0.63][a]
Categorie di condizioni gerarchiche per Centri di servizi Medicare e Medicaid (CMS-HCC)	2[11, 45]	69,391	Alto	0.78 [0.75-0.80][a]
Comorbidità-D-FI	1[20]	305	Basso	0.73 [0.67-0.79][a]
Modello di Comorbidità Clinica	1[29]	522	Alto	0.75 [0.70-0.80][a]
Scala di Fragilità Clinica (CFS)	1[12]	305	Basso	0.85 [0.80-0.90][a]
Scala di Fragilità Clinica 7 (CFS-7)	1[20]	305	Basso	0.84[0.79-0.89][a]
FI 10-domini + CGA (Fi-CGA 10-D)	1[12]	305	Basso	0.81 [0.75-0.86][a]

Indice di Fragilità a Cinquanta Elementi (50-Item FI)	1[12]	305	Basso	0.80 [0.74-0.87][a]
Indice di Fragilità a 41 elementi (41-item FI)	1[20]	305	Basso	0.81 [0.75–0.87][a]
Sistema di punteggio australiano di comorbidità multiscopo (MACSS)	1[13]	25,007	Alto	0.80 [0.79-0.81][a]
Punteggio FADOI- COMPLIMED	1[48]	541	Basso	0.75[a]
Indice di Comorbidità di Charlson(CCI) ICD-O3 (oncologia)	1[50]	7,008	Alto	0.74 [0.69-0.78][b]
Indice di Comorbidità di Elixhauser (ECI) ICD-O3 (oncologia)	1[50]	7,008	Alto	0.73 [0.69-0.78][b]
Rx-risk V Ponderato	2[7, 51]	302,004	Alto	0.74[a]
Rx-risk V Non Ponderato	1[7]	30,820	Alto	0.744[a] 0.77 [0.76-0.77][c]
CCI+ECI + Rx-risk V	1[7]	30,820	Alto	0.79[a]
Indice di aggiustamento del rischio basato sui farmaci (RxRisk-VM)	1[51]	271,184	Alto	0.77 [0.77-0.78][a] 0.78 [0.78-0.78][c]
CCI Deyo + RxRisk-VM	1[51]	271,184	Alto	0.80 [0.80-0.81][a]; 0.80 [0.80-0.80][c]
Indice di Elixhauser secondo Walraven + RxRisk-VM	1[51]	271,184	Alto	0.81 [0.81-0.81][a]; 0.81 [0.81-0.81][c]
Indice di Gagne	1[51]	271,184	Alto	0.81 [0.81-0.81][a] 0.80 [0.80-0.81][c]
Indice di Gagne + RxRisk-VM	1[51]	271,184	Alto	0.82 [0.81- 0.82][a] 0.81 [0.81-0.81][c]
Punteggio Relativo Cronico (CReSc)	1[52]	2,700,000	Alto	0.79[a]
Punteggio di Frattura dell'Anca di Nottingham (NHFS)	1[54]	167	Alto	0.71[a]
Conteggio Unico della Prescrizione	1[51]	271,184	Alto	0.74 [0.74-0.75][a] 0.75 [0.75-0.75][c]
Nomogramma predittore di mortalità	1[33]	3,414	Alto	0.94[a] 0.84[c]

[a] Mortalità ad 1 anno [b] Mortalità a 2 anni [c] Mortalità a 3 anni [d] Mortalità a 4 anni [e] Mortalità a 5 anni [f] Mortalità a 10 anni [g] Mortalità a 15 anni

In linea con quanto fatto nelle linee guida NICE, ove più studi abbiano testato lo stesso strumento, il Risk of bias più basso è stato considerato

Bibliografia

1. Bannay, A.; Chaignot, C.; Blotiere, P. O.; Basson, M.; Weill, A.; Ricordeau, P.; Alla, F., The best use of the charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Medical Care* **2016,** *54* (2), 188-194.
2. Bernabeu-Wittel, M.; Moreno-Gavino, L.; Ollero-Baturone, M.; Baron-Franco, B.; Diez-Manglano, J.; Rivas-Cobas, C.; Murcia-Zaragoza, J.; Ramos-Cantos, C.; Fernandez-Moyano, A., Validation of PROFUND prognostic index over a four-year follow-up period. *European Journal of Internal Medicine* **2016,** *36*, 20-24.
3. Crooks, C. J.; Card, T. R.; West, J., The use of a Bayesian hierarchy to develop and validate a co-morbidity score to predict mortality for linked primary and secondary care data from the NHS in England. *PLoS ONE* **2016,** *11* (10), e0165507.
4. Denewet, N.; De Breucker, S.; Luce, S.; Kennes, B.; Higuet, S.; Pepersack, T., Comprehensive geriatric assessment and comorbidities predict survival in geriatric oncology. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* **2016,** *71* (4), 206-213.
5. Fraccaro, P.; Kontopantelis, E.; Sperrin, M.; Peek, N.; Mallen, C.; Urban, P.; Buchan, I. E.; Mamas, M. A., Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index: A retrospective cohort study in a data-intensive UK health system. *Medicine (United States)* **2016,** *95* (43), e4973.
6. Gollnitz, I.; Inhestern, J.; Wendt, T. G.; Buentzel, J.; Esser, D.; Boger, D.; Mueller, A. H.; Piesold, J. U.; Schultze-Mosgau, S.; Eigendorff, E.; Schlattmann, P.; Guntinas-Lichius, O., Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Medicine* **2016,** *5* (11), 3260-3271.
7. Inacio, M. C. S.; Pratt, N. L.; Roughead, E. E.; Graves, S. E., Evaluation of three co-morbidity measures to predict mortality in patients undergoing total joint arthroplasty. *Osteoarthritis and Cartilage* **2016,** *24* (10), 1718-1726.
8. Jung, H. W.; Kim, J. W.; Han, J. W.; Kim, K.; Kim, J. H.; Kim, K. I.; Kim, C. H.; Kim, K. W., Multidimensional geriatric prognostic index, based on a geriatric assessment, for long-term survival in older adults in Korea. *PLoS ONE* **2016,** *11* (1), e0147032.
9. Lau, T. W.; Fang, C.; Leung, F., Assessment of postoperative short-term and longterm mortality risk in chinese geriatric patients for hip fracture using the charlson comorbidity score. *Hong Kong Medical Journal* **2016,** *22* (1), 16-22.
10. McDonnell, M. J.; Aliberti, S.; Goeminne, P. C.; Restrepo, M. I.; Finch, S.; Pesci, A.; Dupont, L. J.; Fardon, T. C.; Wilson, R.; Loebinger, M. R.; Skrbic, D.; Obradovic, D.; De Soyza, A.; Ward, C.; Laffey, J. G.; Rutherford, R. M.; Chalmers, J. D., Comorbidities and the risk of mortality in patients

with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* **2016,** *4* (12), 969-979.

11. Mehta, H. B.; Dimou, F.; Adhikari, D.; Tamirisa, N. P.; Sieloff, E.; Williams, T. P.; Kuo, Y. F.; Riall, T. S., Comparison of comorbidity scores in predicting surgical outcomes. *Medical Care* **2016,** *54* (2), 180-187.
12. Ritt, M.; Bollheimer, L. C.; Sieber, C. C.; Gasmann, K. G., Prediction of one-year mortality by five different frailty instruments: A comparative study in hospitalized geriatric patients. *Archives of gerontology and geriatrics* **2016,** *66*, 66-72.
13. Toson, B.; Harvey, L. A.; Close, J. C. T., New ICD-10 version of the Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System outperformed Charlson and Elixhauser comorbidities in an older population. *Journal of Clinical Epidemiology* **2016,** *79*, 62-69.
14. Baldi, I.; Azzolina, D.; Berchialla, P.; Gregori, D.; Scotti, L.; Corrao, G., Comorbidity-adjusted relative survival in newly hospitalized heart failure patients: A population-based study. *International Journal of Cardiology* **2017,** *243*, 385-388.
15. Constantinou, P.; Tuppin, P.; Pelletier-Fleury, N., Measurement of multimorbidity to predict all-cause mortality in a nationwide population, using the French national health insurance database (SNIIRAM). *Value in Health* **2017,** *20* (9), A686.
16. Corrao, G.; Rea, F.; Di Martino, M.; De Palma, R.; Scondotto, S.; Fusco, D.; Lallo, A.; Beatrice Belotti, L. M.; Ferrante, M.; Addario, S. P.; Merlino, L.; Mancia, G.; Carle, F., Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: A large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* **2017,** *7* (12), Y.
17. Fortin, Y.; Crispo, J. A. G.; Cohen, D.; McNair, D. S.; Mattison, D. R.; Krewski, D., External validation and comparison of two variants of the Elixhauser comorbidity measures for all-cause mortality. *PLoS ONE* **2017,** *12* (3), e0174379.
18. Min, H.; Avramovic, S.; Wojtusiak, J.; Khosla, R.; Fletcher, R. D.; Alemi, F.; Elfadel Kheirbek, R., A Comprehensive Multimorbidity Index for Predicting Mortality in Intensive Care Unit Patients. *Journal of Palliative Medicine* **2017,** *20* (1), 35-41.
19. Polo Friz, H.; Corno, V.; Orenti, A.; Buzzini, C.; Crivellari, C.; Petri, F.; Polo Friz, M.; Punzi, V.; Teruzzi, D.; Cavalieri d'Oro, L.; Giannattasio, C.; Vighi, G.; Cimminiello, C.; Boracchi, P., Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* **2017,** *44* (3), 316-323.
20. Ritt, M.; Ritt, J. I.; Sieber, C. C.; Gassmann, K. G., Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: A 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. *Clinical Interventions in Aging* **2017,** *12*, 293-304.

21. Saji, M.; Katz, M. R.; Ailawadi, G.; Fowler, D. E.; Ragosta, M.; Lim, D. S., Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair. *American Journal of Cardiology* **2017,** *120* (2), 309-314.
22. Stanley, J.; Sarfati, D., The new measuring multimorbidity index predicted mortality better than Charlson and Elixhauser indices among the general population. *Journal of Clinical Epidemiology* **2017,** *92*, 99-110.
23. Stavem, K.; Hoel, H.; Skjaker, S. A.; Haagensen, R., Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: Agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clinical Epidemiology* **2017,** *9*, 311-320.
24. Carriere, C.; Stolfo, D.; Baglio, V.; Gerloni, R.; Merlo, M.; Barbati, G.; Cannata, A.; Biolo, G.; Sinagra, G., Outcome of the multidimensional prognostic index in ultra-octogenarian patients hospitalized for cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine* **2018,** *19* (10), 536-545.
25. Formiga, F.; Moreno-Gonzalez, R.; Chivite, D.; Franco, J.; Montero, A.; Corbella, X., High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risks in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization. *Aging Clinical and Experimental Research* **2018,** *30* (8), 927-933.
26. Gurney, J. K.; Stanley, J.; Sarfati, D., The M3 multimorbidity index outperformed both Charlson and Elixhauser indices when predicting adverse outcomes in people with diabetes. *Journal of Clinical Epidemiology* **2018,** *99*, 144-152.
27. Madsen, M.; Ording, A. G.; Ehrenstein, V., Prognostic impact of various comorbidity measures on 1-year mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **2018,** *27* (Supplement 2), 210.
28. McArthur, E.; Bota, S. E.; Sood, M. M.; Nesrallah, G. E.; Kim, S. J.; Garg, A. X.; Dixon, S. N., Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Canadian journal of kidney health and disease* **2018,** *5*, 2054358118805418.
29. Pacho, C.; Domingo, M.; Nunez, R.; Lupon, J.; Nunez, J.; Barallat, J.; Moliner, P.; de Antonio, M.; Santesmases, J.; Cediel, G.; Roura, S.; Pastor, M. C.; Tor, J.; Bayes-Genis, A., Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC geriatrics* **2018,** *18* (1), 109.
30. Pratt, N. L.; Kerr, M.; Barratt, J. D.; Kemp-Casey, A.; Kalisch Ellett, L. M.; Ramsay, E.; Roughead, E. E., The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ Open* **2018,** *8* (4), e021122.

31. Velu, J. F.; Haas, S. D.; Van Mourik, M. S.; Koch, K. T.; Vis, M. M.; Henriques, J. P.; Van Den Brink, R. B.; Boekholdt, S. M.; Piek, J. J.; Bouma, B. J.; Baan, J., Elixhauser Comorbidity Score Is the Best Risk Score in Predicting Survival After Mitraclip Implantation. *Structural Heart* **2018,** *2* (1), 53-57.
32. Wei, M. Y.; Mukamal, K. J., Multimorbidity, Mortality, and Long-Term Physical Functioning in 3 Prospective Cohorts of Community-Dwelling Adults. *American Journal of Epidemiology* **2018,** *187* (1), 103-112.
33. Wong, T. H.; Nadkarni, N. V.; Nguyen, H. V.; Lim, G. H.; Matchar, D. B.; Seow, D. C. C.; King, N. K. K.; Ong, M. E. H., One-year and three-year mortality prediction in adult major blunt trauma survivors: a National Retrospective Cohort Analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* **2018,** *26* (1), 28.
34. Yang, C. C.; Fong, Y.; Lin, L. C.; Que, J.; Ting, W. C.; Chang, C. L.; Wu, H. M.; Ho, C. H.; Wang, J. J.; Huang, C. I., The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **2018,** *53* (1), 235-240.
35. Azzalini, L.; Chabot-Blanchet, M.; Southern, D. A.; Nozza, A.; Wilton, S. B.; Graham, M. M.; Gravel, G. M.; Bluteau, J. P.; Rouleau, J. L.; Guertin, M. C.; Marc Jolicoeur, E., A disease-specific comorbidity index for predicting mortality in patients admitted to hospital with a cardiac condition. *CMAJ* **2019,** *191* (11), E299-E307.
36. Cheng, C.-M.; Chang, W.-H.; Chiu, Y.-C.; Chen, M.-H.; Liao, W.-T.; Yang, C.-H.; Hwang, J.-P.; Li, C.-T.; Bai, Y.-M.; Tsai, S.-J.; Chen, T.-J.; Tsai, C.-F., Risk Score for Predicting Mortality in People With Dementia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan With 11 Years of Follow-Up. *The Journal of clinical psychiatry* **2019,** *80* (4).
37. Figueira-Goncalves, J. M.; Golpe, R.; Garcia-Bello, M. A.; Garcia-Talavera, I.; Castro-Anon, O., Comparison of the prognostic capability of two comorbidity indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease, in real-life clinical practice. *Clinical Respiratory Journal* **2019,** *13* (6), 404-407.
38. Haaksma, M. L.; Rizzuto, D.; Ramakers, I. H. G. B.; Garcia-Ptacek, S.; Marengoni, A.; van der Flier, W. M.; Verhey, F. R. J.; Olde Rikkert, M. G. M.; Melis, R. J. F., The Impact of Frailty and Comorbidity on Institutionalization and Mortality in Persons With Dementia: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association* **2019,** *20* (2), 165.
39. Hautamaki, M.; Lyytikainen, L.-P.; Mahdiani, S.; Eskola, M.; Lehtimaki, T.; Nikus, K.; Antila, K.; Oksala, N.; Hernesniemi, J., The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome - the MADDEC study. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* **2019**, 1-7.

40. Hedlin, H.; Weitlauf, J.; Crandall, C. J.; Nassir, R.; Cauley, J. A.; Garcia, L.; Brunner, R.; Robinson, J.; Stefanick, M. L.; Robbins, J., Development of a comprehensive health-risk prediction tool for postmenopausal women. *Menopause* **2019**.
41. Huang, Y. J.; Kuo, C. F.; Chen, J. S.; Luo, S. F., Four comorbidity indexes among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2019,** *78* (Supplement 2), 1586-1587.
42. Lin, J.-X.; Huang, Y.-Q.; Xie, J.-W.; Wang, J.-B.; Lu, J.; Chen, Q.-Y.; Cao, L.-L.; Lin, M.; Tu, R.-H.; Huang, Z.-N.; Lin, J.-L.; Li, P.; Huang, C.-M.; Zheng, C.-H., Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) is a significant factor for predicting survival after radical gastrectomy in patients with gastric cancer. *BMC surgery* **2019,** *19* (1), 53.
43. Martinez-Diaz, A. M.; Palazon-Bru, A.; Folgado-de la Rosa, D. M.; Ramirez-Prado, D.; Navarro-Juan, M.; Perez-Ramirez, N.; Gil-Guillen, V. F., A one-year risk score to predict all-cause mortality in hypertensive inpatients. *European journal of internal medicine* **2019,** *59*, 77-83.
44. Meagher, A. D.; Lin, A.; Mandell, S. P.; Bulger, E.; Newgard, C., A Comparison of Scoring Systems for Predicting Short- and Long-term Survival After Trauma in Older Adults. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* **2019,** *26* (6), 621-630.
45. Mehta, H. B.; Yong, S.; Sura, S. D.; Hughes, B. D.; Kuo, Y. F.; Williams, S. B.; Tyler, D. S.; Riall, T. S.; Goodwin, J. S., Development of comorbidity score for patients undergoing major surgery. *Health Services Research* **2019,** *54* (6), 1223-1232.
46. Minol, J. P.; Dimitrova, V.; Petrov, G.; Langner, R.; Boeken, U.; Rellecke, P.; Aubin, H.; Kamiya, H.; Sixt, S.; Huhn, R.; Sugimura, Y.; Albert, A.; Lichtenberg, A.; Akhyari, P., The age-adjusted Charlson comorbidity index in minimally invasive mitral valve surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **2019,** *56* (6), 1124-1130.
47. Morishima, T.; Matsumoto, Y.; Koeda, N.; Shimada, H.; Maruhama, T.; Matsuki, D.; Nakata, K.; Ito, Y.; Tabuchi, T.; Miyashiro, I., Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *Journal of epidemiology* **2019,** *29* (3), 110-115.
48. Nardi, R.; Nozzoli, C.; Berti, F.; Bonizzoni, E.; Fabbri, L. M.; Frasson, S.; Gambacorta, M.; Martini, M.; Mazzone, A.; Muzzulini, C. L.; Nobili, A.; Campanini, M., Prognostic value for mortality of the new FADOI-COMPLIMED score(s) in patients hospitalized in medical wards. *PLoS ONE* **2019,** *14* (7), e0219767.
49. Nikiphorou, E.; de Lusignan, S.; Mallen, C.; Roberts, J.; Khavandi, K.; Bedarida, G.; Buckley, C. D.; Galloway, J.; Raza, K., Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)* **2019**.

50. Pule, L.; Buckley, E.; Niyonsenga, T.; Roder, D., Optimizing the measurement of comorbidity for a South Australian colorectal cancer population using administrative data. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* **2019**.
51. Radomski, T. R.; Zhao, X.; Hanlon, J. T.; Thorpe, J. M.; Thorpe, C. T.; Naples, J. G.; Sileanu, F. E.; Cashy, J. P.; Hale, J. A.; Mor, M. K.; Hausmann, L. R. M.; Donohue, J. M.; Suda, K. J.; Stroupe, K. T.; Good, C. B.; Fine, M. J.; Gellad, W. F., Use of a medication-based risk adjustment index to predict mortality among veterans dually-enrolled in VA and medicare. *Healthcare* **2019**.
52. Rea, F.; Corrao, G.; Ludergnani, M.; Cajazzo, L.; Merlino, L., A new population-based risk stratification tool was developed and validated for predicting mortality, hospital admissions, and health care costs. *Journal of Clinical Epidemiology* **2019,** *116*, 62-71.
53. Sanchis, J.; Soler, M.; Nunez, J.; Ruiz, V.; Bonanad, C.; Formiga, F.; Valero, E.; Martinez-Selles, M.; Marin, F.; Ruescas, A.; Garcia-Blas, S.; Minana, G.; Abu-Assi, E.; Bueno, H.; Ariza-Sole, A., Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *European Journal of Internal Medicine* **2019,** *62*, 48-53.
54. Trevisan, C.; Gallinari, G.; Klumpp, R.; Menon, A.; Compagnoni, R., Year to year comparison of 2000-2015 in hip fracture management: same survival rate despite older and more fragile patients. *Aging Clinical and Experimental Research* **2019,** *31* (8), 1097-1103.

APPENDICE B4. INTERVENTI PER LA RIDUZIONE DELLA POLIFARMACOTERAPIA ED OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Figura B4.1 Flow chart della selezione degli studi

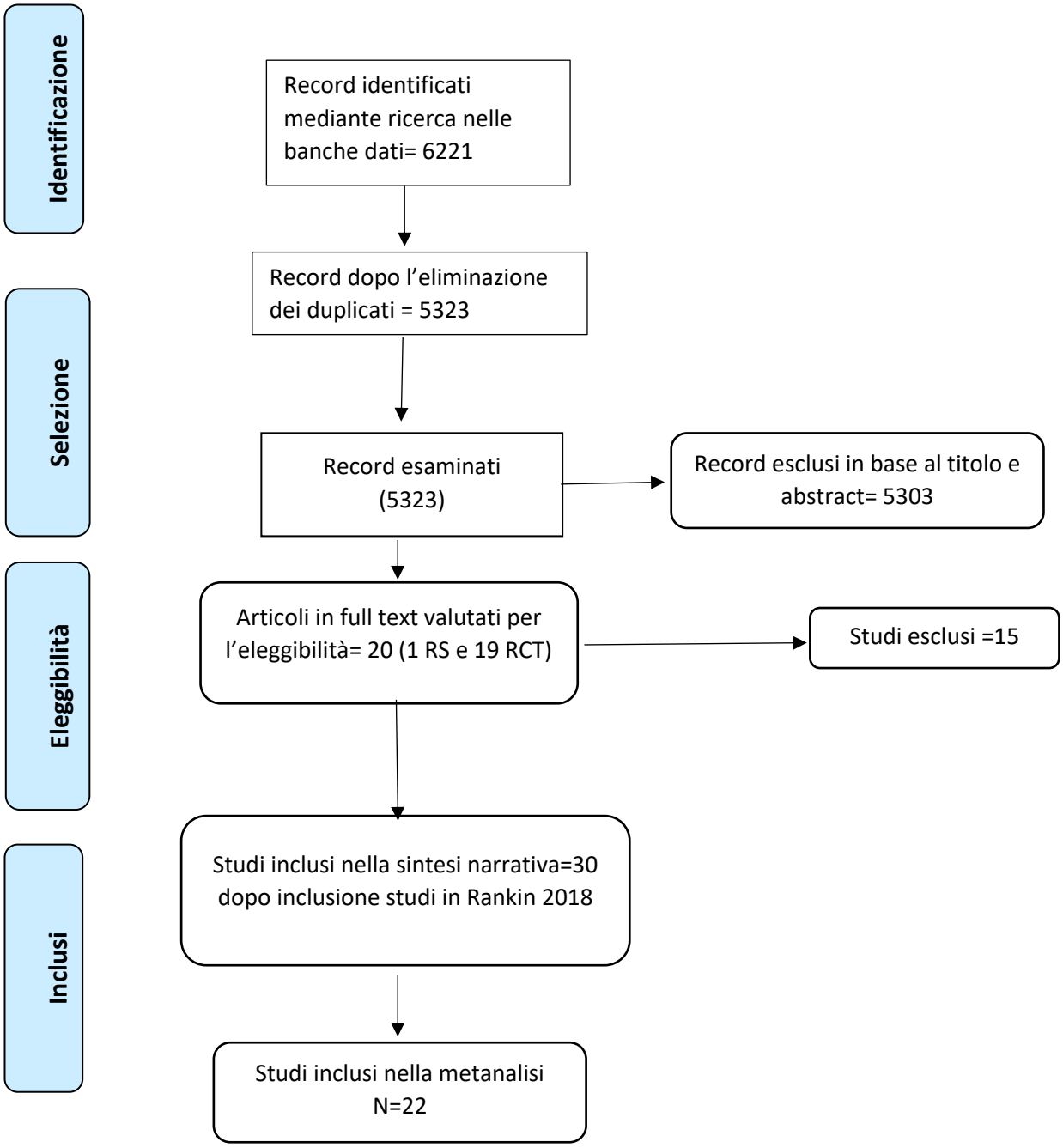


Tabella B4.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Bladh 2011[1]	400 pazienti anziani ricoverati in due reparti interni all'ospedale universitario di Sahlgrenska / Mölndal in Svezia (199 intervento e 201 controllo). Età mediana: 81 anni. 40% maschi. Numero mediano (IQR) di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: Revisioni dei farmaci da parte dei farmacisti con feedback ai medici, discussione sul trattamento farmacologico con i pazienti in dimissione e rapporti sui farmaci vs usual care	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati
Boersma 2019[2]	124 pazienti (65 intervento e 59 controllo) reclutati nell' ambulatorio del Centro medico universitario di Utrecht Età media 78 anni. 33% maschi Numero mediano (IQR) di farmaci al baseline = 9	Modello di assistenza farmaceutica: L'intervento consisteva in raccomandazioni di prescrizione scritte preparate utilizzando l'assistente STRIP (un sistema di supporto decisionale per il clinico): da un ricercatore indipendente con esperienza clinica	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Bucci 2003[3]	80 pazienti (39 intervento e 41 controllo) arruolati all' University Health Network Toronto General Hospital, Canada. Età mediana: 56.4 anni. 40% maschi. Numero medio di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: In setting ambulatoriale, il farmacista lavora in un team multidisciplinare conducendo con i pazienti una revisione dei farmaci durante incontri faccia a faccia e discutendo poi con i membri del team multidisciplinare vs usual care	Appropriatezza prescrittiva
Campins 2017[4]	503 pazienti (252 intervento e 251 controllo arruolati in Centri di cure primarie in Spagna) Età media 79 anni. 40% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 8	Modello di assistenza farmaceutica: il farmacista clinico ha valutato tutti i farmaci prescritti a ciascun paziente usando l'algoritmo GP-GP, i risultati della valutazione sono stati discussi con il medico del paziente	Eventi avversi
Clyne 2015[5]	186 pazienti (95 intervento, 96 controllo) arruolati a Dublino, Irlanda Età media 77.1 anni. 55.6% maschi; Numero medio di farmaci al baseline = 10	Modello di assistenza farmaceutica: Revisione dei farmaci fatta dal medico di famiglia vs. usual care	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati; Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Crotty 2004a[6]	154 residenti (100 intervento e controlli interno e 54 controlli esterni) di 10 strutture residenziali di alto livello per anziani (case di cura) nel sud di Adelaide, Australia. Età media: 85,3 anni. 44% Maschi Numero medio di farmaci al baseline = 5	Modello di assistenza farmaceutica: Revisione dei farmaci fatta dal farmacista utilizzando le note dei partecipanti che vengono poi discusse con un team multidisciplinare durante riunioni di gruppo vs usual care	Appropriatezza prescrittiva
Crotty 2004b[7]	110 pazienti (56 intervento e 54 controllo) che venivano trasferiti dall'ospedale ad una casa residenziale per anziani, in Adelaide in Australia. Età media 82 anni. 60% donne Numero medio di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: Revisione dei farmaci fatta dal farmacista utilizzando le note dei partecipanti che vengono poi discusse con un team multidisciplinare durante riunioni di gruppo vs usual care	Appropriatezza prescrittiva
Dalleur 2014[8]	146 pazienti fragili (74 intervento and 72 controllo); ammessi alla Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgio Età mediana: 84 anni. 58% donne Numero medio di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: Nel gruppo di intervento, i geriatri hanno usato 64 criteri STOPP (non sono state prese in considerazione le "classi di farmaci duplicati") per selezionare sistematicamente l'elenco dei farmaci assunti dai partecipanti all'ammissione per farmaci potenzialmente inappropriati e hanno fornito raccomandazioni orali e scritte al medico di reparto durante il ricovero per sospensione di farmaci potenzialmente inappropriati vs usual care	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Ee 2018[9]	200 pazienti (100 intervento, 100 controllo), ricoverati in sei reparti di un ospedale di riabilitazione di Singapore Età media 70 anni. 51% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: È stato utilizzato il processo di deprescrizione incentrato sul paziente. I farmaci sintomatici sono stati deprescritti dopo una valutazione iniziale del farmacista, discussione con i medici e considerazione delle preferenze dei pazienti in merito alla sospensione o riduzione della dose. Ricorrenza dei sintomi, eventi avversi di astinenza da farmaci (ADWE) e necessità di riavviare i farmaci o l'inizio di nuovi farmaci sintomatici dopo averli deprescritti sono stati monitorati nella prima, seconda e sesta settimana vs usual care.	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati
Franchi 2016[10]	697 pazienti (347 intervento e 350 controllo) ricoverati consecutivamente in dieci reparti di medicina interna e dieci reparti geriatrici di ospedali italiani. 41% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 6.3	Modello di assistenza farmaceutica: Piattaforma di e-learning fornito attraverso una piattaforma interattiva basata sul web. Il programma consegnato ai medici dei reparti assegnati al braccio di intervento includeva nozioni di CGA e farmacologia geriatrica, insieme alla formazione per l'uso di uno strumento di valutazione di terza generazione vs usual care.	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Frankenthal 2014[11]	Una struttura geriatrica per cure croniche nel centro di Israele. La struttura dispone di 384 posti letto. 12 reparti. Età: da 65 a 74 anni n = 29; da 75 a 84 anni n = 63; ≥ 85 n = 91. 30% maschi	Modello di assistenza farmaceutica: Revisioni dei farmaci condotte dai farmacisti dello studio che sono state discusse con il medico principale vs usual care	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Fried 2017[12]	128 pazienti anziani (64 intervento e 64 controllo) reclutati da cliniche di assistenza primaria presso un Veterans Affairs Medical Center in Connecticut Età media non riportata. 98,4% maschi	Modello di assistenza farmaceutica: Il medico riceve raccomandazioni basate sulle informazioni fornite dallo strumento Web TRIM vs usual care	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata

	Numero medio di farmaci al baseline = 13		

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Gallagher 2011[13]	382 pazienti ricoverati in ospedale (190 intervento, 192 controllo); Età mediana: 74,5 anni. donne 53,2%; Numero medio di farmaci al baseline = 8	Modello di assistenza farmaceutica: Gli elenchi dei farmaci assunti dai partecipanti sono stati vagliati dal medico ricercatore, quindi sono state fornite ai medici curanti raccomandazioni orali e scritte che delineavano le opportune modifiche alla prescrizione vs usual care	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Garcia-Gollarte 2014[14]	1018 (211 intervento, 173 controllo) residenti in 37 case di cura di proprietà di una società privata in Spagna. Età media 84 anni. 27% uomini Numero medio di farmaci al baseline = 8	Modello di assistenza farmaceutica: le liste dei farmaci dei partecipanti sono state selezionate dal medico ricercatore vs usual care	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati; Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Haag 2016[15]	25 (13 intervento e12 controllo) reclutati presso un centro medico accademico di assistenza terziaria negli Stati Uniti del Midwest Età media 84 anni. 70% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 17	Modello di assistenza farmaceutica: Consultazione della gestione della terapia farmacologica con un farmacista, che includeva una revisione completa di tutti i farmaci prescritti, non soggetti a prescrizione e a base di erbe	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Hanlon 1996[16]	208 pazienti di età pari o superiore a 65 anni arruolati presso il Veteran Affairs Medical Center, Durham, North Carolina, USA Età media: 69,7 anni. 98% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 5	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti hanno lavorato come parte di un team multidisciplinare in cliniche ambulatoriali, il farmacista ha condotto una revisione indipendente dei farmaci insieme ai partecipanti durante un incontro faccia a faccia, poi sono state presentate raccomandazioni scritte al medico	Eventi avversi
Koberlein-Neu 2016[17]	142 pazienti (59 intervento e 83 controllo) di medicina generale nella Germania nord-occidentale Età media: 76 anni. 46.5% maschi	Modello di assistenza farmaceutica: gestione dei farmaci condotta dai medici delle cure primarie, il farmacista ha quindi intrapreso una revisione completa	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati

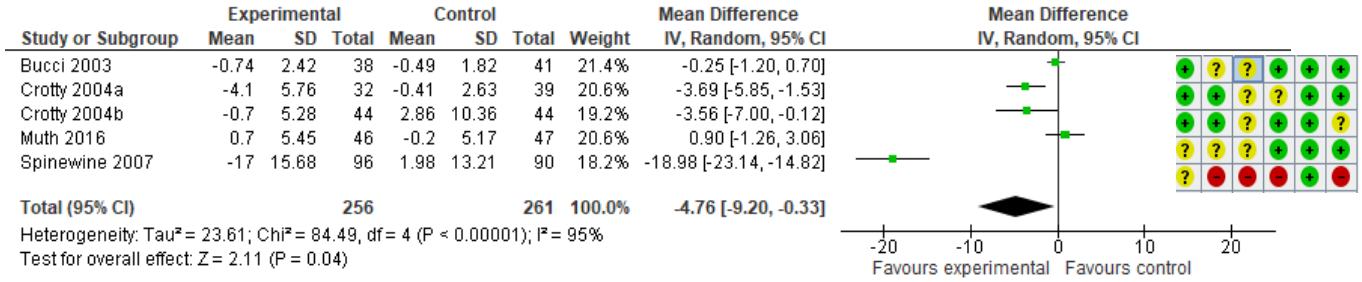
	Numero medio di farmaci al baseline = 5	dei farmaci, le raccomandazioni sono state poi inviate agli specialisti delle cure domiciliari	
Studio	**Partecipanti**	**Intervento**	**Esiti**
Martin 2018[18]	489 pazienti (248 intervento e 241 controllo) Età media 75 anni; 66% donne Numero medio di farmaci al baseline = 8	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti nel gruppo di intervento sono stati incoraggiati a inviare ai pazienti un depliant educativo basato su prove di evidenza per favorire la deprescrizione e parallelamente di inviare ai medici la loro opinione, basata su prove, per favorire la deprescrizione	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Milos 2013[19]	369 pazienti (182 intervento e 187 controllo) Età media 87 anni. 24% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 10	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti hanno eseguito una revisione sistematica dei farmaci senza avere contatti personali con i pazienti, che sono stati inviati al medico	Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata
Muth 2016[20]	100 pazienti (50 intervento e 50 controllo) reclutati tra i pazienti di 20 medici di medicina generale in Germania Età media 74 anni. 50% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 5	Modello di assistenza farmaceutica: una revisione del trattamento e un colloquio con il paziente condotto da un infermiere; una revisione dei farmaci con programma elettronico effettuata dal medico di medicina generale e una consultazione del paziente	Appropriatezza prescrittiva
Olsson 2012[21]	150 pazienti (50 e 50 in due gruppi di intervento e 50 nel gruppo di controllo) pronti per la dimissione dall'ospedale universitario di ÖrebroFocus Età media 83 anni. 36% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 5	Modello di assistenza farmaceutica: visita a domicilio di un'infermiera e una revisione della prescrizione condotta da infermieri presso lo studio del medico e inviata al medico / centro di assistenza sanitaria primaria	Eventi avversi
Pitkala 2014[22]	227 residenti (118 intervento e 109 controllo) in 20 reparti in una struttura abitativa assistita a Helsinki Età media 83 anni. 30% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 7.5	Modello di assistenza farmaceutica: gli infermieri hanno identificato potenziali problemi correlati ai farmaci e ne hanno discusso con il medico consulente	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Schmader 2004[230]	834 pazienti ricoverati (430 intervento e 404 controllo) in un reparto medico o in reparto chirurgico, in 11 ospedali per veterani, negli Stati Uniti Età media 74 anni. 97% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 7.6	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti hanno lavorato come parte di un team multidisciplinare in cliniche ambulatoriali, ed hanno condotto una revisione indipendente dei farmaci insieme ai partecipanti durante un incontro faccia a faccia	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati
Shim 2018[24]	152 pazienti (73 intervento e 79 controllo) reclutati in un ambulatorio medico di un ospedale terziario pubblico in Malesia Età media 71 anni. 57% maschi	Modello di assistenza farmaceutica: Ai partecipanti al gruppo di intervento è stata fornita assistenza farmaceutica che includeva revisione dei trattamenti farmacologici, consulenza sulle indicazioni dei loro farmaci prescritti e su come usarli.	Appropriatezza prescrittiva
Spinewine 2007[25]	186 pazienti ricoverati (96 intervento e 90 controllo) in un ospedale universitario , Mount-Godinne, Yvoir, Belgio Età media 81 anni. 68% femmine Numero medio di farmaci al baseline = 7.5	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti hanno lavorato nei reparti ospedalieri e condotto una revisione indipendente dei farmaci insieme ai partecipanti durante un incontro faccia a faccia, i risultati sono stati discussi con il medico prescrittore	Appropriatezza prescrittiva; Numero di farmaci potenzialmente inappropriati
Taylor 2003[26]	69 pazienti (33 intervento e 36 controllo) che hanno ricevuto assistenza presso 3 cliniche di medicina di famiglia basate sulla comunità affiliate alla University of Alabama School of Medicine di Tuscaloosa e in altre città della contea di Pickens, Alabama Età media 65 anni. 35% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 5	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti, durante un incontro faccia a faccia con i partecipanti, hanno presentato i risultati della revisione dei farmaci assunti	Numero di prescrizioni inappropriate al baseline e dopo 12 mesi

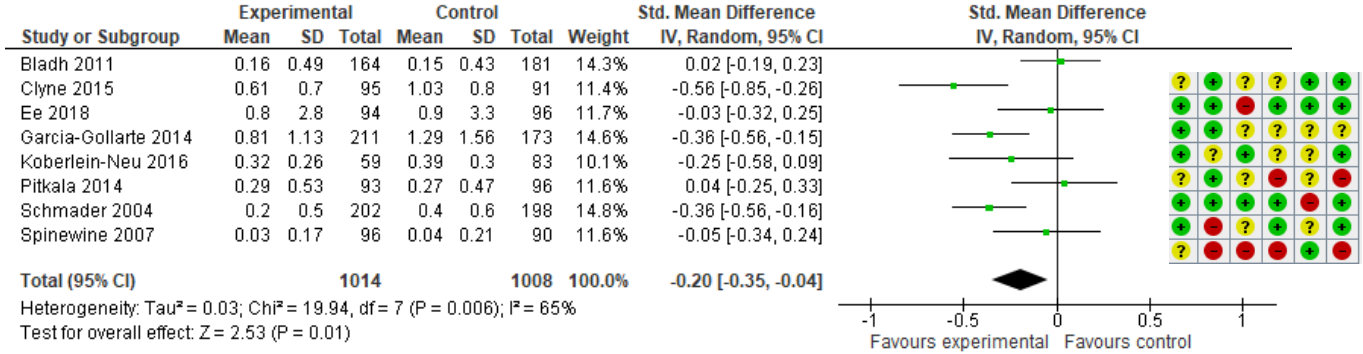
Thyrian 2017[27]	516 pazienti (348 intervento e 168 controllo) reclutati da 95 medici di medicina generale in Germania Età media 80 anni. 38.8% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 6.4	Modello di assistenza farmaceutica: le infermiere hanno condotto una valutazione approfondita, una valutazione assistita da computer, determinando una serie personalizzata di moduli di intervento e il loro successivo monitoraggio	Numero di farmaci potenzialmente inappropriati
Studio	**Partecipanti**	**Intervento**	**Esiti**
Trygstad 2005[28]	residenti in 253 case di cura nella Carolina del Nord che necessitavano di cure mediche Età media 77 anni. 24.9% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 18	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti consulenti hanno eseguito una revisione completa del profilo dei farmaci assunti dai partecipanti utilizzando una serie di strumenti come i criteri di Beers e hanno formulato raccomandazioni per i medici prescrittori	Potenziali problemi terapeutici legati ai farmaci classificati come "considerare la durata" (della terapia), "iniziative cliniche" e "duplicazione terapeutica"
Trygstad 2009[29]	residenti in 253 case di cura nella Carolina del Nord che necessitavano di cure mediche Età media 77 anni. 24.9% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 18	Modello di assistenza farmaceutica: i farmacisti consulenti hanno eseguito una revisione completa del profilo dei farmaci assunti dai partecipanti utilizzando una serie di strumenti come i criteri di Beers e hanno formulato raccomandazioni per i medici prescrittori	Potenziali problemi terapeutici legati ai farmaci classificati come "considerare la durata" (della terapia), "iniziative cliniche" e "duplicazione terapeutica"
Wehling 2016[30]	409 pazienti (202 intervento e 207 controllo) ricoverati consecutivamente nei reparti geriatrici in Germania Età media 83 anni. 36.6% maschi Numero medio di farmaci al baseline = 7	Modello di assistenza farmaceutica: revisione del trattamento farmacologico effettuata dal medico	Eventi avversi

Figura B4.2 Forest plot: interventi per ridurre la polifarmacoterapia e ottimizzare il trattamento farmacologico

Esito: Appropriatezza prescrittiva



Esito: Numero di farmaci potenzialmente inappropriati



Esito: Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Boersma 2019	26	65	27	69	7.6%	1.02 [0.67, 1.55]
Clyne 2015	51	95	74	91	9.8%	0.66 [0.53, 0.82]
Dalleur 2014	30	74	31	72	8.0%	0.94 [0.64, 1.38]
Franchi 2016	155	347	137	350	10.1%	1.14 [0.96, 1.36]
Frankenthal 2014	42	126	61	126	8.8%	0.69 [0.51, 0.93]
Fried 2017	19	64	7	32	4.4%	1.36 [0.64, 2.89]
Gallagher 2011	22	180	90	178	7.6%	0.24 [0.16, 0.37]
Garcia-Gollarte 2014	92	211	106	173	10.0%	0.71 [0.59, 0.86]
Haag 2016	6	11	9	11	5.6%	0.67 [0.36, 1.22]
Martin 2018	142	248	212	241	10.6%	0.65 [0.58, 0.73]
Milos 2013	49	171	57	174	8.7%	0.87 [0.64, 1.20]
Spinewine 2007	3	96	4	90	1.7%	0.70 [0.16, 3.06]
Thyrian 2017	77	291	19	116	7.2%	1.62 [1.03, 2.54]
Total (95% CI)		**1979**		**1723**	**100.0%**	**0.78 [0.64, 0.96]**
Total events	714		834			

Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 76.18, df = 12 (P < 0.00001); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 2.30 (P = 0.02)

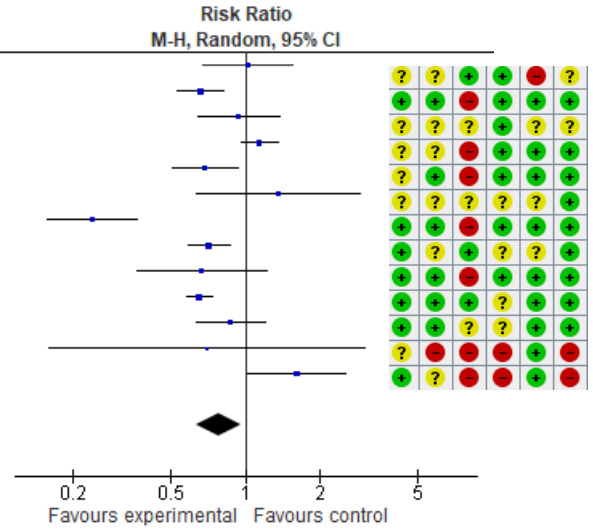


Tabella B4.2 Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità; **Setting:** Ospedaliero ed Ambulatoriale - **Intervento:** "pharmaceutical care" ; **Confronto:** Altro intervento o nessun intervento

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
N° studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Pharmaceutical care	altro intervento o nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Appropriatezza prescrittiva (as measured by an implicit tool)												
5	studi randomizzati[3, 6,7,20,25]	serio [a]	molto serio [b]	serio [c--]	serio [d]	nessuno	256	261	-	MD **4.76 inferiore** (9.2 inferiore a 0.33 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico
Numero di farmaci potenzialmente inappropriati												
8	studi randomizzati[1, 5,9,14,17,22,23,25]	serio [e]	serio [f]	serio [c]	non importante	nessuno	1014	1008	-	SMD **0.2 inferiore** (0.35 inferiore a 0.04 inferiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
N° studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Pharmaceutical care	altro intervento o nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero di pazienti con una o più prescrizione inappropriata												
13	studi randomizzati[2, 5,8,10-15, 18,19,25,27]	serio [e]	molto serio [g]	serio [c]	non importante	nessuno	714/1979 (36.1%)	834/1723 (48.4%)	**RR 0.78** (0.64 a 0.96)	**106 meno per 1.000** (da 174 meno a 19 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico

a. Abbassato di un livello a causa dei rischi di distorsione degli studi legati al modo in cui è stata condotta la randomizzazione e l'allocazione dei partecipanti ai gruppi di trattamento (selection bias), alla mancanza di cecità dei partecipanti e dei ricercatori (performance bias) e al fatto che non tutti gli esiti erano riportati in modo adeguato e completo (reporting bias).

b. I2=95%

c. Abbassato di un livello perché gli interventi non erano focalizzati sul ridurre la polifarmacoterapia

d. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza

e. Abbassato di un livello per seri rischi di distorsione legati al modo in cui è stata condotta la randomizzazione e l'allocazione dei partecipanti ai gruppi di trattamento (selection bias), alla mancanza di cecità dei partecipanti e dei ricercatori (performance bias).

f. I^2=65%;

g. I^2=84%

Bibliografia

1. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. BMJ Quality & Safety 2011;20(9):738-46. [
2. Boersma MN, Huibers CJA, Drenth-van Maanen AC, Emmelot-Vonk MH, Wilting I, Knol W. The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing: A cluster-randomized controlled trial in older adults in a preoperative setting. British journal of clinical pharmacology. 2019;85(9):1974-83.
3. Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, Liu P. Pharmacist's contribution in a heart function clinic: Patient perception and medication appropriateness. Canadian Journal of Cardiology 2003;19(4):391-6.
4. Campins L, Serra-Prat M, Gozalo I, Lopez D, Palomera E, Agusti C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Family Practice 2017;34(1):36-42
5. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper J A, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: A cluster-randomized controlled trial (OPTI-SCRIPT Study). Annals of Family Medicine 2015;13(6):545-53.
6. Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H, et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. Age & Ageing 2004;33(6):612-7.
7. Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. American Journal Geriatric Pharmacotherapy 2004;2(4):257-64
8. Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Wouters D, Speybroeck N, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: A randomised controlled study. Drugs & Aging 2014;31(4):291-8.
9. Ee CAJM, Lee KH, Tan HL, Low LL. Effectiveness and feasibility of deprescribing of symptomatic medications in a Singapore rehabilitation hospital. Proceedings of Singapore Healthcare. 2019;28(1):31-8.
10. Franchi C, Tettamanti M, Djade CD, Pasina L, Mannucci PM, Onder G, et al; ELICADHE Invesigators. E-learning in order to improve drug prescription for hospitalized older patients: A cluster-randomized controlled study. British Journal of Clinical Pharmacology 2016;82(1):53-63.

11. Frankenthal D, Israeli A, Caraco Y, Lerman Y, Kalendaryev E, Zandman-Goddard G. Long-term outcomes of medication intervention using the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions screening tool to alert doctors to right treatment criteria. Journal of the American Geriatrics Society 2017;65(2):e33-8.
12. Fried TR, Niehoff KM, Street RL, Charpentier PA, Rajeevan N, Miller PL, et al. Effect of the tool to reduce inappropriate medications on medication communication and deprescribing. Journal of the American Geriatrics Society 2017;65(10):2265-71.
13. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: A randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011;89(6):845-54.
14. Garcia-Gollarte F, Baleriola-Julvez J, Ferrero-Lopez I, Cuenllas-Diaz A, Cruz-Jentoft A. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. Journal of the American Medical Directors Association 2014;15(12):885–91.
15. Haag JD, Davis AZ, Hoel RW, Armon JJ, Odell LJ, Dierkhising RA, et al. Impact of pharmacist-provided medication therapy management on healthcare quality and utilization in recently discharged elderly patients. American Health & Drug Benefits 2016;9(5):259-68.
16. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. American Journal of Medicine 1996;100(4):428-37.
17. Koberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, Waltering I, Jaehde U, Schaffert C, et al. Interprofessional medication management in patients with multiple morbidities. Deutsches Ärzteblatt international 2016;113(44):741-8.
18. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: the D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(18):1889-98.
19. Milos V, Rekman E, Bondesson A, Eriksson T, Jakobsson U, Westerlund T, et al. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: a randomised controlled study. Drugs & Aging 2013;30(4):235-46.
20. Muth C, Uhlmann L, Haefeli WE, Rochon J, van den Akker M, Perera R, et al. Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimedication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: results of a pragmatic cluster randomised controlled trial. BMJ Open 2018;8(2): e017740.
21. Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Drug treatment in the elderly: an intervention in primary care to enhance prescription quality and quality of life. Scandinavian Journal of Primary Health Care 2012;30(1):3-9.

22. Pitkala KH, Juola AL, Kautiainen H, Soini H, Finne-Soveri U, Bell JS, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Directors Association 2014;15(12):892–8.
23. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. American Journal of Medicine 2004;116(6):394-401.
24. Shim YW, Chua SS, Wong HC, Alwi S. Collaborative intervention between pharmacists and physicians on elderly patients: a randomized controlled trial. Therapeutics and clinical risk management. 2018;14:1115-25.
25. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: A randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society 2007;55(5):658-65.
26. Taylor CT, Byrd DC, Krueger K. Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative. American Journal of Health-System Pharmacy 2003;60(11):1123-9.
27. Thyrian J R, Hertel J, Wucherer D, Eichler T, Michalowsky B, Dreier-Wolfgramm A, et al. Effectiveness and safety of dementia care management in primary care: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2017;74(10):996-1004.
28. Trygstad TK, Christensen D, Garmise J, Sullivan R, Wegner S. Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: Results from the North Carolina polypharmacy initiative. Journal of Managed Care Pharmacy 2005;11(7):575-83.
29. Trygstad TK, Christensen DB, Wegner SE, Sullivan R, Garmise JM. Analysis of the North Carolina long-term care polypharmacy initiative: A multiple-cohort approach using propensity-score matching for both evaluation and targeting. Clinical Therapeutics 2009;31(8):2018-37.
30. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: A randomised trial to validate the FORTA (fit fOR the aged) classification. Age and Ageing 2016;45(2):262-7.

APPENDICE B5. RIDUZIONE E OTTIMIZZAZIONE DELLA POLITERAPIA

Figura B5.1 Flow chart della selezione degli studi

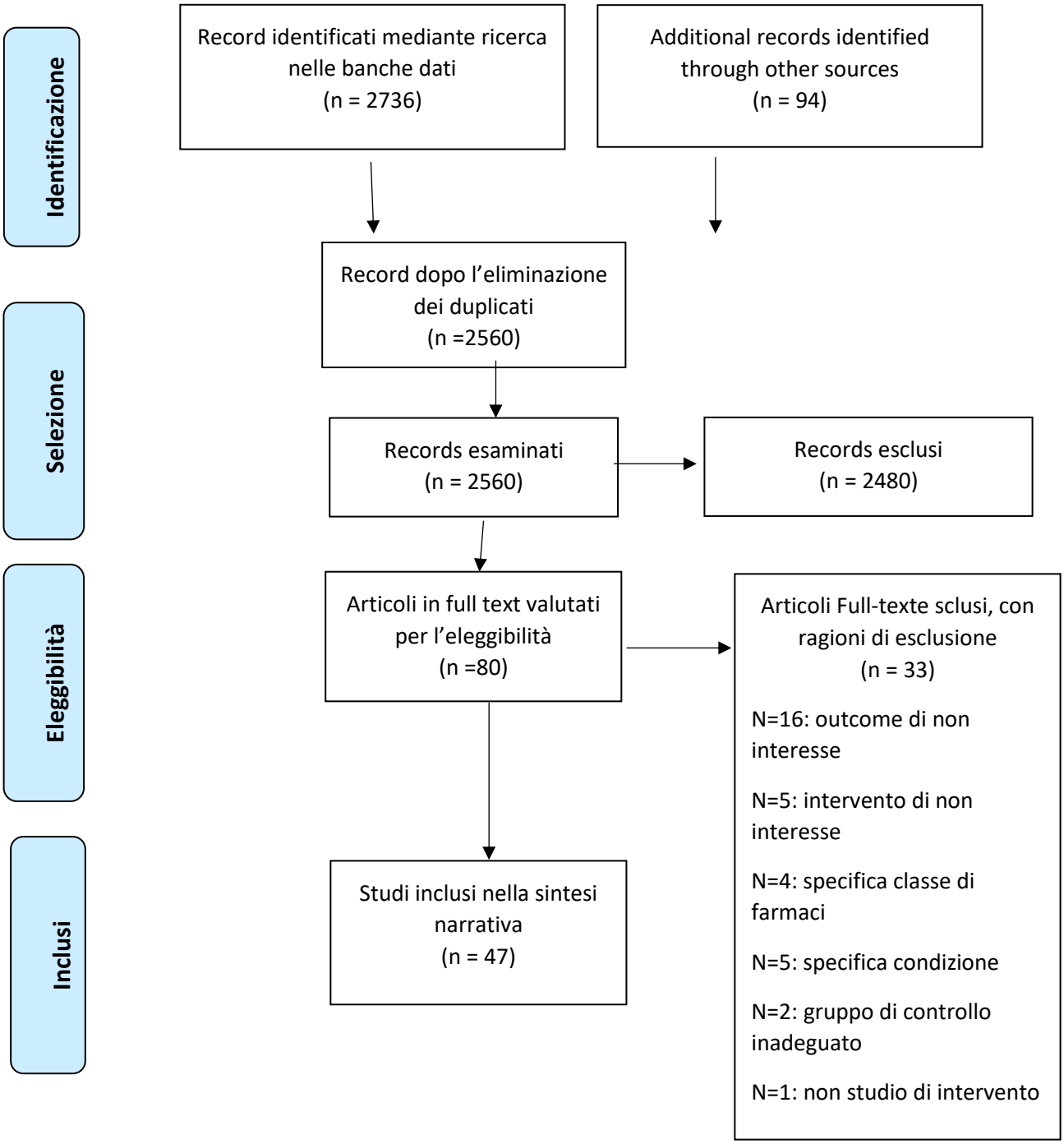


Tabella B5.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Paese, setting assistenziale	Caratteristiche del campione	Definizione politerapia e prevalenza	Intervento/Controllo	Follow-up	Risultati
Anderson et al. (2020)[1]	Australia Medicina primaria	N=145 Intervento n: 78 Controllo n: 67 Età media: 74-77 anni Donne: 68-78%	Definizione: ≥5 farmaci Prevalenza o numero farmaci: 100%	Intervento: 1) workshop interattivo (5 ore) destinato ai medici di famiglia sui principi del deprescrizione. Seguito da 2) Un incontro tra medico e paziente incentrato sulla deprescrizione con l'ausilio di un software Controllo: Usual care	18 settimane	Qualità della vita: misurata mediante EQ-5D; nessun effetto (dati non riportati) Ospedalizzazione: ospedalizzazioni non programmate 9.5% nel gruppo di intervento vs. 18.5% in quello di controllo; p =0.196)
Basheti et al. (2016) [2]	Giordania Domicilio	N= 97 Intervento n: 48 Constrollo n: 49 Età media: 63-58 anni Donne: 31-37%	Definizione: non fornita Prevalenza o numero farmaci: in media 8.5	Intervento: visita domiciliare da parte di un farmacista finalizzata al counseling in merito all'aderenza terapeutica, frequenza del monitoraggio clinico e addestramento circa le terapia farmacologiche e non. Identificazione dei problemi legati alla terapia e raccomandazioni successivamente	2-3 mesi	Qualità della vita: misurata mediante EQ-5D; aumento significativo (p<001) nel gruppo di intervento. Aderenza alla terapia: miglioramento dello score (scala di aderenza da 0 a 5 [0 migliore aderenza]) nel gruppo di intervento (-0.81; p<0.001) e nessun miglioramento nel gruppo di controllo (0.22; p = 0.168).

				convalidate dal medico curante. Controllo: usual care		
Beer et al. (2011) [3]	Australia Comunità e residenze sanitarie assistenziali	N=25 Intervento n: 15 Controllo n: 20 Età media: 80 anni Donne: 53-65%	Prevalenza o numero farmaci: in media 9-10	Intervento: deprescrizione sistematica basata su una lista di farmaci e classi di farmaci, e su criteri di sospensione o proseguimento costituita ad hoc. Controllo: usual care	Non riportato	Qualità della vita: misurata mediante EQ-5D; Nessun effetto significativo 75±25 del gruppo di intervento vs. 66±26 del gruppo di controllo (p=0.32) Aderenza alla terapia: valutata mediante Medication Adherence Scale; nessumn miglioramento significativo (p=0.17)
Bernsten et al. (2001) [4]	Danimarca, Germania, Olanda, Irlanda del nord, Portogallo, Irlanda, Svezia Comunità	N=190 farmacie che hanno arruolato 2454 partecipanti Intervento n: 1290 Controllo n: 1164 Età media: 74 Donne: 57.3-57.9%	Definizione: NA Prevalenza o numero farmaci: in media 7.0-7.1	Intervento: Farmacisti di comunità in seguito ad una valutazione di problemi inerenti la terapia farmacologica provvedevano a: 1) formare il paziente circa le condizioni mediche di cui era affetto e i farmaci in uso; 2) implementare la compliance alla terapia attraverso strategie di reminder; 3) semplificazione della terapia in accordo con il medico di famiglia. Controllo: usual care	18 mesi	Qualità della vita: misurata tramite la SF-36 health survey. Nelle analisi che includevano tutti i paesi non sono state riscontrate differenze significative nei due gruppi negli 8 domini della scala. Ospedalizzazione: è stata riscontrata una riduzione non significativa delle ospedalizzazioni nel gruppo di intervento (35.6 vs. 40.0%; P>0.05). Aderenza alla terapia: l'aderenza alla terapia è aumentata nel gruppo di intervento (15.2 vs 12.2%; P=0.028)
Bladh et al. (2011) [5]	Svezia	N=400	Definizione: NA	Intervento: medication review con feedback	6 mesi	Qualità della vita: misurata tramite self-rated global health, scala EQ-5D e

	Reparti di medicina interna	Intervento n: 199 Controllo n: 201 Età media:82 Donne: 60-61%	Prevalenza o numero farmaci: in media 7	del curante, discussione con il paziente alla dimissione e medication report. Controllo: usual care		EQ VAS. Secondo le analisi intention to treat, a sei mesi il gruppo di intervento presentava più elevati livelli di qualità della vita rispetto al baseline, sebbene la differenza rispetto al gruppo di controllo non fosse statisticamente significativa: global health (3.00 vs 2.77; P=0.074), EQ-5D (0.43 vs. 0.48; P=0.42), EQ VAS (56.3 vs. 59.1; P=0.38).
Crotty et al. (2004) [8]	Australia Reparti per acuti al momento della dimissione in RSA	N=110 Intervento n: 56 Controllo n: 54 Età media: 82.7 Donne: 61%	Definizione: n.a. Prevalenza o numero farmaci: in media 8.7 farmaci	Intervento: Preparazione di una relazione sui farmaci in uso, revisione dei farmaci, discussione del caso clinico condotto da un farmacista coordinatore del passaggio da ospedale a RSA. Controllo: usual care	8 settimane	Cadute: nessuna differenza tra i due gruppi (RR 1.19 95%CI 0.71-1.99) Ospedalizzazione: riduzione nel gruppo di intervento delle re-ospedalizzazioni e visite in pronto soccorso (outcome composito; RR=0.38, 95%CI: 0-15-0.99)
Frankenthal et al. (2014) [9]	Israele Longo-degenza geriatrica	N=359 Intervento n: 183 Controllo n: 176 Età media: il 44-49% aveva più di 85 anni Donne: 63-71%	Definizione: n.a. Prevalenza o numero farmaci: 89-91% utilizzavano >4 farmaci	Intervento: revisione dei farmaci condotta da un farmacista al baseline, 6 e 12 mesi, applicando i criteri STOPP/START. L'intervento veniva discusso con il medico curante. Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: valutata mediante SF-12. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi. Cadute: riduzione del numero di cadute nel gruppo di intervento (0.8 vs. 1.3; P=0.006) Outcome funzionali: disabilità valutata mediante Functional Independence Measure. Valori ridotti nel gruppo di intervento (54.3 vs. 55.4; P<0.001)

						Ospedalizzazione: nessuna differenza nel numero di ospedalizzazioni nel gruppo di intervento (0.5 vs. 0.5; P=0.4)
Furniss et al. (2000) [10]	UK RSA	N= 320 Intervento n: 172 Controllo n: 158 Età media: 79-84 Donne: 67-79%	Definizione: n.a. Prevalenza o numero farmaci: 52% usavano >4 farmaci	Intervento: effettuato durante i 4 mesi precedenti l'inizio del periodo di osservazione. Revisione della terapia effettuata da un farmacista dal vivo o telefonicamente. Controllo: usual care	8 mesi	Mortalità (tutte le cause): nessuna riduzione della mortalità nel gruppo di intervento 26 vs. 28).
García-Gollarte et al. 2014[11]	Spagna RSA	N= 716 Intervento n: 344 Controllo n: 372 Età media: 84 Donne: 72-74%	Definizione: n.a. Prevalenza o numero farmaci: in media 8	Intervento: programma di formazione (10 ore) ai medici di struttura, eseguito da un medico esperto in farmacoterapia negli anziani. Il programma affrontava vari aspetti tra cui la valutazione, la revisione la sospensione dei farmaci. Così come le reazioni avverse e interazioni. Controllo: usual care	Non chiaro	Cadute: Il numero di individui con almeno una caduta sono aumentati nel gruppo di controllo (da 19.3% a 28%) ma non in quello di intervento (da 25.3% a 23.9%). Ospedalizzazione: Il numero di ricoveri in pronto soccorso sono aumentati nel gruppo di controllo (da 0.12 a 0.38) ma non i quello d'intervento (da 0.03 a 0.01)
Garfinkel et al. (2007) [12]	Israele RSA	N= 190 Intervento n: 119	Definizione: n.a.	Intervento: Riduzione del numero dei farmaci eseguito da un medico	12 mesi	Ospedalizzazione: tasso di accesso a servizi ospedalieri per patologie acute pari al 30% nel gruppo di controllo vs

		Controllo n: 71 Età media: 81-82 Donne: 61-73%	Prevalenza o numero farmaci: in media 7 farmaci%	di struttura in seguito all'applicazione di una geriatric/palliative methodology basata sulla valutazione di indicazione, eventi avversi, sostituzione e dosaggio dei farmaci. Controllo: usual care		11.8% nel gruppo di intervento (p< 0.002) Mortalità (tutte le cause): Riduzione della mortalità nel gruppo di intervento (21% vs 45%; P < 0.001)
Gillespie et al. (2013) [13]	Svezia Reparti internistici	N=368 Intervento n: 182 Controllo n: 186 Età media: 86.7 Donne: 58.7%	Prevalenza o numero farmaci: in media 8.1	Intervento: coinvolgimento di un farmacista ed attuazione di riconciliazione terapeutica ad ingresso e dimissione, revisione farmacologica con uso di criteri MAI, STOPP e START, discussione con paziente e medico di reparto, formazione del paziente e follow-up anche dopo la dimissione. Controllo: usual care.	12 mesi	Ospedalizzazioni: nessuna associazione tra il l'intervento e il numero di visite ospedaliere totali e di riospedalizzazioni.
Gillespie et al. (2017) [14]	Irlanda Medicina primaria	N=196 Intervento n: 99 Controllo n: 97 Età media: 77.1-76.4	Prevalenza o numero farmaci: in media 10.2-9.5	Intervento: coinvolgimento di un farmacista, revisione terapeutica con specifici algoritmi e mediante piattaforma web, consegna di materiale formativo al paziente.	12 mesi	Qualità della vita: misurata con EQ5D, in miglioramento da baseline e follow-up in gruppo di intervento (media 0.628 → 0.665) rispetto a gruppo di controllo (0.689 → 0.652). Ospedalizzazioni: nel gruppo di intervento da 3.5% a 5.7%, nel gruppo di controllo da 3.2% a 5.2%. Visite per

		Donne: 44.4-48.5%		Controllo: usual care.		emergenze o incidenti: nel gruppo di intervento da 0.4 % a 0.4%, nel gruppo di controllo da 0.3% a 0.4%.
Graffen et al. (2004)[15]	Australia Comunità	N=402 Intervento n: 202 Controllo n: 200 Età media: 77.7 Donne: 61.2%	Prevalenza o numero farmaci: in media 8.4	Intervento: revisione terapeutica effettuata da un farmacista e condivisa con il medico di medicina generale. Controllo: usual care.	6 mesi	Qualità della vita: misurata con SF-36. Non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Miglioramento solo nel gruppo di intervento nei domini di vitalità (p=0.009) e salute mentale (p=0.0001). Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.
Grymonpre et al. (2001) [16]	Canada Comunità	N=135 Intervento n: 69 Controllo n: 66 Età media: 76.9-77.2 Donne: 75-83%	Prevalenza o numero farmaci: in media 5.9-6.5	Intervento: revisione terapeutica condivisa tra farmacista, paziente e medico di riferimento. Controllo: usual care.	6 mesi	Aderenza alla terapia: nessuna differenza significativa tra gruppo di intervento e di controllo sulla variazione di aderenza tra baseline e follow-up.
Krska et al. (2001) [20]	Scozia Medicina primaria	N= 332 Intervento n: 168 Controllo n: 164 Età media: 74.8-75.2 Donne: 56.5-64.6%	Prevalenza o numero farmaci: in media 7.3-7.6	Intervento: revisione terapeutica effettuata da un farmacista e condivisa con il medico curante. Controllo: usual care.	3 mesi	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Qualità della vita: misurata con SF-36; non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.

Lapane et al. (2011) [21]	USA RSA	N= 3203 Intervento n: 1711 Controllo n: 1492 Età: 65-74 in 16.3-15.8% 75-84 in 35.9-35.3% ≥85 in 39.7-36.4% Donne: 72.3-68.2%	Prevalenza o numero farmaci: 86.8-87% assumeva ≥6 farmaci	Intervento: uso di health information technology (condivisa da medico, farmacista ed infermiere) per identificare ospiti a rischio di cadute e delirium ed implementare mirati piani di monitoraggio e revisione terapeutica. Controllo: usual care.	1 anno	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo rispetto alle ospedalizzazioni per tutte le cause. Nel gruppo di intervento rilevato un declino medio del 32% nel numero di ospedalizzazioni dovute a possibili effetti avversi da farmaci (2.8 in 2003 vs 1.9 in 2004), rispetto al 14.3% nel gruppo di controllo. Mortalità: trend non significativo con vantaggio in termini di sopravvivenza per il gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (HR=0.89, 95%CI: 0.73–1.08, per mortalità per tutte le cause).
Lenaghan et al. (2007) [22]	UK Medicina primaria	N= 136 Intervento n: 69 Controllo n: 67 Età media: 84.5-84.1 Donne: 67.6-63.6%	Prevalenza o numero farmaci: in media 9.01-9.85	Intervento: revisione terapeutica effettuata da un farmacista, colloqui con paziente, caregiver, discussione delle possibili modifiche terapeutiche con il medico curante. Controllo: usual care.	6 mesi	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Mortalità: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Qualità della vita: misurata con EQ-5d; non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.
Lenander et al. (2014) [23]	Svezia Medicina primaria	N= 209 Intervento n: 107 Controllo n: 102 Età media: 79-79.7	Prevalenza o numero farmaci: in media 8.5-7.4	Intervento: revisione terapeutica effettuata da un farmacista, colloqui con paziente, discussione delle possibili modifiche	1 anno	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.

		Donne: 65.4-68.6%		terapeutiche con il medico curante. Controllo: usual care.		
Lisby et al. (2015) [24]	Danimarca Reparto di ortopedia	N= 108 Intervento n: 53 Controllo n: 55 Età media: 80.4-80.5 Donne: 72-71%	Prevalenza o numero farmaci: in media 7-6.4	Intervento: revisione terapeutica effettuata da un farmacista, con emissione di raccomandazioni condivise con il medico curante. Controllo: usual care.	3 mesi	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo sul numero e il tempo ad eventuali riospedalizzazioni. Minor numero e maggior tempo ad accessi al pronto soccorso nel gruppo di intervento vs. controllo (numero di accessi 0.2 vs 0.4, p=0.01; tempo al primo accesso 86 vs 80 giorni, p=0.04). Mortalità: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Qualità della vita: misurata con EQ-5d; miglioramento del gruppo di controllo per il dominio sulle "usual activities" (p<0.01).
Lisby et al. (2010) [25]	Danimarca Reparto internistico	N= 99 Intervento n: 50 Controllo n: 49 Età media: 80.2-78.2 Donne: 60-61%	Prevalenza o numero farmaci: in media 10.2-10.1	Intervento: revisione della terapia in atto da parte di un farmacista e un farmacologo clinico, focalizzando su prescrizioni potenzialmente inappropriate. Emissione di raccomandazioni per eventuali modifiche terapeutiche al medico curante.	3 mesi	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Mortalità: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Qualità della vita: misurata con EQ-5d; non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.

				Controllo: usual care.		
Lowe et al. (2000) [26]	UK Medicina primaria	N= 161 Intervento n: 77 Controllo n: 84 Età media: 77.5-75 Donne: 67%	Prevalenza o numero farmaci: in media 4.1-3.9	Intervento: colloquio formativo con paziente per migliorare comprensione ed aderenza ai trattamenti, e revisione della terapia da parte di un farmacista, condividendo eventuali raccomandazioni per modifiche terapeutiche al medico curante. Controllo: usual care.	2 mesi	Aderenza alla terapia: compliance misurata dalla conta delle unità terapeutiche assunte e da questionari somministrati al paziente. Migliore compliance rilevata per il gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (91.3% vs. 79.5%, p<0.001).
Mannheimer et al. (2006) [27]	Svezia Reparto internistico	N= 300 Intervento n: 150 Controllo n: 150 Età media: 71-74 Donne: 51-48%	Prevalenza o numero farmaci: in media 7.4-6.9	Intervento: revisione terapeutica da parte di un farmacista, con rilevamento di interazioni tra farmaci o effetti avversi da farmaci; colloquio con paziente da personale infermieristico. Emissione di eventuali raccomandazioni per modifiche terapeutiche al medico curante. Controllo: usual care.	6 mesi	Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Mortalità: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.

Messerli et al. (2016) [28]	Svizzera Comunità	N= 450 Intervento n: 218 Controllo n: 232 Età media: 67.2-67.1 Donne: 54.1-53.9%	Prevalenza o numero farmaci: in media 6.8	Intervento: protocollo di revisione terapeutica effettuato da un farmacista, inclusivo di colloquio con paziente. Controllo: usual care.	7 mesi	Aderenza alla terapia: aderenza oggettiva, calcolata come Medication Possession Ratio (MPR) e Daily Polypharmacy Possession Ratio (DPPR); aderenza soggettiva, valutata mediante intervista o questionario al paziente. Non differenze significative tra i gruppi di intervento e controllo nell'arco dell'intero follow-up. Maggiore miglioramento nell'aderenza a 2 settimane nel gruppo di intervento (miglioramento = 30, peggioramento = 14) rispetto al gruppo di controllo (miglioramento = 20, peggioramento = 24; p=0.028). Ospedalizzazioni: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo. Cadute: non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.
Michalek et al. (2014) [29]	Germania Reparto geriatrico	N= 114 Intervento n: 58 Controllo n: 56 Età mediana: 83 Donne: 79%	Prevalenza o numero farmaci: 67-80% con ≥5 farmaci	Intervento: revisione della terapia sulla base dei criteri di appropriatezza dello strumento Fit for The Aged (FORTA). Controllo: usual care.	Durata del ricovero	Cadute (durante il ricovero): minor numero di cadute nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (3.4% vs 21.4% pazienti con almeno una caduta, p<0.001). Outcome funzionali: misurato con Barthel Index; non differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.

Olsson et al. (2010) [30]	Svezia RSA	N=302 Intervento n: 135 Controllo n: 167 Età media: 86-85 Donne: 73-69%	Definizione: ≥5 farmaci Prevalenza o numero farmaci: 88-93%	Intervento: personale medico dedicato eseguiva riconciliazione della terapia farmacologica al momento dell'arruolamento nello studio e qualora si verificasse un problema di nuova insorgenza (ad esempio rientro in struttura dopo ospedalizzazione). Controllo: usual care	6 mesi	Ospedalizzazione: nessuna differenza significativa. Mortalità (tutte le cause): Non differenze significative nel tasso di mortalità (n=34 vs n=46)
Pit et al. (2007) [31]	Australia Medicina primaria	N=849 Intervento n: 452 Controllo n: 397 Età media: non riportato Donne: non riportato	Definizione: ≥5 farmaci Prevalenza o numero farmaci: non riportato	Intervento: L'intervento consisteva di: istruzione (dettagli accademici, donazioni prescrivere informazioni e feedback), valutazione del rischio farmacologico e redazione di una lista di controllo per la revisione dei farmaci. Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: misurata tramite la EQ-5D. A 12 mesi, nessun effetto nel modello aggiustato. Cadute: A 12 mesi, i partecipanti al gruppo di intervento avevano rischio di caduta (adjusted OR) inferiori al gruppo di controllo (AOR=0.61; IC 95% 0.41-0.91)

Pitkala et al. (2014) [32]	Finlandia RSA	N=189 Intervento n: 93 Controllo n: 96 Età media: 82.9-83.5 Donne: 65.3-71.1%	Definizione: non riportata Prevalenza o numero farmaci: 7.5 - 7.8	Intervento: due sessioni di formazione di 4 ore per personale infermieristico. Le sessioni sono state ideate per consentire agli infermieri di migliorare riconoscere i farmaci potenzialmente inappropriati e le reazioni avverse corrispondenti. L'elenco dei farmaci dannosi è stato fornito a tutti gli infermieri che lavorano nei reparti di intervento. Era responsabilità del medico cambiare o continuare il farmaco specifico. Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: misurata attraverso la 15D. Essa è diminuita significativamente più lentamente nel gruppo di intervento (0.038; IC 95% 0.054-0.022) rispetto al gruppo di controllo (0.072; IC 95% 0.089-0.055) (P < 0.005). Ospedalizzazione: il gruppo di intervento ha riportato minor numero di giorni di degenza ospedaliera (1.4 giorni / persona / anno, IC 95% 1.2-1.6) rispetto al gruppo di controllo (2.3 giorni / persona / anno; IC 95% 2.1-2.7), RR 0.60, IC 95% 0.49-0,75, P <0.001, aggiustato per età, sesso e comorbidità) Mortalità (tutte le cause): A 12 mesi, il 33% del gruppo di intervento era deceduto rispetto al 22% dei partecipanti al gruppo di controllo. HR 1.04; IC 95% 0.79-1.36, P= 0.79).
Polinder et al. (2016) [33]	Paesi Bassi Comunità	N=612 Intervento n: 319 Controllo n: 293 Età media: 76.4-76.5 Donne: 62%	Definizione: non riportata Prevalenza o numero farmaci: 7.5 - 7.8	Intervento: valutazione dei farmaci correlati a rischio di caduta ed eventuale loro deprescribing Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: misurata attraverso EuroQol-5D e Short Form-12 versione 2. Il gruppo di controllo aveva una maggiore diminuzione del punteggio di utilità di EuroQol-5D a 12 mesi di follow-up rispetto al gruppo di intervento (−0.04 ± 0.22 vs. 0.01 ± 0.24 p = 0.02). Short Form-12 Physical Component Summary e Mental Component Summary non differivano

						significativamente tra i due gruppi (−3.9 ± 8.5 vs. −2.6 ± 8.5 p=0.08 per PCS, −0.7 ± 9.7 vs. −0.8 ± 9.7 p=0.90 per MCS)
Pope et al. (2011) [34]	Irlanda Ospedale per acuti e comunità	N= 225 Intervento n: 110 Controllo n: 115 Età media: 83.3-82.5 Donne: 72-74%	Definizione: almeno 2 farmaci diversi Prevalenza o numero farmaci: 100%	Intervento: deprescrizione sistematica di farmaci secondo indicazione di un team multidisciplinare. Controllo: usual care	6 mesi	Outcome funzionali: Barthel index a sei mesi: 6.75 (4) vs. 5.95 (4) P=NS Ospedalizzazione: 11 nel gruppo di intervento vs. 6 nel gruppo di controllo. P = 0.213 Mortalità (tutte le cause): La mortalità non era significativamente più alta nel gruppo di intervento (17 vs. 11, P = 0.226).
Potter et al. (2016) [35]	Australia Cure primarie	N= 95 Intervento n: 47 Controllo n: 48 Età media: 84 Donne: 55-48%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Prevalenza o numero farmaci: 100%	Intervento: deprescrizione sistematica basata su una lista di farmaci e classi di farmaci, e su criteri di sospensione/prosecuzione o riprescrizione costituita ad hoc. Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: misurata con la EQ5-D. Non significativo a 12 mesi. -11 (17) vs. 7 (15) p=0.35 Cadute: non significativo (n=21, OR 0.56, IC 95% 0.42-0.69 vs. n=31, OR 0.65, IC 95% 0.50- 0.77, p=0.40) Outcome funzionali: Modified Barthel Index. Non significativo. -10 (17) vs. -11 (15) p=0.76 Ospedalizzazione: non significativo (n=23, OR 0.51, IC 95% 0.37-0.61 vs. n=24, OR 0.50, IC 95% 0.36-0.63, p=0.99)

						Mortalità (tutte le cause): 12 nel gruppo di intervento e 19 nel gruppo di controllo (26% vs. 40%, p = 0.16, HR 0.60, IC 95% 0.30-1.22)
Rieckert et al. (2020) [36]	Austria, Germania, Italia, Regno Unito Cure primarie	N= 3904 Intervento n: 1953 Controllo n: 1951 Età media: 81.5-81.5 Donne: 56.5-58.3%	Definizione: ≥ 8 farmaci diversi Prevalenza o numero farmaci: 100%	Intervento: deprescrizione sistematica basata su uno strumento computerizzato a supporto della decisione. Controllo: usual care	24 mesi	Qualità della vita: misurata con la SF12. Non significativo. PCS: 36.73 (9.44) vs. 36.32 (9.11) Mean Difference: 0.07 (-0.69-0.83) p=0.85 MCS: 46.66 (11.09) vs. 46.27 (11.18) Mean Difference: 0.34 (-0.69 to 1.37) p=0.52 Composito (ospedalizzazione/ mortalità da tutte le cause): 871 (44.6%) nel gruppo di intervento vs. 944 (48.4%) nel gruppo di controllo. Nell'intention-to-treat analysis, l'OR era 0.88 (95% IC 0.73-1.07; P = 0.19), In un'analisi limitata ai partecipanti che frequentano la pratica secondo rispetto al protocollo, è stata trovata una differenza a favore del intervento (odds ratio 0,82, IC 95% 0.68-0.98; 774 di 1682 v 873 di 1712, P = 0,03) Mortalità (tutte le cause): n=380 (19.5%) vs. n=366 (18.8%) OR: 1.01 (IC 95% 0.73-1.38) p=0.96

Roberts et al. (2001) [37]	Australia Nursing homes	N= 3230 Intervento n: 905 Controllo n: 2325 Età media: 78 Donne: non riportato	Definizione: non riportata Prevalenza o numero farmaci:	Intervento: revisione dei farmaci da parte di farmacisti che avevano un diploma post-laurea in farmacologia clinica. Decisione effettiva sull'eventuale deprescrizione da parte del medico di medicina territoriale o da parte del geriatra residente in struttura. Controllo: usual care	12 mesi	Outcome funzionali: Non sono state osservate variazioni nell'indice di disabilità RCI Istituzionalizzazione (disponibili solo i dati grezzi. Differenza nelle medie +5.52 (1.45±9.59) vs. +5.73 (4.44±7.02) Ospedalizzazione: Non sono state osservate variazioni significative nella frequenza dei ricoveri (disponibili solo i dati grezzi. Differenza nelle medie +1.30 (x26.32±28.91) vs. x16.86 (x30.62±3.11)) Mortalità (tutte le cause): nessuna differenza significativa era evidente quando si considerava l'effetto di clustering della casa di cura (HR 0.85, IC 95% 0.68 ± 1.06, P = 0.13)
Schafer et al. (2018) [38]	Germania Cure primarie	N= 604 Intervento n: 905 Controllo n: 2325 Età media: 50.8-48.2 Donne: 51.9% vs. 42.9%	Definizione: non riportata Prevalenza o numero farmaci: 7.0±3.5	Intervento: tre colloqui di 30 minuti da parte dei medici di medicina generale. Il primo mirava a identificare gli obiettivi di trattamento e le priorità del paziente. Il secondo alla riconciliazione terapeutica. Il terzo alla valutazione dei risultati. Controllo: usual care	12 mesi	Qualità della vita: misurata tramite EQ5D, nessuna differenza nei due gruppi (0.3; da −0.02 a 0.08; P = 0.207) Ospedalizzazione: i giorni trascorsi in ospedale sono stati ridotti dall'intervento (−3.07; da −5.25 a −0.89; P = 0.006).

Schmidt-Mende et al. (2017) [39]	Svezia Cure Primarie	N= 119910 Intervento n: 56626 Controllo n: 63284 Età media: non riportata, tutti >65 anni Donne: 55.7% vs. 54.7%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Prevalenza o numero farmaci: 42.2%	Intervento: due farmacisti svolgevano tre incontri educativi con i medici di medicina generali rivolti a spiegare gli effetti collaterali e le interazioni di farmaci con potenziale anticolinergico. La decisione di eseguire o meno una riconciliazione terapeutica era a discrezione degli MMG Controllo: usual care	9 mesi	Ospedalizzazione: Il 22.8% dei pazienti nel gruppo di intervento e il 22.0% nel gruppo di controllo ha avuto ricoveri non pianificati (differenza di rischio 0.8%, IC 95% da -0.7% a 2.4%)
Spinewine et al. (2007) [40]	Belgio Reparto di geriatria per acuti	N= 186 Intervento n: 96 Controllo n: 90 Età media: 82.4 81.9 Donne: 71.9%-66.7%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Numero farmaci: 7.9-7.3	Intervento: rivalutazione completa dei farmaci fornite dal ricovero alla dimissione da un farmacista clinico specializzato, in accordo ai criteri di BEERS Controllo: usual care	12 mesi	Ospedalizzazione: a 12 mesi, il tasso di re-ospedalizzazione non era differente tra i due gruppi (7.9% vs 12.0%, rispettivamente, P = 0.45) Mortalità (tutte le cause): a 12 mesi il tasso di mortalità non era differente nei due gruppi (22.5% dell'intervento vs 30.1% dei pazienti nel gruppo di controllo, P =0.30)
Sturgess et al. (2003) [41]	Irlanda del Nord Farmacie territoriali	N= 191 Intervento n: 110 Controllo n: 81 Età media: 73.1-74.2	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Numero farmaci: 5.87 ± 1.86 vs. 6.66 ± 1.99	Intervento: valutazione di farmaci potenzialmente inappropriati ed interazioni farmacologiche da parte di farmacisti che	18 mesi	Qualità della vita: misurata con la SF-36. Durante lo studio si è evidenziata una diminuzione della qualità di vita a 18 mesi per i pazienti del gruppo di intervento rispetto a quello di controllo nella physical functioning (mean difference −6.83 vs. +7.14, p<.05) e

		Donne: 63.3%-61.0%		compilavano relativo piano di ottimizzazione terapeutica Controllo: usual care		nella vitality (mean difference −2.26 vs. +7.24, p<.05) Ospedalizzazione: non vi è stata differenza significativa tra i gruppi a 18 mesi in termini di nuove ospedalizzazioni (30.9% vs.36.7%, p>0.05) Aderenza alla terapia: percentuale significativamente più alta di pazienti di controllo passati dal non essere complianti all'esserlo rispetto al gruppo di controllo (13.4% vs. 9.1%, p=0.02)
Van der Linden et al. (2016) [42]	Belgio Reparto di geriatria per acuti (durante ospedalizzaizone) – territorio (nei tre mesi successivi la dimissione)	N= 172 Intervento n: 91 Controllo n: 81 Età media: 84.5 – 84.5 Donne: 48%-56%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Numero farmaci: 9 vs. 10	Intervento: valutazione di farmaci potenzialmente inappropriati ed interazioni farmacologiche da parte di farmacisti che compilavano relativo piano di ottimizzazione terapeutica basato su una versione modificata dei criteri STOPP Controllo: usual care	3 mesi	Qualità della vita: L'analisi degli effetti principali ha mostrato che i soggetti nel gruppo di intervento hanno sperimentato un aumento della qualità della vita, con un indice EQ-5D medio di 0.358 (SE 0.016), contro 0.294 (SE 0,018) nel gruppo di controllo, che denota una differenza di 0.064 punti (SE 0.024; p = 0.008) a favore del gruppo di intervento. Non è stata trovata alcuna interazione significativa tra tempo e gruppo. Cadute: né durante il ricovero indice (0% vs. 0%, p = 0.76) che durante i tre mesi di follow-up (29.3% vs. 28.2%, p=0.954) ci sono ste differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo

						Ospedalizzazione: durante i tre mesi di follow-up non ci sono ste differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo (34.5% vs. 39.2%, p=0.629). Mortalità (tutte le cause): né durante il ricovero indice (2.2% vs. 1.2%, p=1.0) che durante i tre mesi di follow-up (6.7% vs. 7.5%, p=1.0) ci sono ste differenze significative tra gruppo di intervento e di controllo.
van der Meer et al. (2018)[43]	Paesi bassi Comunità	N= 157 Intervento n: 75 Controllo n: 82 Età media: 75.7 (6.9) 76.6 (6.7) Donne: 69.3% - 72.0%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Numero farmaci: 8.4 (2.4) vs. 9.3 (3.2)	Intervento: revisione dei farmaci condotta dal farmacista di comunità in stretta collaborazione con il medico di famiglia dei pazienti e, se necessario, altri medici specialisti. Controllo: usual care	3 mesi	Qualità della vita: misurata con EQ-5D. Non vi è stata una variazione significativa tra baseline e follow-up tra i due gruppi (OR 1.43 (IC 95% 0.51-4.03) Cadute: Nessuna differenza significativa è stata trovata nelle cadute riportate tra il braccio di controllo e il braccio di intervento, rispettivamente, con 15 pazienti (19.5%) vs 18 pazienti (30.5%) (p = 0.100) Ospedalizzazione: Nessuna differenza significativa è stata trovata in termini di ospedalizzazioni riportate tra il braccio di controllo e il braccio di intervento, rispettivamente, con 9 (11.7%) vs 3 (5.1%) pazienti che hanno segnalato un ricovero ospedaliero non pianificato (p = 0.149).

						Mortalità (tutte le cause): Nessuna differenza significativa è stata trovata in termini di mortalità a tre mesi tra il braccio di controllo e il braccio di intervento, rispettivamente, uno (1.2%) nel braccio di controllo e uno (1.3%) nel braccio di intervento (p = 0.732)
Weber et al. (2008) [44]	Carolina del Nord (USA) Comunità	N= 620 Intervento n: 413 Controllo n: 207 Età media: 76.9 - 76.8 Donne: 79% - 80%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Numero farmaci: 7.65 vs. 7.46	Intervento: revisione della cartella clinica elettronica da parte di farmacista clinico o geriatra eseprto in farmacologia geriatria. Il medico di medicina generale decideva poi se seguire o meno le indicazioni da parte dei revisiori. Controllo: usual care	3 mesi	Cadute: Dati grezzi: La percentuale di pazienti che hanno riportato 1 o più cadute nel gruppo di confronto è stata del 10.4% al mese 3 e 14.2%, 19.39%, 15.72%, e 15.44% rispettivamente ai mesi 6, 9, 12 e 15. Per il gruppo di intervento, 8,74% ha riportato almeno 1 caduta al mese 3, con il 14.86%, 12.54%, 14.95% e 14.13% che ha segnalato almeno 1 caduta ai mesi 6, 9, 12 e 15 Diagnosi correlate con cadute: partecipanti nel gruppo di intervento avevano un OR di 0.38 volte (p <.01, IC 95% non riportato). Cadute riportate dal colloquio con il paziente: OR di cadute non significativo (OR 0.86, IC 95% o p-value non riportati) Mortalità (tutte le cause): Nessuna differenza significativa è stata trovata in termini di mortalità tra il braccio di controllo e il braccio di intervento,

						rispettivamente, 14 (6.7%) in versus 17 (4.1%) p>0.05
Williams et al. (2004) [45]	Virginia (USA) Comunità	N= 133 Intervento n: 57 Controllo n: 76 Età media: 73.5 - 73.9 Donne: 65.1% - 50.6%	Definizione: ≥ 5 farmaci diversi Proporzione: 100%	Intervento: processo multi-step. Prima revisione farmacologica da parte di farmacista clinico secondo il Medication Appropriateness Index. Seconda valutazione con ausilio di software (RxTriage). Revisione finale multidisciplinare da parte di farmacista clinico, infermiere e medico Controllo: usual care	6 settimane	Qualità della vita: valutata con la RAND 36, non risultata significativa tra i due gruppi (65.5 ± 18.9 vs. 65.7 ± 17.0) Outcome funzionali: nessuna differenza significativa nelle medie tra i due gruppi 1) Timed manual performance in secondi (9.3 ± 4.0 vs. 9.0 ± 4.1) 2) Physical performance tests in secondi (59.6 ± 31.6 vs. 56.3 ± 27.5) 3) Functional reach, in pollici (11.3 ± 3.3 vs. 11.3 ± 3.0)
Zermansky et al. (2006) [46]	Regno Unito Comunità	N= 661 Intervento n: 331 Controllo n: 330 Età media: 85.3 (81-90) vs. 84.9 (80-90) Donne: 65.1% - 50.6%	Definizione: 1 o più farmaci Proporzione: 100%	Intervento: revisione clinica dei farmaci da parte di un farmacista con cartella clinica e paziente. Raccomandazioni al medico di base per l'approvazione e l'attuazione delle modifiche terapeutiche Controllo: usual care	6 mesi	Cadute: In media 0.8 (1.7) nel gruppo di intervento vs. 1.3 (3.1) nel gruppo di controllo. RR=0.59 (IC 95% 0.49-0.70) p<0.0001 Outcome funzionali: Barthel index. In media 9.8 (6.1) vs 9.3 (6.2). RR=0.46 (IC 95% −0.02 - 0.94), p=0.06 Ospedalizzazione: non significativa la differenza tra i gruppi. Dati grezzi: numero di pazienti ospedalizzati 47 (14.2) vs. 52 (15.8). RR=0.89 (IC 95% 0.56 - 1.41), p= 0.62 Mortalità (tutte le cause): non significativa la differenza tra i gruppi. Dati grezzi: numero di pazienti

						deceduti 51 (15.3) vs. 48 (14.5), RR=0.89 (IC 95% 0.56 - 1.41) p=0.81
Zillich et al. (2014) [47]	Louisiana (USA) Pazienti seguiti in assistenza domiciliare	N= 895 Intervento n: 415 Controllo n: 480 Età media: 73 ± 13; 73 ± 13 Donne: 58% - 62%	Definizione: 1 o più farmaci Numero di farmaci: 14 ± 11; 13 ± 8	Intervento: (1) telefonata iniziale da parte di un tecnico della farmacia per verificare i farmaci effettivamente assuntii; (2) revisione telefonica del regime farmacologico da parte di un farmacista clinico; e (3) telefonate di follow-up da parte dello stesso farmacista al settimo giorno e, se necessario, per 30 giorni ulteriori. I pazienti erano stratificati in quartili secondo il rischio di reospedalizzaione valutato dal Center for Medicare and Medicaid Services. Controllo: usual care	60 giorni	Ospedalizzazione: • 30 giorni: adjusted OR=1.22 (IC 95% 0.84-1.78) • 60 giorni: adjusted OR=1.26 (IC 95% 0.89-1.77) Per i pazienti all'interno del quartile di rischio basale più basso (n = 232), il gruppo di intervento aveva una probabilità tre volte maggiore di NON essere reospedalizzata a 60 giorni (adjusted OR=3.79, IC 95% 1.35-10.57) rispetto al gruppo di controllo.

Tabella B5.2 Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi

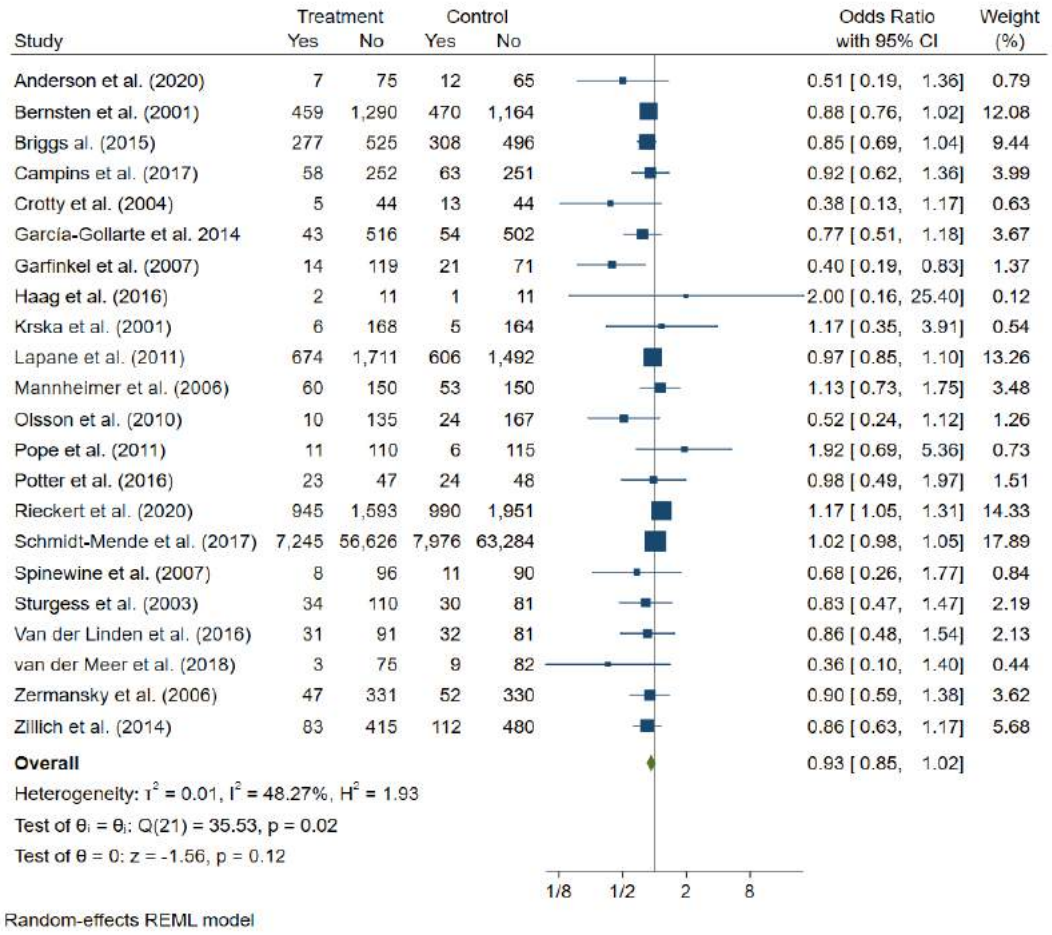
Studio	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Anderson et al. (2020)[1]	high	high	High	High	high	high
Basheti et al. (2016) [2]	low	high	High	High	low	low
Beer et al. (2011) [3]	low	high	high	High	low	low
Bernsten et al. (2001) [4]	low	high	high	High	Low	low
Bladh et al. (2011)[5]	low	high	high	High	Low	low
Briggs al. (2015) [6]	low	high	high	High	Low	low
Campins et al. (2017) [7]	low	high	high	High	Low	low
Crotty et al. (2004)[8]	low	high	high	High	Low	low
Frankenthal et al. (2014)[9]	low	high	high	High	Low	low
Furniss et al. (2000)[10]	low	high	high	High	Low	low
García-Gollarte et al. (2014)[11]	low	high	high	High	Low	low
Garfinkel et al. (2007)[12]	high	high	high	High	high	High
Gillespie et al. (2013)[13]	low	high	high	High	Low	Low
Gillespie et al. (2017) [14]	low	high	high	Low	Low	Low
Graffen et al. (2004) [15]	high	high	high	High	Low	Low
Grymonpre et al. (2001) [16]	low	high	high	Low	Low	Low

Haag et al. (2016) [17]	low	high	high	Low	Low	Low
Hanlon et al. (1996) [18]	low	high	high	Low	Low	Low
Jager et al. (2007) [19]	low	low	high	High	Low	Low
Krska et al. (2001) [20]	low	high	high	unclear	Low	Low
Lapane et al. (2011) [21]	high	high	high	High	high	Low
Lenaghan et al. (2007) [22]	high	high	high	High	Low	Low
Lenander et al. (2014) [23]	unclear	unclear	high	High	high	Low
Lisby et al. (2015) [24]	low	high	High	Low	Low	Low
Lisby et al. (2010) [25]	low	high	High	High	Low	Low
Lowe et al. (2000) [26]	high	high	High	High	Low	High
Mannheimer et al. (2006) [27]	low	high	High	High	Low	Low
Messerli et al. (2016) [28]	low	high	High	Low	Low	Low
Michalek et al. (2014) [29]	high	high	High	Low	Low	Low
Olsson et al. (2010) [30]	High	High	High	High	Low	Low
Pit et al. (2007) [31]	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pitkala et al. (2014) [32]	Low	Low	High	Low	Low	Low
Polinder et al. (2016) [33]	Low	Low	Low	Low	High	High
Pope et al. (2011) [34]	Low	High	High	High	Low	High

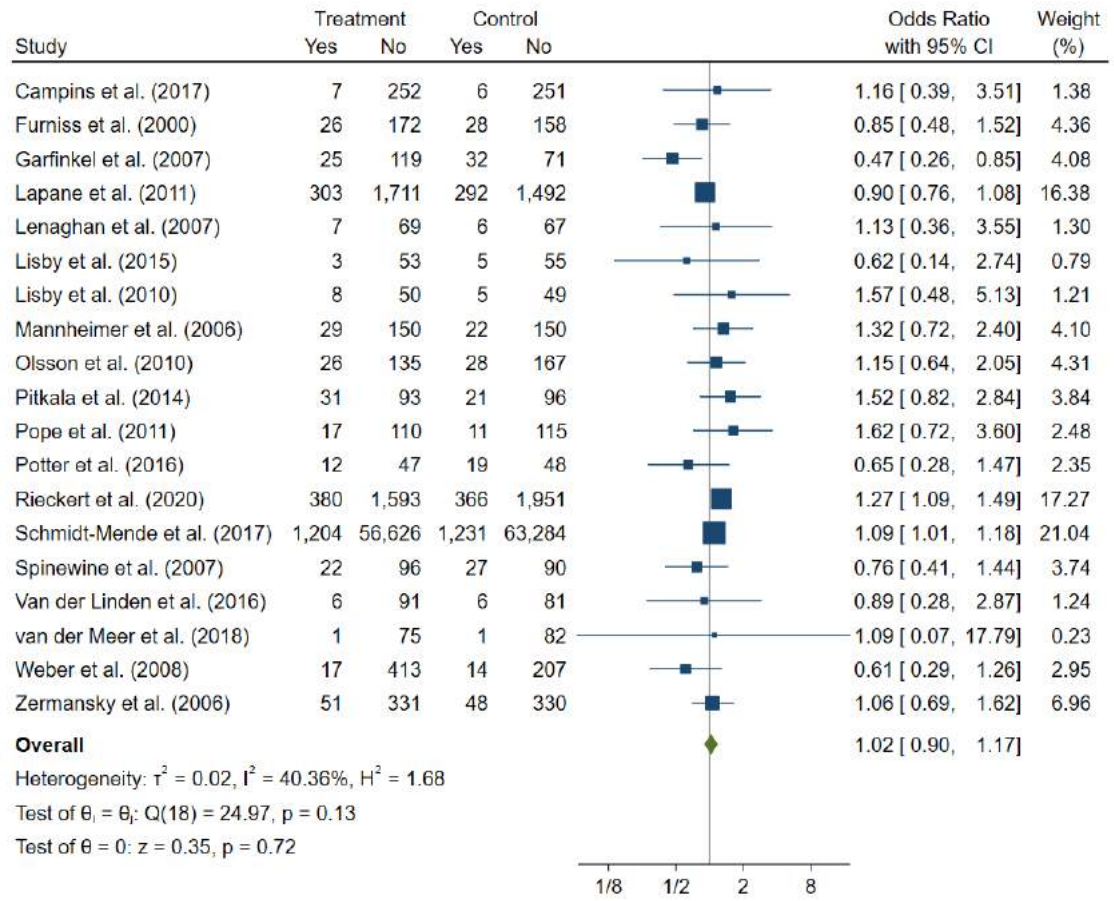
Potter et al. (2016) [35]	Low	Low	High	High	Low	Unclear
Rieckert et al. (2020) [36]	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Roberts et al. (2001) [37]	Low	High	High	High	Low	High
Schafer et al. (2018) [38]	Low	Low	High	High	Low	Low
Schmidt-Mende et al. (2017) [39]	Low	Low	High	High	High	Low
Spinewine et al. (2007) [40]	Low	Low	High	High	High	Low
Sturgess et al. (2003) [41]	Low	Low	High	High	High	High
Van der Linden et al. (2016) [42]	Low	Low	Low	High	Low	High
van der Meer et al. (2018) [43]	Low	Low	High	High	High	High
Weber et al. (2008) [44]	Low	High	High	High	High	High
Williams et al. (2004) [45]	Low	Low	High	High	Low	Unclear
Zermansky et al. (2006) [46]	Low	Low	Low	High	High	Low
Zillich et al. (2014) [47]	Low	High	High	High	High	Low

Figura B5.2. Forest plot

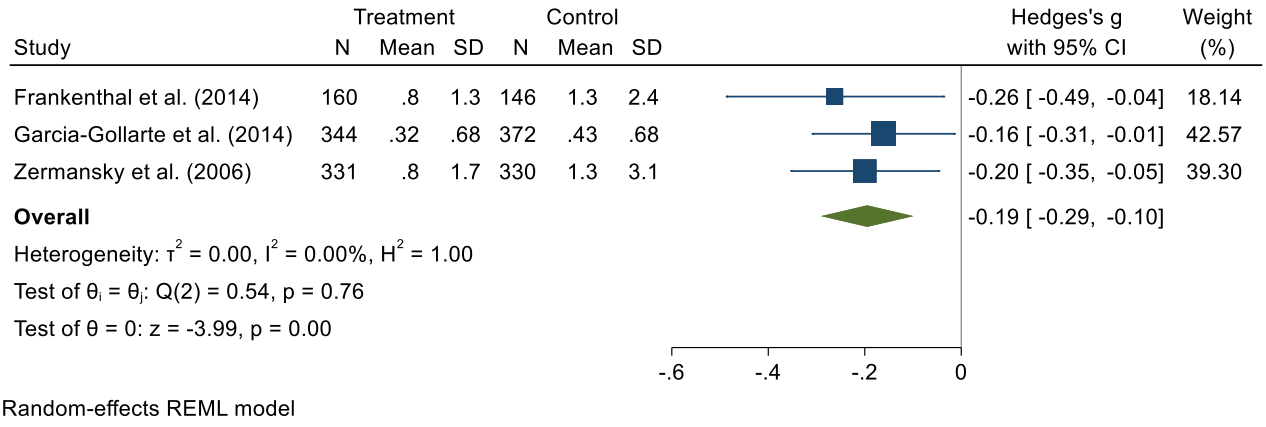
Esito: Ospedalizzazione



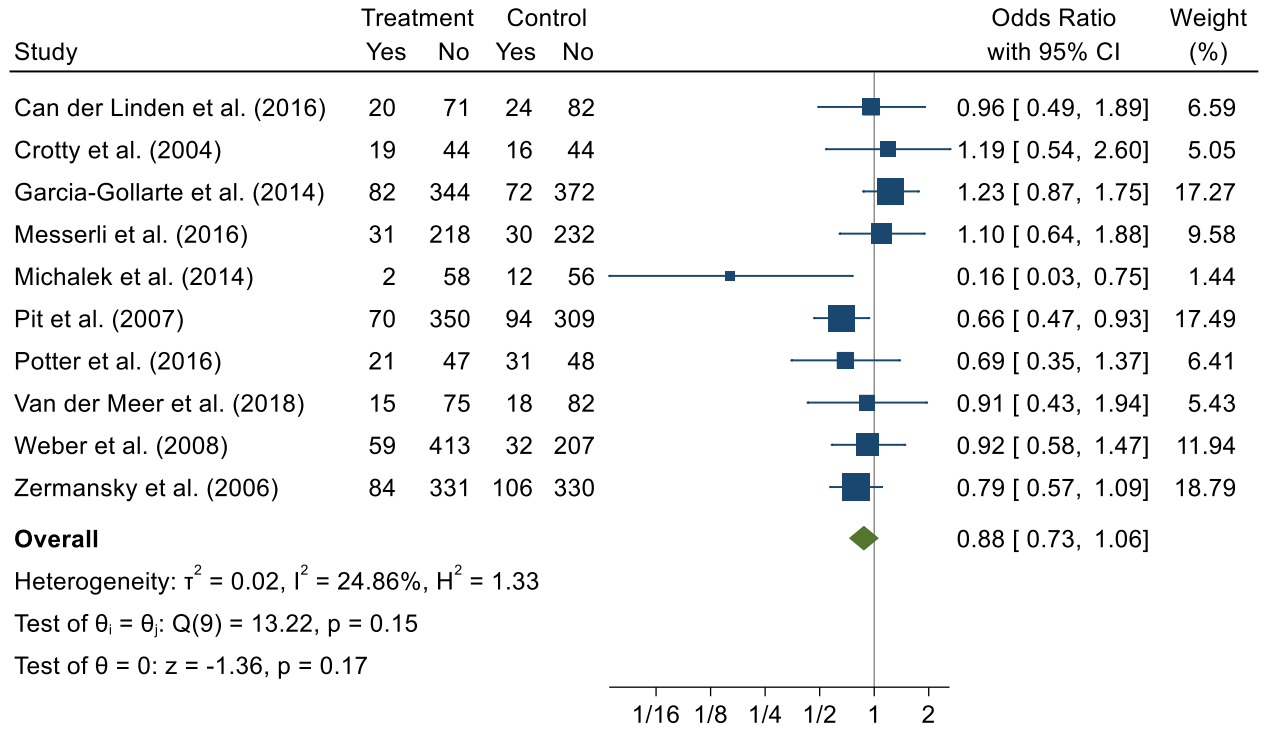
Esito: Mortalità



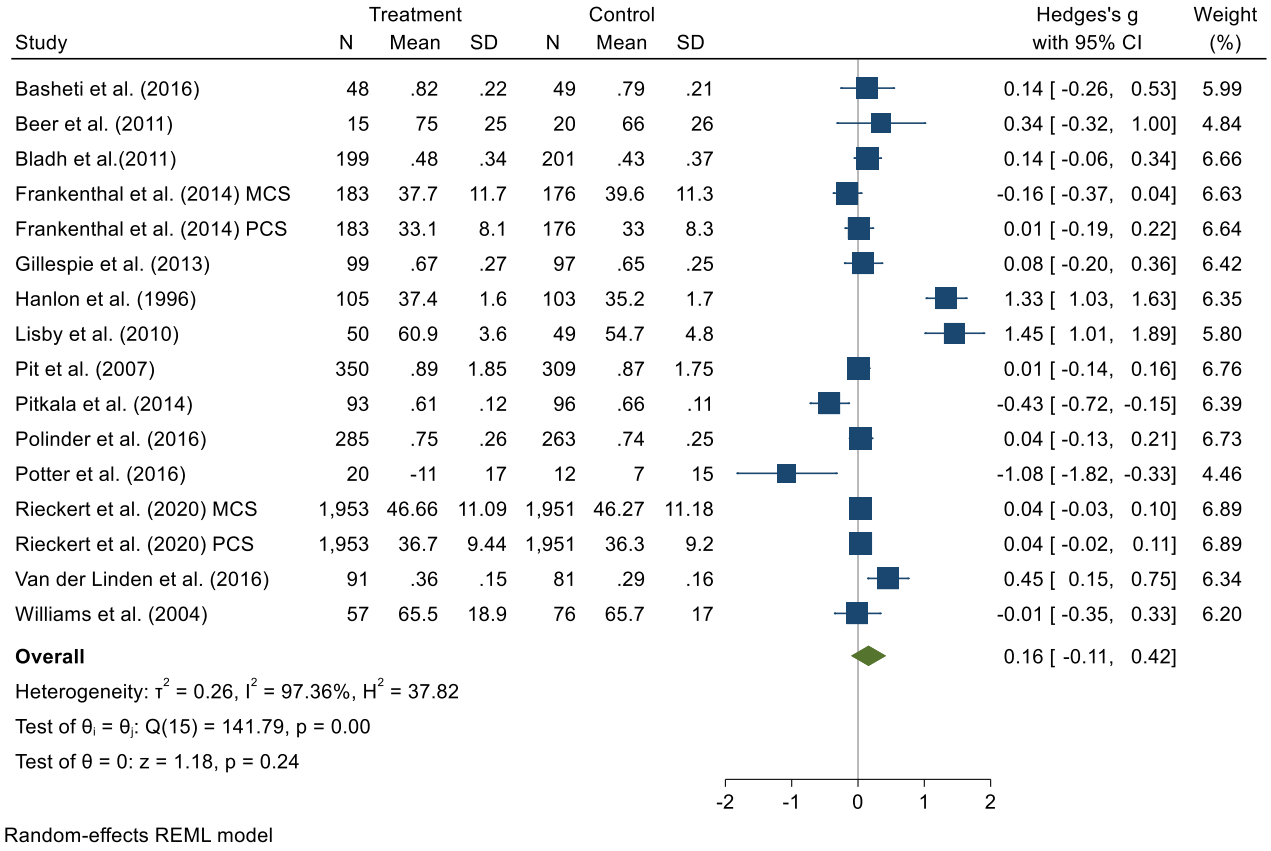
Esito: Cadute (numero)



Esito: Cadute (almeno una caduta durante il follow-up)

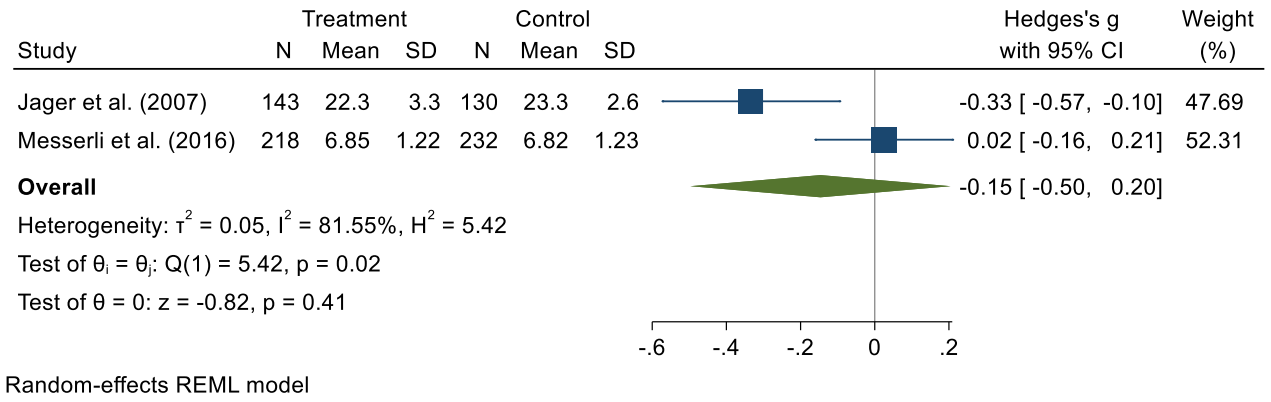


Esito: Qualità della vita

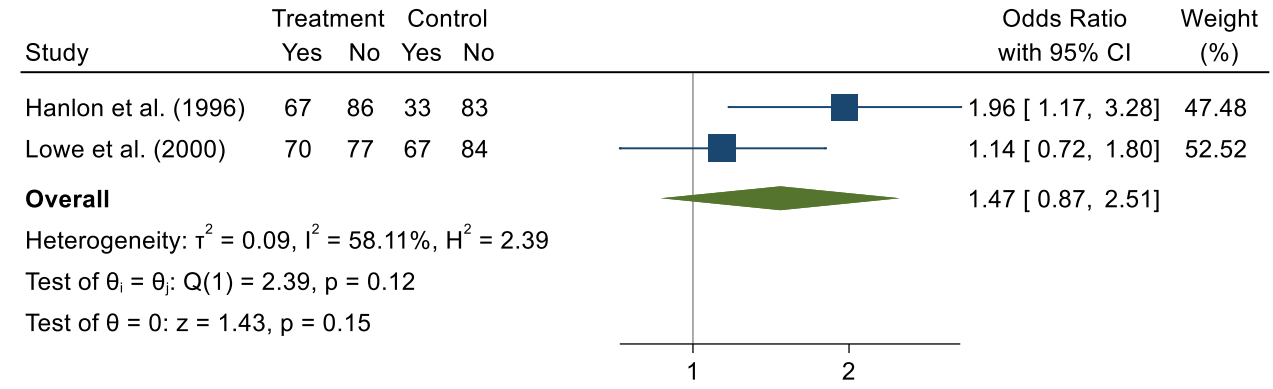


Nota. PCS: Physical Component Score della SF-12; MCS: Mental Component Score della SF-12

Esito: Aderenza (score numerico)



Esito: Aderenza (Probabilità)



Random-effects REML model

Tabella B5.3 Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** outpatient - **Intervento:** Intervento di revisione attiva della terapia+deprescrizione farmacologica
Confronto: trattamento standard

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	riduzione e ottimizzazione della politerapia	trattamento standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certezza delle prove	Inportanza degli outcomes
Ospedalizzazione												
22 1,4,6,7,8,11,12,17,20,21,24,27,30,34,36,39-42,46,47	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	10045/64480 (15.6%)	10872/71119 (15.3%)	**OR 0.93** (0.85 a 1.02)	**9 meno per 1.000** (da 20 meno a 3 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico
Mortalità												
19 7,10,12,21,22,24,25,27,30,32,34-36,39,40, 42,43,46	studi randomizzati	molto serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	2170/62186 (3.5%)	2173/68744 (3.2%)	**OR 1.02** (0.90 a 1.17)	**1 più per 1.000** (da 3 meno a 5 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	riduzione e ottimizzazione della politerapia	trattamento standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certezza delle prove	Inportanza degli outcomes
Cadute (valutato con: numero di cadute)												
3 [9, 11,46]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	835	848	-	SMD 0.19 SD inferiore (0.29 inferiore a 0.1 inferiore)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	Critico
Cadute (almeno una caduta durante il follow up)												
10 [8,11,28,29,31,35,42,43,44,46]	studi randomizzati	molto serio [d]	non importante	non importante	non importante	nessuno	403/1951 (20.7%)	435/1762 (24.7%)	**OR 0.88** (0.73 a 1.06)	**23 meno per 1.000** (da 54 meno a 11 più)	⨁⨁◯◯ BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	riduzione e ottimizzazione della politerapia	trattamento standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certezza delle prove	Inportanza degli outcomes
Qualità della vita												
16 [2,3,5,9,13,18,25,31-33,35,36,42,45]	studi randomizzati	molto serio [e]	serio [f]	non importante	non importante	nessuno	5684	5610	-	SMD 0.16 SD inferiore (0.11 inferiore a 0.42 maggiore)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico
Aderenza (valutato con: punteggio)												
2 [19,28]	studi randomizzati	serio [g]	serio [h]	non importante	non importante	nessuno	361	362	-	SMD 0.15 SD inferiore (0.5 inferiore a 0.2 maggiore)	⨁⨁◯◯ BASSA	Importante

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	riduzione e ottimizzazione della politerapia	trattamento standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certezza delle prove	Inportanza degli outcomes
Numero di aderenti al trattamento												
2 [18, 26]	studi randomizzati	Serio[i]	non importante	non importante	serio[j]	nessuno	137/163	100/167	OR 1.47 (0.87 a 2.51)	88 più per 1.000 (da 34 meno a 191 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Importante

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli poiché la maggioranza degli studi (21/22) hanno un alto rischio di selection bias per assenza di mascheramento delle liste di randomizzazione (allocation concealment), per la mancata condizione di cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio (18/22) e dei valutatori degli esiti (18/22). Cinque studi sono ad alto rischio di bias per l'alto numero di abbandoni del trattamento e cinque studi sono ad alto rischio di bias per pubblicazione selettiva degli esiti

b. Abbassato di due livelli poiché la maggioranza degli studi (11/19) hanno un alto rischio di selection bias per assenza di mascheramento delle liste di randomizzazione (allocation concealment), per la mancata condizione di cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio (16/19) e dei valutatori degli esiti (17/19). Sette studi sono ad alto rischio di bias per l'alto numero di abbandoni del trattamento e tre studi sono ad alto rischio di bias per pubblicazione selettiva degli esiti

c. Abbassato di un livello perchè due studi sono ad alto rischio selection bias e per la mancata cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio. Uno studio è ad alto rischio per dati incompleti al follow up

d. Abbassato di due livelli poiché 4 studi hanno un alto rischio di selection bias per assenza di mascheramento delle liste di randomizzazione (allocation concealment), 6 studi hanno un alto rischio di performance bias per la mancata condizione di cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio e 5 studi per la mancata condizione di cecita da parte dei valutatori degli esiti. Due studi sono ad alto rischio di bias per dati incompleti al follow up

e. Abbassato di due livelli perchè 7/16 studi hanno un alto rischio di selection bias per assenza di mascheramento della lista di randomizzazione, 10/16 studi ad alto rischio di bias per performance bias per la mancata condizione di cecità nei partecipanti e personale coinvolto nello studio, 8/16 studi ad alto rischio di bias per detection bias per mancanza di

cecità nel personale coinvolto nella valutazione degli esiti. Uno studio ad alto rischio di bias per dati incompleti al follow up e due studi ad alto rischio per pubblicazione selettiva degli esiti

f. I^2=97%

g. Abbassato di un livello perchè uno studio ha un alto rischio di selection bias; due studi hanno un alto rischio di bias per mancanza di cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio e uno studio ad alto rischio per mancanza di cecità da parte dei valutatori di esito

h. I^2=85%

i. abbassato di un livello per alto rischio di bias in uno studio per il metodo della randomizzazione e alto rischio in due studi per la mancanza di cecità da parte del personale e dei partecipanti allo studio. Uno studio risulta essere ad alto rischio per pubblicazione selettiva degli esiti

j. Abbassato di un livello per dimensione campionaria e ampio intervallo di confidenza

Tabella B5.4 Studi di costo-efficacia

Studio	Intervento e controllo: fattori chiave	Costi	Efficacia	Costo- efficacia incrementale e incertezza
Gillespie, 2017 (IE) **Popolazione:** 21 medici di medicina generale e 196 pazienti con età ≥ 70 anni e domicilio a Dublino	**Intervento multifattoriale che prevede:** coinvolgimento di un farmacista, revisione terapeutica con specifici algoritmi e mediante piattaforma web, consegna di materiale formativo al paziente **Controllo**: usual care **Orizzonte temporale**: 12 mesi	**Costi:** sono misurati secondo la prospettiva del provider. Le stime dei costi unitari per ciascuna attività sono state basate su fonti di dati nazionali. Il Costo per l'implementazione dell'intervento mutifattoriale: €5,824 ; Costo unitario per paziente: €58. **Costo totale** (follow-up di 12 mesi), il costo medio stimato per paziente è stato di € 3.075 (intervallo di confidenza al 95 % [CI], 2.704-3.446) per il gruppo di intervento e di € 2.668 (95 %CI, 2.297-3.040) per il gruppo di controllo. All'intervento è stato associato, in media, un aumento (non significativo) del **costo per paziente** di € 407 (95 per cento CI, 357-1,170) rispetto al controllo	**PIPs** (Prescrizioni potenzialmente inappropriate): il numero medio di PIP a 12 mesi di follow-up è stato stimato a 0,627 (95% CI, 0,588-0,666) per il gruppo di intervento e 1,006 (95% CI, 0,967-1,045) per il gruppo di controllo. L'intervento è stato associato ad una significativa riduzione media di PIP : 0,379 (95% CI, 0,666 a 0,092) rispetto al controllo. **QUALYs:** misurata con EQ5D-3L, in miglioramento da baseline e follow-up in gruppo di intervento (media 0.628 à 0.665) rispetto a gruppo di controllo (0.689 à 0.652). L'intervento è stato associato, in media, ad un aumento (non significativo) di 0.013 (95 per cento CI: 0.016, 0.042) Qaly guadagnato.	Analisi Incrementale: Sono stati calcolati due differenti rapporti di costo -efficacia incrementale (ICERs) rispettivamente in termini di QUALYs guadagnati e di PIP evitate. Costi ed outcome non sono "scontati". Il costo incrementale per una PIP evitata è risultato pari a € 1,269 (IC 95% −1,400–6,302) e il costo incrementale per QALY guadagnato è stato di € 30,535 (IC 95 percento, −334,846–289,498). L'incertezza nell'analisi è stata affrontata stimando gli intervalli di confidenza del 95% e le curve di accettabilità in termini di costi-efficacia (CEAC), che collegano la probabilità di efficacia in termini di costi a una gamma di valori soglia potenziali (λ) che i responsabili delle politiche sanitarie siano disposti a pagare per ogni unità aggiuntiva di guadagno in termini di salute. La probabilità che l'intervento sia costo-efficace è risultato 0,602 a un valore soglia di 45,000 € per QALY guadagnato e almeno 0.845 ad un valore soglia di 2,500 € per PIP evitata.

Bibliografia

1. Anderson K, Freeman C, Foster M, Scott I. GP-Led Deprescribing in Community-Living Older Australians: An Exploratory Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 2020;68(2):403-410. doi:10.1111/jgs.16273
2. Basheti IA, Al-Qudah R, Obeidat NM, Bulatova NR. Home medication management review in outpatients with chronic diseases in Jordan: a randomized control trial. Int J Clin Pharm. 2016;38(2):404–13
3. Beer C, Potter K, Loh PK, Peng YG, Millar A. A pilot randomized controlled trial of deprescribing: Stopat (Systematic Termination of Pharmaceutical Agents Trial). Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011; 109: 156.
4. Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. Drugs Aging 2001; 18: 63–77.
5. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. BMJ Qual Saf. 2011;20(9):738–46
6. Briggs S, Pearce R, Dilworth S, Higgins I, Hullick C, Attia J. Clinical pharmacist review: a randomised controlled trial. Emerg Med Australas. 2015;27:419–26.
7. Campins L, Serra-Prat M, Gózalo I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Fam Pract. 2017;34(1):36–42.
8. Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2004;2(4):257-64. [DOI: 10.1016/j.amjopharm.2005.01.001]
9. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. Journal of the American Geriatrics Society 2014;62(9):1658-65.
10. Furniss L, Burns A, Craig S, et al. Effects of a pharmacist's medication review in nursing homes. Randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2000;176: 563e567
11. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, CuenllasDíaz Á, Cruz-Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 885–91

12. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. Isr Med Assoc J. 2007;9(6):430-434.
13. Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, et al. Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments'(MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization–analyses from a randomized controlled trial. PLoS One. 2013;8(5):e62401.
14. Gillespie P, Clyne B, Raymakers A, Fahey T, Hughes CM, Smith SM. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the OPTI-SCRIPT intervention. Int J Technol Assess Health Care. 2017;33(4):494-503
15. Graffen M, Kennedy D, Simpson M. Quality use of medicines in the rural ambulant elderly: a pilot study. Rural Remote Health. 2004;4:184
16. Grymonpre RE, Williamson DA, Montgomery PR. Impact of a pharmaceutical care model for non-institutionalised elderly: results of a randomised, controlled trial. Int J Pharm Pract. 2001;9(4):235–41.
17. Haag JD, et al. Impact of Pharmacist-Provided medication therapy management on healthcare quality and utilisation in recently discharged elderly patients. Am Health Drug Benefits. 2016;9(5):259–68
18. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized controlled trial of a clinical pharmacist intervention with elderly outpatients with polypharmacy. Am J Med 1996; 100: 428–37.
19. Jager C, Freund T, Steinhauser J, et al. Impact of a tailored program on the implementation of evidence-based recommendations for multimorbid patients with polypharmacy in primary care practices-results of a cluster randomized controlled trial. Implement Sci. 2017;12(1):8
20. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. Age Ageing. 2001;30:205–11.
21. Lapane KL, Hughes CM, Daiello LA, et al. Effect of a pharmacist-led multicomponent intervention focusing on the medication monitoring phase to prevent potential adverse drug events in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2011;59:1238e1245.
22. Lenaghan E, Holland R, Brooks A, Lenaghan E, Holland R, Brooks A. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomised controlled trial. Age Ageing 2007; 36: 292–7.
23. Lenander C, Lenander C, Elfsson B, Danielsson B, Midlov P, Hasselstrom J. Effects of a pharmacist-led structured medication review in primary care on drug-related problems and hospital admission rates: a randomized controlled trial. Scand J Prim Health Care 2014; 32: 180–6.

24. Lisby M, Bonnerup DK, Brock B, Gregersen PA, Jensen J, Larsen ML, et al. Medication review and patient outcomes in an orthopedic Department: a randomized controlled study. J Patient Saf. 2015. Epub ahead of print.
25. Lisby M, Thomsen A, Nielsen LP, Lyhne NM, Breum-Leer C, Fredberg U, et al. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106:422–7.
26. Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J. Effects of a medicine review and education programme for older people in general practice. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):172–5
27. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, Andersen-Karlsson E, Pettersson H, et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:1075–81.
28. Messerli BE, Vriends N, Hersberger KE. Impact of a community pharmacistled medication review on medicines use in patients on polypharmacy - a prospective randomised controlled trial. BMC Health Serv Res. 2016;16:145
29. Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of 'Fit fOR The Aged' (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints-a pilot randomized controlled study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(10):1261–7. H
30. Olsson INC. Patient focused drug surveillance of elderly patients in nursing homes. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19: 150–7
31. Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. Med J Aust. 2007;187(1):23-30
32. Pitkala KH, Juola A-L, Kautiainen H, Soini H, Finne-Soveri UH, Bell JS, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 892–8.
33. Polinder S, Boyé ND, Mattace-Raso FU, et al. Cost-utility of medication withdrawal in older fallers: results from the Improving Medication Prescribing to reduce Risk Of FALLs (IMPROveFALL) trial. BMC Geriatr. 2016;16:179
34. Pope G, Wall N, Peters CM, O'Connor M, Saunders J, O'Sullivan C, et al. Specialist medication review does not benefit short-term outcomes and net costs in continuing-care patients. Age Ageing 2011; 40: 307–12.
35. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Beer C. Deprescribing in frail older people: a randomised controlled trial. PLoS One. 2016;11:e0149984.

36. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2020;369:m1822. Published 2020 Jun 18. doi:10.1136/bmj.m1822
37. Roberts M, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. British Journal of Clinical Pharmacology 2001;51:257-65.
38. Schafer I, Kaduszkiewicz H, Mellert C, et al. Narrative medicine-based intervention in primary care to reduce polypharmacy: results from the cluster-randomised controlled trial MultiCare AGENDA. BMJ Open. 2018;8(1):e017653.
39. Schmidt-Mende K, Andersen M, Wettermark B, Hasselstrom J. Educational intervention on medication reviews aiming to reduce acute healthcare consumption in elderly patients with potentially inappropriate medicines-a pragmatic open-label cluster-randomized controlled trial in primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(11):1347-1356
40. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):658–65.
41. Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G, Sturgess IK, McElnay JC, et al. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. Pharm World Sci 2003; 25: 218–26.
42. Van der Linden L, Decoutere L, Walgraeve K, Milisen K, Flamaing J, Spriet I, et al. Combined use of the rationalization of home medication by an adjusted STOPP in older patients (RASP) list and a pharmacist-led medication review in very old inpatients: impact on quality of prescribing and clinical outcome. Drugs Aging. 2017;34(2):123–33
43. van der Meer HG, Wouters H, Pont LG, Taxis K. Reducing the anticholinergic and sedative load in older patients on polypharmacy by pharmacist-led medication review: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2018;8(7):e019042. Published 2018 Jul 19. doi:10.1136/bmjopen-2017-019042
44. Weber V, White A, McIlvried R. An electronic medical record (EMR)-based intervention to reduce polypharmacy and falls in an ambulatory rural elderly population. J Gen Intern Med 2008; 23: 399–404.
45. Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, Johnson TM, Owens JE, Kincaid J, et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 93–8.
46. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes - randomised controlled trial. Age and Ageing 2006;35:586-91. [DOI: 10.1093/ageing/afl075; ISRCTN: 45416155]

47. Zillich AJ, Snyder ME, Frail CK, Lewis JL, Deshotels D, Dunham P, et al. A randomized, controlled pragmatic trial of telephonic medication therapy management to reduce hospitalization in home health patients. Health Serv Res. 2014;49:1537–54.

APPENDICE B6. SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIPERTENSIVI

Figura B6.1. Flow chart della selezione degli studi

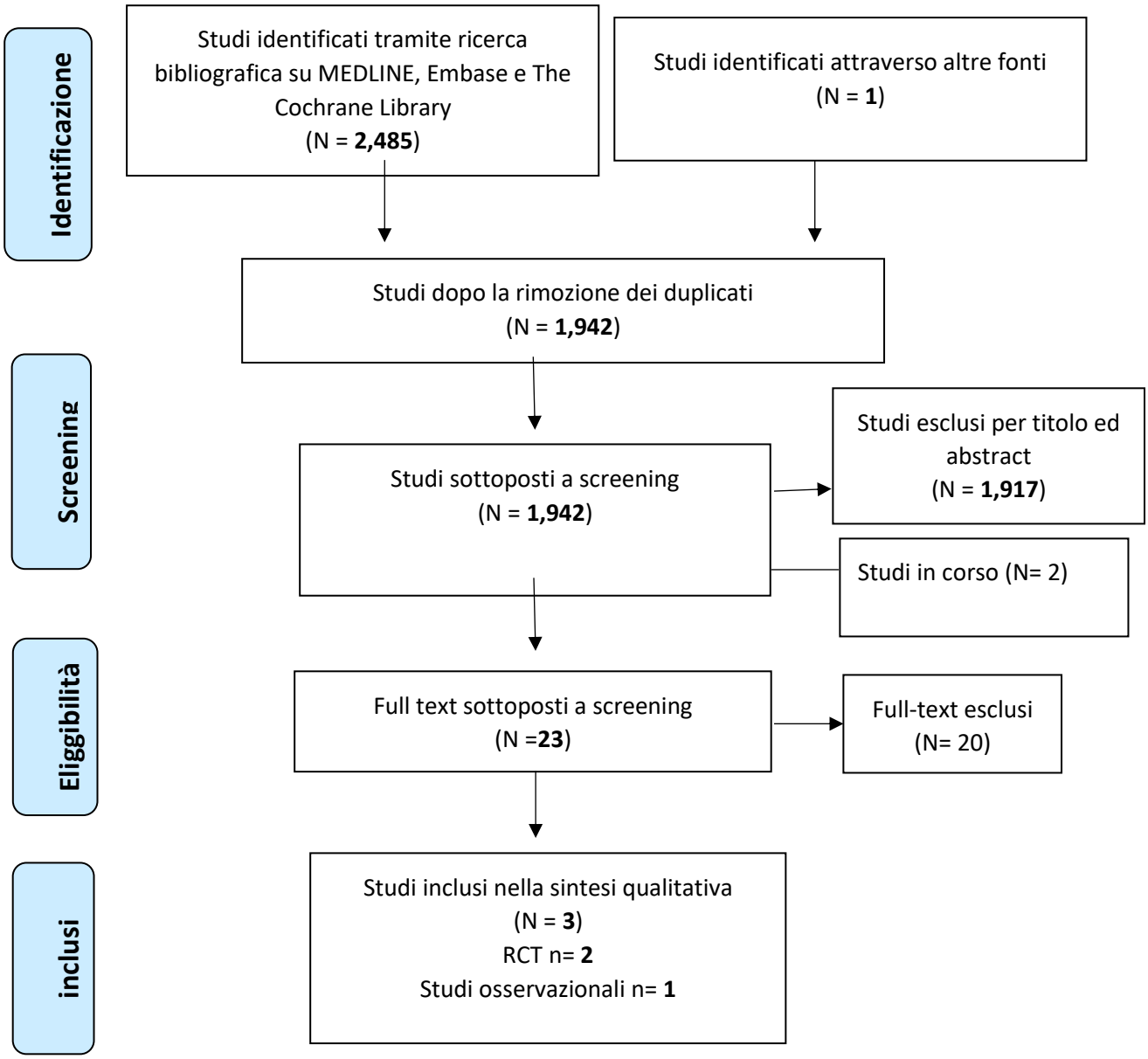


Tabella B6.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio, provenienza geografica	Disegno dello studio	Popolazione in studio	Trattamenti a confronto	Esiti	Risultati
Sheppard et al., 2020 [1] Inghilterra centro-meridionale	RCT, open label Follow-up 12 settimane	Pazienti eleggibili: Soggetti di età ≥ 80 anni, con una pressione arteriosa < 150 mmHg e che avevano ricevuto almeno 2 antipertensivi per almeno un anno. N= 569 pazienti arruolati	Gruppo 1 (N=282) pazienti sottoposti ad intervento di riduzione degli antipertensivi; Gruppo 2 (N=287) pazienti sottoposti alla pratica clinica standard	Controllo della pressione arteriosa (<150 mmHg); Proporzione di pazienti nel gruppo di intervento che hanno mantenuto il regime terapeutico ridotto; Fragilità, qualità della vita, eventi avversi e variazioni della pressione arteriosa nel corso di 12 settimane	*Controllo della pressione arteriosa* Al follow up 229 (86.4%) pazienti nel gruppo di intervento e 236 (87.7%) nel gruppo con la terapia standard avevano pressione arteriosa < 150 mmHg; RR: 0,98 [IC 97.5%, 0.92 a ∞]. *Regime di riduzione degli anti-ipertensivi* è stato mantenuto in 187 (66.3%) pazienti nel gruppo di intervento. Alla settimana 12, la pressione arteriosa media era 133.7 (IC 95%, 131.7 a 135.6) mmHg nel gruppo di intervento e 130.8 (IC 95% 128.9-132.7) mmHg nel gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in termini di fragilità, qualità della vita ed eventi avversi
Luymes et al., 2018 [2] Olanda	RCT, open label	<u>Pazienti eleggibili</u>: Soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni, senza patologie cardiovascolari ed in trattamento con antipertensivi o ipolipemizzanti da almeno 1 anno	<u>Gruppo 1</u> Intervento di riduzione degli antipertensivi <u>Gruppo 2</u> Pratica clinica standard	Aumento del rischio cardiovascolare previsto a 10 anni nei due anni successivi alla prima visita. Variazione dei valori pressori tra i due gruppi a confronto	È stato osservato un aumento del rischio cardiovascolare a 2 anni in entrambi i gruppi a confronto (da 4.7% a 6.7% nel gruppo soggetto a deprescribing e da 5.1% a 7.0% nel gruppo trattato secondo pratica clinica standard). L'aumento medio del rischio cardiovascolare è risultato maggiore dello 0.1% (IC 95% -0.3 a 0.6) nel gruppo con deprescribing (non-inferiorità). Alla fine del follow-up i valori pressori sono risultati più elevati nel gruppo di intervento rispetto al gruppo trattato secondo pratica clinica standard (p<0.001 per ogni confronto). I costi sanitari e la qualità della vita sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento.

Buranakitjaroen et al., 2016 [3] Tailandia	Studio di coorte prospettico	Soggetti con pressione arteriosa sotto controllo (<140/90 mmHg) da almeno un anno. N= 95 pazienti arruolati (di questi, 6 sono stati esclusi perché non hanno completato le misurazioni a casa)	Interruzione del trattamento con l'antipertensivo utilizzato	Prevalenza di pazienti lievemente ipertesi la cui pressione arteriosa era ben controllata per almeno un anno con un singolo antipertensivo a basso dosaggio e che rimanevano normotesi per un periodo di 12 settimane dalla sospensione del trattamento	Dopo 2 settimane di interruzione del trattamento, 16/89 pazienti sono risultati ipertesi. I restanti 73 pazienti (82%) sono rimasti normotesi. Alla settimana 12.7 pazienti (7.9%) si sono auto-somministrati un antipertensivo e sono stati esclusi dalle analisi successive. 55 dei 66 pazienti rimanenti (61.8%) sono risultati ancora normotesi e 11 sono risultati ipertesi

Abbreviazioni: IMA = infarto miocardico acuto; IC= intervallo di confidenza; OR= odds ratio; RR= rischio relativo

Tabella B6.2 Valutazione della qualità degli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale)

Studio	Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale	
Buranakitjaroen et al., 2016[3]	Selection	◆◆◆◇
	Comparability	◇◇
	Exposure	◆◆◇
	Total	◆◆◆◆◆◇◇◇◇

Tabella B6.3 Valutazione della qualità degli studi clinici randomizzati controllati

Risk of bias table						
Study	**Random sequence generation**	**Allocation concealment**	**Blinding participants and personnel**	**Blinding of outcome assessment**	**Incomplete outcome data**	**Selective data reporting**
Sheppard, 2020[1]	●	●	●	●	●	●
Luymes, 2018[2]	●	●	●	●	●	●

● Basso

● Alto

● Non chiaro

Tabella B6.4. Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** ospedaliero ed ambulatoriale - **Intervento:** Interruzione di farmaci anti-ipertensivi - **Confronto:** mantenimento della terapia

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Interruzione di farmaci anti-ipertensivi	mantenimento della terapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero pazienti con valori <150 mmHg (follow up: medio 12 settimane)												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	229/265 (86.4%)	236/269 (87.7%)	**RR 0.98** (0.92 a 1.05)	**18 meno per 1.000** (da 70 meno a 44 più)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	Critico
Qualità della vita (follow up: medio 12 settimane; valutato con: EQ-5D-5L Index)												
1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	260	263	-	MD **0.01 inferiore** (0.03 inferiore a 0.01 maggiore)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Interruzione di farmaci anti-ipertensivi	mantenimento della terapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[3]	Studio osservazionale		non importante	non importante	non importante	nessuno						

Fragilità (valutato con: Frailty Index)

1[1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	282	287	-	MD **0.00003 inferiore** (0.0005 inferiore a 0.005 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO

Rischio Cardiovascolare (valutato con: CVD risk)

1 [2]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	492	575	-	MD **0.1 maggiore** (0.4 inferiore a 0.7 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio relativo alla mancanza di cecità dei partecipanti e del personale sanitario

Tabella B6.5 Sintesi degli studi costo-efficacia

Studio/Popolazione	Intervento e controllo: fattori chiave	Costi	Efficacia	Costo- efficacia incrementale e incertezza
Luymes 2018 **Analisi di costo efficacia** **Popolazione:** Soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni, senza patologie cardiovascolari ed in trattamento con antipertensivi o ipolipemizzanti da almeno 1 anno. 46 GPs	**Intervento:** Riduzione degli antipertensivi **Controllo:** usual care. **Orizzonte temporale**: 2 anni	**Costi:** sono misurati secondo la prospettiva sociale (Dutch guidelines for economic evaluations, at the price level of 2015). Le stime dei costi per ciascuna attività sono state basate su fonti di dati nazionali e su questionari somministrati ai partecipanti. Nel primo anno di osservazione, i costi per l'intervento e i costi di consultazione del GP sono stati più elevati nel gruppo di intervento ITT- 86 sterline per partecipante- rispetto al gruppo di controllo (IC 95%; P< 0.01). Nel periodo di osservazione (24 mesi), i costi dei farmaci sono stati inferiori nel gruppo di intervento ITT - £ 28- rispetto al gruppo di controllo (IC 95%; P<0.01). I **costi complessivi** per l'assistenza sanitaria e i costi per l'assistenza primaria non differiscono tra i due gruppi (p=1.00 e p=0.19, rispettivamente) al termine del periodo di osservazione.	**QUALYs:** misurati con EQ5D- 3L. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi (IC 95%; p=0.45)	L'incertezza nell'analisi è stata affrontata stimando gli intervalli di confidenza del 95% e le curve di accettabilità in termini di costi-efficacia (CEAC), che collegano la probabilità di efficacia in termini di costi a una gamma di valori soglia potenziali (λ) che i responsabili delle politiche sanitarie siano disposti a pagare per ogni unità aggiuntiva di guadagno in termini di salute. La probabilità che l'intervento sia costo- efficace è risultato tra il 70% e l'80% per un valore soglia (disponibilità a pagare) di 20,000 e 30,000 sterline per QALY guadagnato.

Bibliografia

1. Sheppard JP, Burt J, Lown M, Temple E, Lowe R, Fraser R, Allen J, Ford GA, Heneghan C, Hobbs FDR, Jowett S, Kodabuckus S, Little P, Mant J, Mollison J, Payne RA, Williams M, Yu LM, McManus RJ; OPTIMISE Investigators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 May 26;323(20):2039-2051.
2. Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, de Waal MWM, Drewes YM, Blom JW, Smidt N, Assendelft WJJ, van den Hout WB, de Ruijter W, Numans ME. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice - the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. BMC Med. 2018 Jan 11;16(1):5.
3. Buranakitjaroen P, Phoojaroenchanachai M, Thongma P, Wimonsophonkitti R. Effect of Anti-Hypertensive Medication Withdrawal in Well-Controlled Treated Hypertensive Patients: Preliminary Results. J Med Assoc Thai. 2016 Feb;99(2):133-41.

APPENDICE B7. SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Figura B7.1 Flow chart della selezione degli studi

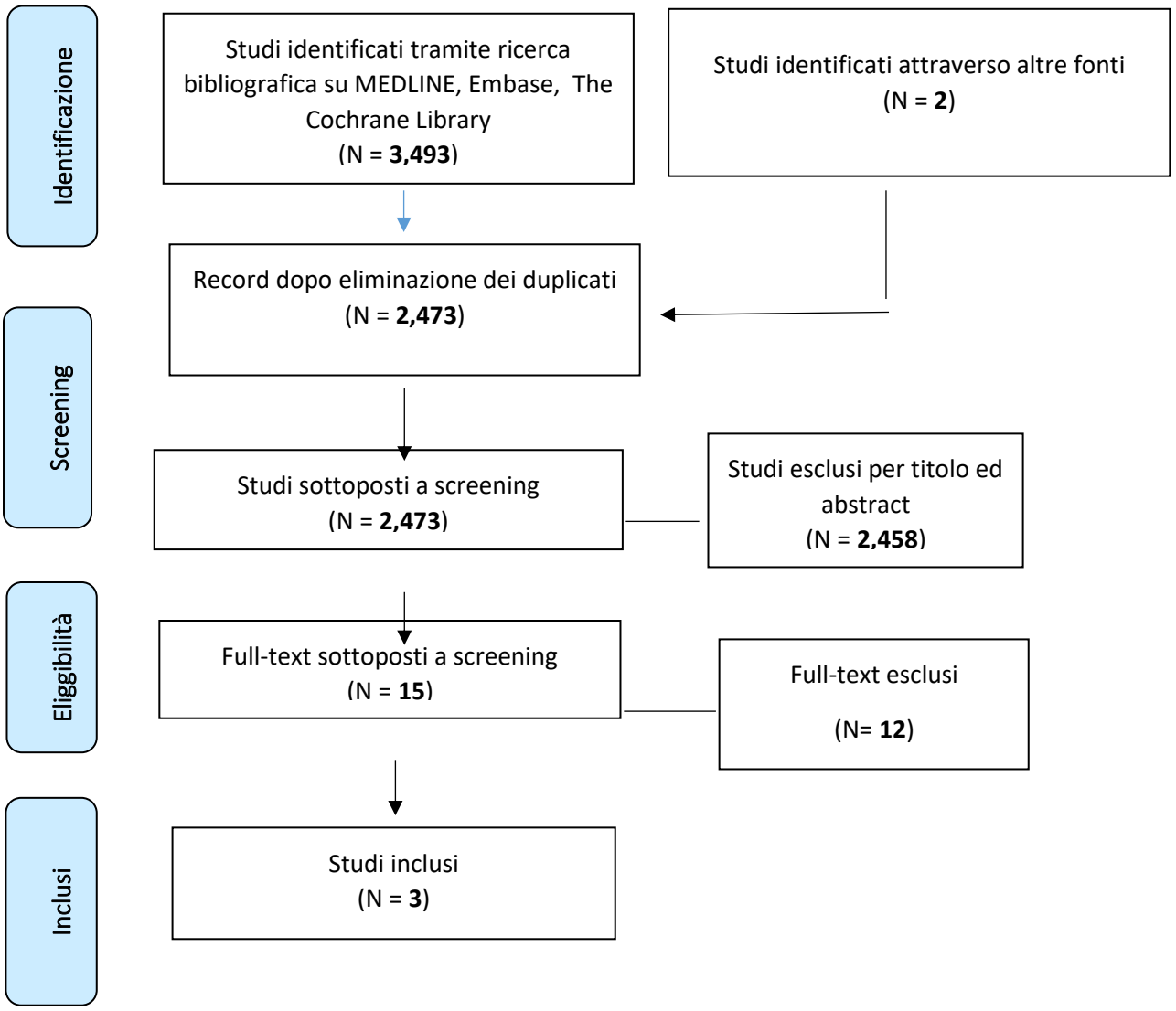


Tabella B7.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Fonte dati	Popolazione in studio	Trattamenti a confronto	Esiti	Risultati
Andreasson A et al., 2019[1] Grecia, Polonia, Paesi Bassi e Regno Unito	RCT, open label	I soggetti in studio sono stati identificati tramite i dati clinici dei medici di medicina generale	Pazienti eleggibili: Soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo, attualmente in trattamento con inibitori di pompa protonica o ex utilizzatori	Gruppo 1 = trattamento on demand (quando il paziente manifesta sintomi da reflusso) Gruppo 2= trattamento continuo con inibitori di pompa protonica	Presenza e della frequenza dei sintomi da reflusso nei due gruppi di trattamento. Qualità della vita tra i due gruppi di trattamento dopo 8 settimane di *follow-up*	Non sono state riscontrate differenze in termini di *patient-reported outcomes* tra il trattamento on-demand ed il trattamento continuo. Tuttavia, i sintomi (b=-0.61; IC 95%:-0.73-0.49) e la qualità della vita (b= 3.31; IC 95 %: 2.17-4.45) sono migliorati significativamente rispetto al *baseline* per entrambi i gruppi
Bour B et al., 2005[2] Francia	Trial clinico multicentrico, randomizzato, open-label	N.A.	Pazienti arruolati: Soggetti di età ≥18 anni con bruciore di stomaco o rigurgito acido, frequenti ricadute sintomatiche, NERD o GERD grado 1 o 2 ed endoscopia eseguita negli ultimi 2 anni per escludere casi di esofagite grave	Gruppo 1= trattamento on demand con rabeprazolo Gruppo 2= trattamento continuo con rabeprazolo per 6 mesi	Assenza di sintomi dopo 6 mesi di *follow-up.* Qualità della vita, sicurezza e tollerabilità del trattamento, consumo e *compliance* dei farmaci	È stato osservato un tasso di assenza di sintomi lievemente più alto nei pazienti nel gruppo di trattamento continuo (86.4%) rispetto a quelli del gruppo di trattamento on demand (74.6%). Tuttavia, questa differenza non era statisticamente significativa (P= 0.065). Non sono state riscontrate differente in termini di qualità della vita tra i due gruppi. Il consumo medio giornaliero di rabeprazolo è stato significativamente inferiore nel gruppo di trattamento on demand rispetto al gruppo di trattamento

						continuo (0,31 compresse *vs*. 0,96 compresse; P <0,0001)
Van der Velden AW et al., 2010[3] Paesi Bassi	RCT prospettico, multicentrico, in doppio-cieco	I soggetti in studio sono stati identificati tramite i dati clinici dei medici di medicina generale	Pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni, storia di GERD o sintomi simili a GERD, nessun consulto recente per sintomi non adeguatamente controllati e consumo di acido-soppressori > 180 DDD nell'anno precedente	Gruppo 1: terapia giornaliera con placebo + pantoprazolo 20 mg on demand Gruppo 2: trattamento continuo con pantoprazolo 20 mg + placebo	Quantità di farmaci assunti settimanalmente per necessità, dosaggio finale aggiustato, controllo dei sintomi e qualità della vita	Nel gruppo 1, il 19% ha interrotto il trattamento, il 33% è stato trattato con 2-6 compresse a settimana, il 38% aveva bisogno di una dose giornaliera e il 10% aveva bisogno di più di una dose giornaliera nel lungo periodo. A questi dosaggi finali, il controllo dei sintomi e la qualità della vita sono risultati indipendenti dalla dose e uguali ai valori dei pazienti del gruppo 2. Nel 24% dei pazienti è stata osservata una diminuzione transitoria dello stato di benessere.

Abbreviazioni: DDD= dose definita die; RCT**=**studio controllato randomizzato; GERD= malattia da reflusso gastroesofageo; IC= intervallo di confidenza; N.A. = not available; NERD= malattia da reflusso gastroesofageo non erosivo.

Tabella B7.2 Valutazione della qualità degli studi inclusi

Risk of bias table							
Study	**Random sequence generation**	**Allocation concealment**	**Blinding participants and personnel**	**Blinding of outcome assessment**	**Incomplete outcome data**	**Selective reporting**	**data**
Andreasson A et al., 2019[1]	●	●	●	●	●	●	
Bour et al, 2005[2]	●	●	●	●	●	●	
Van der Velden et al., 2010[3]	●	●	●	●	●	●	

● Basso

● Alto

● Non chiaro

Tabella B7.3. Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** ospedaliero ed ambulatoriale - **Intervento:** on demand di inibitori della pompa protonica
Confronto: mantenimento della terapia

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Trattamento on demand di inibitori della pompa protonica	trattamento continuativo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
Assenza di controllo dei sintomi												
1[2]	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	15/71 (21.1%)	11/81 (13.6%)	**RR 1.56** (0.73 a 3.16)	**76 più per 1.000** (da 37 meno a 293 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Importante
Presenza di sintomi da reflusso												
1[1]	studi randomizzati	molto serio [c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	Non sono state riscontrate differenze tra il trattamento on-demand ed il trattamento continuo. Tuttavia i sintomi sono migliorati significamente rispetto al *baseline* per entrambi i gruppi: b=-0,61; (IC 95%:-0,73-0,49)				⊕⊕◯◯ BASSA	Importante

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**Trattamento on demand di inibitori della pompa protonica**	**trattamento continuativo**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto (95% CI)**	**Certezza delle prove**	**Importanza degli outcomes**
Qualità della vita (valutato con: QOL)												
1[2]	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	71	81	-	MD **1.31 inferiore** (6.04 inferiore a 3.42 maggiore)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico
Qualità della vita												
1[1]	studi randomizzati	molto serio [c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	Non sono state riscontrate differenze in termini di *patient-reported outcomes* tra il trattamento on-demand ed il trattamento continuo. Tuttavia, la qualità della vita è migliorata significamente rispetto al *baseline* per entrambi i gruppi : b= 3,31; (IC 95 %: 2,17-4,45)				⨁⨁◯◯ BASSA	Critico

ID: Intervallo di Confidenza; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per alto rischio legato alla mancanza di cecità dei pazienti e del personale sanitario, dati incompleti e pubblicazione selettiva degli esiti, rischio poco chiaro relativo alla randomizzazione

b. Abbassato di un livello per ampio IC e bassa numerosità campionaria

c. Abbassato di due livelli poichè mancano informazioni per poter valutare i rischi di bias che pertanto sono stati tutti valutati come poco chiari

Tabella B7.4 Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** ospedaliero ed ambulatoriale - **Intervento:** Riduzione del dosaggio di inibitori della pompa protonica **Confronto:** non riduzione della terapia

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Riduzione del dosaggio di inibitori della pompa protonica	non riduzione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mancanza di controllo dei sintomi												
1 [3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	134/141 (95.0%)	5/62 (8.1%)	**RR 2.99** (1.23 a 7.28)	**160 più per 1.000** (da 19 più a 506 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico

IC: Intervallo di Confidenza; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di bias legato alla mancanza di cecità dei valutatori, dati incompleti e pubblicazione selettiva dei risultati

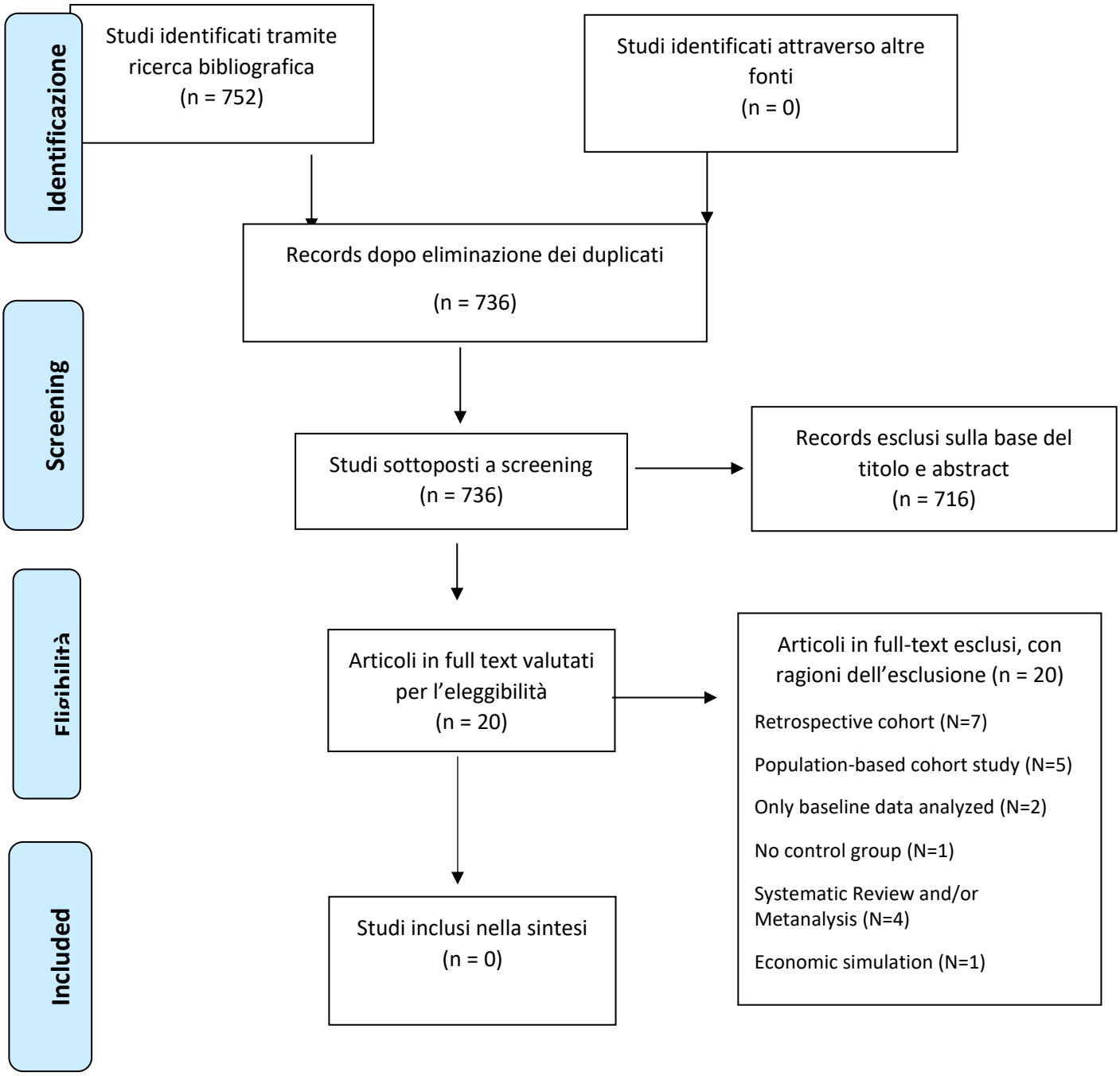
b. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria e ampio IC

Bibliografia

1. Andreasson A, Agréus L, Verheij R, Wright E, Curcin V, Delaney BD. 457 – On Demand Vs Continuous Use of Proton Pump Inhibitors (PPI) on Symptom Burden and Quality of Life: Results of a Real-World Rct in Primary Care Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GORD). Gastroenterology. 2019;
2. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Apr 1;21(7):805-12.
3. van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. Digestion. 2010;81(1):43-52.

APPENDICE B8. SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON STATINE

Figura B8.1 Flow chart della selezione degli studi



APPENDICE B9. SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO CON ASPIRINA O ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Figura B9.1 Flow chart della selezione degli studi

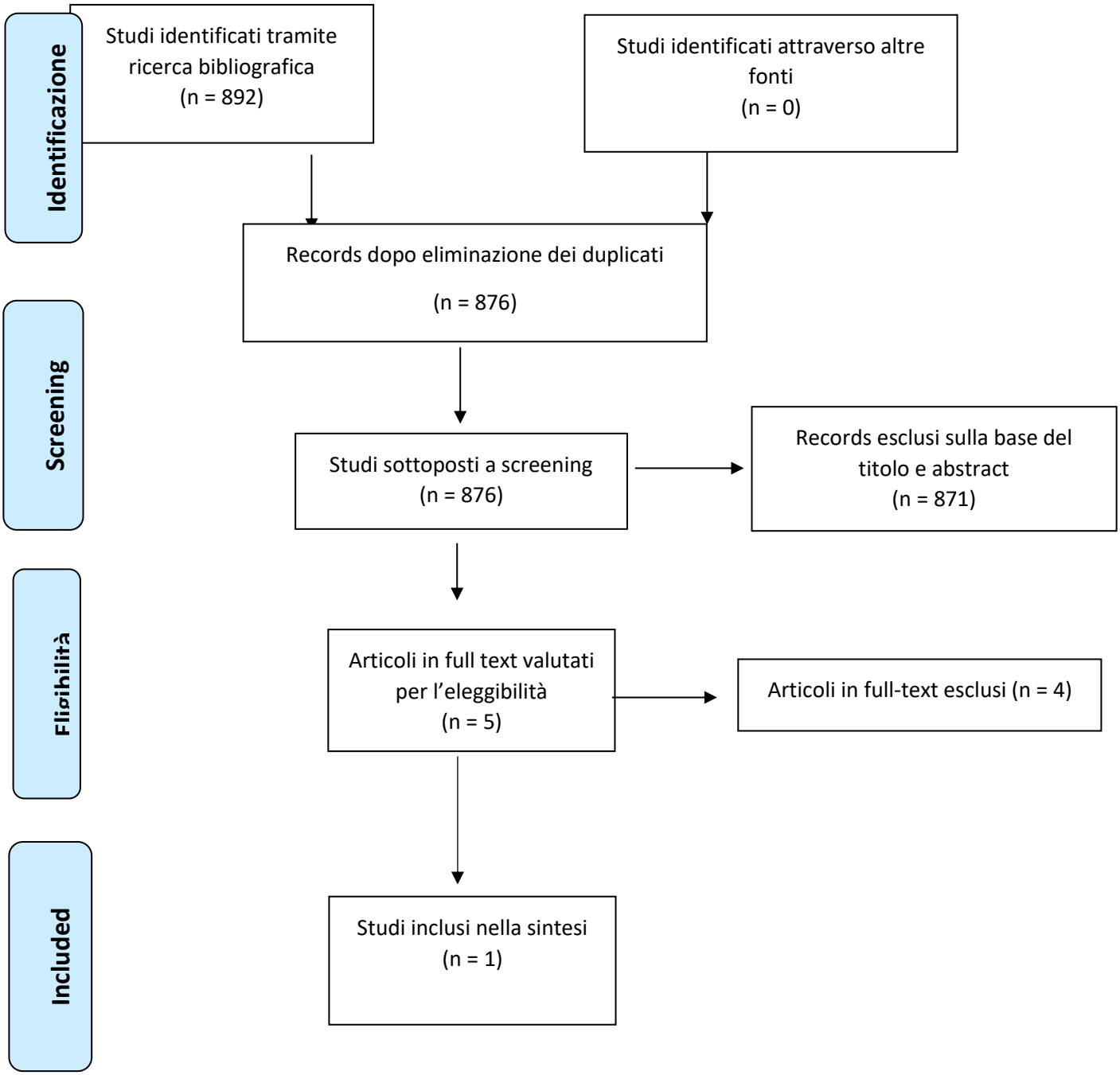


Tabella B9.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Fonte dati	Popolazione in studio	Trattamenti a confronto	Esiti	Risultati
Sundström et al., 2017[1] Svezia	Studio osservazionale retrospettivo	Registri dei farmaci e degli eventi cardiovascolari	Pazienti eleggibili: Soggetti di età >40 anni, senza diagnosi di cancro e con un'aderenza >80% al farmaco Età media=73 anni	Gruppo 1= Sospensione aspirina Gruppo 2= prosecuzione aspirina	Eventi cardiovascolari definiti come ospedalizzazioni per ictus, infarto del miocardio o morte cardiovascoalre	I partecipanti che hanno sospeso l'aspirina avevano un rischio di eventi cardiovascolari più alto (hazard ratio, HR=1.28; IC 95% 1.22-1.34).

Tabella B9.2 Valutazione della qualità degli studi inclusi (checklist NewCastle Ottawa Scale)

Autore, anno	Representativeness della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell'esposizione	Dimostrazione che l'esito di interesse non era presente all'inizio dello studio	Comparabilità della coorte sulla base del disegno di studio o dell'analisi	Accertamento dell'esito	Adeguatezza del follow up
Sundström 2017[1]	Rappresentativa della popolazione non istituzionalizzata in trattamento farmacologico	Proveniente dalla stessa popolazione della coorte esposta	Dati solidi (registro svedese sulla prescrizione di farmaci)	si	Le analisi sono aggiustate per sette possibili confondenti	Record linkage	Teoricamente non dati mancanti

Bibliografia

1. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: a Swedish nationwide, population-based cohort study. Circulation. 2017;136(13):1183-92

APPENDICE B10. VITAMINA D

Figura B10.1 Flow chart della selezione degli studi

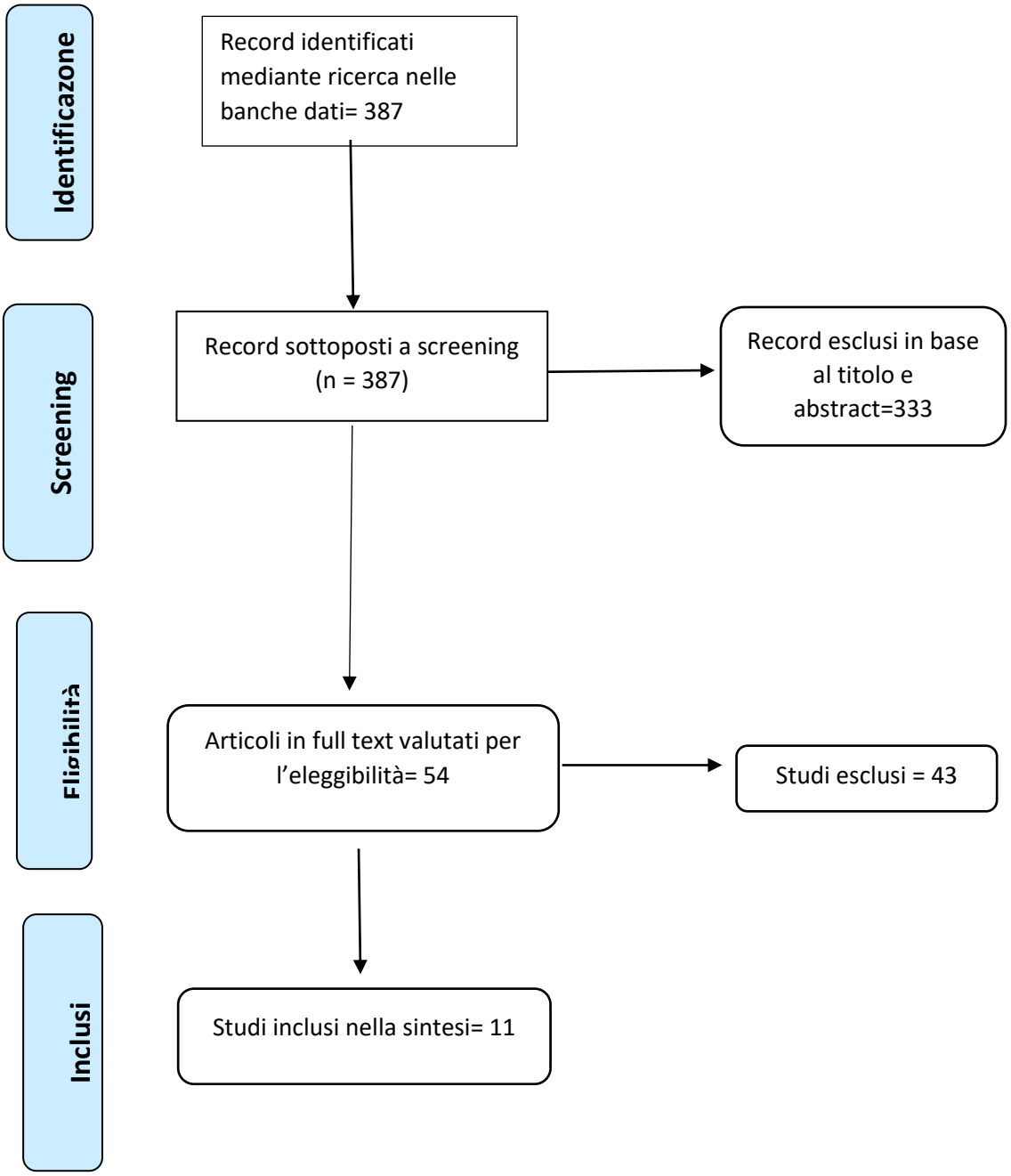


Tabella B10.1 Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione

Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Avenell, 2014[1]	**Gruppo d'intervento 1 (GI 1) (n=1306)** Vitamina D3 (800 UI) + Calcio (1000 mg); **Gruppo d'intervento 2 (GI 2) (n=1343)** Vitamina D3 (800 UI); **Gruppo d'intervento 3 (GI 3) (n=1311)** Calcio (1000 mg) **Durata del trattamento:** 24–62 mesi, con follow-up fino a 3 anni dopo l'intervento **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=1332)** Placebo	Pazienti arruolati presso 21 centri ortopedici del Regno Unito. Età superiore a 70 anni con storia di frattura da fragilità nei 10 anni precedenti all'arruolamento. N= 5292 Femmine = 85% GI1: n= 1306, mean age= 78 (6), female %= 1104 (84.5) GI2: n= 1343, mean age= 77 (6), female %= 1136 (84.6) GI3: n= 1311, mean age= 77 (6), female %= 1113 (84.9) CG: n= 1332, mean age=77 (6), female %= 1128 (84.7) Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Mortalità per tutte le cause; 2. Mortalità dovuta a patologie vascolari; 3. Mortalità dovuta a patologie oncologiche; 4. Incidenza di patologie oncologiche.	I partecipanti allo studio possono essere considerati affetti da multimorbilità tenendo in considerazione i criteri di inclusione allo studio: 1. Età ≥ 70 anni; 2. Presenza di frattura da fragilità.

Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Bischoff, 2003[2]	**Gruppo d'intervento (GI) (n=62)** 1200 mg di carbonato di calcio + 800 UI di colecalciferolo; **Durata del trattamento:** 12 settimane **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=60)** 1200 mg di calcio carbonato	Età: ≥ 60 anni Donne arruolate presso strutture di lungodegenza geriatrica con possibilità di deambulare per 3 metri con o senza ausili N=122 Femmine =122 (100%) GI: n=62, età media = 84.9 (SD 7.7) anni GC: n=60, età media=85.4 (5.9) anni Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Numero totale di cadute per partecipante durante il periodo di trattamento Altri esiti : 1. Funzionalità muscoloscheletrica (valutata dalla somma dei punteggi ottenuti a diversi test tra cui il TUG test o timed up&go test; la forza nella flessione ed estensione del ginocchio, e la forza di prensione) 2. Rimodellamento osseo	Le partecipanti allo studio possono essere considerate multimorbide tenendo conto dell'età media (85 anni) e del setting residenziale di lungodegenza geriatrica. Il Charlson Comorbidity Index (CCI) è stato inoltre calcolato in entrambi i gruppi: 1. nel gruppo di intervento CCI pari a 1-2 in 59 partecipanti e 3-4 in 34; 2. nel gruppo di controllo CCI pari a 1-2 in 49 partecipanti e 3-4 in 37;

Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Broe, 2007[3]	**Gruppo d'intervento 1 (GI 1) (n=26)** Vitamina D 200 UI; **Gruppo d'intervento 2 (GI 2) (n=25)** Vitamina D 400 UI; **Gruppo d'intervento 3 (GI 3) (n=25)** Vitamina D 600 UI; **Gruppo d'intervento 4 (GI 4) (n=23)** Vitamina D 800 UI; **Durata del trattamento:** 5 mesi **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=25)** Placebo	Partecipanti residenti da almeno 3 mesi presso strutture di lungodegenza/residenze sanitarie assistite con un'aspettativa di vita superiore a 6 mesi e possibilità di deglutizione delle medicine. N = 124 Femmine= 90(73%) GI 1: n= 26, età media =92(6) anni, Femmine = 19 (73%); GI 2: n= 25, età media =88(5) anni, Femmine = 18 (72%); GI 3: n= 25, età media =89(6) anni, Femmine = 17 (68%); GI 4: n= 23, età media =89(5) anni, Femmine = 16 (70%); GC: n= 25, età media = 86(7) anni, Femmine = 20 (80%) Stratificazione assente, Multimorbilità non definita	Numero totale di cadute	I partecipanti dello studio possono essere considerati multimorbidi tendendo in considerazione l'età media (89 [6] anni) e il setting residenziale di strutture di lungodegenza/residenze sanitarie assistite.
Burleigh, 2007[4]	**Gruppo d'intervento (GI) (n=101)** Vitamina D 800 UI/die + Calcio 1,200 mg/die **Durata del trattamento:** fino a dimissione o morte del paziente **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=104)** Calcio 1,200 mg/die	Età >= 65 anni Pazienti trasferiti o ammessi presso l'unità geriatrica per acuti per valutazioni generali o riabilitazione N=205 Femmine=121 (59%) GI: n=101, età media =82.3 (7.6) anni, femmine=61 (60.4%) CG: n=104, età media =83.7(7.6) anni, femmine=60 (57.7%)	1. Numero totale di cadute 2. Numero di cadute per paziente Altri esiti: 1. Tempo di latenza della prima caduta	Circa l'80% dei partecipanti possono essere considerati multimorbidi viste le seguenti caratteristiche: 1. Età dei partecipanti ≥65 anni 2. Media di comorbidità per paziente GC 4.3 (1.7), GI 4.2 (1.7)

		Stratificazione assente		
Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Chapuy, 2002[5]	**Gruppo d'intervento 1 (GI 1) (n=199)** Combinazione fissa di Calcio (1200 mg di fosfato di calcio) e Vitamina D3 (800 UI) **Gruppo d'intervento 2 (GI 2) (n=194)** Supplementazione separate di calcio e Vitamina D 3 (1200 mg di fosfato di calcio+ 800 UI di vitamina D3) **Durata del trattamento:** due anni **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=190)** Placebo	Donne residenti in 55 comprensori residenziali in grado di deambulare in spazi interni con un bastone o un deambulatore e con un'aspettativa di vita superiore a 24 mesi N = 583, Femmine= 583(100%) GI 1: n=199, età media = 84.9(6.6) anni GI 2: n=194, età media = 84.9(7.0) anni CG: n=190, età media =85.7(7.6) anni Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Variabili biochimiche: calcemia, fosfatemia, livello di parataromone, livello di fosfatasi alcalina ossea; 2. Densità di massa ossea a livello del collo del femore; 3. Rischio di frattura di femore.	Le partecipanti allo studio possono essere considerate multimorbide in quanto donne dall'età media di 85.2(7.1) anni e residenti in comprensori residenziali per anziani.
Flicker, 2005[6]	**Gruppo d'intervento (GI) (n=313)** Ergocalciferolo. Inizialmente 10000 UI una volta a settimana, quindi 1000 UI al giorno + 600 mg di calcio carbonato **Durata del trattamento:** due anni **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=312)** Placebo + 600 mg di calcio carbonato	Pazienti residenti in case di riposo e residente sanitarie assistite con livelli di 25-OH Vitamina D superiori a 25 nmol/L e meno di 90 nmol N = 625 Femmine= 593 (95%) GI: n= 313, età media =83.6(7.8) anni, femmine=297 (95%) CGC: n=312, età media=83.3(8.8) anni, femmine= 296 (95%) Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Numero di cadute 2. Numero di fratture	I partecipanti allo studio possono essere considerati affetti da multimorbilità tenendo in considerazione l'età media di 83.4 anni e il setting residenziale-abitativo.

Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Grady, 1991[7]	**Gruppo d'intervento (GI) (n=50)** 0.25 ng 1,25-(OH)2D3 per os due volte al giorno **Durata del trattamento:** sei mesi **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=48)** Placebo	Volontari con età superiore a 69 anni Setting ambulatoriale N = 98 Femmine = 53 (54%) GI: n=50, età media=79.4(5.4), femmine= 23(46.7%) GC: n=48, età media=78.9(5.4), femmine=25(53.3%) Stratificazione assente Multimorbilità non definita	Forza del quadricipite femorale misurata tramite un dinamometro isocinetico.	Multimorbilità tenuta in considerazione vista l'età media dei partecipanti pari a 79.1 anni (range 70-97 anni)
Harwood, 2004[8]	**Gruppo d'intervento 1 (GI 1) (n=38)** Singola iniezione di 300,000 unità di Vitamina D2 (ergocalciferolo) **Gruppo d'intervento 2 (GI 2) (n=36)** Iniezione di Vitamina D2 + 1 grammo al giorno per os di carbonato di calcio **Gruppo d'intervento 3 (GI 3) (n=39)** 800 UI al giorno per os di Vitamina D3 (colecalciferolo) + 1 grammo al giorno di calcio **Durata del trattamento:** follow up ad un anno **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=37)** Nessun trattamento	Pazienti ammessi presso il reparto di riabilitazione ortogeriatrico in seguito a frattura di femore. Pazienti indipendenti nelle attività del viver quotidiano (ADL) prima dell'evento acuto fratturativo. N = 150 Sesso non specificato GI 1: n=38, età media=80 (67–91), sesso non specificato GI 2: n=36, età media=81 (67–92), sesso non specificato GI 3: n=39, età media=83 (67–92), sesso non specificato GC: n=37, età media=81 (73–92), sesso non specificato Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Livelli ematici di 25-idrossivitamina D; 2. Livelli ematici di ormone paratiroideo 3. Densità ossea 4. Numero di cadute	Multimorbilità tenuta in considerazione vista l'età media dei partecipanti pari a 81.2 anni (range 67–92 anni).

Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Law, 2006[9] **Cluster RCT**	**Gruppo d'intervento (GI) (n=1762)** Ergocalciferolo 2.5 mg ogni 3 mesi (equivalente ad una dose giornaliera di 1.100 UI) **Durata del trattamento:** 10 mesi (media e mediana); range 7-14 mesi **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=1955)** Nessun trattamento.	Età ≥60 anni; Partecipanti residenti presso strutture assistenziali (case di riposo, residenze sanitarie assistite, residenze psichiatriche per pazienti anziani) N = 3717 Femmine = 2824(76%) GI: n=1762, età media= 85, femmine= 76% CG:n=1955, età media= 85, femmine= 76% Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Fratture non vertebrali; 2. Numero di cadute	I partecipanti allo studio possono essere considerati affetti da multimorbilità tenendo in considerazione i criteri di inclusione allo studio: 1. Età ≥ 60 anni; 2. Setting residenziale-abitativo.
Trivedi, 2003[10]	**Gruppo d'intervento (GI) (n=1345)** Una capsula contente 100 000 UI di Vitamina D3 (colecalciferolo) **Durata del trattamento:** cinque anni (15 capsule in totale) **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=1341)** Una capsula contente placebo	Età: 65-85 anni Uomini e donne arruolate presso studi di medicina generale N=2686 Femmine =649 (24.1%) GI: n=1345, età media =74.8 (4.6) anni, femmine=326 (24.2%%) GC: n=1341, età media=74.7 (4.6) anni, femmine=323(24%) Stratificazione assente Multimorbilità non definita	Incidenza di: - Numero di fratture; - Malattie cardiovascolari - Cancro Identificazione tramite questionari o certificati di morte	I partecipanti dello studio possono essere considerati multimorbidi tenendo conto dell'età (65 - 85 anni) e delle comorbodità dei pazienti arruolati. Comorbidità iniziali: 1. Patologie cardiache: 431 (16.04%); 2. Eventi cerebrovascolari ischemici acuti: 108 (3%); 3. Patologie cardiovascolari:761 (28.3%);

				4. Cancro: 161 (6%)
Studio	Intervento e controllo	Popolazione	Esiti dello studio	Commenti
Witham, 2010[11]	**Gruppo d'intervento 1 (GI) (n=53)** Vitamina D2 (100000 IU) per os all'inizio dello studio e dopo 10 settimane **Durata del trattamento:** 10 settimane **Punto principale:** supplementazione di Vitamina D **Gruppo di controllo (GC) (n=52)** Placebo	Pazienti di età >70 anni arruolati tra pazienti dimessi da reparti di medicina interna, cardiologia e geriatria o pazienti seguiti presso gli ambulatori dello scompenso cardiaco o gli ambulatori di medicina generale o volontari coinvolti tramite opuscoli pubblicitari. Criteri di inclusione: precedente diagnosi di scompenso cardiaco cronico; presenza di disfunzione ventricolare sistolica sinistra documentata tramite ecocardiogramma o recente angiografia e presenza di sintomi di stadio II o III secondo la classificazione NYHA (New York Heart Association). . N= 105 Femmine = 36 (34.2%) GI: n=53, età media= 78.8(5.6), femmine= 19(36%) CG: n=52, età media= 80.6(5.7), femmine= 17(33%) Stratificazione assente Multimorbilità non definita	1. Tempo della velocità del cammino valutato tramite il "6 minutes walking test" Altri esiti: 1. Valutazione della performance fisica tramite il "Timed Up and Go" Test	Multimoribilità tenuta in considerazione sulla base di: 1. Età dei pazienti arruolati (≥70 anni); 2. Criteri di inclusione nello studio (pazienti con scompenso cardiaco cronico); 3. Setting di arruolamento dei pazienti; 4. Popolazione comorbida con storia di multiple patologie croniche (fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, diabete mellito, broncopnumopatia cronica ostruttiva).

Figura B10.2 Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

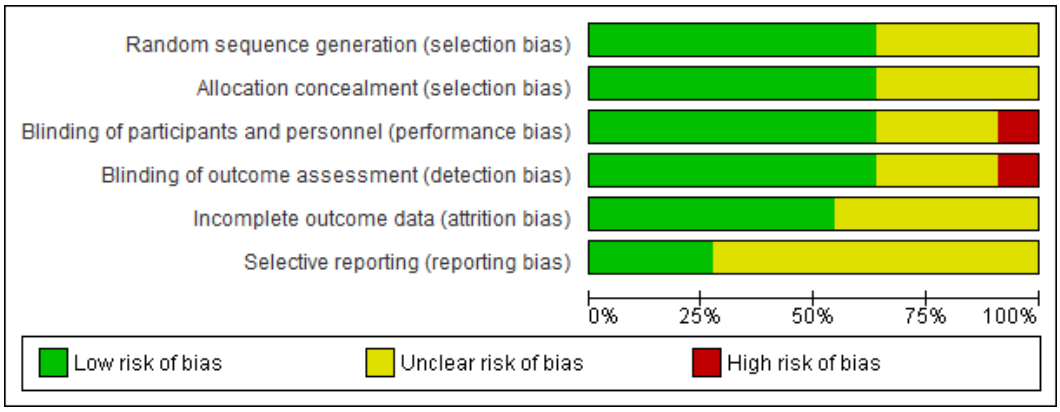


Figura B10.3 Valutazione del rischio di bias dei singoli studi

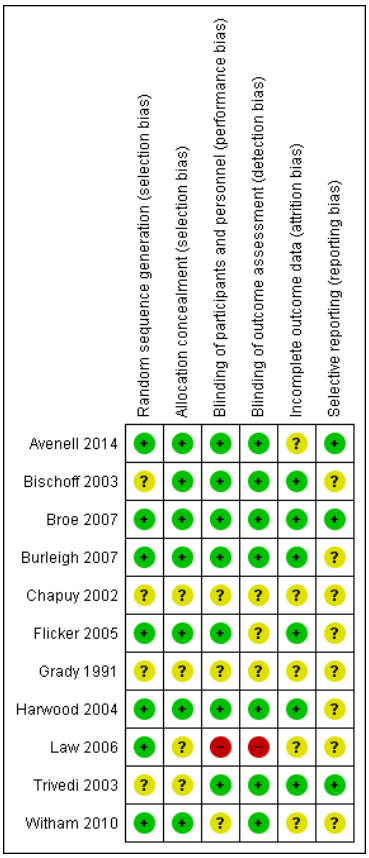
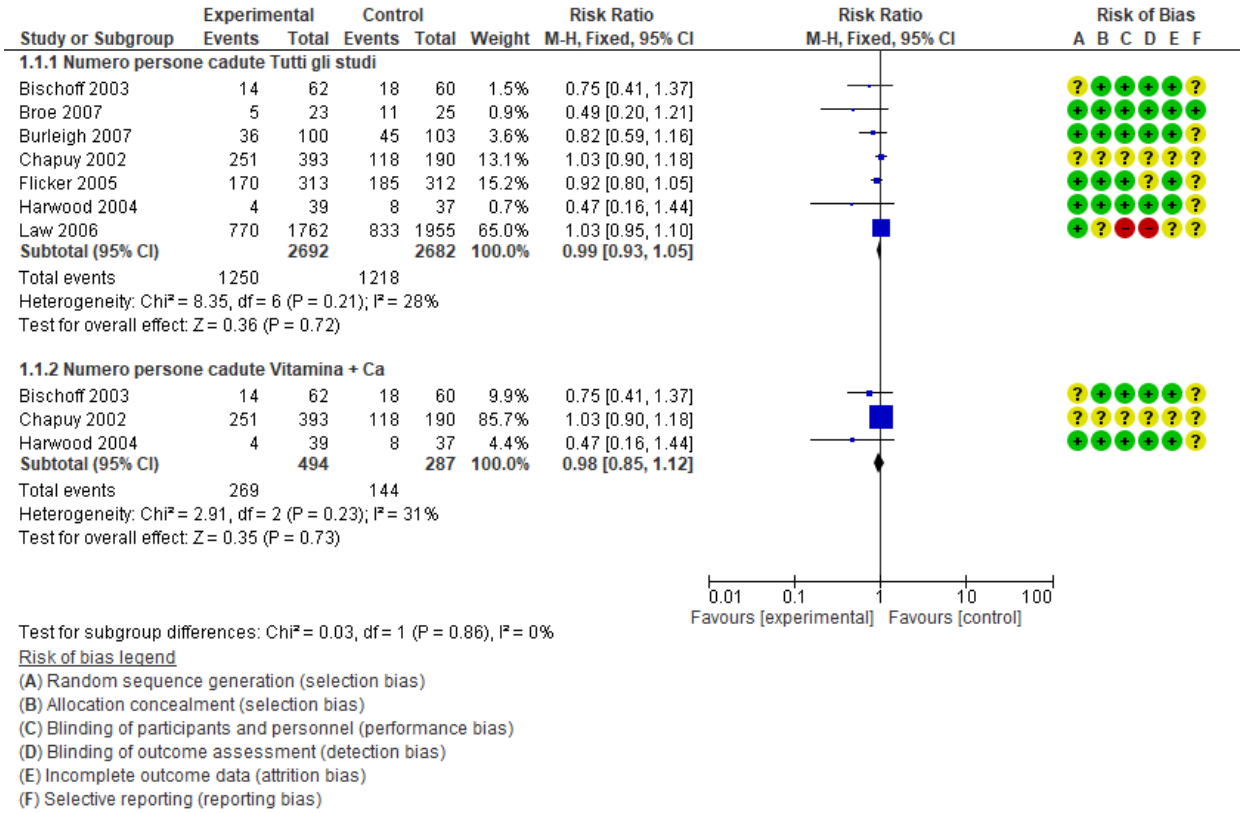


Figura B10.4 Forest plot

Esito: Numero di persone cadute

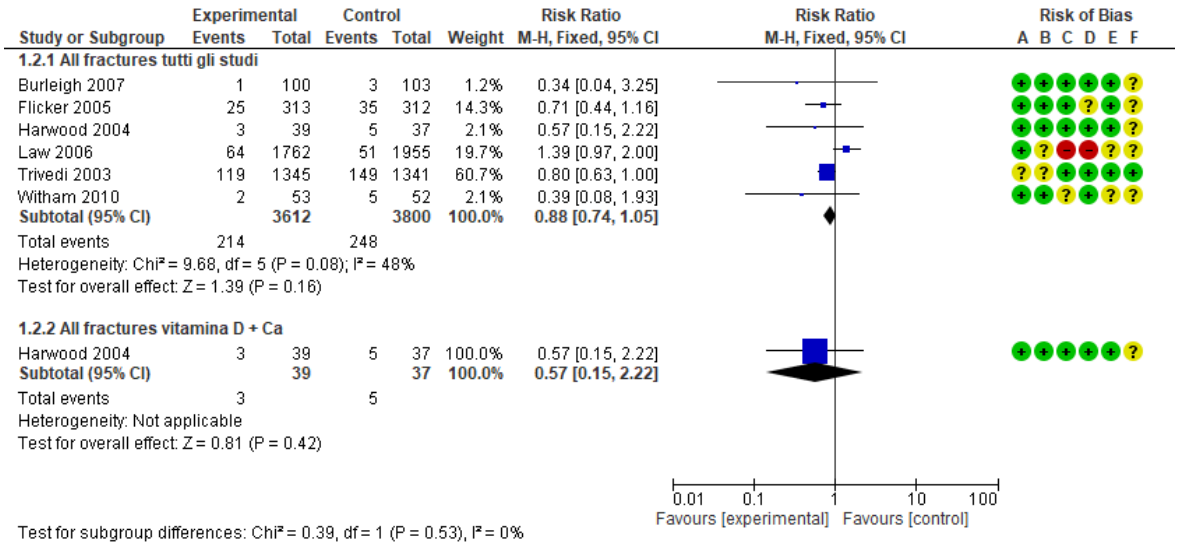


Test for subgroup differences: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.86), I² = 0%

Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Esito: Numero di persone con qualsiasi tipo di fratture

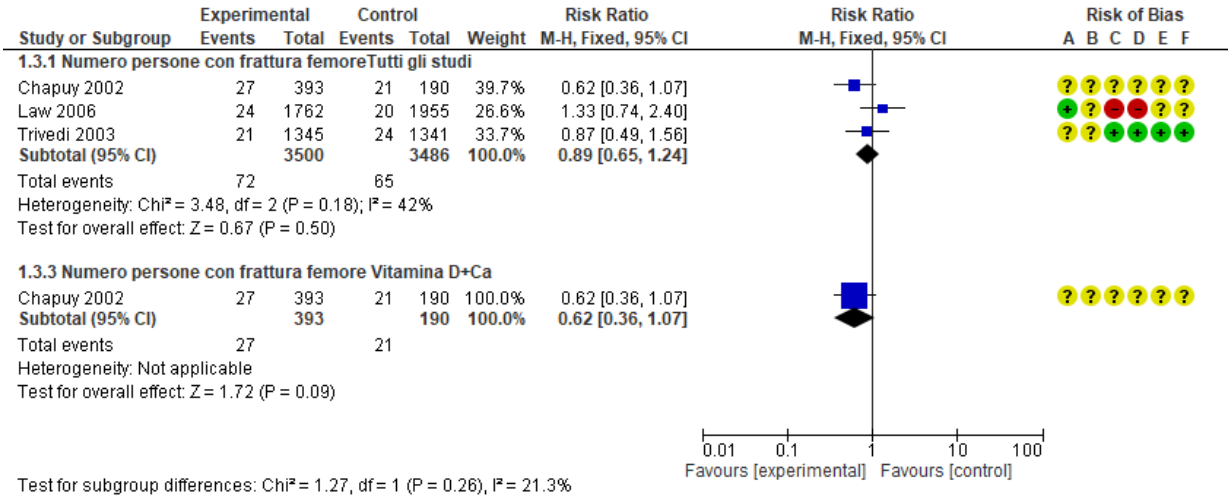


Test for subgroup differences: Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53), I² = 0%

Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Esito: Numero di persone con frattura femore

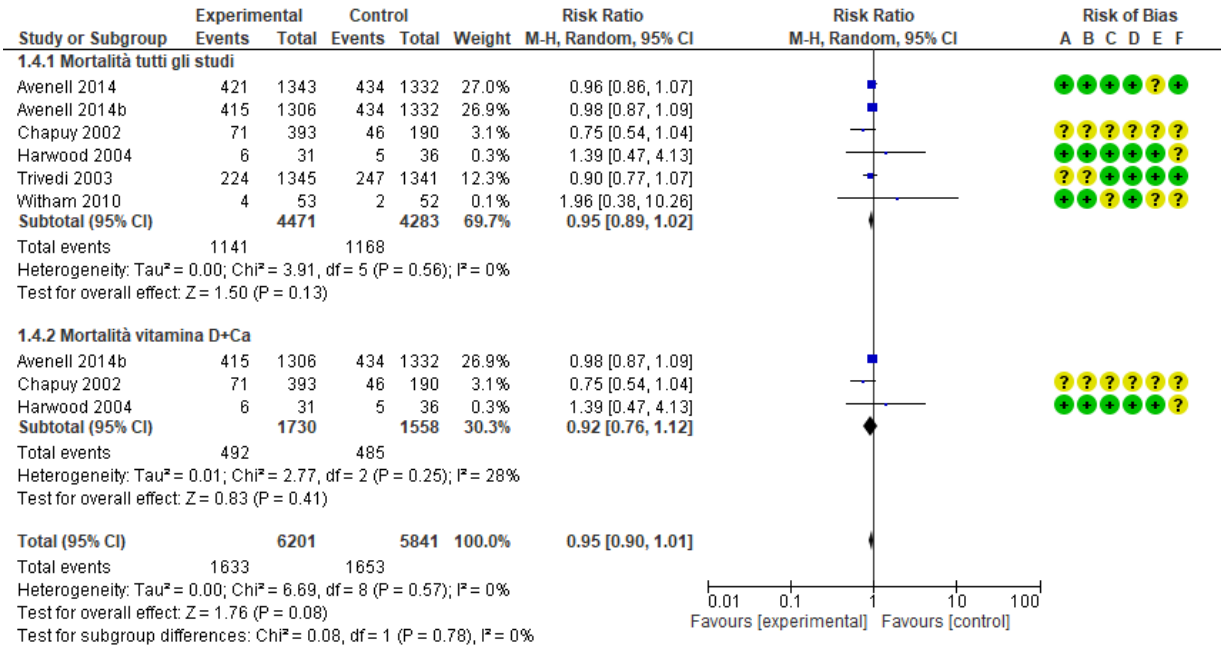


Test for subgroup differences: Chi² = 1.27, df = 1 (P = 0.26), I² = 21.3%

Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

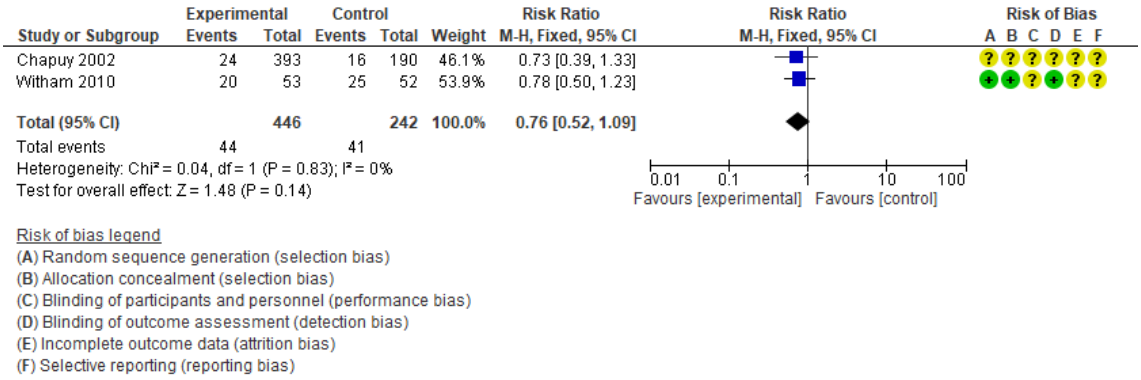
Esito: Mortalità



Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Esito: Eventi avversi



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

Tabella B10.2 Tabella SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** ospedaliero ed ambulatoriale - **Intervento:** Vitamina D - **Confronto**: placebo/nessuna terapia

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vitamina D	nessuna terapia di vitamina D	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero di persone cadute - Tutti gli studi												
7[2-8]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1250/2692 (46.4%)	1218/2682 (45.4%)	**RR 0.99** (0.93 a 1.05)	**5 meno per 1.000** (da 32 meno a 23 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Critico
Numero di persone cadute - Vitamina + Ca												
3 [2,5,7]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	269/494 (54.5%)	144/287 (50.2%)	**RR 0.98** (0.85 a 1.12)	**10 meno per 1.000** (da 75 meno a 60 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vitamina D	nessuna terapia di vitamina D	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero di persone con qualsiasi tipo di frattura - tutti gli studi												
6[4,6-10]	studi randomizzati	serio [c]	serio [d]	non importante	non importante	nessuno	214/3612 (5.9%)	248/3800 (6.5%)	**RR 0.88** (0.74 a 1.05)	**8 meno per 1.000** (da 17 meno a 3 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico
Numero di persone con qualsiasi tipo di frattura - vitamina D + Ca												
1[7]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio [e]	nessuno	3/39 (7.7%)	5/37 (13.5%)	**RR 0.57** (0.15 a 2.22)	**58 meno per 1.000** (da 115 meno a 165 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vitamina D	nessuna terapia di vitamina D	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Numero di persone con frattura del femore – tutti gli studi												
3[5,8,9]	studi randomizzati	molto serio [f]	non importante	non importante	non importante	nessuno	72/3500 (2.1%)	65/3486 (1.9%)	**RR 0.89** (0.65 a 1.24)	**2 meno per 1.000** (da 7 meno a 4 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico
Numero di persone con frattura del femore - Vitamina D + Ca												
1[5]	studi randomizzati	serio [g]	non importante	non importante	serio [h]	nessuno	27/393 (6.9%)	21/190 (11.1%)	**RR 0.62** (0.36 a 1.07)	**42 meno per 1.000** (da 71 meno a 8 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vitamina D	nessuna terapia di vitamina D	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità tutti gli studi												
5[1,5,7,9,10]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1141/4471 (25.5%)	1168/4283 (27.3%)	**RR 0.95** (0.89 a 1.02)	**14 meno per 1.000** (da 30 meno a 5 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Importante
Mortalità vitamina D + Ca												
3 [1,5,7]	studi randomizzati	serio [i]	non importante	non importante	non importante	nessuno	492/1730 (28.4%)	485/1558 (31.1%)	**RR 0.92** (0.76 a 1.12)	**25 meno per 1.000** (da 75 meno a 37 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Importante

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vitamina D	nessuna terapia di vitamina D	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Eventi avversi												
2 [5,10]	studi randomizzati	serio [j]	non importante	non importante	serio [k]	nessuno	44/446 (9.9%)	41/242 (16.9%)	**RR 0.76** (0.52 a 1.09)	**41 meno per 1.000** (da 81 meno a 15 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	Importante

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello perché 6 studi a rischio poco chiaro di reporting bias, uno studio ad alto rischio di performance e detection bias e a rischio poco chiaro di selection ed attrition bias

b. Abbassato di un livello perché tutti gli studi a rischio poco chiaro di reporting bias ed uno studio a rischio poco chiaro per selection, performance ed attrition bias

c. Abbassato di un livello perché 3 studi a rischio poco chiaro di reporting bias, 4 studi a rischio poco chiaro di attrition bias, 2 a rischio poco chiaro di performance e selection bias

d. Abbassato di un livello per eterogeneità: I^2=50%

e. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa

f. Abbassato di due livelli perché uno studio ad alto rischio di performance e detection bias, tre studi a rischio poco chiaro di selection bias e 2 studi a rischio poco chiaro di attrition e reporting bias

g. Abbassato di un livello perché lo studio ha un rischio poco chiaro di selection, performance, attrition e reporting bias

h. Abbassato di un livello per IC ampio e bassa numerosità campionaria

i. Abbassato di un livello perché 2 studi a rischio poco chiaro di reporting ed attrition bias, uno studio a rischio non chiaro di selection, detection e performance bias

j. Abbassato di un livello perché uno studio a rischio poco chiaro per selection bias, 2 studi a rischio poco chiaro per performance, attrition e reporting bias

k. Abbassato di un livello per basso numero di eventi e bassa numerosità campionaria

Bibliografia

1. Avenell, A., MacLennan, G. S., Jenkinson, D. J., McPherson, G. C., McDonald, A. M., Pant, P. R., Grant, A. M., Campbell, M. K., Anderson, F. H., Cooper, C., Francis, R. M., Gillespie, W. J., Robinson, C. M., Torgerson, D. J., Wallace, W. A., Khaw, K. T., Eastell, R., & Marsh, D. (2012). Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309
2. Bischoff, H. A., Stähelin, H. B., Dick, W., Akos, R., Knecht, M., Salis, C., Nebiker, M., Theiler, R., Pfeifer, M., Begerow, B., Lew, R. A., & Conzelmann, M. (2003). Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.343
3. Broe, K. E., Chen, T. C., Weinberg, J., Bischoff-Ferrari, H. A., Holick, M. F., & Kiel, D. P. (2007). A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: A randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x
4. Burleigh, E., McColl, J., & Potter, J. (2007). Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afm087
5. Chapuy, M. C., Pamphile, R., Paris, E., Kempf, C., Schlichting, M., Arnaud, S., Garnero, P., Garnero, P., & Meunier, P. J. (2002). Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The decalyos II study. *Osteoporosis International*. https://doi.org/10.1007/s001980200023
6. Flicker, L., MacInnis, R. J., Stein, M. S., Scherer, S. C., Mead, K. E., Nowson, C. A., Thomas, J., Lowndes, C., Hopper, J. L., & Wark, J. D. (2005). Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00468.x
7. Grady D, Halloran B, Cummings S, Leveille S, Wells L, Black D, Byl N. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Nov;73(5):1111-7.

8. Harwood, R. H., Sahota, O., Gaynor, K., Masud, T., & Hosking, D. J. (2004). A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NoNOF) study. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afh002
9. Law, M., Withers, H., Morris, J., & Anderson, F. (2006). Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: Results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age and Ageing*. https://doi.org/10.1093/ageing/afj080
10. Trivedi, D. P., Doll, R., & Khaw, K. T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *British Medical Journal*. https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469
11. Witham, M. D., Crighton, L. J., Gillespie, N. D., Struthers, A. D., & McMurdo, M. E. T. (2010). The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure a randomized controlled trial. *Circulation: Heart Failure*. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.907899

APPENDICE B11. MODELLI DI CURA

Figura B11.1 Flow chart della selezione degli studi

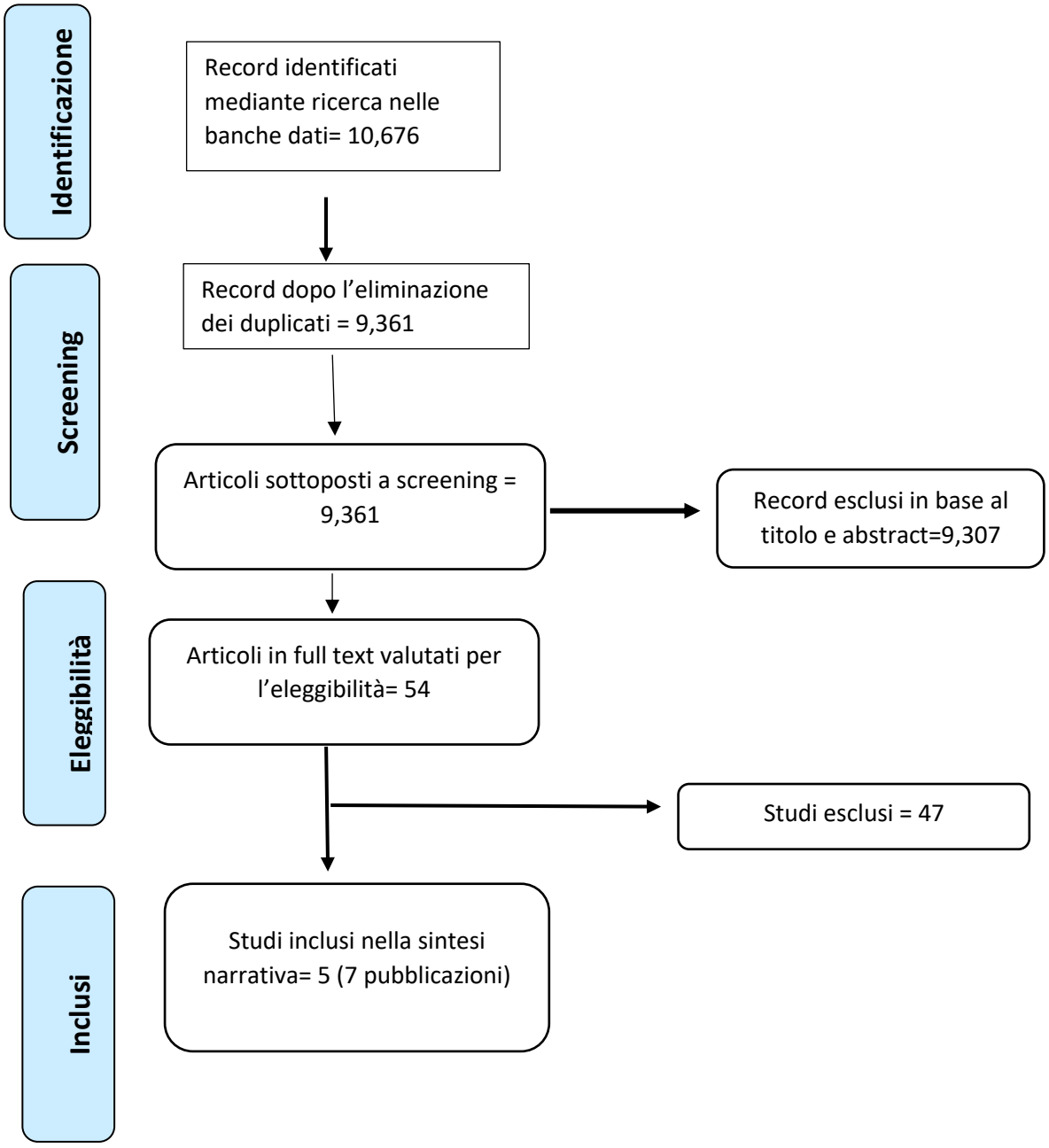


Tabella B11.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Clemson 2016[1] (Analisi post hoc Provencher 2020)[2]	400 pazienti; (198 al gruppo intervento e 202 al gruppo di controllo) età media 80.5 anni cinque o più farmaci e numero di ricoveri da 1 a 2 volte nell'ultimo anno.	Programma HOME vs consultazione in ospedale. HOME è un intervento di pianificazione delle dimissioni che include goal setting, visite domiciliari e follow up telefonico.	A 6 mesi indipendenza nelle attività quotidiane, i ricoveri non pianificati e gli accessi ai pronti soccorsi
Mazya 2019[3]	382 pazienti ≥ 75 anni, (208 gruppo intervento, 174 controllo) che vivono in comunità, che erano state ricoverate tre o più volte nell'anno precedente, e che avevano tre o più diagnosi mediche attuali.	Valutazione geriatrica completa (CGA) vs usual care CGA: Inizialmente, un'infermiera e un assistente sociale vanno a casa di ciascun partecipante e somministrano un questionario che riguarda la salute, lo stato funzionale e le necessità di assistenza sociale. Un farmacista raccoglie medica per telefono le informazioni relative ai farmaci assunti senza prescrizione. Queste informazioni vengono trasmesse al medico. Tutte le informazioni raccolte vengono discusse in una riunione del team interdisciplinare, In seguito a questi incontri vengono prese decisioni in merito agli interventi consultando, se necessario, altre figure professionali quali fisioterapista, e / o dietista. A tutti i partecipanti è stata offerta assistenza personalizzata e valutazioni mediche annuali.	A 24 mesi Indice di Fragilità Mortalità

Studio	Partecipanti	Intervento	Esiti
Mercer 2016[4]	152 pz, (76 gruppo intervento e 76 controllo), età media 52 anni e una media di 5 patologie concomitanti	CARE Plus vs usual care CARE Plus: 1. Modifiche alle modalità di pratica clinica per consentire consultazioni più lunghe (30-45 minuti) e continuità relazionale con i pazienti multimorbidi. 2. Supporto e formazione di gruppo dei professionisti per eseguire una valutazione olistica, inclusa l'identificazione delle preoccupazioni e delle priorità dei pazienti, un focus sull'autogestione e l'accordo su un piano di assistenza. 3. Ulteriori materiali di supporto per l'autogestione del paziente (CD sulla gestione dello stress basati sulla consapevolezza, un libretto di auto-aiuto derivato dalla terapia cognitivo comportamentale) e materiale scritto (fornito anche su un CD) sull'intervento e il materiale di auto-aiuto	A 12 mesi Mortalità Qualità della vita Benessere Generale
Miklavcic 2020[5]	132 pazienti (70 gruppo intervento e 62 controllo); oltre il 42% dei partecipanti avevano 75 anni e più e più della metà erano sposati o vivevano con un partner. Oltre il 75% di entrambi i gruppi ha riferito di avere sei o più condizioni croniche	Aging, Community and Health Research Unit-Community Partnership Program (ACHRU-CPP) vs usual care ACHRU-CPP: intervento multidisciplinare che prevedeva fino a tre visite a domicilio, un programma mensile di benessere, conferenze mensili sul caso, e coordinamento delle cure.	A 6 mesi PCS (Physical Component Summary) misurato con SF12
Salisbury 2018 (doppia pubblicazione in Salisbury 2019)[6,7]	Cluster RCT 33 ambulatori, 1546 pazienti, (16 ambulatori con 797 pazienti assegnati al gruppo sperimentale, 17 ambulatori con 749 pazienti assegnati al gruppo di controllo). Età media 70 anni	3D Approach vs usual care 3D Approach: L'intervento 3D si basa su un modello di cura centrata sul paziente e cerca di migliorare la continuità, il coordinamento e l'efficienza dell'assistenza con una semestrale revisione multidisciplinare complete che coinvolge l'infermiere, il farmacista ed il medico	A 15 mesi Qualità della vita Carico di malattia misurato con Bayliss e Hospital Anxiety and Depression score; treatment burden misurato utilizzando Morisky Medication Adherence; Patient-centred

			care misurato con Patient Assessment of Care for Chronic Conditions (PACIC), Consultation and Relational Empathy (CARE) e domande singole tratte dall'indagine NHS Long Term Conditions 6 questionnaire e NHS General Practice Patient Survey).

Figure B11.2 Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

Valutazione complessiva del rischio di bias

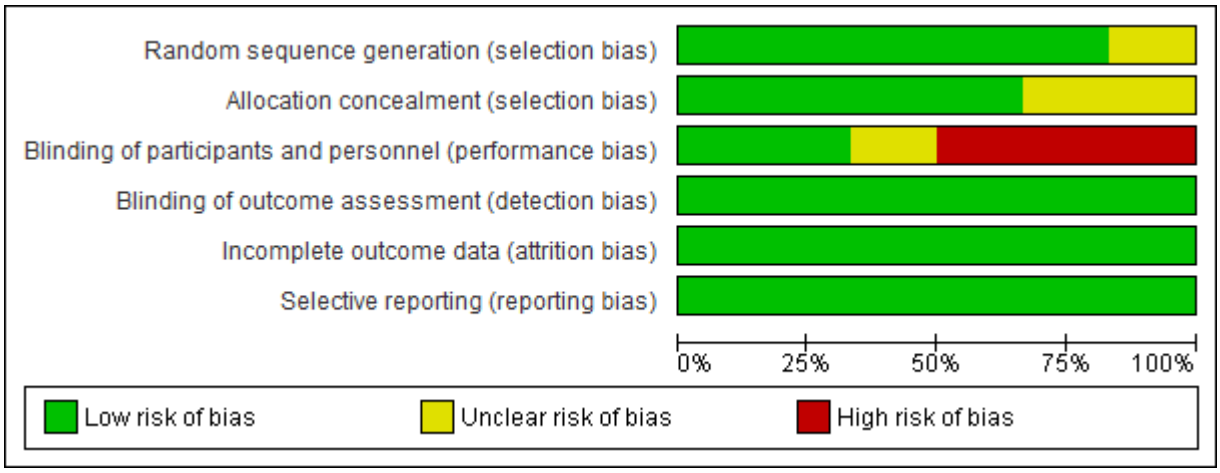
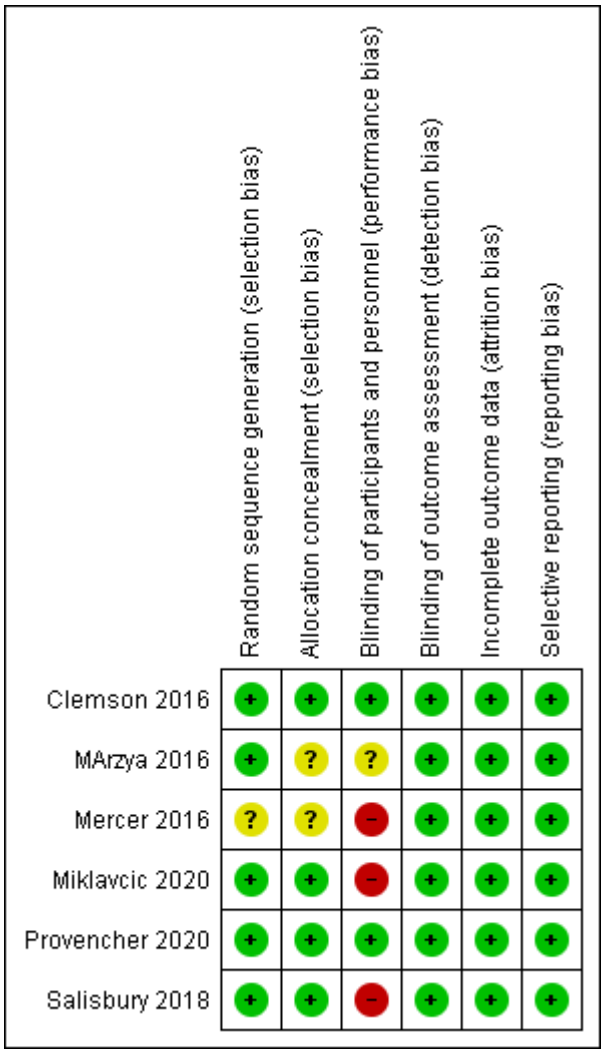


Figure B11.3 Valutazione del rischio di bias per singolo studio



Bibliografia

1. Clemson L, Lannin NA, Kylie Wales K, Salkeld G, Rubenstein L, Gitlin L, et al. Occupational Therapy Predischarge Home Visits in Acute Hospital Care: A Randomized Trial. J Am Geriatr Soc 2016 Oct;64(10):2019-2026 doi: 10.1111/jgs.14287. Epub 2016 Sep 7.
2. Provencher V, Clemson L, Wales K, Cameron ID, Gitlin LN, Grenier A, et al. Supporting at-risk older adults transitioning from hospital to home: who benefits from an evidence-based patient-centered discharge planning intervention? Post-hoc analysis from a randomized trial. BMC geriatrics. 2020;20(1):84.
3. Mazya AL, Garvin P, Ekdahl AW. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization. Aging clinical and experimental research. 2019;31(4):519-25.
4. Mercer SW, Fitzpatrick B, Guthrie B, Fenwick E, Grieve E, Lawson K, et al. The CARE Plus study - a whole-system intervention to improve quality of life of primary care patients with multimorbidity in areas of high socioeconomic deprivation: exploratory cluster randomised controlled trial and cost-utility analysis. BMC medicine. 2016;14(1):88.
5. Miklavcic JJ, Fraser KD, Ploeg J, Markle-Reid M, Fisher K, Gafni A, et al. Effectiveness of a community program for older adults with type 2 diabetes and multimorbidity: a pragmatic randomized controlled trial. BMC geriatrics. 2020;20(1):174-.
6. Salisbury C, Man MS, Chaplin K, Mann C, Bower P, Brookes S, et al. A patient-centred intervention to improve the management of multimorbidity in general practice: the 3D RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Feb. PMID: 30779534.
7. Salisbury C, Man MS, Bower P, Guthrie B, Chaplin K, Gaunt DM, Brookes S, Fitzpatrick B, Gardner C, Hollinghurst S, Lee V, McLeod J, Mann C, Moffat KR, Mercer SW. Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):41-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31308-4.

APPENDICE B12. PROGRAMMI DI SELF-MANAGEMENT

Figura B12.1 Flow chart della selezione degli studi

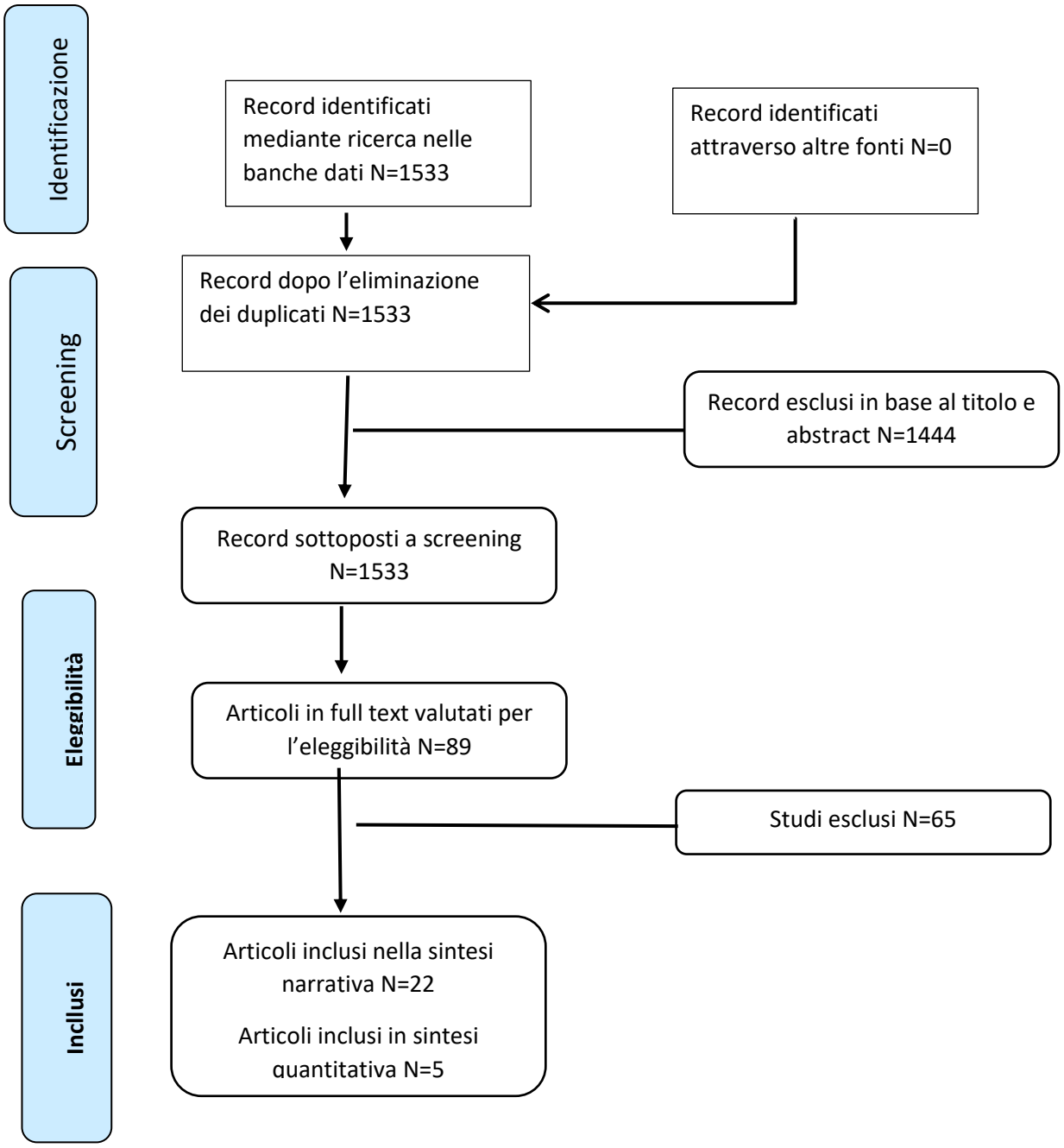


Tabella B12.1 Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Intervento e Gruppo di controllo	Popolazione	Esiti
Aftab,2018[1]	**Intervento (n=100):** Targeted Training in Illness Management (TTIM), un approccio formativo di autogestione basato su gruppi. **Modalità di erogazione:** processo in due fasi. Nella fase 1, 12 sessioni settimanali di Gruppo (6-10 partecipanti per gruppo) sono co-erogate da un educatore infermiere e un peer-educator (con SMI e DM2). Nella fase 2, nelle 48 settimane successive alle sessioni di gruppo, i partecipanti hanno brevi sessioni telefoniche (10-15 minuti) con educatori tra pari ed infermiere. Le sessioni telefoniche si svolgono ogni due settimane per i primi tre mesi e successivamente ogni mese **Durata:** 60 settimane **Componenti principali:** Motivazione, conoscenza delle condizioni, processo decisionale, utilizzo delle risorse, gestione della partnership paziente-fornitore, pianificazione dell'azione, gestione delle emozioni. **Gruppo di controllo (n=100):** trattamento standard	Cure primarie. 200 adulti. Stratificato secondo la diagnosi di ansia Gruppo con ansia: Età media 51.78 (9.96); Femmina 68% Gruppo senza ansia Età media 53,47 (8.93); Femmina 60% Caratteristiche sociodemografiche e cliniche non stratificate per Intervento Multimorbidità non definita. Compresi pazienti con T2DM, disturbo d'ansia e / o depressione	Gravità dei sintomi della malattia mentale misurati con: • Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) • Montgomery–Asberg Depression Scale (MADRS) • Clinical Global Impression (CGI) Funzionamento, salute generale e controllo DM. • Global Assessment of Functioning (GAF) • Sheehan Disability Scale (SDS). • Short Form 36 Health Survey (SF36) • Hb1Ac levels Ulteriori risultati sulla salute fisica includevano l'indice di massa corporea (BMI) e la pressione sanguigna.

Studio	Intervento e Gruppo di controllo	Popolazione	Esiti
Contant, 2019 [2]	**Intervento (n=139):** self-management supportato con l'educazione alla salute e un approccio motivazionale incentrato sul paziente **Modalità di erogazione:** il piano individuale è progettato da un infermiere qualificata in collaborazione con il paziente. Il piano potrebbe includere incontri con uno o più professionisti della prevenzione e gestione delle malattie croniche (CDPM) nelle discipline dell'assistenza infermieristica, dell'attività fisica, dell'alimentazione, della terapia respiratoria e della terapia per smettere di fumare. Il piano potrebbe essere ulteriormente adattato da qualsiasi professionista partecipante a tali discipline. È stato mantenuto un contatto regolare con i professionisti del CDPM al fine di garantire l'affidabilità del processo. Venivano garantiti almeno tre incontri individuali. **Durata:** 3 mesi **Componenti principali:** Motivazione, conoscenza delle condizioni, processo decisionale, supervisione di esperti, pianificazione delle azioni **Gruppo di controllo (n=142):** lista di attesa	281 adulti (età: 18-75 anni) da 8 cure primarie e almeno una delle seguenti condizioni croniche o fattori di rischio: -diabete, -malattia cardiovascolare, -BPCO, -asma, -fumo di tabacco, -obesità, -dislipidemia, -prediabetes, -stili di vita sedentari -ogni combinazione. La multimorbidità è stata definita come la presenza di tre o più tra le suddette condizioni "	L'effetto dell'intervento sulla probabilità di un miglioramento del self-management è stato misurato con il Health Education Impact Questionnaire (heiQ): 1) Comportamento diretto alla salute (un cambiamento nello stile di vita specificamente correlato a comportamenti sani); 2) Impegno positivo e attivo nella vita 3) Benessere emotivo 4) Autocontrollo e approfondimento (capacità degli individui di monitorare le proprie condizioni; 5) Atteggiamenti e approcci costruttivi (come gli individui vedono l'impatto delle loro condizioni sulla loro vita); 6) Acquisizione di abilità e tecniche (le abilità e le tecniche basate sulla conoscenza che i partecipanti acquisiscono o apprendono di nuovo per aiutarli a gestire e far fronte a sintomi e problemi di salute legati alla malattia); 7) Integrazione sociale e supporto; 8)Navigazione dei servizi sanitari (comprensione e capacità di un individuo di interagire con fiducia con una serie di organizzazioni sanitarie e professionisti della salute)

Studio	Intervento e Gruppo di controllo	Popolazione	Esiti
Damush, 2016 [3]	**Intervento (n=123):** Pain self-management (PSM) programme **Modalità di erogazione:** Nurse care manager (NCM) Le valutazioni al baseline e a 12 mesi sono state eseguite telefonicamente in cieco 1 ° passaggio: trattamento con antidepressivi sei contatti clinici con l'NCM (baseline, 1, 3, 6, 9 e 12 settimane) per valutare l'aderenza del farmaco, gli effetti avversi e la risposta alla depressione agli antidepressivi. 2 ° passaggio: contatto settimanale per 12 settimane per fornire sessioni di autogestione del dolore di 30 minuti su appuntamento individuale. Due ulteriori contatti NCM si sono verificati a 8 e 10 mesi per determinare l'aderenza del farmaco e dell'autogestione e regolare la dose di antidepressivi se necessario **Durata: 12+12 settimane** **Componenti principali:** Terapia farmacologica, NCM, sei sessioni di autogestione, piani comportamentali e risoluzione dei problemi per sostenere il cambiamento comportamentale, obiettivo settimanale utilizzando un piano comportamentale **Gruppo di controllo(n=127):** trattamento standard	Cure primarie 250 adulti (età media 55.2) con dolore muscoloscheletrico della zona lombare, dell'anca o del ginocchio e depressione clinica (punteggio PHQ-9 ≥10 e approvazione di umore depresso e / o anedonia) Multimorbidità non definita. Compresi i pazienti con artrosi e depressione	Self-efficacy del paziente; pratiche di autogestione del dolore; interferenza del dolore e gravità della depressione: • Gravità della depression valutata con la Hopkins Symptoms Checklist-SCL-20 • Interferenza del dolore valutata primariamente con la Brief Pain Inventory

Studio	Intervento e Gruppo di controllo	Popolazione	Esiti
Damush, 2016 [4]	**Intervento (n=87):** Intervento personalizzato di self-management e self-efficacy basato sullo Stanford Chronic Disease Self-Management Program. **Modalità di erogazione:** fino a 6 sessioni telefoniche bisettimanali tenute da personale infermieristico, relative a: 1) aspettative dopo l'ictus, 2) pensiero negativo / positivo, 3) affrontare le paure, 4) attività significative, 5) visite mediche di follow-up, 6) comunicazione con i fornitori e gli operatori sanitari, 7) adattamento / gestione delle disabilità, 8) aderenza alla terapia farmacologica, 9) attività fisica per migliorare l'umore e l'energia, 10) accesso alle risorse della comunità, 11) fattori di rischio di ictus **Durata:** 6 mesi **Componenti principali:** Definizione degli obiettivi individuali e contratto comportamentale in ogni sessione. Feedback personalizzato sui progressi compiuti verso gli obiettivi selezionati **Gruppo di controllo(n=87):** trattamento standard	Veterani maschi adulti con storia di ictus (ictus, ictus con riabilitazione, TIA) Comorbidità cardiovascolari (T2DM; ipertensione, iperlipidemia) Multimorbidità non chiaramente indicata.	1. self-efficacy, 2. aderenza alla terapia farmacologica misurata con le prescrizione dei farmaci (MPR) nei 6 mesi precedenti l'ictus/TIA nei 6 mesi post-ictus/TIA 3. qualità della vita, specifica per l'ictus e la salute, valutata attraverso SS-QOL

Studio	Intervento e Gruppo di controllo	Popolazione	Esiti
Druss, 2018[5]	**Intervento (n=198)** **Health and Recovery Peer program (HARP),** un programma di autogestione di malattie mediche guidato da colleghi per persone con disturbi mentali. Basato sul programma di autogestione delle malattie croniche (CDSMP), già ampiamente testato. CDSMP è un programma di educazione sanitaria di 6 sessioni sviluppato per rispondere alle esigenze comuni riscontrate nei pazienti con malattie croniche; **Durata:** 6 mesi **Modalità di erogazione:** 6-10 partecipanti sono stati inclusi in ciascuna coorte, con ogni sessione di gruppo guidata da due specialisti omologati. Il programma comprendeva sei sessioni di 2 ore e mezza rivolte a: • Informazioni sulle condizioni mediche croniche; • pianificazione delle attività; • dieta sana ed esercizio fisico; • comunicare con gli operatori sanitari; • farmaci e altri trattamenti; • utilizzo del sistema sanitario. Tra le sessioni di gruppo si sono tenute riunioni individuali tra pari per rafforzare i messaggi e le abilità insegnate in ciascuna delle sessioni di gruppo. A tutti i partecipanti sono stati forniti un manuale strutturato e fogli di lavoro. I controlli hanno ricevuto un programma di formazione di una settimana.	400 pazienti ambulatoriali adulti (donna 60%. Età media: 49 anni) con gravi malattie mentali (schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare, depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo o disturbo post traumatico da stress, con o senza abuso di sostanze) Multimorbidità definita come una o più delle seguenti malattie croniche: diabete; Cardiopatia; iperlipidemia; Ipertensione; Artrite; Epatite; Asma/BPCO; HIV.	Qualità della vita misurata con il questionario SF-36. Gli outcome secondari erano relativi ai seguenti Patients activation measures (PAMs): • Dieta (Block Fat-Sugar-Fruit-Vegetable Screener) • Aderenza alla terapia farmacologica (scala di Morisky) • Miglioramento della salute mentale (41-item Recovery Assessment Scale)

	Componenti principali: modellizzazione di comportamenti sani, risoluzione dei problemi, reinterpretazione dei sintomi e formazione in specifiche tecniche di gestione delle malattie. **Gruppo di controllo (n=202):** trattamento standard. Nessuna delle cliniche partecipanti aveva programmi formali di self-management pre-esistenti		
Studio	**Intervento e Gruppo di controllo**	**Popolazione**	**Esiti**
Dunbar, 2016 [6]	**Intervento (n=64):** Sessioni personalizzate educative e di consulenza incentrata sul slef-management del diabete mellito e dello scompenso cardiaco (dieta, farmaci, monitoraggio dei sintomi, glicemia e peso, attività fisica, cura orale e dei piedi **Modalità di erogazione:** Visite domiciliari Counselling telefonico **Durata:** 6 mesi **Componenti principali:** 1. Strategie educative insegnamento individuale e discussione con contenuti illustrati Opuscoli informativi Domande e risposte Ripetizione dei contenuti, controllo dell'apprendimento (follow-up visite a casa e in clinica, telefonata 2. strategie comportamentali: Definizione e valutazione degli obiettivi Self-management dei sintomi Risoluzione dei problemi Coaching motivazionale	Pazienti adulti (21-80 anni, età media 57.4 anni, 66% uomini) ricoverati attualmente o nei 3 mesi precedent per scompenso cardiaco, NYHA classe II e IV e diabete mellito tipo II. Il carico complessivo di comorbidità è stato valutato tramite il Charlson comorbidity index (CCI)	1. Health-related quality of life, • Relativa al diabete mellito (ADDQOL) • Relativa allo scompenso cardiaco (MLHFQ) • Complessiva (EQ-5D) 2. Outcomes funzionali • Autonomia nelle attività del viver quotidiano (ADL) • Test del cammino dei 6 minuti • Attività fisica percepita (CHAMPS)

	Gruppo di controllo(n=70): trattamento standard (opuscoli didattici standard), con contatto telefonico di follow-up		

Studio	**Intervento e Gruppo di controllo**	**Popolazione**	**Esiti**
Härter, 2016 [7]	**Gruppi di Intervento** **(N= 2713 campagna cronica)** **N= 338 insufficienza cardiaca** **N=101 salute mentale)** Telephone-based health coaching (TBHC) in pazienti affetti da patologie croniche. L'approccio educazionale è stato diviso in 3 fasi: 1) "welcome call": raccogliere informazioni sulla condizione cronica, la sua gravità, i parametri clinici, il comportamento sanitario e i farmaci. Sono stati valutati i problemi sanitari più importanti e la motivazione per il cambiamento. 2) "fase di orientamento": Sono stati concordati i primi obiettivi e il coach ha aumentato la motivazione dell'assicurato per il cambiamento. Sono state raccolte ulteriori informazioni sulle conoscenze del paziente sulle sue condizioni e sull'affrontarle. **3)** "fase di mantenimento": il coach ha rivalutato i progressi fatti nella precedente fase, ha favorito la motivazione al	≥18 anni; diagnosi di una o più delle seguenti condizioni croniche: diabete di tipo 2, cardiopatia ischemica, ipertensione, insufficienza cardiaca, asma, malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO, depressione cronica o schizofrenia. Tre sottogruppi: 1) "campagna cronica" per pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione, asma, BPCO e/o malattia coronarica; 2) "campagna per l'insufficienza cardiaca" per i pazienti con insufficienza cardiaca; 3) "campagna di salute mentale" per i pazienti con depressione o schizofrenia.	Esito primario: giorni trascorsi dall'arruolamento alla prima ospedalizzazione Esito secondario: • reospedalizzazione; • numero di ricoveri ospedalieri; • numero di giorni di degenza ospedaliera; • numero di dosi giornaliere definite (DDD) di farmaci; • morbilità; • mortalità.

	cambiamento, ha riconosciuto il successo e fissato nuovi obiettivi insieme all'assicurante. I sintomi e l'aderenza farmacologica sono stati costantemente monitorati, è stato inviato materiale informativo. Ha fornito inoltre indicazioni su utilità di controlli medici, informazioni su prevenzione, alimentazione e dieta, esercizio fisico e gestione dello stress. **Durata:** 1 anno, fino a 2 anni. **Modalità di erogazione:** Il coaching è stato condotto da 20 infermieri esperti a loro volta supervisionati 2–4 volte l'anno da due supervisori esperti del gruppo di progetto (MH, IB). I pazienti ricevevanoalmeno un contatto telefonico ogni sei settimane. La durata massima di un anno è stata estesa fino a un massimo di due anni in pazienti specifici che necessitavano di ulteriore supporto. Sono stati forniti inoltre opuscoli aggiuntivi. **Componenti principali:** fornire informazioni per una migliore comprensione delle loro condizioni, migliorare la capacità di collaborare con gli operatori sanitari e utilizzare la definizione degli obiettivi relativi alla gestione della malattia. **Gruppi di controllo:** **(N= 2596 campagna cronica** **N= 322 insufficienza cardiaca** **N=138 salute mentale)** Trattamento medico standard		
Huynh, 2019 [8]	**Intervento (n=215):** **Disease management program (DMP)**	Pazienti provenienti da cure primarie e cure domiciliari con	1. Mortalità a 30 e 90 giorni (tempo dell'evento); 2. Ricoveri ospedalieri non pianificati

	Sessioni educative e di consulenza personalizzate incentrate sul self-management dello scompenso cardiaco e del diabete mellito (dieta, farmaci, monitoraggio dei sintomi, glicemia e peso, attività fisica, cura orale e dei piedi **Modalità di erogazione:** Intervento multicomponente che includeva: ecocardiogramma alla dimissione ospedaliera, opuscolo aggiuntivo e video istruzioni per migliorare il livello di conoscenza sul self-management e sull'esercizio fisico, stretta sorveglianza dopo dimissione con un transition coach, infermiere specializzato sullo scompenso cardiaco e un cardiologo. **Durata:** 3 mesi **Componenti principali:** Ottimizzazione dello stato del volume intravascolare alla dimissione, aumento dell'educazione medica, orientamento negli esercizi, sorveglianza più stretta a casa e maggiore intensità del follow-up degli infermieri specializzati. **Gruppo di controllo(n=217):** Opuscoli educativi standard sull'insufficienza cardiaca e sul diabete mellito con contatto telefonico di follow-up.	diagnosi primaria di scompenso cardiaco. Età media 73,9 (controllo) e 74,7 (Intervento); sesso maschile 51% (controllo) e 58% (Intervento) Il carico complessivo di comorbidità è stato valutato tramite il Charlson comorbidity index (CCI).	
Jonker, 2015 [9]	**Intervento (n=63)** **Chronic Disease Self- Management Program (CDSMP)** **Durata:** 6 settimane di erogazione + 6 mesi di follow-up **Modalità di erogazione:** Gruppi di 10–15 participanti. Ogni gruppo supervisionato da due infermieri dedicati. **Componenti principali:** concentrarsi sulle persone con una o più malattie croniche indipendentemente	Anziani (> 65 years) che passano almeno un giorno a settimana in una struttura per anziani (es. Centro diurno). Sesso femminile IG=90.5%; CG=85.5%. Età media (SD): IG=81.6(7.5); CG= 83.1(5.7). Numero di comorbidità: media (SD) IG=1.97(1.38); CG=2.23(1.29).	• Senso di padronanza (Pearlin Mastery scale) • Autostima (questionario a 4 domande) • Self-efficacy (versione a 12-item della Perceived Self-Efficacy Scale) • Sintomatologia depressiva (Centre for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) • Valutazione della vita (VOL scale)

	dalla malattia specifica. Pianificazione e feedback settimanali **Gruppo di controllo (n=69)** attività standard della struttura per anziani. É stata garantita la partecipazione all'intervento dopo 6 mesi (lista d'attesa).	No demenza.	
Kamradt, 2019 [10]	**Intervento (n=252):** DMP standard tedesco per il diabete mellito tipo 2 + monitoraggio extra: - visite di controllo regolari ogni tre mesi, inclusi esami clinici e test di laboratorio (ad es. HbA1c), formazione del paziente e consulenze specialistiche (oculista, cardiologo, nefrologo, neurologo) su base regolare e in base a esigenze acute; - extra monitoraggio guidato da medici e infermieri. Ogni contatto di monitoraggio è stato utilizzato per fornire feedback relativi al controllo delle malattie da parte dei pazienti e alle attività correnti (cura di sé) per rafforzare i cambiamenti comportamentali positive. **Modalità di erogazione:** visite di follow-up ogni tre mesi + due visite a domicilio tra cui una valutazione strutturata (rivalutazioni delle esigenze cliniche e sociali) e 15 contatti telefonici strutturati (forniti da infermieri) entro 9 mesi. **Durata:** 9 mesi **Componenti principali:** Monitoraggio e feedback extra **Gruppo di controllo (n=243):** DMP standard tedesco per il diabete mellito tipo 2	Pazienti ambulatoriali adulti con diagnosi primaria di diabete mellito tipo II ed iscritti al DMP tedesco (42.9% età media femminile 68.0 ± 10.9 anni) La multimorbidità è definita come due ulteriori condizioni croniche diagnosticate (ad esclusione di patologie psichiatriche acute (ICD-10: F20 - F29); demenza (ICD-10: F00 - F03); abuso di sostanze psicoattive (ICD-10: F11 - F16, F18 and F19)	1. Qualità complessiva di vita: EQ-5D 2. Self-efficacy: SDSCA-G
Laakkonen, 2016 [11]	**Intervento (n=67 couples)** Modello psicosociale di riabilitazione di gruppo sviluppato su principi di supporto del self-management.	136 coppie di cui un coniuge con diagnosi primaria di demenza e l'altro quale caregiver informale.	• HRQoL dei pazienti con demenza (15D) e dei coniugi (RAND 36-item) • Senso di adeguatezza del coniuge • Uso e relativo costo dei servizi sociosanitari

	Offrire possibilità di informazioni e supporto condivisi dopo aver ricevuto una diagnosi di demenza. Migliorare le capacità di autogestione, l'empowerment e l'autoefficacia della coppia. Fornire prospettive positive e definizione degli obiettivi per il futuro. I gruppi sono stati facilitati in modo orientato agli obiettivi. I principi che guidano i facilitatori del gruppo stavano rispettando l'autonomia dei partecipanti, migliorando il loro potenziamento, l'uso delle risorse proprie, le capacità di risoluzione dei problemi e la padronanza della vita quotidiana. Competenza, uguaglianza e collaborazione condivise tra partecipanti e facilitatori sono state supportate nei gruppi. Tutte le attività e le discussioni sono state adattate in base alle preferenze dei partecipanti. I partecipanti sono stati incoraggiati a fornire un feedback anonimo sulle loro esperienze. **Modalità di erogazione:** Sessioni di gruppo di 4 ore in un centro diurno (trasporto offerto) una volta alla settimana per un periodo di 8 settimane. 10 persone per gruppo. Tenuto da due professionisti specializzati in gerontologia (infermieri, terapisti occupazionali, fisioterapisti). **Durata:** 9 mesi. **Componenti principali:** gestione delle coppie, problem solving, supporto alla pari. **Gruppo di controllo (n=69 coppie)** Programma standard del centro diurno.	Relativamente ai pazienti con demenza: 62.5% maschi (62.7% Intervento, 62.3% controllo). Età media 77 anni. Il carico complessivo di comorbidità è stato valutato tramite il Charlson comorbidity index (CCI).	• Performance cognitive dei pazienti con demenza (Fluenza verbal e test dell'orologio) • o Livello di padronanza dei coniugi (Pearlin Mastery Scale)
Lenferink, 2019 [12]	**Intervento (n=101):** piani d'azione personalizzati per l'esacerbazione nel pazientei con plurime malattie. **Durata:** fino a 12 mesi **Modalità di erogazione:** diario della sintomatologia; 3 sessioni settimanali di gruppo e 1 sessione	Pazienti ambulatoriali adulti con BPCO (classificazione GOLD II-IV) e ≥1 comorbidità (cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, diabete, ansia, depressione)	• Giorni di esacerbazione di BPCO per paziente all'anno • Health-related quality of life: EQ-5D e VAS - CRQ • Astenia soggettiva: ICFS • Sintomatologia ansioso-depressiva: HADS

	individuale; colloquio telefonico alla settimana 8-20-36. **Componenti principali: i**ntervento su misura a partire dalla quarta settimana; reiterazione dell'uso del diario e del piano d'azione; feedback sul completamento del diario; feedback sulle azioni **Gruppo di controllo(n=99)** trattamento medico standard	63% maschi Età media 68.8 (DS 9) anni	• Confidenza e competenza: CSES - CRQ (dominio della padronanza) • Conoscenza e comportamento di self-management: scala PIH • Costi e utilizzo dell'assistenza sanitaria: utilizzo delle risorse sanitarie per 12 mesi, EQ-5D per i servizi pubblici • Aderenza del paziente ai piani d'azione, soddisfazione e fiducia: interviste semi-strutturate e diario giornaliero dei sintomi (retrospettiva)
Markle-Reid, 2018[13]	**Intervento (n=80)** **Programma di autogestione personalizzato guidato dal cliente** Team interprofessionale di infermieri e dietologi registrati, coordinatore del programma di un partner della comunità (YMCA in 3 siti su 4) e volontari tra pari. **Durata:** 6 mesi. **Modalità di erogazione:** fino a 3 visite a domicilio da parte di un'infermiera o dietologo registrato, un programma mensile di benessere di gruppo, conferenze mensili sul caso del team del fornitore. **Componenti principali:** coordinamento delle cure; navigazione del sistema. autoefficacia, autogestione, cure olistiche e impegno individuale e caregiver. **Gruppo di controllo(n=79)** trattamento standard	Adulti anziani residenti in comunità (≥65) con diabete mellito tipo 2 e ≥2 comorbidità	• Misure di qualità della vita • Physical Component Summary (PCS) • Sintomatologia psichiatrica; Mental Component Summary (MCS) • Sintomatologia ansiosa; Generalized Anxiety Disorder Scale • Sintomatologia depressive: Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D-10) • Controllo del diabete: Summary of Diabetes Self-Care Activities (SDSCA) • Costi relative all'assistenza sanitaria.
Oksman, 2017 [14]	**Intervento (n=970)** Intervento telefonico di assistenza sanitaria (studio TERVA) per pazienti con malattie croniche. **Modalità di erogazione:** coaching mensile telefonico individuale. Svolto da parte di infermieri appositamente addestrati. Accesso ai servizi sociali e sanitari di routine **Durata:** 12-mesi	Adulti in cure primarie con scompenso cardiaco; cardiopatia ischemica; Diabete mellito di tipo 2. 998 pazienti (83 pazienti nel gruppo CHF (I = 56, C = 27), 192 nel gruppo CAD (I = 124, C = 68) e 723 nel gruppo T2DM (I = 505, C = 218).	1. Health Related Quality of Life (HRQoL) (15D instrument) 2. Il rapporto costo /efficacia è stato valutato utilizzando rapporti di rapport costo-efficacia incrementali (ICER = la differenza di costo tra Intervento e controllo, divisa per la differenza nel loro effetto)

	Componenti principali: 1) sapere come e quando chiedere aiuto, 2) conoscere la condizione e fissare gli obiettivi, 3) assumere correttamente le medicine, 4) ottenere test e servizi raccomandati, 5) agire per mantenere bene la condizione, 6) apportare cambiamenti nello stile di vita e ridurre il rischio, 7) basarsi sui punti di forza e superare gli ostacoli e 8) proseguire il follow-up medico specialistico Ogni malattia aveva un opuscolo di autogestione dedicato. **Gruppo di conrollo (n=470**) follow-up sociale e sanitario di routine	Multimorbidità definita come diagnosi primaria più almeno un'altra comorbidità	
Reed, 2018[15]	**Intervento (n=114)** Supporto di self-management di malattie croniche guidato dal medico **(CDSMS).** Intervento strutturato sulla base di terapia cognitivo comportamentale e sul colloquio motivazionale. I professionisti sanitari hanno il ruolo di facilitare la definizione degli obiettivi e agire come allenatore e consulente **Modalità di erogazione:** tre visite a domicilio e quattro conversazioni telefoniche **Durata:** 6 mesi **Componenti principali:** • Tre standardizzato strumenti di valutazione e pianificazione (Partners in Health, intervista con spunti di riflessione, valutazione di obiettivi e problemi) • Aiutare attivamente i partecipanti a raggiungere azioni e obiettivi • Sviluppare e rivedere il piano di assistenza **Gruppo di controllo (n=117): programma di attenzione** (intervento semi-strutturato, fornendo informazioni sanitarie, consulenza non direttiva e	254 pazienti ambulatoriali con età > 60 anni. Sesso femminile: 61% nel gruppo di controllo; 59% nel gruppo di intervento Multimorbidità definita come due o più malattie croniche (cardiovascolari, respiratorie, muscoloscheletriche, psicologiche, digestive, malattie renali, diabete [tipo 1 o 2], cancro)	• Self-rated health (United States National Health and Nutrition Examination Survey) • Stato di salute (astenia, dolore, distress relative alla salute, senso di energia, depressione, invadenza della malattia nella vita quotidiana), • Comportamento sanitario (attività fisica, aderenza alla terapia farmacologica), • self-efficacy • conoscenza delle patologie: Health Education Impact Questionnaire (heiQ) • Utilizzo dei servizi sanitari

	ascolto di supporto, tre visite a domicilio e quattro conversazioni telefoniche)		
Sajatovic, 2017[16]	**Intervento (n=100)** Intervento mirato di addestramento e gestione della malattia (TTIM) (comprendente le malattie mentali e l'autogestione del diabete) guidato da un infermieri educatore **Modalità di erogazione:** • Passaggio 1: 12 sessioni settimanali di gruppo. • Passaggio 2: contatto di follow-up mensile, di persona o per telefono, per un periodo di 48 settimane. Le sessioni telefoniche si svolgono a settimane alterne per i primi 3 mesi e successivamente mensilmente • **Durata:** 60 settimane **Componenti principali:** condivisione delle informazioni, psicoeducazione, identificazione dei problemi, definizione degli obiettivi, modellistica comportamentale e collegamento assistenziale. **Gruppo di controllo (n=100)** trattamento standard, valutazione del medico di medicina generale 4-6 volte l'anno	200 adulti in cure primarie con diagnosi di diabete mellito tipo II e schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare o disturbo depressivo maggiore confermati dal Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) Sesso femminile 64% Età media 52.7 ± 9.5 anni Altre comorbidità non considerate	1. Sintomi: • Clinical Global Impression (CGI), • Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), • Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 2. Funzionamento: • Global Assessment of Functioning (GAF) • Sheehan Disability Scale (SDS) 3. Salute generale • 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) 4. Controllo del diabete • Emoglobina glicosilata (HbA1c)
Shah, 2019[17]	**Intervento (n=1255)** **Modello "Cure primarie avanzate".** Le Cure primarie avanzate introducono un nuovo ruolo paramedico, quello degli istruttori della salute (health coaches), nel tradizionale gruppo di cure primarie per fornire ulteriore supporto ai pazienti con patologie croniche. **I coach della salute** fungono da punto di contatto unico per i pazienti e forniscono ulteriore supporto di autogestione e istruzione ai pazienti. Il loro background è amministrazione/receptionist/assistente sociale.	Data from 3.5 million respondents to the national GP Patient Surveys between 2013 and 2017 with at least 18 years of age and median age 67. Multimorbidity: At least 2 chronic condition.	• Qualità di vita (Health related quality of life: EQ-5D-5L) • Performance fisica • Benessere psicologico • Resilienza • Centralità della persona • Continuità di cura • Cessazione del fumo • Utilizzo delle cure primarie

	Hanno ricevuto un corso di formazione specific di due giorni. I coach della salute sono addestrati in diverse tecniche per migliorare la centralità della persona supportando i pazienti nell'identificazione e nel raggiungimento dei loro obiettivi**.** **Modalità di erogazione:** I pazienti potevano fare riferimento al proprio health coach ogni volta che ne avessero necessità **Durata:** 14 mesi **Componenti principali:** health coach addestrato per migliorare l'autoefficacia. Ridurre la pressione sul MMG. Diminuzione dell'utilizzo delle risorse di assistenza primaria **Gruppo di controllo (n= 673788):** cure primarie tradizionali		
Sussman, 2016 [18]	Un Toolkit comprendente tre strumenti fondamentali è stato fornito e consigliato a tutti i pazienti (controllo e Intervento): -Antidepressant Skills Workbook (ASW) sia in versione cartacea che audio, -un strumento di monitoraggio dell'umore, -un DVD informativo **Intervento (n=98)** Coach non-sanitario addestrato e supervisionato da uno psicologo clinico abilitato che ha monitorato la bontà dell'intervento. I coach hanno utilizzato la PHQ-9 in ogni sessione per valutare la gravità dei sintomi depressivi e per adattare l'intervento a sintomi specifici o ai problemi segnalati durante la sessione. Coinvolgimento di un familiare o di un amico **Durata:** 6 mesi	189 adulti> 40 anni nelle cure primarie, (I e C 84% femmine) PHQ-2 positivo per depressione, PHQ-9> 5 e nessuna ideazione suicidaria Una persona (famiglia/amico) di almeno 18 anni Multimorbidità come almeno una condizione cronica ad eccezione di demenza o grave ipoacusia/ipovisus	• Soddisfazione del paziete/caregiver • HRQoL del paziente • Health Survey Short Form-12 (SF-12) • Patient Health Questionnaire (PHQ9) • Scala del support familiar per il self-management

	Modalità di erogazione: due sessioni introduttive più chiamate settimanali fino a 3 mesi, seguite da chiamate mensili fino a 6 mesi **Componenti principali:** toolkit, coach, i pazienti hanno avuto la possibilità di scegliere se condividere strumenti di base con la famiglia / amico **Gruppo di controllo (n=91)** Toolkit		
Turner, 2018 [19]	**Intervento (n=558) n=1669 (control)** Il programma online "Better Choices Better Health Diabetes **(BCBH-D)"** I gruppi sono composti da circa 25 persone per seminario. Una coppia di peer facilitatori appositamente formati modera ogni seminario. Ai partecipanti viene richiesto di accedere al programma online almeno tre volte a settimana per un totale di circa due ore. Le attività settimanali comprendono la lettura e l'interazione tramite il Centro di apprendimento, la creazione e la pubblicazione di un piano d'azione settimanale, la partecipazione alla risoluzione dei problemi e le esercitazioni guidate nelle bacheche e la partecipazione a eventuali test e attività appropriati. I partecipanti sono incoraggiati a pubblicare su una bacheca i problemi relativi al diabete e ad aiutare gli altri membri del gruppo a risolvere i loro problemi. Il Learning Center contiene il contenuto principale del seminario ed è il luogo in cui i partecipanti apprendono le tecniche di autogestione. Ogni settimana vengono resi disponibili nuovi contenuti. Rimangono anche i contenuti delle settimane passate	Pazienti ambulatoriali di età> 18 anni e almeno due diagnosi associate al diabete (ICD-9 250.xx) Sesso femminile = 64.5%; età media = 55.29 sd 8.89 Comorbidità: ipertensione, iperlipidemia, obesità, BPCO, malattia renale cronica, depressione, sindrome metabolica, cardiopatia ischemica, osteoporosi, osteoartrite, dolore lombare, vasculopatia periferica, disturbo muscoloscheletrico, OSAS Il carico di comorbidità è valutato tramite l'indice di comorbidità Deyo-Charlson (DCI)	Carico di comorbidità post-intervento Utilizzo e costi dell'assistenza sanitaria per tutte le cause e diabete-specifici (inclusi ricoveri ospedalieri non pianificati / accessi in PS) prima e dopo l'intervento

	a disposizione. Il Centro di apprendimento è auto-diretto, ovvero i partecipanti possono controllare la velocità e la tempistica dei loro progressi. **Durata:** 12 mesi **Modalità di erogazione:** Sessioni online di 2 ore e mezza per 6 settimane consecutive **Componenti principali:** contenuti online; moderazione da parte di pari; promozione di un piano d'azione personalizzato; risoluzione dei problemi; feedback sul piano d'azione; opuscoli informativi **Gruppo di controllo (n=1669):** selezionati casualmente durante lo stesso periodo del periodo di reclutamento del programma BCBH-D		
Webel, 2019[20]	**Intervento (n=90)** Programma di gestione dei servizi sanitari da parte dipazienti affetti da HIV per fornire servizi di cure palliative precoci I pazienti sono stati suddivisi in tre livelli di cura. **Durata:** fino a 36 mesi **Modalità di erogazione:** I pazienti potevano riferirsi ad infermieri di cure avanzate, volontari adeguatamente istruiti e d assistenti sociali. Tutti i partecipanti hanno ricevuto le cure necessarie, ma il numero di visite minime e/o il follow-up telefonico da parte del personale differivano in base al livello di necessità assistenziale del partecipante, a giudizio del team. • I pazienti di livello 1 (i più acuti) hanno ricevuto visite infermieristiche o di assistenza sociale mensilmente per 6 mesi, quindi a giorni alterni e secondo necessità;	Età media: 50 IC, 49 CG ≥18 anni, di lingua inglese, almeno 1 patologia fisica o mentale cronica oltre alla diagnosi primaria di HIV	Esecuzione di direttive anticipate Variazione rispetto al valore percentuale di base delle seguenti scale: • Qualità della vita specifica: 35-item HIV/AIDS–Targeted Quality of Life • Capacità di affrontare la malattia: Brief COPE • HIV self-management: 20-item HIV Self-Management Scale • Carico sintomatologico: 10-item Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) • Isolamento sociale: 6-item Hawthorne Friendship Scale

	• Livello 2 (moderatamente acuto): i pazienti hanno ricevuto visite ogni due mesi per sei mesi e secondo necessità; • Livello 3 (meno acuto) ricevuto visite ogni 3 mesi. **Componenti principali:** diversa intensità di cura; valutazione di base e periodica delle esigenze fisiche, mediche, sociali e psicologiche, supporto volontario, pianificazione dell'assistenza preventiva, coordinamento dell'assistenza e assistenza nelle transizioni tra i livelli clinici di assistenza. **Gruppo di controllo (n=89):** coloro che riferivano problemi di salute o chiesto informazioni specifiche sono stati indirizzati alle relative cure primarie		
Yeung, 2016 [21]	**Intervento (n=34)** Intervento gestito da un farmacista attraverso una flashcard e un video flashcard educativo con codice QR attivabile tramite smartphone rivolto a coloro con bassa educazione sanitaria. L'intervento è volto ad aumentare l'aderenza al trattamento farmacologico e il livello di consapevolezza sanitaria della propria malattia tramite consulenze sui farmaci e sugli stati patologici presenti. Queste consulenze erano presenti sulle flashcard. Per mantenere la coerenza, tutti i pazienti sono stati guidati dal medesimo farmacista. **Durata:** 180 giorni **Modalità di erogazione:** Se il paziente possedeva un dispositivo smartphone, il codice QR è stato apposto sul flacone del farmaco e il paziente è stato informato su come utilizzare il codice. Se il paziente non possedeva un dispositivo smartphone ma aveva accesso a Internet, venivano forniti gli indirizzi dei siti Web per i video online. Tutti i video duravano non più di 30 secondi per non annoiare il pubblico.	68 pazienti in cure primarie: età media: 51 IC, 53 CG. Sesso maschile: 28% IC, 37% CG Diagnosi primaria di diabete mellito tipo II, scompenso cardiac ed ipertensione Aderenza alla terapia farmacologica relativa al trattamento orale del diabete mellito e dello scompenso cardiaco inferiore o uguale al 50% nei 6 mesi precedenti Multimorbidità per definizione (diabete mellito tipo II, scompenso cardiaco e ipertensione arteriosa)	• Differenza nell'aderenza alla terapia farmacologica a 180 giorni • Aderenza alla terapia farmacologica a 90 giorni: ➢ miglioramento (definito come percentuale finale dei giorni coperti [PDC]) ➢ aumento (maggiore o uguale al 25%), • PDC finale come indicatore di compliance alla terapia farmacologica (definito come un PDC maggiore o uguale all'80%).

	Componenti principali: valutazione dell'alfabetizzazione sanitaria; consulenza da parte di un singolo farmacista; bvideo brevi ed accattivanti **Gruppo di controllo (n=34):** non ha ricevuto consulenze e video da parte del farmacista		
Yeung, 2018 [22]	**Intervento (n=372)** Assistenza multidisciplinare nella valutazione congiunta del diabete in Asia **(JADE)** più supporto telefonico da parte di (Peer Empowerment And Remote communication Linked by information technology, **PEARL)** 33 pazienti interessati con HbA1c inferiore all'8% (64 mmol / mol) che avevano completato un programma "Train the Trainer" condotto durante quattro seminari di 8 ore hanno accettato di fungere da peer supporter. Ogni peer supporter è stato presentato a 10 pari durante una sessione di 2 ore da infermieri dedicati. Le conversazioni o gli incontri sono stati guidati da un piano di azione che riguardava la dieta, l'esercizio fisico, l'autocontrollo della glicemia, la gestione dei giorni di malattia, la cura dei piedi, il supporto emotivo, le risorse per l'informazione e l'assistenza clinica. **Durata:** 12 mesi **Modalità di erogazione:** contatto tra pari almeno 12 volte nell'arco di 12 mesi in una riunione telefonica o faccia a faccia. **Componenti principali:** peer support **Control (n=256):** trattamento multidisciplinare secondo lo standard del Joint Asia Diabetes Evaluation **(JADE)** Programme	628 pazienti ambulatoriali con diabete mellito tipo II dai 18 ai 70 anni e • Categoria di rischio JADE> 1 • nessun trattamento psichiatrico attivo Sesso femminile 43% Età media 54.7 ± 9.3 anni Multimorbidità Intesa come almeno un'altra condizione cronica	• ricoveri ospedalieri non pianificati • durata della degenza ➢ Sintomatologia depressive valutata tramite PHQ-9: 9-item Patient Health Questionnaire ➢ Sintomatologia ansioso-depressiva valutata tramite DASS-21: 21-item Depression Anxiety Stress Scale, ➢ Distress legato al diabete valutato tramite la CDDS-15: 15-item Chinese Diabetes Distress Scale, ➢ Aderenza al trattamento farmacologico valutato tramite la 4-item Morisky Medication Adherence Scale

Figura B12.2 Valutazione della qualità metodologica degli studi

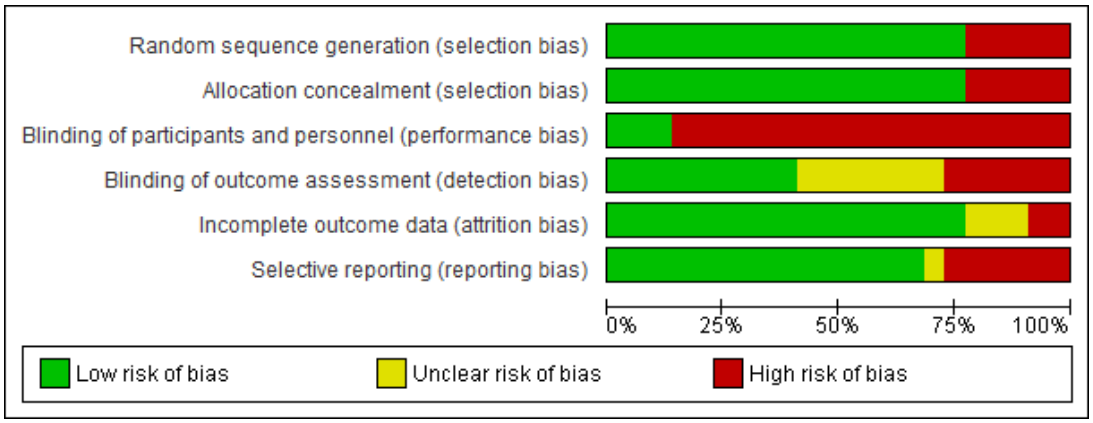


Figure B12.3 Valutazione del rischio di bias per singolo studio

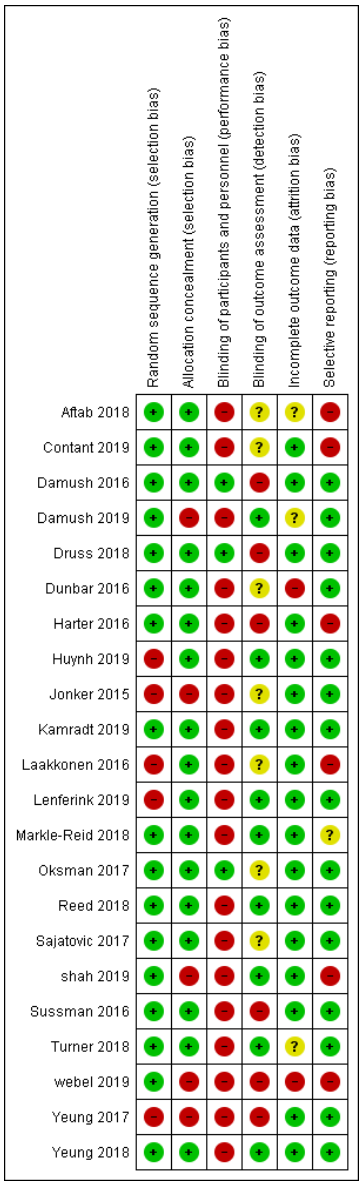
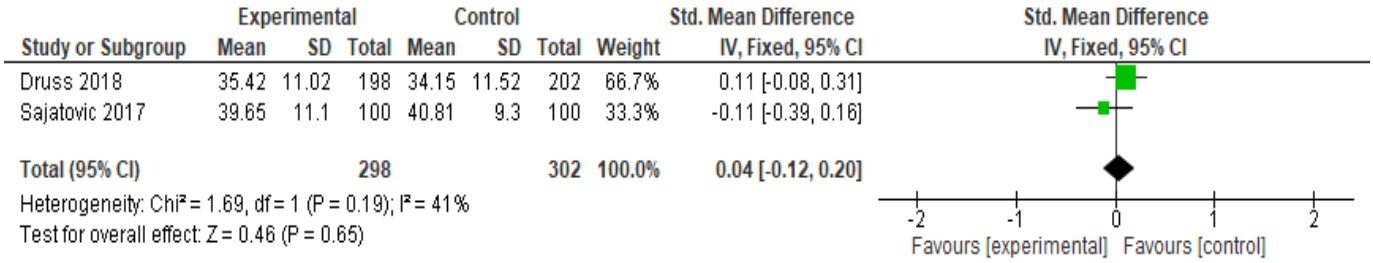
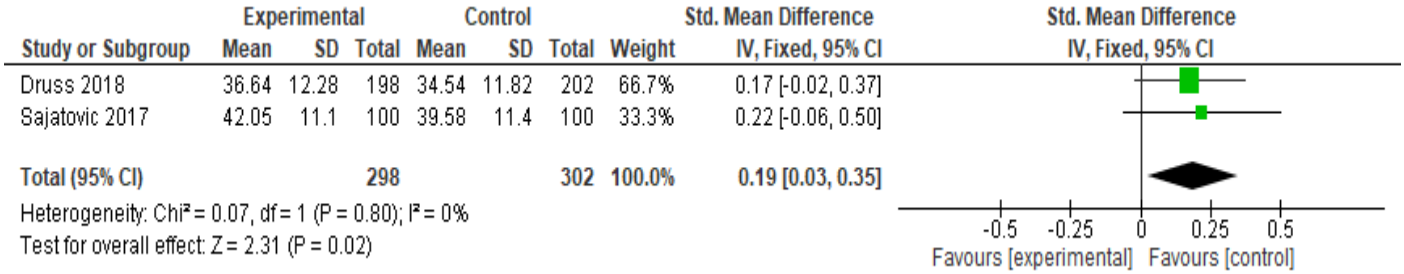


Figura B12.4 Forest plot degli studi selezionati

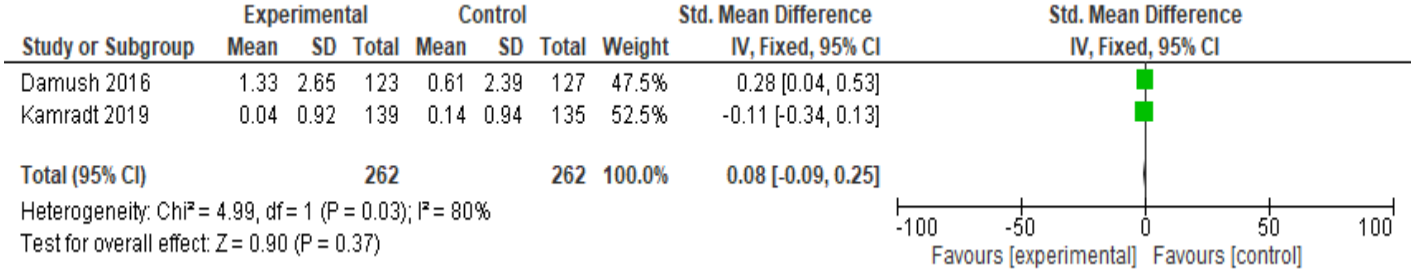
Physical component summary della SF36 negli studi con comorbidità fisiche e mentali



Mental component summary della SF36 negli studi con comorbidità fisiche e mentali



Self-efficacy negli studi con comorbidità fisiche e mentali



Self-efficacy negli studi con comorbidità fisiche

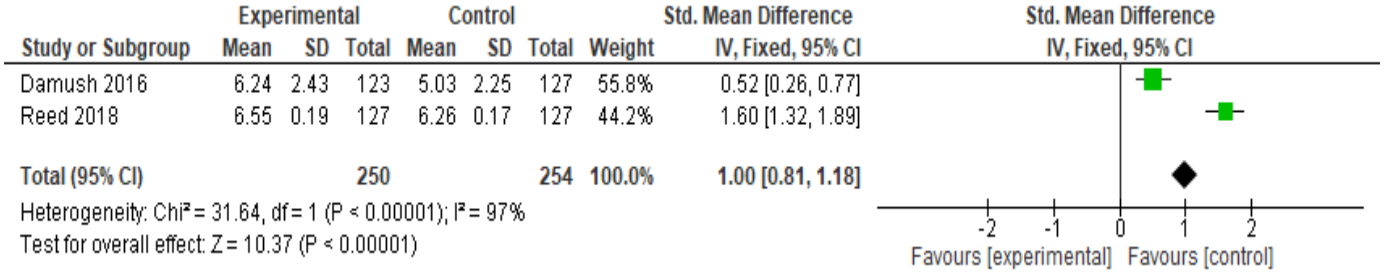


Tabella B12.2 Tabelle SoF GRADE

Popolazione: Pazienti adulti con multimorbilità - **Setting:** ospedaliero ed ambulatoriale - **Intervento:** self-management - **Confronto:** nessun intervento

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Self-management	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Physical component summary (SF36) pazienti con comorbidità fisiche e mentali												
2 [6,16]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	298	302	-	SMD **0.04 maggiore** (0.12 inferiore a 0.2 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Critico
Mental component summary pazienti con comorbidità fisiche e mentali												
2 [6,16]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	298	302	-	SMD **0.19 maggiore** (0.03 maggiore a 0.35 maggiore)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcomes
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Self-management	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Self efficacy pazienti con comorbidità fisiche e mentali												
2[4,10]	studi randomizzati	serio [a]	serio [b]	non importante	serio [c]	nessuno	262	262	-	SMD **0.08 maggiore** (0.09 inferiore a 0.25 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Importante
Self efficacy pazienti con comorbidità fisiche												
2 [4,15]	studi randomizzati	serio [a]	serio [d]	non importante	serio [c]	nessuno	250	254	-	SMD **1 maggiore** (0.81 maggiore a 1.18 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Importante

CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei partecipanti in uno studio e del personale nell'altro

b. I2=80%

c. Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria

d. I2=97%

Tabella B12.3 Studio incluso per l'analisi di costo-efficacia

Studio	Intervento e controllo: fattori chiave	Costi	Efficacia	Costo- efficacia incrementale e incertezza
Oksman, 2017 **Popolazione:** Adulti in cure primarie con scompenso cardiaco; cardiopatia ischemica; Diabete mellito di tipo 2. 998 pazienti (83 pazienti nel gruppo CHF (I = 56, C = 27), 192 nel gruppo CAD (I = 124, C = 68) e 723 nel gruppo T2DM (I = 505, C = 218). Multimorbilità definita come diagnosi primaria più almeno un'altra comorbidità	**Intervento:** assistenza sanitaria telefonica (studio TERVA) per pazienti con malattie croniche. **Modalità di erogazione:** coaching mensile telefonico individuale. Svolto da parte di infermieri appositamente addestrati. Accesso ai servizi sociali e sanitari di routine. **Controllo**: follow-up sociale e sanitario di routine. **Orizzonte temporale:** 12 mesi	**Costi:** misurati secondo la prospettiva sociale. Le stime dei costi per ciascuna attività sono state basate su fonti di dati nazionali (National Institute for Health and Welfare: Dnro THL/119/5.05.00/2015). **CHF:** € 4469 (IC 95% da 1955 a 6983) per il gruppo di intervento e di € 2214 (IC 95% da-105 a -4533) per il gruppo di controllo; **CAD:** € 2510 (IC95% da 1806 a 3214) per il gruppo di intervento e di € 1785 (IC95% da 984 a 585) per il gruppo di controllo; **T2DM:** € 1948 (IC95% da 1673 a 2222) per il gruppo di intervento e di € 1788 (IC95% da 1204 a 2771) per il gruppo di controllo; All'intervento è stato associato, in media, un aumento del **costo per paziente** di € 432 (IC95% 135-999) rispetto al controllo.	**QUALYs:** misurata con Health Related Quality of Life (HRQoL) (15D instrument). **QUALYs** di seguito i QUALYs stimati per paziente nelle tre condizioni cliniche considerate. **CHF:** 0.013 (IC95% -0.007-0,0032) per il gruppo di intervento e 0.015 (IC95% -0.015-0.046) per il gruppo di controllo; **CAD:** 0.019 (IC95% 0.007-0.0030) per il gruppo di intervento e 0.001 (IC95% -0.014-0.016) per il gruppo di controllo; **T2DM:** 0,008 (IC 95% 0.003-0.014) per il gruppo di intervento e 0.00o (IC95% -0.009-0.009) per il gruppo di controllo; L'intervento è stato associato, in media, ad un aumento di 0.009 (IC95% 0.0000-0.018) Qalys guadagnati.	Analisi Incrementale: Sono stati calcolati tre differenti rapporti di costo -efficacia incrementale (ICERs). **CHF**:NA (QUALYs negativi) **CAD**: Il costo incrementale per QALY guadagnato è stato di € 40,278; **T2DM**: Il costo incrementale per QALY guadagnato è stato di € 20,000; L'ICER incrementale dell'intervento è stato di € 48,000 per QUALY.

Bibliografia

1. Aftab A, Bhat C, Gunzler D, Cassidy K, Thomas C, McCormick R, et al. Associations among comorbid anxiety, psychiatric symptomatology, and diabetic control in a population with serious mental illness and diabetes: Findings from an interventional randomized controlled trial. International journal of psychiatry in medicine. 2018;53(3):126-40.
2. Contant É, Loignon C, Bouhali T, Almirall J, Fortin M. A multidisciplinary self-management intervention among patients with multimorbidity and the impact of socioeconomic factors on results. BMC family practice. 2019;20(1):53.
3. Damush TM, Myers L, Anderson JA, Yu Z, Ofner S, Nicholas G, et al. The effect of a locally adapted, secondary stroke risk factor self-management program on medication adherence among veterans with stroke/TIA. Translational behavioral medicine. 2016;6(3):457-68.
4. Damush TM, Kroenke K, Bair MJ, Wu J, Tu W, Krebs EE, et al. Pain self-management training increases self-efficacy, self-management behaviours and pain and depression outcomes. European journal of pain (London, England). 2016;20(7):1070-8
5. Dunbar SB, Reilly CM, Gary R, Higgins MK, Culler S, Butts B, et al. Randomized clinical trial of an integrated self-care intervention for persons with heart failure and diabetes: quality of life and physical functioning outcomes. Journal of cardiac failure. 2015;21(9):719-29.
6. Druss BG, Singh M, von Esenwein SA, Glick GE, Tapscott S, Tucker SJ, et al. Peer-Led Self-Management of General Medical Conditions for Patients With Serious Mental Illnesses: A Randomized Trial. Psychiatric services (Washington, DC). 2018;69(5):529-35.
7. Härter M, Dirmaier J, Dwinger S, Kriston L, Herbarth L, Siegmund-Schultze E, et al. Effectiveness of Telephone-Based Health Coaching for Patients with Chronic Conditions: A Randomised Controlled Trial. PloS one. 2016;11(9):e0161269.
8. Huynh QL, Whitmore K, Negishi K, Marwick TH. Influence of Risk on Reduction of Readmission and Death by Disease Management Programs in Heart Failure. Journal of cardiac failure. 2019;25(5):330-9.
9. Jonker AA, Comijs HC, Knipscheer KC, Deeg DJ. Benefits for elders with vulnerable health from the Chronic Disease Self-management Program (CDSMP) at short and longer term. BMC geriatrics. 2015;15:101.
10. Kamradt M, Ose D, Krisam J, Jacke C, Salize HJ, Besier W, et al. Meeting the needs of multimorbid patients with Type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial to assess the impact of a care management intervention aiming to improve self-care. Diabetes research and clinical practice. 2019;150:184-93.
11. Laakkonen ML, Kautiainen H, Hölttä E, Savikko N, Tilvis RS, Strandberg TE, et al. Effects of Self-Management Groups for People with Dementia and Their Spouses--Randomized Controlled Trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(4):752-60.

12. Lenferink A, van der Palen J, van der Valk P, Cafarella P, van Veen A, Quinn S, et al. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: a randomised controlled trial. The European respiratory journal. 2019;54(5).
13. Markle-Reid M, Ploeg J, Fraser KD, Fisher KA, Bartholomew A, Griffith LE, et al. Community Program Improves Quality of Life and Self-Management in Older Adults with Diabetes Mellitus and Comorbidity. Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66(2):263-73.
14. Oksman E, Linna M, Hörhammer I, Lammintakanen J, Talja M. Cost-effectiveness analysis for a tele-based health coaching program for chronic disease in primary care. BMC health services research. 2017;17(1):138.
15. Reed RL, Roeger L, Howard S, Oliver-Baxter JM, Battersby MW, Bond M, et al. A self-management support program for older Australians with multiple chronic conditions: a randomised controlled trial. The Medical journal of Australia. 2018;208(2):69-74.
16. Sajatovic M, Gunzler DD, Kanuch SW, Cassidy KA, Tatsuoka C, McCormick R, et al. A 60-Week Prospective RCT of a Self-Management Intervention for Individuals With Serious Mental Illness and Diabetes Mellitus. Psychiatric services (Washington, DC). 2017;68(9):883-90.
17. Shah V, Stokes J, Sutton M. Effects of non-medical health coaching on multimorbid patients in primary care: a difference-in-differences analysis. BMC health services research. 2019;19(1):593.
18. Sussman T, McCusker J, Yaffe M, Belzile E, Sewitch M, Cole M, et al. Family members' or friends' involvement in self-care for patients with depressive symptoms and co-morbid chronic conditions. Chronic illness. 2016;12(3):182-98.
19. Turner RM, Ma Q, Lorig K, Greenberg J, DeVries AR. Evaluation of a Diabetes Self-Management Program: Claims Analysis on Comorbid Illnesses, Health Care Utilization, and Cost. Journal of medical Internet research. 2018;20(6):e207.
20. Webel A, Prince-Paul M, Ganocy S, DiFranco E, Wellman C, Avery A, et al. Randomized clinical trial of a community navigation intervention to improve well-being in persons living with HIV and other co-morbidities. AIDS care. 2019;31(5):529-35.
21. Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, Clark CA, Oliver GH, Alvarez CA, et al. Low-health literacy flashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes, heart failure, and hypertension medications. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. 2017;57(1):30-7.
22. Yeung RO, Cai JH, Zhang Y, Luk AO, Pan JH, Yin J, et al. Determinants of hospitalization in Chinese patients with type 2 diabetes receiving a peer support intervention and JADE integrated care: the PEARL randomised controlled trial. Clinical diabetes and endocrinology. 2018;4:5.

APPENDICE B13. GOAL-ORIENTED CARE

Figura B13.1 Flow chart della selezione degli studi

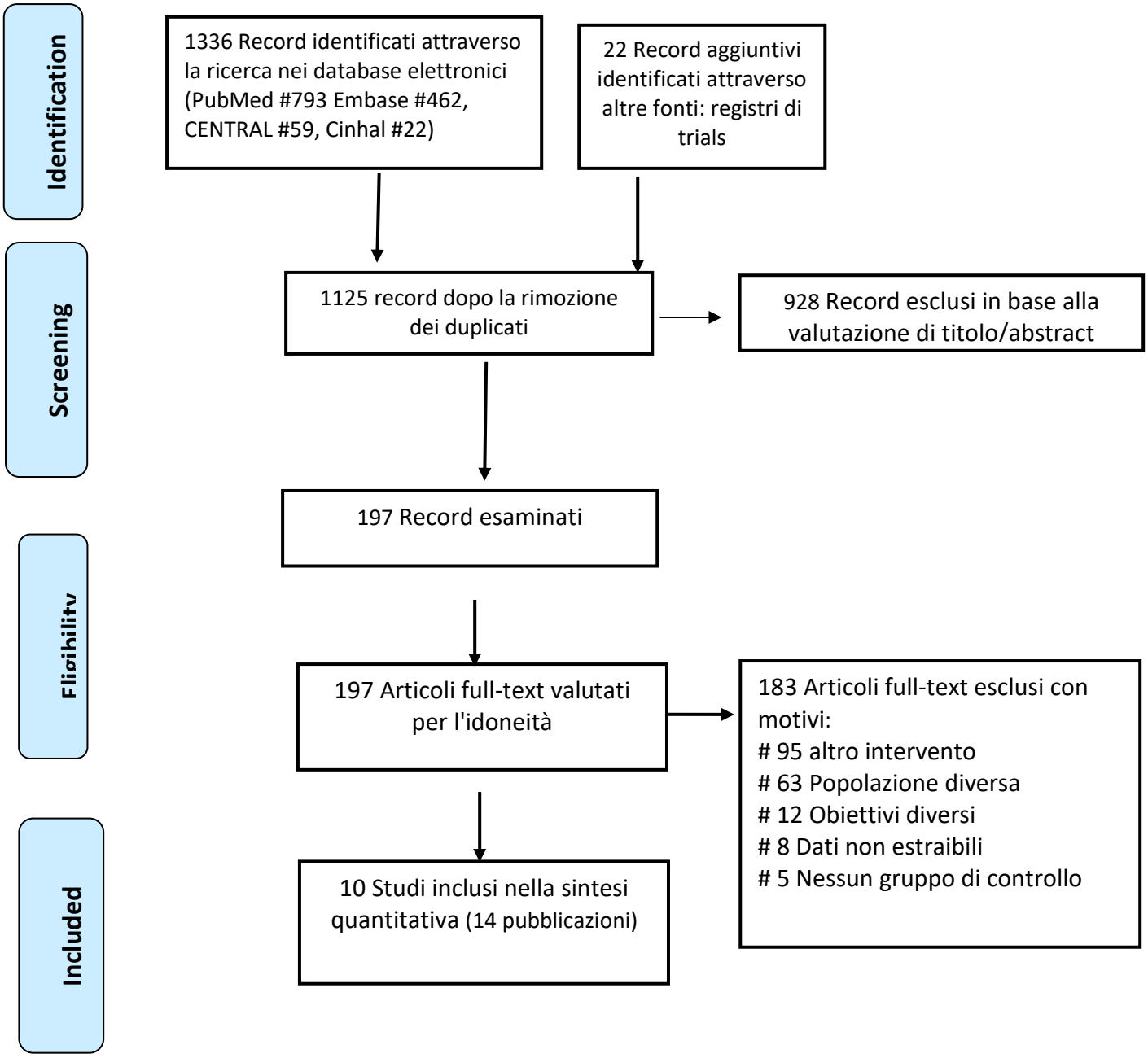


Tabella B13.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Caratteristiche partecipanti	Descrizione dell'intervento	Durata intervento	Follow up
Barley 2014[1] Regno Unito RCT open label	N=81 Età media=64.55 anni 35% donne Criteri di inclusione: Malattia coronarica sintomatica con dolori al torace in atto e sintomi depressivi identificati con punteggio di 3 o più al PHQ-2. Almeno 8 punti Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).	Intervento sperimentale (n=41): cura personalizzata. L'infermiere fa da case manager, conduce di persona una valutazione biopsicosociale standardizzata e aiuta i pazienti nell'identificazione di un massimo di tre problemi che contribuiscono allo stato depressivo e che il paziente vorrebbe eliminare. L'infermiere case manager procura informazioni, segnala al paziente le risorse utilizzabili, e fa uso di tecniche validate per il cambiamento del comportamento per aiutare il paziente a definire i propri obiettivi e aumentare la sua auto-efficacia in relazione ad essi Intervento di controllo (n=40): cura standard fornita da medico di base e infermiere, con eventuale invio a servizi speciliastici per terapia farmacologica o psicoterapia	6 mesi	1, 6, 12 mesi
Blom 2016[2] Olanda RCT a cluster in open, multicentrico	N=59 centri medici e 109 medici. Criteri di inclusione:≥75 anni, con ≥3 problemi di salute	Intervento sperimentale= Piano di cura integrato del medico di base con un approccio geriatrico funzionale (n=288). Il medico di base o l'infermiera delle cure primarie stilano un piano di cura per le persone con problemi complessi in due passaggi: un inventario dei problemi di salute secondo le aree della salute fisica, delle attività della vita quotidiana, sociale, mentale, delle difficoltà di comunicazione. Vengono esplorati i desideri e le aspettative della persona e del caregiver sugli obiettivi da raggiungere in modo che questi vengano assunti come punto di partenza per le azioni da intraprendere e per la pianificazione del monitoraggio. Intervento di controllo= cura standard (n=1091)	2-3 settimane	6, 12 mesi

Studio	Caratteristiche partecipanti	Descrizione dell'intervento	Durata intervento	Follow up
Ell 2017[3] Stati Uniti RCT singolo cieco, gruppi paralleli	N=348 Età media: 56.5 anni 85% donne Criteri di inclusione: pazienti in cura presso ambulatori pubblici, depressione con punteggio PHQ-9 ≥ 10, almeno una malattia tra diabete e malattia coronarica	Intervento sperimentale=cura standard (N=178), intervento psicoeducativo, promotore di salute comunitario Intervento di controllo=cura standard (N=170)		6 mesi
Ford 2019[4] Regno Unito RCT cluster, open	N= 6 gruppi di medici, 52 pazienti. Criteri di inclusione: appartenenza al 2% di casi con maggiore rischio di ricovero non programmato, almeno tra le 40 multimorbidità della lista di Barnett list	Intervento sperimentale =medico di base cura centrata su obiettivi (3 gruppi di medici di base, 28 pazienti). Intervento condotto da medici di base formati alla cura centrata sui problemi e alle decisioni condivise coi pazienti. In sedute iniziali di consultazioni vengono definiti gli obiettivi condivisi e i passaggi per raggiungerli. Il medico segue il paziente nel percorso verso il raggiugimento degli obiettivi e una seduta di consultazione medico-paziente viene effettuata dopo sei mesi. Intervento di controllo= cura standard medico di base (3 gruppi di medici di base, 28 pazienti)	6 mesi	Fine trattamento
Garvey 2015[5] Irlanda RCT singolo cieco, gruppi paralleli	N=50 Range di età: 42-84 64% donne Criteri di inclusione: Due o più condizioni croniche e prescrizione di almeno quattro farmaci	Intervento sperimentale=Terapia occupazionale con supporto all'autogestione (n=26) OPTIMAL è condotto da terapisti occupazionali ma incorpora elementi del supporto tra pari nel formato di gruppo. Incontri settimanali sono caratterizzati da attenzione agli aspetti riabilitativi, mutuo aiuto, definizione degli obiettivi e delle priorità, autogestione della malattia, gestione della fatica e dell'energia, gestione dello stress e dell'ansia, attività fisica, dieta sana, utilizzo di strategie di comunicazione efficaci.	6 settimane	2 settimane post intervento

		Intervento di controllo= cura standard medico di base (n=24)		

Kangovi et al, JAMA 2014[6] RCT singolo cieco, gruppi paralleli	N=446 Età media: 44 anni 59.4% donne Criteri di inclusione: 15-66 anni; ricoverato o in osservazione in un reparto di medicina tra Aprile 2011 e Ottobre 2012; non assicurato o assistito da Medicaid; parla inglese; dimissione prevista a casa; residente in una zona deprivata di Philadelphia.	Intervento sperimentale= Piano d' azione individualizzato centrato su obiettivi costruito da Community Health Worker e paziente (n=222) Intervento di controllo= Invio al medico di base dopo cure ospedaliere standard (n=224)	14 giorni	2 settimane post trattamento
Kangovi 2017[7] USA RCT Singolo cieco, parallelo Setting: inpatient	N=302 Età media=56.1 anni 12.6 (DS); 37,4% donne; 97.5% afro-americani e ispanici. Criteri di inclusione: 1) ≥ 1 visita in uno degli ambulatori partecipanti e un prossimo appuntamento; (2) residenza in una zona di Philadelphia con povertà elevata; (3) diagnosi di 2 o più delle seguenti malattie croniche:	Intervento sperimentale (n=150): Definizione di obiettivi per le malattie croniche più supporto da parte di un Community Health Worker IMPaCT è un intervento in cui Community Health Workers offrono sedute di formazione personalizzata, supporto sociale, supporto nella difesa dei diritti e all'utilizzo dei servizi. Intervento di controllo (n=152): Definizione di obiettivi per le malattie croniche con un operatore sanitario addetto alle cure primarie	6 mesi	Fine trattamento

	ipertensione, diabete, obesità, asma/BPCO con dipendenza dalla nicotina			

Kangovi et al, JAMA Int Med 2018[8] Stati Uniti RCT singolo cieco, gruppi paralleli	N=592 Età media: 52.6 anni 62% donne Criteri di inclusione: >=18 anni; un appuntamento ambulatoriale nell'ultimo anno non assicurato o assisistito da Medicaid; parla inglese; dimissone prevista a casa; residente in una zona deprivata di Philadelphia, con almeno una malattia cronica non ben controllata	Intervento sperimentale= Definizione da parte del paziente di obiettivi per la gestione di malattie croniche col medico di base più supporto individualizzato di un Community Health Worker (n=304) Intervento di controllo= Definizione da parte del paziente di obiettivi per la gestione di malattie croniche col medico di base (n=288)	6 mesi	6 e 9 mesi dal reclutamento
Park 2014[9] Corea del Sud RCT singolo cieco, gruppi paralleli	N=50 Età media:77.6 anni 68% donne Criteri di inclusione: >=65 , due o più malattie croniche	Intervento sperimentale=Formazione all'autogestione della salute (n=25). L'intervento è organizzato nella RSA in cui il paziente è ricoverato a livello individuale, di gruppo e di struttura. Le componenti principali sono l'educazione alla salute e l'attività fisica di gruppo, il counseling per la identificazione degli obiettivi, la discussione di gruppo, il sostegno alle abilità cognitive, la facilitazione della collaborazione nella struttura. Intervento di controllo= cura standard in RSA (n=25)	8 settimane	
Verdoorn 2019[10] Olanda RCT in aperto, gruppi paralleli	N= 629 54% donne Criteri di inclusione: >=70 anni, uso di lunga durata di >=7 farmaci, capacità di partecipare allo studio secondo il medico di base	Intervento sperimentale =revisione terapia farmacologica centrata su obiettivi del paziente (N=315) Il processo di revisione della terapia consiste in un' intervista approfondita col paziente condotta dal farmacista sui problemi di salute, le preferenze, e i farmaci utilizzati (efficacia, aderenza, effetti avversi) da cui si derivano possibili obiettivi; il farmacista propone strategie e mezzi per raggiungere gli obiettivi ipotizzati; un piano di cura viene concordato tra farmacista e	3 mesi	3, 6 mesi

		medico di base e proposto e discusso col paziente. Infine si stabiliscono i tempi per il monitoraggio e dell'eventuale riformulazione del piano. Intervento di controllo=cura standard (N=314)		

Figura B13.2 Valutazione qualità metodologica dei singoli studi inclusi

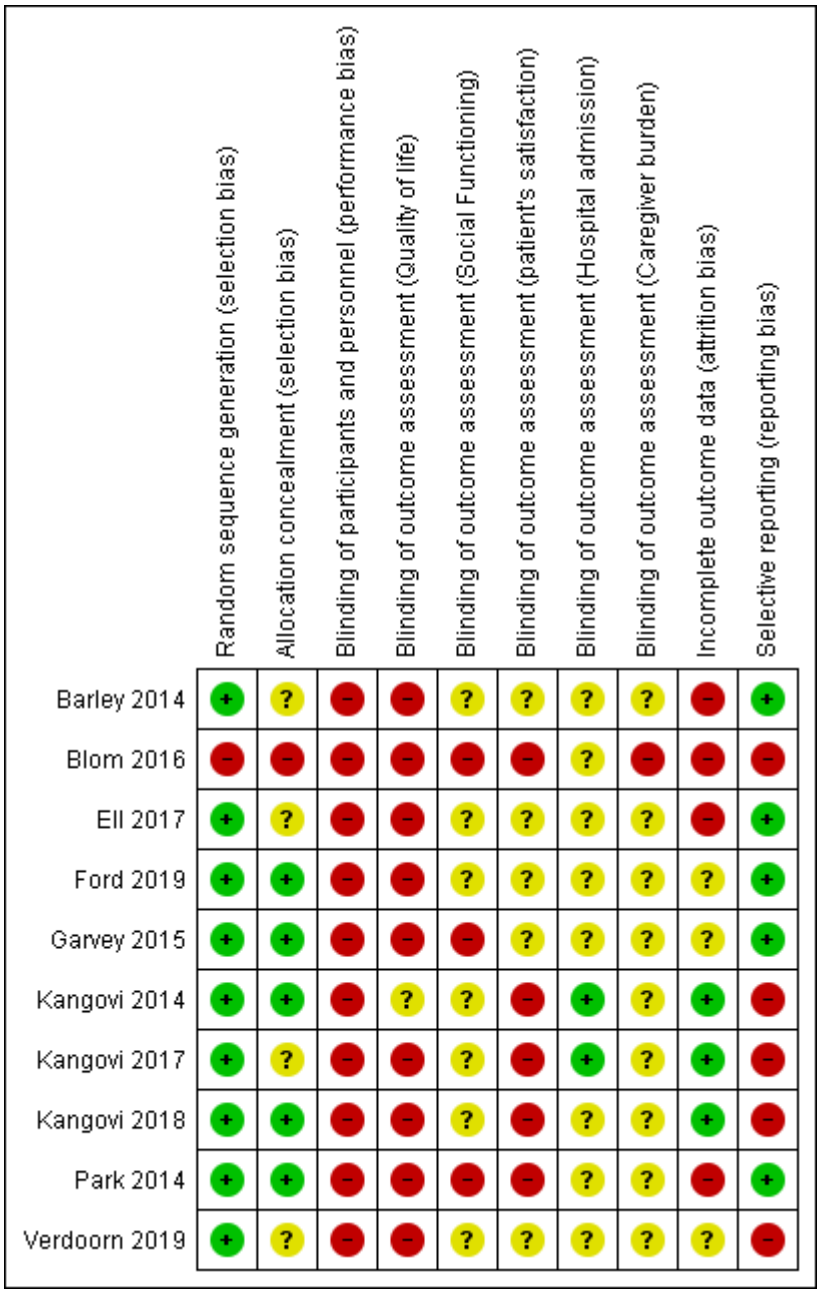
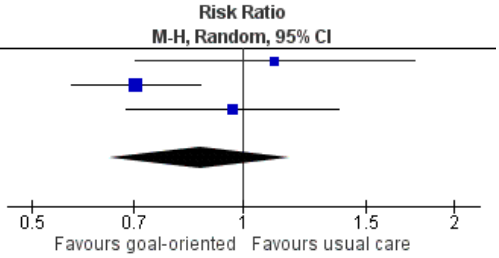


Figura B13.3 Forest plot

Ammissioni ospedaliere

Study or Subgroup	goal-oriented care Events	Total	usual care Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Kangovi 2014	33	222	30	224	24.1%	1.11 [0.70, 1.76]
Kangovi 2017	68	150	98	152	44.2%	0.70 [0.57, 0.87]
Kangovi 2018	52	304	51	288	31.7%	0.97 [0.68, 1.37]
Total (95% CI)		**676**		**664**	**100.0%**	**0.87 [0.65, 1.17]**
Total events	153		179			

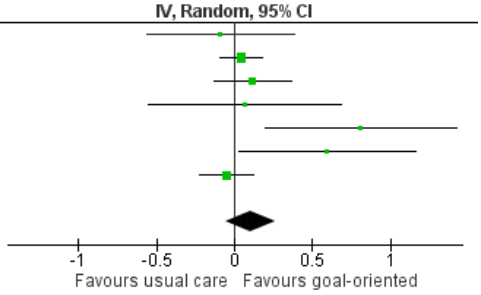
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 4.85, df = 2 (P = 0.09); I² = 59%
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)



Qualità della vita

Study or Subgroup	goal-oriented care Mean	SD	Total	usual care Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Barley 2014	32.4	10.7	32	33.3	9.2	37	8.5%	-0.09 [-0.56, 0.38]
Blom 2016	6.82	1.34	276	6.76	1.39	1044	29.2%	0.04 [-0.09, 0.18]
Ell 2017	38.3	0.8	122	38.2	0.9	122	19.0%	0.12 [-0.13, 0.37]
Ford 2019	0.56	0.25	18	0.54	0.34	23	5.6%	0.06 [-0.55, 0.68]
Garvey 2015	65.7	20.2	22	50.5	16.3	22	5.5%	0.81 [0.20, 1.43]
Park 2014	-2.8	0.6	25	-3.3	1	25	6.4%	0.60 [0.03, 1.16]
Verdoorn 2019	0.73	0.2	266	0.74	0.18	261	25.7%	-0.05 [-0.22, 0.12]
Total (95% CI)		**761**				**1534**	**100.0%**	**0.10 [-0.06, 0.26]**

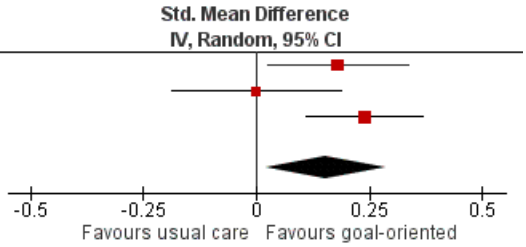
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 11.44, df = 6 (P = 0.08); I² = 48%
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)



Soddisfazione del paziente

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Blom 2016	0.18	0.08	33.2%	0.18 [0.02, 0.34]
Kangovi 2014	0	0.095	27.9%	0.00 [-0.19, 0.19]
Kangovi 2018	0.24	0.066	39.0%	0.24 [0.11, 0.37]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.15 [0.02, 0.29]**

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.34, df = 2 (P = 0.11); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)



Carico da parte del caregiver

Study or Subgroup	goal-oriented care Mean	SD	Total	usual care Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Blom 2016	4.2	1.94	276	4.48	2.23	1044	100.0%	-0.13 [-0.26, 0.00]
Total (95% CI)		**276**				**1044**	**100.0%**	**-0.13 [-0.26, 0.00]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)

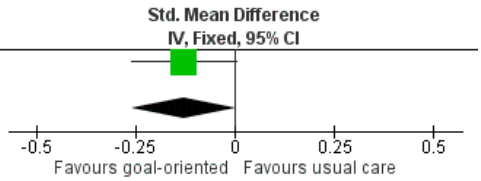


Tabella B13.2 Tabella SoF GRADE

Popolazione: Persone con multimorbilità - **Intervento:** cura centrata su obiettivi personali (goal-oriented care) - **Confronto:** altri/nessun intervento **- Setting**: Ospedaliero/ambulatoriale

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcome
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	interventi "goal oriented"	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Ammissioni ospedaliere												
3 [6,7,8]	studi randomizzati	molto serio [a]	serio [b]	non importante	non importante	nessuno	153/676 (22.6%)	179/664 (27.0%)	**RR 0.87** (0.65 a 1.17)	**35 meno per 1.000** (da 94 meno a 46 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico
Qualità della vita												
7 [1-5,9,10]	studi randomizzati	molto serio [c]	serio [d]	non importante	non importante	nessuno	761	1534	-	SMD **0.1 SD maggiore** (0.06 inferiore a 0.26 maggiore)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	Critico
Soddisfazione del paziente												
3 [2,6,8]	studi randomizzati	serio [e]	serio [f]	non importante	non importante	nessuno	802	1603	-	SMD **0.15 SD maggiore** (0.2 maggiore a 0.29 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	Critico

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza degli outcome
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	interventi "goal oriented"	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Carico per il caregiver												
1[2]	studi randomizzati	molto serio [g]	non importante	non importante	non importante	nessuno	276	1044	-	SMD **0.13 SD inferiore** (0.26 inferiore a 0)	⨁⨁◯◯ BASSA	Critico

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per: a) alto rischio di misclassificazione per la mancata condizione di cecità sia nei partecipanti allo studio sia in chi somministra l'intervento; b) alto rischio o rischio non chiaro per la mancata condizione di cecità da parte dei valutatori per alcuni esiti soggettivi; c) tutti gli studi sono ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti.

b. I^2=59%

c. Abbassato di due livelli per: a) rischio non chiaro per tre studi per selection bias dovuto ai metodi di randomizzazione; b) alto rischio di misclassificazione perché tutti gli studi non sono in cieco sia per quanto riguarda i partecipanti allo studio che per chi somministra l'intervento; c) rischio alto o non chiaro per la mancata condizione di cecità da parte dei valutatori; d) 4 studi sono ad alto rischio per dati incompleti; e) due studi sono ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti.

d. I^2=48% eterogeneità importante

e. Abbassato di un livello per: a) alto rischio di misclassificazione per la mancata condizione di cecità sia per quanto riguarda i partecipanti allo studio che per chi somministra l'intervento; b) alto rischio per la condizione di cecità da parte dei valutatori per alcuni esiti soggettivi; c) alto rischio per dati incompleti in uno studio; d)alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti in due studi.

f. I^2=54%

g. Abbassato di due livelli per: a) alto rischio di bias per selection bias dovuto al metodo di randomizzazione; b) alto rischio di misclassificazione perché tutti lo studio non e' in cieco sia per quanto riguarda i partecipanti allo studio, per chi somministra l'intervento e da parte dei valutatori; c) alto rischio per dati incompleti per pubblicazione selettiva degli esiti.

Bibliografia

1. Barley EA, Walters P, Haddad M, Phillips R, Achilla E, McCrone P, Van Marwijk H, Mann A, Tylee A. The UPBEAT nurse-delivered personalized care intervention for people with coronary heart disease who report current chest pain and depression: a randomised controlled pilot study. PLoS One. 2014 Jun 5;9(6):e98704. doi: 10.1371/journal.pone.0098704.
2. Blom J, den Elzen W, van Houwelingen AH, Heijmans M, Stijnen T, Van den Hout W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a proactive, goal-oriented, integrated care model in general practice for older people. A cluster randomised controlled trial: Integrated Systematic Care for older People—the ISCOPE study. Age Ageing 2016;45(1):30–41
3. Ell K, Aranda MP, Wu S, Oh H, Lee PJ, Guterman J. Promotora assisted depression and self-care management among predominantly Latinos with concurrent chronic illness: Safety net care system clinical trial results. Contemp Clin Trials. 2017 Oct;61:1-9. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.001.
4. Ford JA, Lenaghan E, Salter C, Turner D, Shiner A, Clark AB, Murdoch J, Green C, James S, Koopmans I, Lipp A, Moseley A, Wade T, Winterburn S, Steel N. Can goal-setting for patients with multimorbidity improve outcomes in primary care? Cluster randomised feasibility trial. BMJ Open. 2019 Jun 3;9(6):e025332. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025332.
5. Garvey J, Connolly D, Boland F, Smith SM. OPTIMAL, an occupational therapy led self-management support programme for people with multimorbidity in primary care: a randomized controlled trial. BMC Fam Pract. 2015 May 12;16:59. doi: 10.1186/s12875-015-0267-0.
6. Kangovi S, Mitra N, Smith RA, Kulkarni R, Turr L, Huo H, Glanz K, Grande D, Long JA. Decision-making and goal-setting in chronic disease management: Baseline findings of a randomized controlled trial. Patient Educ Couns. 2014 Mar;100(3):449-455. doi: 10.1016/j.pec.2016.09.019.
7. Kangovi S, Mitra N, Grande D, Huo H, Smith RA, Long JA. Community Health Worker Support for Disadvantaged Patients With Multiple Chronic Diseases: A Randomized Clinical Trial. Am J Public Health. 2017 Oct;107(10):1660-1667. doi: 10.2105/AJPH.2017.303985.
8. Kangovi S, Mitra N, Norton L, Harte R, Zhao X, Carter T, Grande D, Long JA. Effect of Community Health Worker Support on Clinical Outcomes of Low-Income Patients Across Primary Care Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018 Dec 1;178(12):1635-1643. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4630.
9. Park YH, Chang H. Effect of a health coaching self-management program for older adults with multimorbidity in nursing homes. Patient Prefer Adherence. 2014 Jul 4;8:959-70. doi: 10.2147/PPA.S62411.
10. Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: A

randomised controlled trial (DREAMeR-study). PLoS Med. 2019 May 8;16(5):e1002798. doi: 10.1371/journal.pmed.1002798.

SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

Firenze, 18 maggio 2021

OGGETTO: Linea guida intersocietaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia – 2021

Io sottoscritto Raffaele Antonelli Incalzi, in qualità di proponente della Linea Guida su Gestione della Multimorbilità e Polifarmacoterapia, dichiaro che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Mi impegno a non presentare né pubblicare la Linea Guida in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete), e a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

Raffaele Antonelli Incalzi
Past President SIGG

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Via Giulio Cesare Vanini, 5 – 50129 Firenze
Tel. 055 7096122 – Email sigg@sigg.it