

# La prescrizione dei farmaci nella multimorbilità: quando è troppo?

## Prescription of drugs in multimorbidity: when is it too much?



**A. Pizzini<sup>1</sup>**

Corresponding author  
andrea.pizzini@tiscali.it

### ABSTRACT

The patient with multimorbidity is often in therapy with many drugs and he is exposed to an increased risk of adverse drug reactions (ADR), which are associated with the risk of important negative outcomes such: access to the emergency room, hospitalizations, morbidity and mortality. In fact, polytherapy is the first risk factor for ADR in the elderly population. About 80% of ADRs are potentially predictable and therefore avoidable. The main predictors of prescriptive inappropriateness are age, co-morbidities and polytherapy, and therefore the elderly patient is at high risk of inappropriate prescriptions. Several criteria are described in the literature to identify and evaluate the prescribing inappropriateness in the elderly population; the most used internationally are the Beers Criteria and the STOPP and START Criteria. The numerous data concerning the negative effects of polytherapy indirectly support the need to reduce the number of prescriptions in the patient with multimorbidity. Some authors propose a guide to deprescription and in this context the application of the aforementioned criteria is a fundamental component. Recently, algorithms have been published to facilitate the process of deprescription and some early indications for drugs and specific situations are available: this may be the beginning of a path that will lead the Guidelines to include in their indications also the principles of deprescription.

In conclusion, it is important that we develop a pro-active attitude to the deprescription and use of appropriate drugs, with the aim of reducing the clinical risk for our patients.

**Key words** Chronic disease, Multimorbidity, Primary health care, General practitioner, Deprescribing.

<sup>1</sup> FIMMG; RiMeG; SIMG.

### SINOSI

Il paziente con multimorbilità, essendo spesso in terapia con molti farmaci, è esposto ad un aumentato rischio di reazioni avverse a farmaci (ADR), che, a loro volta, si associano al rischio di importanti outcome negativi quali: accessi in pronto soccorso, ospedalizzazioni, morbilità e mortalità. Infatti, la politerapia rappresenta il primo fattore di rischio di reazioni avverse a farmaci nella popolazione anziana. Circa l'80% delle ADR sono potenzialmente prevedibili e quindi evitabili. I principali fattori predittivi di inappropriata prescrizione sono l'età, le comorbilità e la politerapia e, quindi, il paziente anziano è ad alto rischio di prescrizioni inappropriate. In letteratura sono descritti diversi criteri per poter identificare e valutare l'inappropriata prescrizione nella popolazione anziana; quelli più utilizzati a livello internazionale sono i criteri di Beers e i criteri STOPP e START.

I numerosi dati riguardanti gli effetti negativi della politerapia, supportano indirettamente la necessità di dover ridurre il numero di prescrizioni nel paziente con multimorbilità. A tal proposito, alcuni autori propongono una guida alla deprescrizione ed in tale ambito l'applicazione dei criteri suddetti rappresenta una componente fondamentale.

Recentemente sono stati pubblicati degli algoritmi per facilitare il processo di deprescrizione e sono disponibili alcune prime indicazioni per farmaci e situazioni specifiche: questo può essere l'inizio di un percorso che porterà le Linee Guida ad inserire nelle loro indicazioni anche dei principi di deprescrizione.

In conclusione, è importante che si sviluppi un atteggiamento pro-attivo alla deprescrizione ed all'uso dei farmaci appropriati, con l'obiettivo di ridurre il rischio clinico per i nostri pazienti.

**Parole chiave** Patologie croniche, Multimorbilità, Assistenza primaria, Medico di medicina generale, Deprescrizione.

## LA MULTIMORBILTÀ: UN PROBLEMA

### AL QUALE LE LINEE GUIDA

### NON SANNO DARE RISPOSTA

Nel 2005 è stato pubblicato un articolo su JAMA scritto da Cynthia Boyd<sup>(1)</sup> in cui si evidenziava come per un'ipotetica, ma più che realistica, paziente di 79 anni con le cinque patologie croniche più frequenti (ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, bronco pneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), osteoartrite e osteoporosi) non fosse possibile applicare le linee guida: se si provava a "sommare" le singole indicazioni tratte dalle linee guida, si avevano: 12 Farmaci in 21 somministrazioni giornaliere, 4 attenzioni giornaliere nell'assumere i farmaci, 5 consigli dietetici da considerare contemporaneamente ai tre pasti, 5 diverse modalità di svolgere l'attività fisica, 8 compiti per il paziente, 10 compiti per il medico di famiglia. Inoltre si sarebbe dovuto tenere conto di: 7 interazioni fra farmaci, 7 interazioni dei farmaci con altre patologie presenti, 9 interazioni con il cibo, 2 incompatibilità di dieta, 3 incompatibilità di attività fisica.

Oggi le persone con più di 65 anni per i due/terzi hanno più di due patologie croniche e per un quarto hanno quattro o più patologie croniche. Vi è inoltre un progressivo incremento del numero di patologie croniche contemporaneamente presenti con l'aumentare dell'età<sup>(2)</sup>; questa condizione viene oggi definita multimorbilità: questo estende il concetto di multi-patologie a più fattori<sup>(3)</sup>. Il NICE nel 2016 ha definito la multimorbilità come la presenza di due o più condizioni cliniche di lunga durata come ad esempio: patologie fisiche e psichiche (es. diabete, schizofrenia), condizioni coesistenti (es. difficoltà di apprendimento), condizioni o sintomi complessi (es. fragilità, dolore cronico), alterazioni della sfera sensoriale (es. perdita della vista o dell'udito), abuso di alcool o droghe.

Quindi, specialmente in medicina generale, la soluzione della mera messa in atto delle linee guida non può trovare applicazione in queste situazioni. Numerosi articoli hanno, infatti, evidenziato diversi problemi legati alle linee guida, ma quello che a oggi rimane irrisolto è la loro trasferibilità clinica; infatti, l'utilità delle linee guida dipende in ultimo dalla capacità del medico di interpretarle con la fles-

sibilità richiesta dalle variabilità presenti nel singolo paziente (multimorbilità – politerapia – preferenze)<sup>(4)</sup>: si potrebbe provocatoriamente sostenere che il medico deve conoscere le linee guida per poterle eventualmente non applicare. In un articolo pubblicato sul BMJ da un gruppo di *general practitioner* di Cambridge, le linee guida vengono descritte come la "nuova Torre di Babele"<sup>(5)</sup>; i colleghi inglesi hanno, infatti, fisicamente impilato le 855 linee guida utilizzate dai *general practitioner* della loro città, raggiungendo: un'altezza di 68cm e un peso di 28kg... concludono che il *general practitioner* gestisce da solo il 90% dei problemi che gli si presentano, e ha bisogno di informazioni pratiche per gestire decisioni spesso difficili e complesse. La «massa di carta» che hanno raccolto rappresenta certo una grande mole di informazioni, ma queste non sono in grado di aiutare il loro processo decisionale: il sovraccarico di informazioni, anche se di buona qualità, può corrispondere a nessuna informazione.

Se le linee guida sono state create per implementare il miglioramento del trattamento dei malati affetti da una patologia cronica, esse non trovano utilità nel dirimere la scelta del miglior trattamento per le ormai sempre più numerose persone con più di una patologia cronica, semplicemente perché non sono create a tale scopo. Il problema tuttavia è che ormai la maggior parte dei malati presentano una multimorbilità: in uno studio condotto in Inghilterra si è visto, ad esempio, che se prendiamo in considerazione le dieci più frequenti patologie croniche in medicina generale come patologia indice, possiamo constatare come la maggior parte dei malati ha contemporaneamente con un'elevata probabilità anche le altre nove patologie<sup>(6)</sup>:

- per i pazienti con scompenso cardiaco ad esempio il 57% è anche affetto da ipertensione arteriosa, il 59% da cardiopatia ischemica, il 16% da ictus, il 26% da fibrillazione atriale, il 23% da diabete, il 18% da BPCO, il 23% da dolore cronico, il 17% da depressione e il 4% da demenza;
- per i pazienti con diabete mellito ad esempio il 54% è anche affetto da ipertensione arteriosa, il 23% da cardiopatia ischemica, il 6% da scompenso cardiaco, 9% da ictus, il 6% da fibrillazione atriale, il 8% da BPCO, il 21% da dolore cronico, il 18% da depressione e il 2% da demenza.

Il dato che colpisce di questo aspetto è che solo una piccola percentuale di pazienti è affetto solo dalla patologia indice: ad esempio solo il 3% è affetto solo da scompenso cardiaco, il 17% solo da diabete mellito, solo il 8% da cardiopatia ischemica, solo il 5% da demenza, ecc... La conclusione è che per un medico

di famiglia una linea guida che non tiene conto delle multimorbilità non è utilizzabile se non in un ristrettissimo numero di pazienti: una indicazione valida per il 3% dei pazienti con scompenso cardiaco (quelli con solo quella patologia) non può essere di alcuna utilità pratica! Questo riflette il fatto che le evidenze cliniche non possono più essere automaticamente traslate nella pratica quotidiana, dove la multimorbilità è la condizione più comune<sup>(7)</sup>.

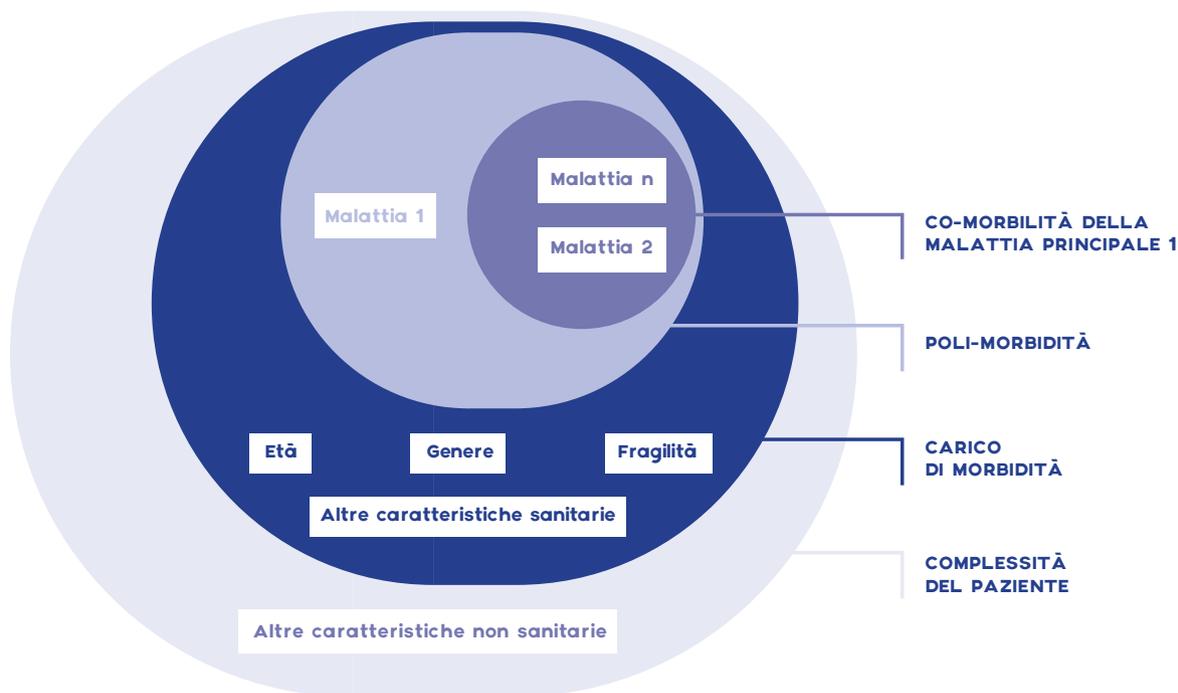
Un altro aspetto nuovo di cui si deve tenere conto è che oggi i pazienti non devono solo più subire il peso dei sintomi che le malattie da cui sono affetti gli procurano, ma anche l'onere dei trattamenti che queste comportano (sotto forma di procedure e/o terapie)<sup>(8)</sup>. Oggi ai pazienti viene chiesto di essere parte attiva nel processo di cura delle proprie condizioni cliniche, ma è anche vero che essi hanno un carico di compiti ed impegni sempre più gravoso e di questo ogni sanitario dovrebbe tener conto<sup>(9)</sup>: si sente sempre più la necessità di una medicina che tenga conto anche di questo aspetto, un approccio alla cura del paziente che enfatizzi le preferenze individuali, tenga conto di multimorbilità, e cerchi di ridurre il carico di lavoro per il paziente e il caregiver<sup>(10)</sup>. La domanda più semplice che ogni sanitario dovrebbe farsi è: “Può il paziente fare veramente quello che gli sto chiedendo di fare”? Ci vorrebbe la sensibilità e la capacità di identificare quelle condizioni e/o quei pazienti nei quali la complessità delle condizioni presenti dovrebbe far sì che

il medico modifichi il suo modo di agire, adottando una medicina più rispettosa e meno invasiva. In medicina generale sono pochi gli strumenti clinici che permettano di identificare tali situazioni. Infatti, ci vuole uno strumento che consenta di valutare rapidamente, ma al contempo rigorosamente, tutti gli aspetti che costituiscono le caratteristiche sanitarie e non sanitarie importanti del paziente: un approccio olistico (tipico della medicina di famiglia) che possa al contempo tenere presente l'aspetto bio-psico-sociale (Figura 1). Esiste allo studio una scala che prende in considerazione tale aspetto che non è sinonimo di semplice fragilità, ma si spinge a considerare la complessità e vulnerabilità del paziente<sup>(11)</sup>.

Perché come afferma un editoriale di JAMA<sup>(12)</sup>, c'è un modo semplice per ottimizzare l'*Evidence Based Medicine*, incorporare nelle linee guida le preferenze dei pazienti: «Le linee guida tendono a semplificare l'approccio al paziente ammalato, ma i medici dovrebbero ricordarsi che prendersi cura dei pazienti dovrebbe essere una cosa complessa».

Riassumendo possiamo affermare che:

- Le linee guida fino ad oggi hanno solo indicato quando iniziare una terapia, ma non quando smetterla.
- Le linee guida sono fatte su una popolazione selezionata distante dalla “real life”.
- Le linee guida non tengono conto delle multimorbilità del paziente.



**Figura 1** Rappresentazione grafica della Complessità del Paziente: BioPsicoSociale.

- Le politerapie sono tutte le volte un “esperimento empirico” e vanno affrontate dal medico curante.
- Più di 8 farmaci hanno sicuramente degli effetti negativi sul paziente.
- Il carico per il paziente sta diventando insostenibile.
- Si deve tenere conto anche delle opinioni del paziente.

## RIDURRE I FARMACI: COME AGIRE

### NELLA MULTIMORBILITÀ

Nella pratica clinica molti pazienti assumono molti farmaci: ma da dove deriva tutto questo? In genere si verifica che nel corso della vita di un paziente, con il presentarsi di determinate situazioni cliniche, la bilancia dei rischi e dei benefici si che le evidenze di indicazione e le evidenze di efficacia siano di maggior peso rispetto ai potenziali rischi determinati dall'intervento clinico. Tuttavia, con il passare del tempo o con il mutare delle condizioni bio-psico-sociali di quel paziente, possono sopraggiungere delle situazioni che possono spostare questo delicato equilibrio: queste possono essere dovute a cambiamenti correlati all'età, effetti collaterali, difficoltà nella metabolizzazione ed eliminazione dei farmaci, presenza di molte condizioni cliniche contemporaneamente o di molti farmaci, interazione tra farmaci. Questo deve portare alla considerazione che per alcuni pazienti, in alcune condizioni, può essere opportuno pensare a deprescrivere.

Per deprescrizione si intende «il processo pianificato e supervisionato di riduzione della dose o sospensione di quei farmaci che potrebbero causare danni o che non offrono più alcun beneficio», riducendo i farmaci in modo sicuro per adeguarsi ai cambiamenti della vita.<sup>(13)</sup>

Già nel 1997 è stato coniato da Beers il termine di “farmaco potenzialmente inappropriato”<sup>(14)</sup>: un farmaco viene definito potenzialmente inappropriato quando «il rischio di eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, in particolare quando è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica».

Anche se il termine deprescrizione sta sempre più entrando nel mondo della medicina, gli studi che hanno analizzato tale spetto sono ancora pochi: digitando il termine *deprescribing* su PubMed si contano a oggi solo 280 articoli, e, pur essendo i primi del 2007, si nota come solo dal 2015 il loro

numero è andato ad aumentare in modo significativo. Per tale motivo è bene evidenziare come la deprescrizione non è il semplice sospendere i farmaci ai pazienti.

Possiamo, infatti, affermare con certezza che non è deprescrizione:

- la sostituzione di un farmaco con una molecola della stessa classe;
- la sostituzione con un farmaco solo sulla base del minor costo;
- la sospensione di un farmaco perché economicamente non sostenibile.

La deprescrizione deve invece tener conto:

- del numero dei farmaci che assume il paziente. Con l'aumentare di questo, indipendentemente dalle classi di farmaci utilizzate, aumenta progressivamente la probabilità di avere una reazione avversa da farmaci, Adverse Drug Reaction, (ADR)<sup>(15)</sup>;
- il pericolo dell'instaurarsi della cascata prescrittiva, cioè ADR interpretate erroneamente come nuove malattie da trattare con ulteriori farmaci che a loro volta possono far aumentare il rischio di ADR<sup>(16)</sup>;
- delle possibili interazioni tra i farmaci. Prescrivendo un antinfiammatorio non steroideo a un paziente in trattamento antipertensivo, si deve tener conto che il dosaggio dall'antipertensivo può richiedere un aumento fino al doppio della dose; in un paziente che assume un antigottoso, l'aggiunta di un diuretico tiazidico può richiedere, fino a un aumento di tre volte del dosaggio del farmaco per il controllo dell'uricemia, ecc...<sup>(15)</sup>;
- dei vantaggi reali e attuali della terapia per quel paziente. Ogni linea guida dovrebbe dare, per ogni farmaco che consiglia, anche delle risposte ai seguenti quesiti: fino a quando si deve continuare il farmaco, quando ridurlo o sospenderlo, come monitorare il suo utilizzo e quali sono le *red flags* che ci devono allarmare?
- dei vantaggi della riduzione di dose o sospensione del farmaco. Spesso non si tiene conto, forse perché non se ne ha abbastanza conoscenza ed esperienza, che in alcune situazioni la sospensione dei farmaci ha numerosi effetti positivi.

## LA DEPRESCRIZIONE: UNA

### NECESSITÀ EVIDENCE-BASED

Le linee guida dovranno dunque dare informazioni anche sulla deprescrizione nel campo della patologia cronica presa in esame, ed infatti alcune hanno

già iniziato ad affrontare tali aspetti: in particolar modo proprio la diabetologia ha già da anni inserito concetti di copresenza di altre patologie croniche, di come monitorare l'uso di alcuni farmaci, come adattare le terapie e i target al mutare delle condizioni dei pazienti e di come monitorare tali aspetti. Tuttavia si è ancora lontani da un sistematico approccio alla deprescrizione nell'operato quotidiano dei medici, che sono ancora propensi ad aggiungere nuovi farmaci senza tenere conto di cosa assume già il paziente, piuttosto che a rivedere l'intera terapia. Non è infrequente oggi trovare dei pazienti che assumono un numero ben superiore a otto farmaci!

Ma cosa abbiamo oggi che ci possa aiutare e guidare in questo ambito?

Nella scarsa produzione di documenti si può annoverare:

*STOPP & START criteria*<sup>(47,48)</sup>: Ian Scott formula una guida *evidence-based* in dieci passi per la deprescrizione. Il medico viene invitato ad avere un approccio pro-attivo alla sospensione o riduzione dei farmaci nei soggetti anziani. Il primo punto prevede, infatti, la presa in visione di tutti i farmaci che il paziente assume, incluse le molecole complementari e i farmaci non soggetti a obbligo di prescrizione. Tale punto viene descritto come il metodo del *brown paper bag*: per riconciliare i farmaci, il paziente viene invitato a portare in un sacchetto tutti i farmaci che assume in maniera continuativa. In questo modo il medico potrà identificare i pazienti a rischio di ADR o con ADR in atto. I fattori di rischio in questo senso sono: più di otto farmaci, età superiore a 75 anni, farmaci ad elevato rischio di ADR (antitrombotici, insulina e ipoglicemizzanti orali (sulfoniluree), farmaci cardiovascolari, farmaci per il sistema nervoso centrale). Seguono gli altri otto passi che guidano verso la personalizzazione della terapia. Tuttavia tale approccio è complesso<sup>(49)</sup> e non ha trovato applicazione pratica, richiedendo un percorso che male si sposa con i tempi ristretti che si possono avere nelle consultazioni quotidiane, specialmente per il medico di famiglia.

*Beers Criteria*, rivisti recentemente nel 2015<sup>(20)</sup>: sono criteri espliciti utilizzabili per identificare i farmaci potenzialmente inappropriati, specie nel paziente anziano; orientano e aiutano il medico nella scelta dei farmaci da prescrivere pur non volendo essere un limite alla libertà prescrittiva del singolo professionista; ciascun criterio deve essere comunque contestualizzato al singolo paziente e al setting clinico.

Includono elenchi di classi di farmaci a potenziale rischio di effetti indesiderati suddivisi in cinque liste.

1. Farmaci potenzialmente inappropriati
2. Farmaci potenzialmente inappropriati solo in determinate condizioni cliniche

3. Farmaci che devono essere usati con estrema cautela nell'anziano
4. Combinazioni di farmaci associate a interazioni potenzialmente gravi, da evitare nell'anziano
5. Farmaci che dovrebbero essere evitati o usati a dosaggio ridotto nell'insufficienza renale.

Anche in questo caso, tuttavia, le lunghe liste di farmaci e le condizioni cliniche riportate da Beers mal si conciliano con le necessità di fruibilità per il medico pratico. Pur essendo un sistema molto rigoroso, non è facilmente trasferibile nell'attività quotidiana.

*Flow chart* di deprescrizione di JAMA<sup>(21)</sup>: questo diagramma di flusso, costruito sulle premesse dei documenti precedenti, ne presenta un'evoluzione sintetica e applicabile nel lavoro del medico pratico (Figura 2). È costituita da soli quattro passi e, partendo dalla riconciliazione del farmaco con il *brown paper bag*, prevede:

1. La valutazione del beneficio della terapia: vi è tossicità? manca l'indicazione terapeutica all'uso di quel farmaco? vi sono controindicazioni o il farmaco è frutto di una cascata prescrittiva?
2. Vi è un rapporto rischio/beneficio sfavorevole: gli effetti collaterali superano gli effetti sintomatici o i benefici a lungo termine?
3. I farmaci sono stati prescritti per il controllo di sintomi o di una malattia acuta: i sintomi o la malattia sono ancora presenti?
4. I farmaci prescritti hanno un significato di prevenzione: i benefici di questa prevenzione sono improbabili per l'aspettativa di vita?

Se la risposta è no a tutti i punti si deve proseguire la terapia. Viceversa alla prima affermazione positiva si deve valutare se la sospensione del farmaco è sicura, ovvero se è probabile che alla sospensione compaiano sintomi da sospensione o ripresa della malattia: se la risposta è affermativa, prima di sospendere, si deve ridurre gradualmente la dose del farmaco e monitorare attentamente gli eventuali effetti da sospensione o da astinenza. Solo se i sintomi sono stabili o assenti si potrà così procedere alla eventuale sospensione della terapia.

Per concludere si deve citare il sito [www.deprescribing.org](http://www.deprescribing.org)<sup>(43)</sup>, un portale canadese che vede coinvolti medici e farmacisti nel tentativo di creare delle linee guida per la riduzione e/o sospensione dei farmaci in modo sicuro. Il loro sforzo è coronato dalla creazione di un crescente numero di algoritmi che consentono di avere in un colpo d'occhio tutte le evidenze e i consigli a oggi disponibili su come comportarsi in quella situazione clinica o patologia o gruppo terapeutico.

A tale scopo può essere di stimolo l'algoritmo da loro prodotto per la deprescrizione degli antiperglicemizzanti (Figura 3).

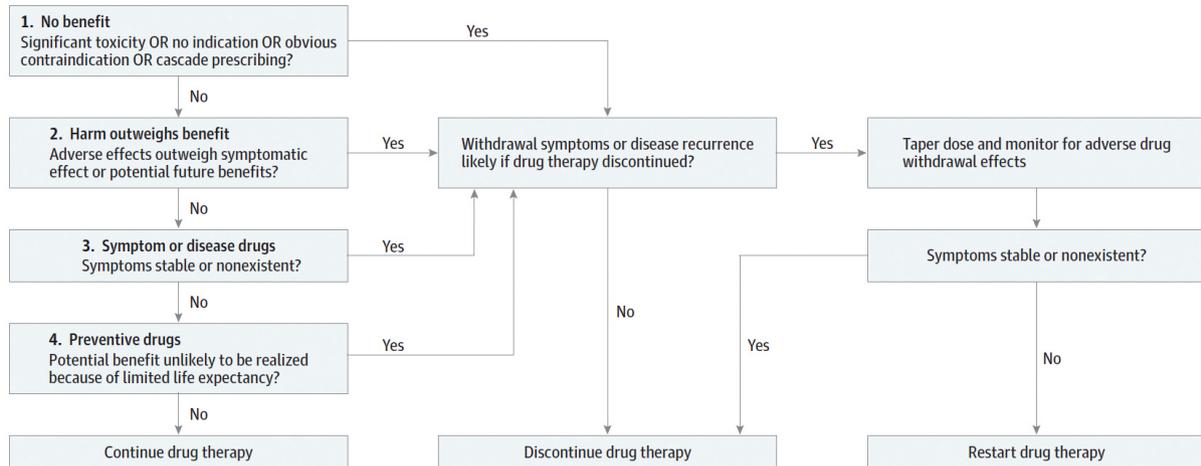


Figura 2 Algoritmo per decidere l'ordine ed il modo con il quale alcuni farmaci potrebbero essere sospesi. Riprodotta da (21).

**CONCLUSIONI**

Il percorso che porterà alla presa di coscienza della necessità di adottare un approccio diverso ai pazienti affetti da patologie croniche è ormai iniziato. Per molti

di loro è necessario pensare alla deprescrizione come un momento indispensabile per garantire la salute e il benessere secondo un approccio *evidence-based*. Ogni clinico deve considerare che quando si prescrivono a un paziente più di cinque farmaci in terapia cronica gli ef-



September 2016

Antihyperglycemics Deprescribing Algorithm

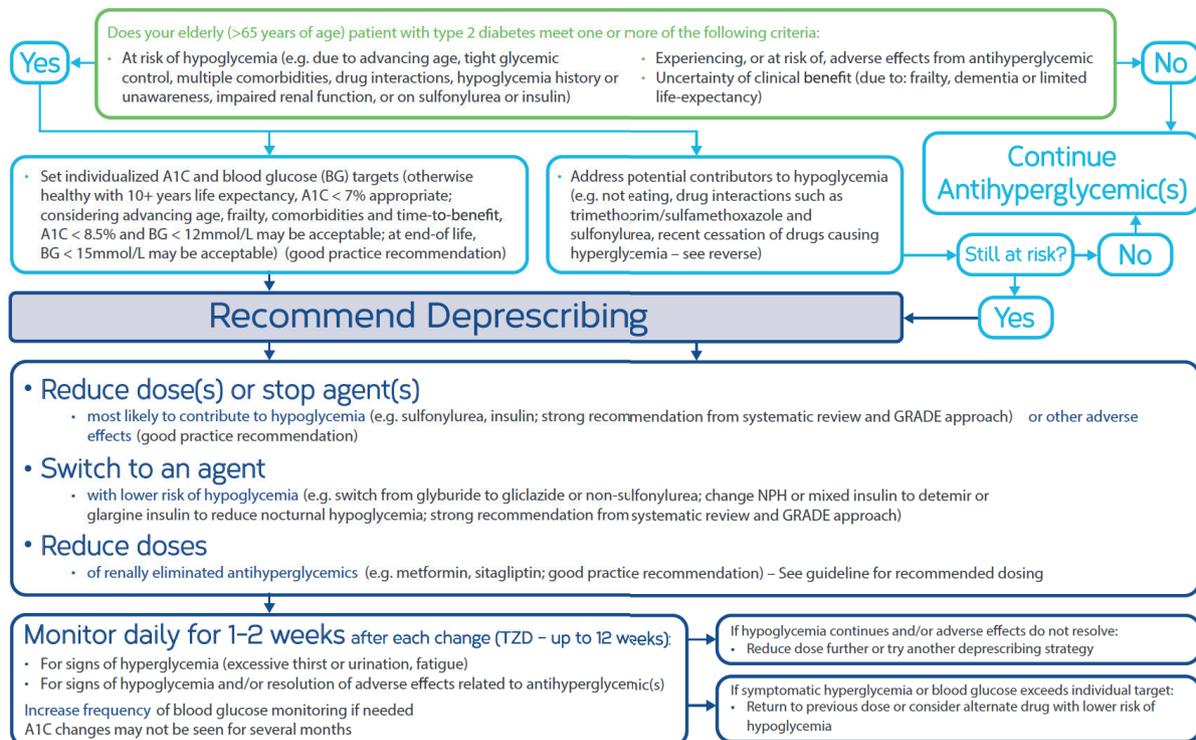


Figura 3 Algoritmo per la deprescrizione degli antiiperglicemizzanti. Riprodotta da (13).

fetti di tale terapia possono essere imprevedibili: bisognerebbe tutte le volte affrontare tali situazioni con lo spirito di un esperimento scientifico in cui non si può dare per scontato a priori l'esito dei risultati.

Tutti noi siamo stati formati fino ad oggi a prescrivere i farmaci. Dovremo imparare anche a ridurli e se serve toglierli: ci sono voluti molti anni per imparare come e quando somministrare un farmaco in modo appropriato, possiamo quindi immaginare che ci vorranno molti anni per imparare quando è opportuno ridurre o togliere lo stesso farmaco. Anzi, personalmente penso che la prescrizione di un nuovo farmaco in un paziente con più condizioni croniche sia più semplice della sua sospensione, non fosse altro perché il paziente in genere non se lo aspetta.

Per dipanare la complessa matassa della deprescrizione ci vuole un momento da cui iniziare e a mio parere si dovrebbe partire non tanto dall'età del paziente, ma più dal già citato concetto di complessità dal paziente: in particolare modo, se vogliamo essere molto pratici, penso che il punto per un'eventuale inizio di un processo di deprescrizione debba vedere coinvolti i pazienti che assumono più di otto farmaci in modo continuativo.

Un altro problema che si può intravedere in questo cambiamento epocale è la condivisione degli obiettivi terapeutici così ridisegnati tra le varie figure sanitarie che nel mondo moderno sono chiamate a intervenire nella gestione condivisa dei pazienti con patologie croniche: ci vorrà maggior possibilità di scambio di informazioni e di dialogo per poter stabilire obiettivi comuni, nei quali anche i pazienti dovranno avere un ruolo sempre più attivo ed informato.

## COMPETING INTERESTS

The author(s) declared that no competing interests exist.

## COPYRIGHT NOTICE

© 2018, The Author(s). Open access, peer-reviewed article, edited by Associazione Medici Diabetologi and published by Idelson Gnocchi ([www.idelsongnocchi.it](http://www.idelsongnocchi.it))

## BIBLIOGRAFIA

- Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 294:716-724, 2005.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380: 37-43, 2012.

- Onder G, Palmer K, Navickas R, Jurevičienė E, Mammarella F, Stranzheva M, Mannucci P, Pecorelli S, Marengoni A. Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med* 26:157-159, 2015.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 318:527-30, 1999.
- Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F. Guidelines in general practice: the new Tower of Babel? *BMJ* 317:862-863, 1998.
- Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ* 345:e6341, 2012.
- Ware JH, Hamel MB. Pragmatic Trials - Guides to Better Patient Care? *N Engl J Med* 364:1685-1687, 2011.
- Mair FS, May CR. Thinking about the burden of treatment. *BMJ* 349:g6680, 2014.
- Gallacher K, May CR, Montori VM, Mair FS. Understanding Patients' Experiences of treatment burden. *Ann Fam Med* 9:235-243, 2011.
- May C, Montori VM, Mair FS. We need a minimally disruptive medicine. *BMJ* 339:b2803, 2009.
- Pizzini A, Marrocco W, D'Ingianna AP, Marri G. The Biopsychosocial Vulnerability in Primary Care. *J Health Sci* 5:159-165, 2017.
- Montori VM, Brito JP, Hassan Murad MH. The Optimal Practice of Evidence-Based Medicine. *JAMA* 310:2503-2504, 2013.
- The Canadian Deprescribing Network (CaDeN) - Optimizing Medication Use, [www.deprescribing.org](http://www.deprescribing.org), accesso del 17 febbraio 2017.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 157: 1531-6, 1997.
- Cresswell KM, Fernando B, McKinsty B, Sheikh A. Adverse drug events in the elderly. *Br Med Bull* 83:259-274, 2007.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 315:1096-1099, 1997.
- O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, O'Connor M, Kennedy J. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age - *Eur Ger Med* 1:45-51, 2010.
- Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 18:121-124, 2013.
- Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Effects of a drug minimization guide on prescribing intentions in elderly person with polypharmacy. *Drugs Aging* 29:659-667, 2012.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2227-2246, 2015.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing Inappropriate Polypharmacy - The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med* 175:827-834, 2015.