



Epidemiologia e impatto della multimorbilità in Emilia-Romagna

Anno 2018

La redazione del rapporto è a cura di

Daniela Fortuna

Elena Berti

Maria Luisa Moro

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Redazione e impaginazione a cura di

Giuliana Galliani - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
gennaio 2019

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

INDICE

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	6
INTRODUZIONE.....	7
METODOLOGIA.....	8
Popolazione oggetto di studio	8
Criteri utilizzati per l'individuazione dei casi.....	8
Esiti valutati.....	8
Analisi statistica	9
RISULTATI.....	10
Carico di malattia nella popolazione generale	10
Prevalenza delle singole patologie croniche.....	12
Incidenza delle singole patologie croniche.....	16
Analisi delle comorbidità	20
Consumo di risorse	22
<i>Pattern</i> di multimorbidità	25
CONCLUSIONI	29
Bibliografia	30

RIASSUNTO

La gestione dei pazienti con patologie croniche rappresenta una delle maggiori sfide che i sistemi sanitari si apprestano a dover affrontare nei prossimi decenni. L'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale ha messo a punto nel 2018, uno strumento di monitoraggio della multimorbidità in Emilia-Romagna, basato su informazioni desumibili dalle banche dati sanitarie correnti, che ha come obiettivo la descrizione dell'epidemiologia della multimorbidità, l'individuazione di gruppi di patologie croniche (*pattern*) significativamente associate tra loro e la valutazione dell'impatto sul ricorso ai servizi di assistenza territoriali e ospedaliera e sui costi. Si confermano complessivamente i dati riportati nei report già pubblicati e relativi agli anni 2016 e 2017: in particolare nell'anno 2018, il 25,1% (986.956 casi) della popolazione adulta della regione Emilia-Romagna ed il 61% di quella con più di 65 anni (687.559 casi), è risultato affetto da due o più patologie croniche. Sebbene la prevalenza in termini percentuali non abbia subito variazioni di rilievo negli anni, il numero di residenti con multimorbidità è aumentato costantemente tra gli ultra 65enni, facendo registrare un incremento complessivo superiore a 11.000 casi tra il 2015 e il 2018; il trend dell'incidenza invece ha evidenziato un esiguo aumento tra gli ultra 65enni (1052 casi) ed un esiguo calo tra i più giovani (1030 casi).

L'analisi fattoriale, condotta sulla sola popolazione ultra 65enne, ha identificato nel 40,4% della popolazione, quattro *pattern* di patologie croniche significativamente correlate tra loro: cardiovascolare, neuropsichiatrico, metabolico e muscolo scheletrico. L'analisi delle risorse sanitarie consumate da questa popolazione in termini di assistenza ospedaliera e territoriale è risultata essere pari al 61,5% dell'erogato mentre l'analisi dei costi ha evidenziato una quota pari al 69,7% dei costi complessivi sostenuti per quei servizi. La disponibilità dei risultati di queste analisi contribuiscono alla conoscenza del fenomeno della multimorbidità e ad orientare strategie di prevenzione, diagnosi e trattamento.

ABSTRACT

The management of patients with chronic diseases represents one of the major challenges that health systems will have to face in the coming decades. In 2018, the Regional Health and Social Agency developed a tool for monitoring multimorbidity in Emilia-Romagna, based on information derived from current administrative health databases, which aims to describe the epidemiology of multimorbidity, the identification of groups of chronic pathologies (patterns) significantly associated with each other and the assessment of the impact on the use of territorial and hospital care services and on costs. Overall, the data reported in the reports already published and relating to the years 2016 and 2017 are confirmed: in particular in 2018, 25.1% (986,956 cases) of the adult population of the Emilia-Romagna region and 61% of that over 65 years old (687,559 cases), was found to have two or more chronic conditions. Although the prevalence in percentage terms has not undergone significant changes over the years, the number of residents with multimorbidity has increased steadily among those over 65 years of age, recording an overall increase of over 11,000 cases between 2015 and 2018; the trend of incidence, on the other hand, showed a small increase among the over 65s (1052 cases) and a small decrease among the youngest (1030 cases). The factorial analysis, conducted on the over 65 years old, identified four patterns of chronic diseases significantly related to each other in 40.4% of the population: the cardiovascular, the neuropsychiatric, the metabolic and the skeletal muscle. The analysis of the health resources consumed by this population in terms of hospital and territorial assistance was found to be equal to 61.5% of the amount paid while the cost analysis revealed a share equal to 69.7% of the total costs incurred for those services. The availability of the results of this study contribute to the knowledge of the phenomenon of multimorbidity and to guide strategies of prevention, diagnosis and treatment.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni il miglioramento della qualità delle cure e lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche hanno determinato una maggiore longevità della popolazione, ma allo stesso tempo un incremento del numero di persone con malattie croniche, per le quali non esistono cure o terapie risolutive. In Emilia-Romagna, come nel resto dell'Italia, le patologie croniche riguardano, infatti, circa il 40% della popolazione e la co-presenza di due o più condizioni croniche circa il 25%.

La multimorbidità, o multicronicità, comporta implicazioni di carattere clinico-assistenziale rilevanti, poiché interessa una quota consistente della popolazione, destinata a crescere sempre più in futuro per via dell'invecchiamento della popolazione, ed è strettamente correlata ad una ridotta qualità della vita e ad un progressivo declino funzionale, a cui inevitabilmente si associa un elevato impiego di risorse sanitarie.

I pazienti con multimorbidità, hanno bisogni socioassistenziali complessi che necessitano di trattamenti continui, tuttavia i loro percorsi assistenziali spesso presentano criticità riconducibili a frammentazioni o sovrapposizioni, trattamenti spesso gravosi e di efficacia incerta, duplicazioni di test diagnostici, frequenti accessi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni ripetute, che determinano un impatto negativo sulla qualità ed efficienza delle cure.

In Italia, per rispondere in modo più adeguato alle esigenze dei pazienti cronici è stato sviluppato il Piano Nazionale della Cronicità (PNC) dal Ministero della Salute nel 2016, con l'intento di promuovere a livello nazionale un modello di gestione della cronicità centrato sulla persona e orientato ad una migliore organizzazione dei servizi e una piena responsabilizzazione di tutti gli attori dell'assistenza. Il PNC individua nel Sistema di Cure Primarie il fulcro dell'assistenza dei pazienti cronici e attribuisce alle cure territoriali e domiciliari integrate il compito di soddisfare i loro bisogni di salute, delegando all'assistenza ospedaliera la gestione dei casi acuti/complessi non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie. In questo modello organizzativo lo strumento per garantire appropriatezza ed efficacia dell'assistenza è costituito dai Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), che rappresentano la contestualizzazione a livello territoriale delle Linee Guida per singola patologia. Il grande limite dei PDTA è legato al fatto che sono strumenti "disease-oriented" e, pertanto, non tengono in considerazione la possibile presenza contemporanea di più patologie croniche in uno stesso paziente. Nonostante la rilevanza delle implicazioni clinico-assistenziali, la multimorbidità resta un argomento marginale non sufficientemente analizzato, tanto da indurre l' *Academy of Medical Science*, in un recente documento pubblicato nel 2018, ad un accorato appello alla comunità scientifica affinché la multimorbidità sia considerata un argomento di ricerca prioritario, per poter produrre le evidenze scientifiche necessarie ad orientare le politiche sanitarie, sviluppare programmi di prevenzione e cura ed elaborare linee guida che possano aiutare i professionisti a rispondere agli specifici bisogni delle persone con multimorbidità.

Sulla base della rilevanza e delle numerose implicazioni organizzative correlate alla tematica, l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale ha messo a punto nel 2018 uno strumento di monitoraggio annuale della multimorbidità in Emilia-Romagna, basato su informazioni desumibili dalle banche dati sanitarie correnti. L'obiettivo del monitoraggio è descrivere l'epidemiologia della multimorbidità, individuare gruppi di patologie croniche (*pattern*) significativamente associate tra di loro e valutarne l'impatto sulle risorse sanitarie, sia territoriali che ospedaliere.

METODOLOGIA

Popolazione oggetto di studio

La popolazione oggetto di studio è stata individuata dal flusso anonimizzato dell'Anagrafica sanitaria ed è costituita da 3.926.417 persone con età maggiore/uguale a 18 anni e residenti nella regione Emilia-Romagna nell'anno 2018. Questa popolazione è comprensiva dei deceduti e di coloro che hanno cambiato regione di residenza durante l'anno considerato.

Per il calcolo dell'incidenza i casi incidenti sono stati individuati solo tra i residenti in regione al 31/12/2017, non potendo risalire alla storia clinica dei nuovi residenti dell'anno 2018.

Criteri utilizzati per l'individuazione dei casi

Le patologie croniche oggetto di studio sono state selezionate tenendo conto della loro rilevanza in termini di frequenza e rintracciabilità nelle banche dati sanitarie correnti. Tale selezione è stata supportata da una accurata analisi documentale descritta nel report 2017 (<https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/multimorbidity-2017>).

Per l'identificazione delle patologie croniche prevalenti della popolazione oggetto di studio sono stati considerati:

- ricoveri ospedalieri occorsi nell'arco temporale 2014-2018 (fonte banca dati SDO - Scheda di dimissione ospedaliera);
- prescrizioni farmaceutiche erogate nell'arco temporale 2017-2018 (fonte banche dati AFT - Assistenza farmaceutica territoriale, FED - Farmaci ad erogazione diretta);
- esenzioni per patologia attive nel 2018 (fonte banca dati Esenzioni) (*Tabella A.2 in Appendice*).

Per la sola demenza sono state considerate anche le prestazioni di assistenza domiciliare (fonte banca dati ADI - Assistenza domiciliare integrata) e di assistenza residenziale e semi-residenziale (fonte banca dati FAR - Assistenza residenziale e semi-residenziale anziani) erogate nell'arco temporale 2014-2018.

Esiti valutati

- Utilizzo nel 2018 delle seguenti tipologie di assistenza: ospedaliera, Pronto soccorso, ambulatoriale, domiciliare, residenziale o semi-residenziale, farmaceutica, ospedale di comunità, *hospice*.
- Costi nel 2018 per le diverse tipologie di assistenza rilevati dai relativi flussi.

Per la valutazione degli esiti sono state usate le seguenti banche dati:

SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
AFT	Assistenza farmaceutica territoriale
FED	Farmaci ad erogazione diretta
ASA	Assistenza specialistica ambulatoriale
ADI	Assistenza domiciliare integrata

FAR Assistenza residenziale e semi-residenziale per anziani
SIRCO Sistema informativo regionale degli ospedali di comunità
SDHS Scheda di dimissione *hospice*

Analisi statistica

La valutazione della prevalenza e dell'incidenza delle 32 patologie croniche considerate è stata distinta per età, genere e numero di patologie co-occorrenti al fine di evidenziarne le differenze. I casi prevalenti sono stati definiti come persone con 2 o più condizioni croniche nell'anno di riferimento, mentre i casi incidenti come persone con nessuna o una sola condizione cronica al 31 dicembre dell'anno precedente che hanno sviluppato una o più nuove patologie croniche nell'anno di riferimento, arrivando ad averne almeno 2.

Per il periodo 2015-2018 sono state analizzate le variazioni negli anni della prevalenza e dell'incidenza delle 32 condizioni croniche in studio e della multimorbidità, sia in termini percentuali che assoluti.

Per quanto riguarda l'utilizzo delle diverse tipologie di assistenza sanitaria e i relativi costi, l'impatto della multimorbidità è stato espresso come percentuale di consumo sul totale delle risorse erogate dal Servizio Sanitario Regionale nello stesso anno.

Per la valutazione delle associazioni statisticamente significative tra le patologie croniche considerate è stata utilizzata l'analisi fattoriale esplorativa, basata sulla matrice di correlazione tetracorica (matrice di correlazione tra variabili dicotomiche). Mediante questo metodo, i *pattern* (o gruppi) di patologie sono stati individuati in base alla varianza da essi spiegata: sono stati selezionati i fattori con autovalore >1 . Per la stima dei fattori è stata utilizzata una rotazione obliqua, assumendo che i *pattern* di multimorbidità non siano tra loro indipendenti, poiché l'appartenenza di un paziente a un *pattern* può ragionevolmente condizionare il rischio dello stesso paziente di essere incluso anche in altri gruppi.

Come misura della bontà del modello fattoriale sono stati considerati la percentuale di varianza spiegata dai fattori e il test di adeguatezza campionaria di Kaiser-Meyer-Olkin. L'analisi fattoriale ha riguardato i soli pazienti con età ≥ 65 anni.

Tra le patologie analizzate sono state escluse quelle con frequenza inferiore all'1% e sono state definite associate a un *pattern* di multimorbidità quelle con correlazione intra-gruppo (*factor loading*) maggiore o uguale a 0.30. Dopo avere individuato i *pattern* di multimorbidità, la loro prevalenza è stata calcolata in base alla frequenza dei pazienti ad essi attribuibili: i pazienti sono stati attribuiti a un *pattern* di multimorbidità se hanno avuto almeno 2 delle patologie in esso incluse con *factor loading* ≥ 0.30 .

L'attribuzione dei pazienti ai *pattern* ha consentito di distinguere la quota di pazienti con multimorbidità spiegata dai *pattern* e di valutarne l'impatto in termini di consumo di risorse sanitarie.

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SAS versione 9.3 (SAS Institute, Inc.; Cary, NC).

RISULTATI

Carico di malattia nella popolazione generale

La popolazione considerata è composta da 3.926.417 cittadini adulti residenti in Emilia-Romagna nel corso del 2018 e di questi 986.956, ovvero il 25,1%, presenta 2 o più patologie croniche (*Figura 1*).

La distribuzione del numero di patologie per classi di età evidenzia come al crescere dell'età si riduca la quota di popolazione sana e aumenti la quota di popolazione affetta da più patologie. Nella popolazione più giovani (età <40 anni) la prevalenza di due o più patologie croniche è del 2,5% e tale quota cresce al 19,1% nella fascia di età compresa tra i 51 e i 60 anni, al 40,4% tra i 61 e 70 anni, al 62,3% nella fascia di età 71-80, fino a raggiungere il 72,6% negli ultraottantenni (*Figura 2*).

Distinguendo per genere non si evidenziano grandi differenze (*Figura 3*): la percentuale di pluripatologia tra le femmine è di poco superiore a quella rilevata tra i maschi (26,5% vs 23,7%). Stratificando per fasce di età, si registra una maggiore presenza di multimorbilità tra le femmine rispetto ai maschi fino ai 60 anni e una successiva inversione di tale rapporto nelle fasce di età più avanzate, in cui la coesistenza di 2 o più patologie croniche riguarda maggiormente i maschi (76,9% vs 70,1% per età >80 anni).

Figura 1. Distribuzione della popolazione per numero di patologie co-presenti, anno 2018

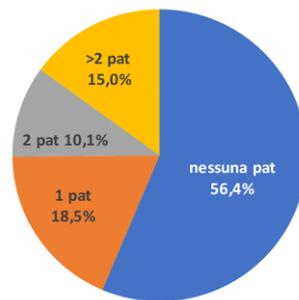


Figura 2. Distribuzione, per ciascuna classe di età, del numero di patologie co-presenti, anno 2018

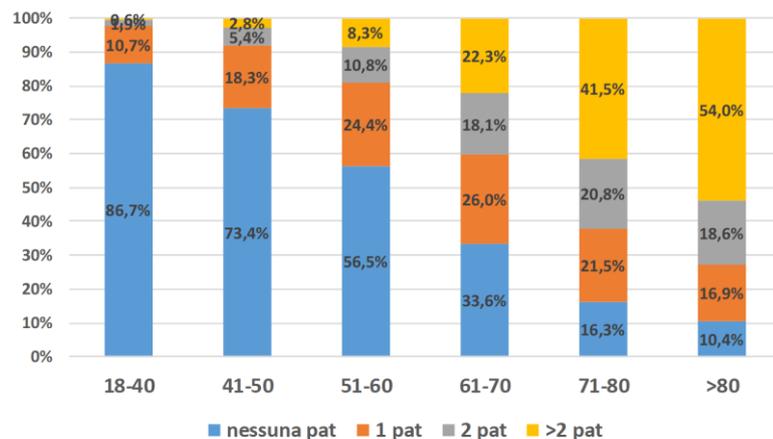
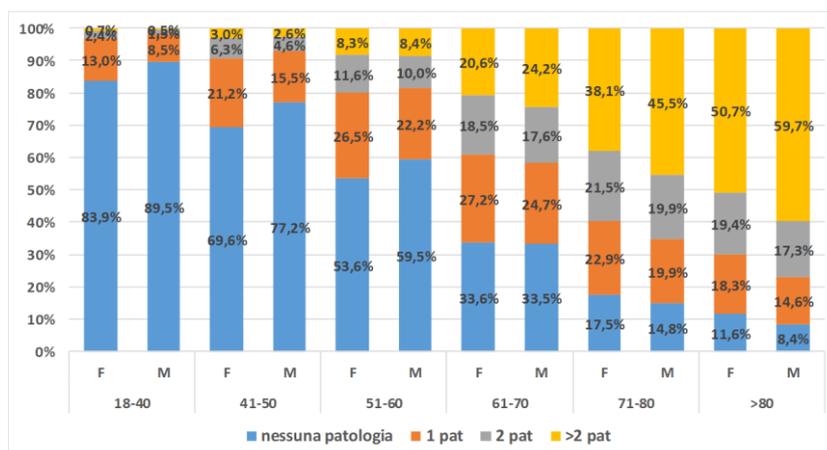


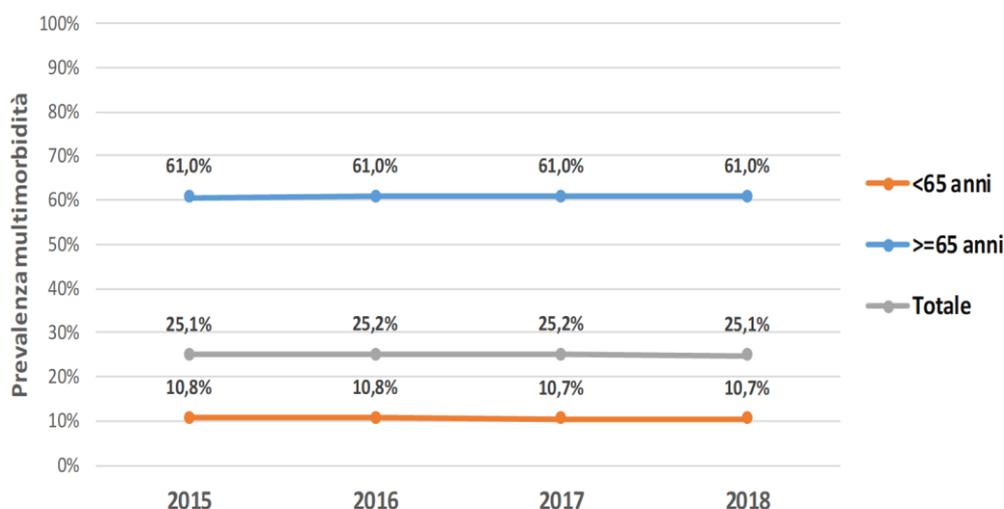
Figura 3. Distribuzione della popolazione per numero di patologie co-presenti, stratificata per classe di età e genere, anno 2018



Considerando la sola popolazione residente con età ≥ 65 anni, pari a 1.128.039, la prevalenza di multimorbidità raggiunge il 61% (687.559 casi), mentre tra i più giovani, 2.798.378 residenti con età inferiore ai 65 anni, la percentuale è pari al 10,7% (299.397 casi).

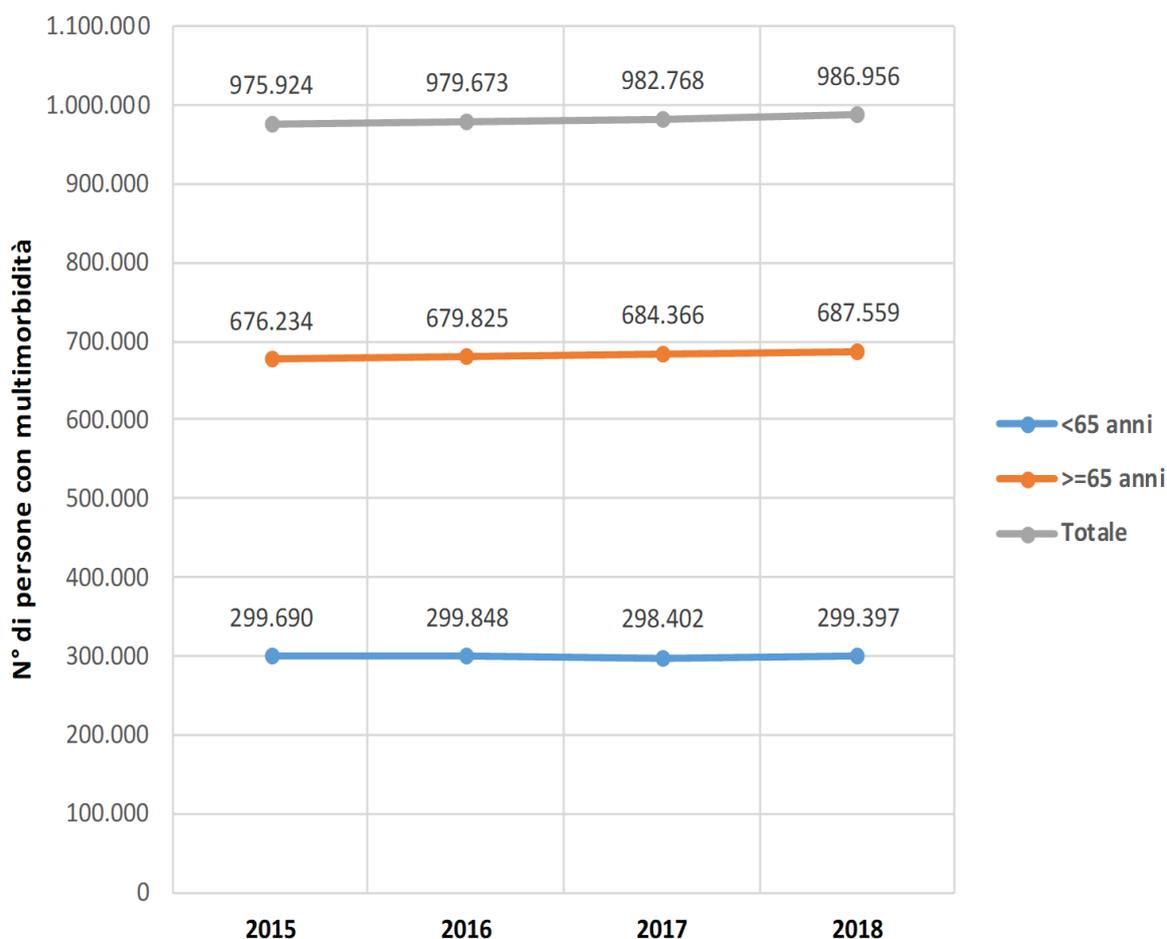
Considerando il periodo 2015-2018 la prevalenza di multimorbidità non ha subito variazioni di rilievo, mantenendosi intorno al 25,1% per la popolazione adulta (≥ 18 anni), intorno al 10,7% circa per le persone con età inferiore ai 65 anni e costante, al 61%, per gli anziani (≥ 65 anni).

Figura 4. Trend prevalenza della multimorbidità, 2015 - 2018



Sebbene la prevalenza in termini percentuali non abbia subito variazioni di rilievo negli anni, il numero di residenti con multimorbidità è aumentato costantemente tra gli ultra 65enni, facendo registrare un incremento complessivo superiore a 11.000 casi tra il 2015 e il 2018 (Figura 5).

Figura 5. Trend casi prevalenti con multimorbidità, 2015 - 2018



Prevalenza delle singole patologie croniche

Il 43,7% (1.713.766 persone) della popolazione adulta residente in Emilia-Romagna nel 2018 è affetto da almeno una delle 32 patologie croniche considerate e tale percentuale passa dal 28,1% nella fascia più giovane (<65 anni) all'82,1% negli anziani (>=65 anni).

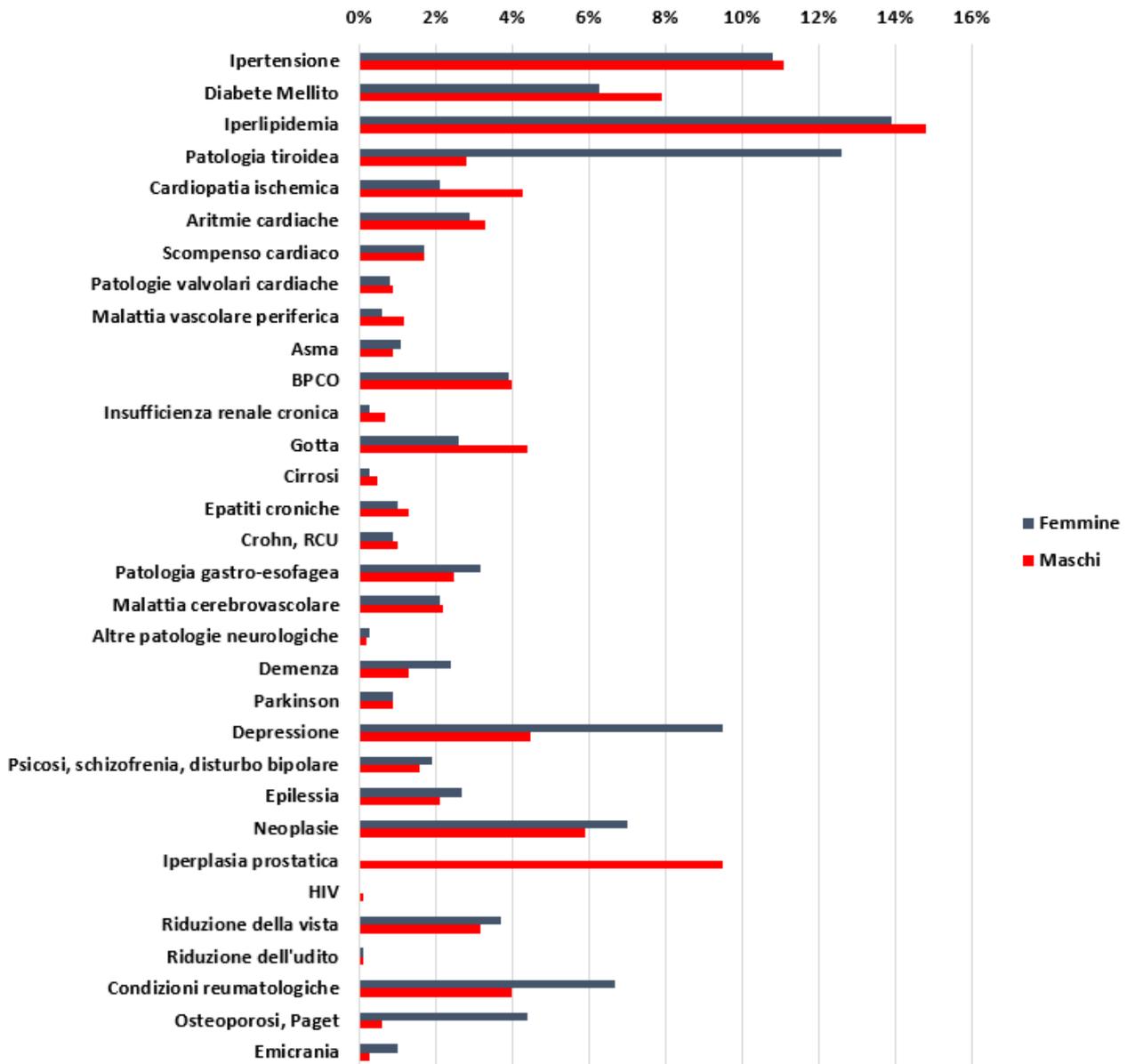
Come era stato rilevato negli anni scorsi, l'iperlipidemia (misurata sulla base dei ricoveri e del consumo di farmaci ipolipemizzanti) rimane la condizione cronica più frequente e riguarda il 14% della popolazione adulta e il 36% degli ultra 65enni. Segue l'ipertensione, con prevalenza pari all'11%, la patologia tiroidea (7,9%), il diabete (7,1%), la depressione (7,1%), le neoplasie (6,5%), le condizioni reumatologiche (5,4%), le patologie respiratorie croniche BPCO e asma (5,1%) e le altre patologie (*Tabella 1*).

Tabella 1. Prevalenza delle 32 patologie croniche considerate, anno 2018

	Età				Totale	
	<65 ANNI		>=65 ANNI			
	N	%	N	%	N	%
Iperlipidemia	154262	5,5%	406969	36,1%	561231	14,3%
Ipertensione	103618	3,7%	326044	28,9%	429662	10,9%
Patologia tiroidea	167542	6,0%	142234	12,6%	309776	7,9%
Diabete Mellito	89551	3,2%	188162	16,7%	277713	7,1%
Depressione	118974	4,3%	159115	14,1%	278089	7,1%
Neoplasie	95166	3,4%	159911	14,2%	255077	6,5%
Condizioni reumatologiche	82219	2,9%	129936	11,5%	212155	5,4%
Iperplasia prostatica	28172	1,0%	151666	13,4%	179838	4,6%
BPCO	52436	1,9%	102835	9,1%	155271	4,0%
Gotta	24757	0,9%	112709	10,0%	137466	3,5%
Riduzione della vista	28691	1,0%	106064	9,4%	134755	3,4%
Cardiopatía ischemica	24235	0,9%	100037	8,9%	124272	3,2%
Aritmie cardiache	16179	0,6%	104662	9,3%	120841	3,1%
Patologia gastro-esofagea	52155	1,9%	60526	5,4%	112681	2,9%
Osteoporosi, Paget	22390	0,8%	78345	6,9%	100735	2,6%
Epilessia	42225	1,5%	51551	4,6%	93776	2,4%
Malattia cerebrovascolare	12760	0,5%	71939	6,4%	84699	2,2%
Demenza	1760	0,1%	70600	6,3%	72360	1,8%
Psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare	38856	1,4%	30819	2,7%	69675	1,8%
Scompenso cardiaco	5925	0,2%	59937	5,3%	65862	1,7%
Epatiti croniche	28144	1,0%	16577	1,5%	44721	1,1%
Asma	29614	1,1%	8135	0,7%	37749	1,0%
Crohn, RCU	20502	0,7%	15393	1,4%	35895	0,9%
Parkinson	5555	0,2%	28248	2,5%	33803	0,9%
Patologie valvolari cardiache	7257	0,3%	25957	2,3%	33214	0,8%
Malattia vascolare periferica	5925	0,2%	27392	2,4%	33317	0,8%
Emicrania	21970	0,8%	2827	0,3%	24797	0,6%
Insufficienza renale cronica	5894	0,2%	14014	1,2%	19908	0,5%
Cirrosi	7191	0,3%	8741	0,8%	15932	0,4%
Altre patologie neurologiche	7835	0,3%	3551	0,3%	11386	0,3%
Riduzione dell'udito	2347	0,1%	1720	0,2%	4067	0,1%
HIV	1292	0,0%	370	0,0%	1662	0,0%

Distinguendo la prevalenza per genere, nelle femmine emerge una evidente maggiore frequenza di patologia tiroidea (12,6% vs 2,8% nei maschi), depressione (9,5% vs 4,5%), condizioni reumatologiche (6,7% vs 4,0%), osteoporosi (4,4% vs 0,6%), demenza (2,4% vs 1,3%), emicrania (1% vs 0,3%); nei maschi prevalgono diabete (7,9% vs 6,3% nelle femmine), cardiopatia ischemica (4,3% vs 2,1%), gotta (4,4% vs 2,6%), iperlipidemia (14,8% vs 13,9%) (*Figura 6*).

Figura 6. Prevalenza delle singole patologie croniche, distinta tra maschi e femmine



Il confronto della prevalenza delle singole patologie del 2018 con quelle del 2015 (*Tabella 2*) mette in evidenza un incremento percentualmente esiguo, anche se in termini assoluti non trascurabile, di alcune patologie metaboliche quali l'iperlipidemia, per la quale nel 2018 si è registrato un aumento pari al 1% corrispondente a + 44823 casi, incremento che negli over 65 è risultato pari al + 2,5% (ovvero + 34911 pazienti), il diabete mellito + 0,2% (+8563 casi), la gotta +0,4% (+16176 casi), le patologie psichiatriche, per le quali si è registrato un incremento dello 0,2% (+ 6571 pazienti), le neoplasie +0,2% (+ 11642 casi) e infine l'epilessia +0,1% (+6571 pazienti).

Tabella 2. Confronto prevalenza delle 32 patologie croniche considerate, 2018 vs 2015

	Confronto Prevalenza 2018 vs 2015					
	Differenze: 2018 vs 2015(numero persone)			Differenze: 2018 vs 2015 (%)		
	<65 anni	>=65 anni	Totale	<65 anni	>=65 anni	Totale
Ipertensione	-5383	-21216	-26599	-0,2%	-2,4%	-0,9%
Diabete Mellito	1333	7230	8563	0,0%	0,4%	0,2%
Iperlipidemia	9912	34911	44823	0,3%	2,5%	1,0%
Patologia tiroidea	1744	9245	10989	0,0%	0,6%	0,2%
Cardiopatia ischemica	-538	-11866	-12404	0,0%	-1,2%	-0,3%
Aritmie cardiache	103	-2933	-2830	0,0%	-0,4%	-0,1%
Scopenso cardiaco	-62	-2724	-2786	0,0%	-0,4%	-0,1%
Patologie valvolari cardiache	112	-786	-674	0,0%	-0,1%	-0,1%
Malattia vascolare periferica	-295	-3277	-3572	0,0%	-0,4%	-0,2%
Asma	5163	1210	6373	0,2%	0,1%	0,2%
BPCO	-7110	-6993	-14103	-0,2%	-0,8%	-0,4%
Insufficienza renale cronica	534	1535	2069	0,0%	0,1%	0,0%
Gotta	3002	13174	16176	0,1%	1,0%	0,4%
Cirrosi	-306	-1217	-1523	0,0%	-0,1%	0,0%
Epatiti croniche	-849	-1326	-2175	0,0%	-0,1%	-0,1%
Crohn, RCU	505	747	1252	0,0%	0,1%	0,0%
Patologia gastro-esofagea	-10	3491	3481	0,0%	0,3%	0,1%
Malattia cerebrovascolare	-336	-8585	-8921	0,0%	-0,9%	-0,2%
Altre patologie neurologiche	666	389	1055	0,0%	0,0%	0,0%
Demenza	-58	355	297	0,0%	0,0%	-0,1%
Parkinson	36	229	265	0,0%	0,0%	0,0%
Depressione	-3117	2209	-908	-0,1%	-0,1%	-0,1%
Psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare	3469	3102	6571	0,1%	0,2%	0,2%
Epilessia	1396	1801	3197	0,0%	0,1%	0,1%
Neoplasie	4453	7189	11642	0,1%	0,4%	0,2%
Iperplasia prostatica	896	8286	9182	0,0%	0,5%	0,2%
HIV	-6461	-217	-6678	-0,3%	-0,1%	-0,2%
Riduzione della vista	-576	1349	773	-0,1%	0,0%	-0,1%
Riduzione dell'udito	6	-227	-221	0,0%	0,0%	0,0%
Condizioni reumatologiche	-8710	-13921	-22631	-0,4%	-1,5%	-0,6%
Osteoporosi, Paget	-1806	-7953	-9759	-0,1%	-0,9%	-0,2%
Emicrania	-1532	8	-1524	0,0%	0,0%	-0,1%

Incidenza delle singole patologie croniche

Nel 2018 sono stati registrati 100.222 nuovi casi di multimorbidità, che riguardano il 2,9% della popolazione. Tra i casi incidenti, 47.508 hanno un'età inferiore a 65 anni e 52.714 hanno un'età ≥ 65 anni e rappresentano l'1,9% e il 5% delle rispettive popolazioni.

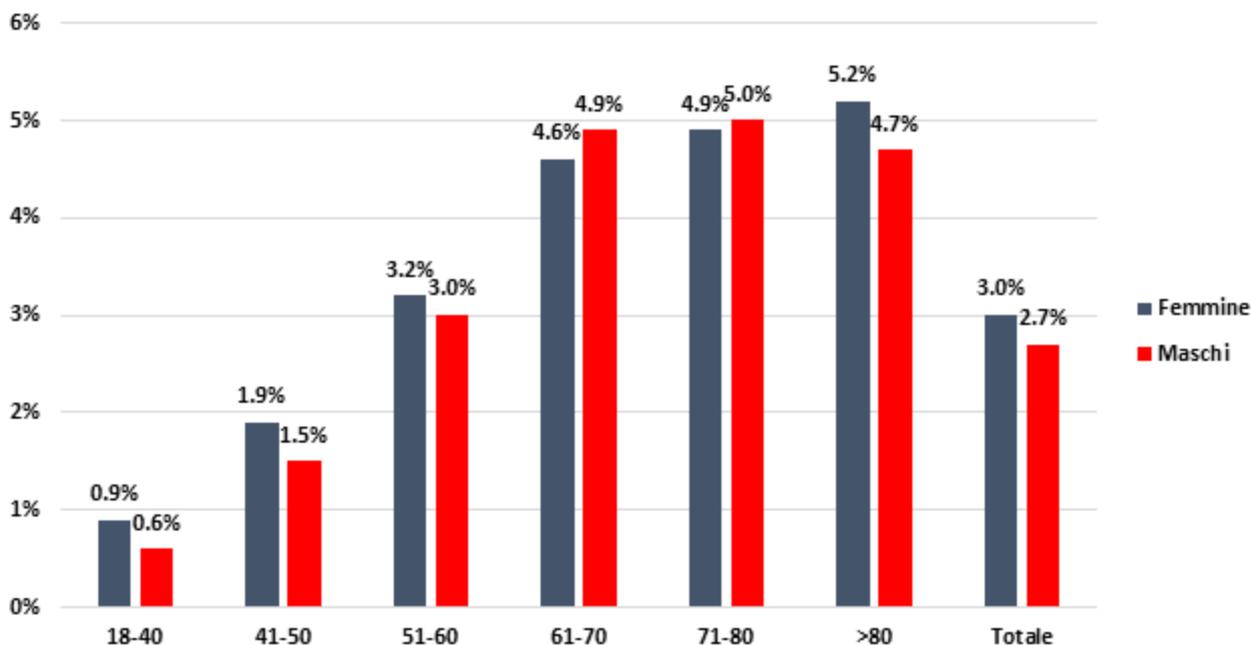
Nell'intera popolazione l'incidenza delle singole patologie varia tra lo 0% e l'1,4% (*Tabella 3*). Distinguendo per età, le percentuali cambiano: per quelli di età maggiore/uguale a 65 anni il *range* di incidenza è compreso tra lo 0% e il 2,5% mentre per quelli di età inferiore è compreso tra lo 0% e lo 0,9%.

Tabella 3. Incidenza delle 32 patologie, anno 2018

	<65 ANNI		>=65 ANNI		Totale	
	N	%	N	%	N°	%
Iperensione	10885	0.4%	22643	2.1%	33528	1.0%
Diabete Mellito	9709	0.4%	10436	1.0%	20145	0.6%
Iperlipidemia	23028	0.9%	26896	2.5%	49924	1.4%
Patologia tiroidea	15165	0.6%	6884	0.6%	22049	0.6%
Cardiopatia ischemica	3759	0.2%	12029	1.1%	15788	0.5%
Aritmie cardiache	3010	0.1%	18107	1.7%	21117	0.6%
Scompenso cardiaco	1167	0.0%	14212	1.3%	15379	0.4%
Patologie valvolari cardiache	1175	0.0%	4789	0.5%	5964	0.2%
Malattia vascolare periferica	1206	0.0%	5302	0.5%	6508	0.2%
Asma	4328	0.2%	997	0.1%	5325	0.2%
BPCO	14274	0.6%	18057	1.7%	32331	0.9%
Insufficienza renale cronica	785	0.0%	2074	0.2%	2859	0.1%
Gotta	5123	0.2%	17296	1.6%	22419	0.6%
Cirrosi	1136	0.0%	1328	0.1%	2464	0.1%
Epatiti croniche	2411	0.1%	1135	0.1%	3546	0.1%
Crohn, RCU	3005	0.1%	2821	0.3%	5826	0.2%
Patologia gastro-esofagea	12236	0.5%	11807	1.1%	24043	0.7%
Malattia cerebrovascolare	2662	0.1%	15264	1.4%	17926	0.5%
Altre patologie neurologiche	742	0.0%	738	0.1%	1480	0.0%
Demenza	382	0.0%	16702	1.6%	17084	0.5%
Parkinson	967	0.0%	3896	0.4%	4863	0.1%
Depressione	17407	0.7%	19686	1.9%	37093	1.1%
Psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare	4818	0.2%	6372	0.6%	11190	0.3%
Epilessia	7568	0.3%	9919	0.9%	17487	0.5%
Neoplasie	13409	0.6%	21299	2.0%	34708	1.0%
Iperplasia prostatica	6117	0.3%	14535	1.4%	20652	0.6%
HIV	111	0.0%	23	0.0%	134	0.0%
Riduzione della vista	3410	0.1%	7284	0.7%	10694	0.3%
Riduzione dell'udito	259	0.0%	225	0.0%	484	0.0%
Condizioni reumatologiche	17707	0.7%	22854	2.2%	40561	1.2%
Osteoporosi, Paget	4773	0.2%	10228	1.0%	15001	0.4%
Emicrania	2826	0.1%	243	0.0%	3069	0.1%

L'incidenza di multimorbidità cresce all'aumentare dell'età, sia tra i maschi che tra le femmine (Figura 7). A partire dai 70 anni per entrambi i generi l'incidenza si stabilizza intorno al 5%.

Figura 7. Nuovi casi di multimorbidità, distinti per fasce di età e genere



Il trend dell'incidenza di multimorbidità negli anni, dal 2015 al 2018, evidenzia un esiguo aumento percentuale tra gli ultra 65enni e una esigua diminuzione tra i più giovani (Figura 8 e Figura 9).

Figura 8. Trend Incidenza della multimorbidità, 2015-2018

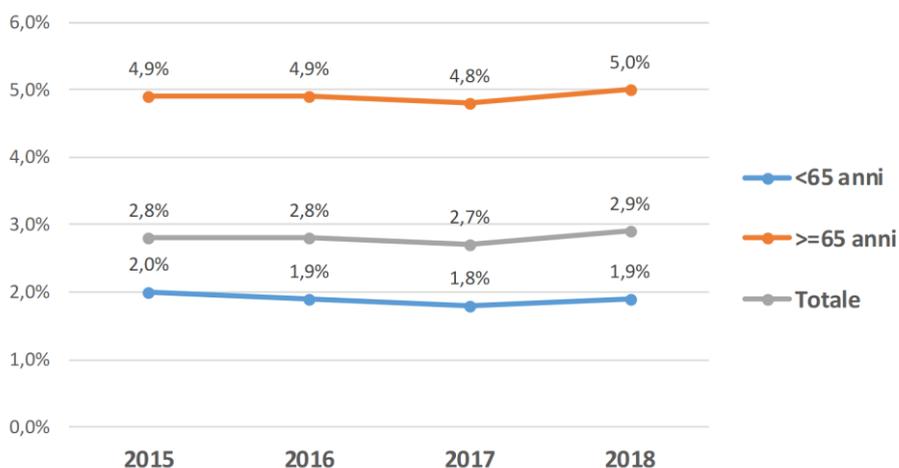
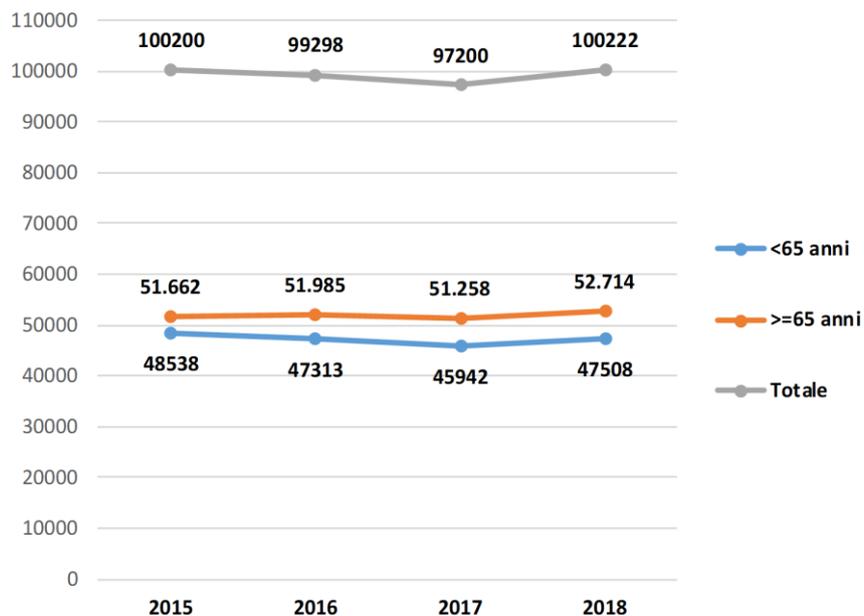


Figura 9. Trend del numero di nuovi casi di multimorbilità, 2015-2018



Considerando le singole patologie, il confronto tra il 2015 e il 2018 non evidenzia differenze rilevanti nella percentuale di incidenza della maggior parte delle 32 condizioni croniche considerate (*Tabella 4*). Un esiguo incremento dell'incidenza si registra per il diabete mellito con +0,1%, che corrisponde a + 2593 nuovi casi, di cui la maggior parte con età inferiore a 65 anni, l'iperlipidemia con + 0,2% , corrispondente a +5324 nuovi casi di cui 2934 con età inferiore a 65 anni e le patologie neuro-psichiatriche come la depressione, la psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare e l'epilessia le cui incidenze hanno avuto un incremento dello 0,1%.

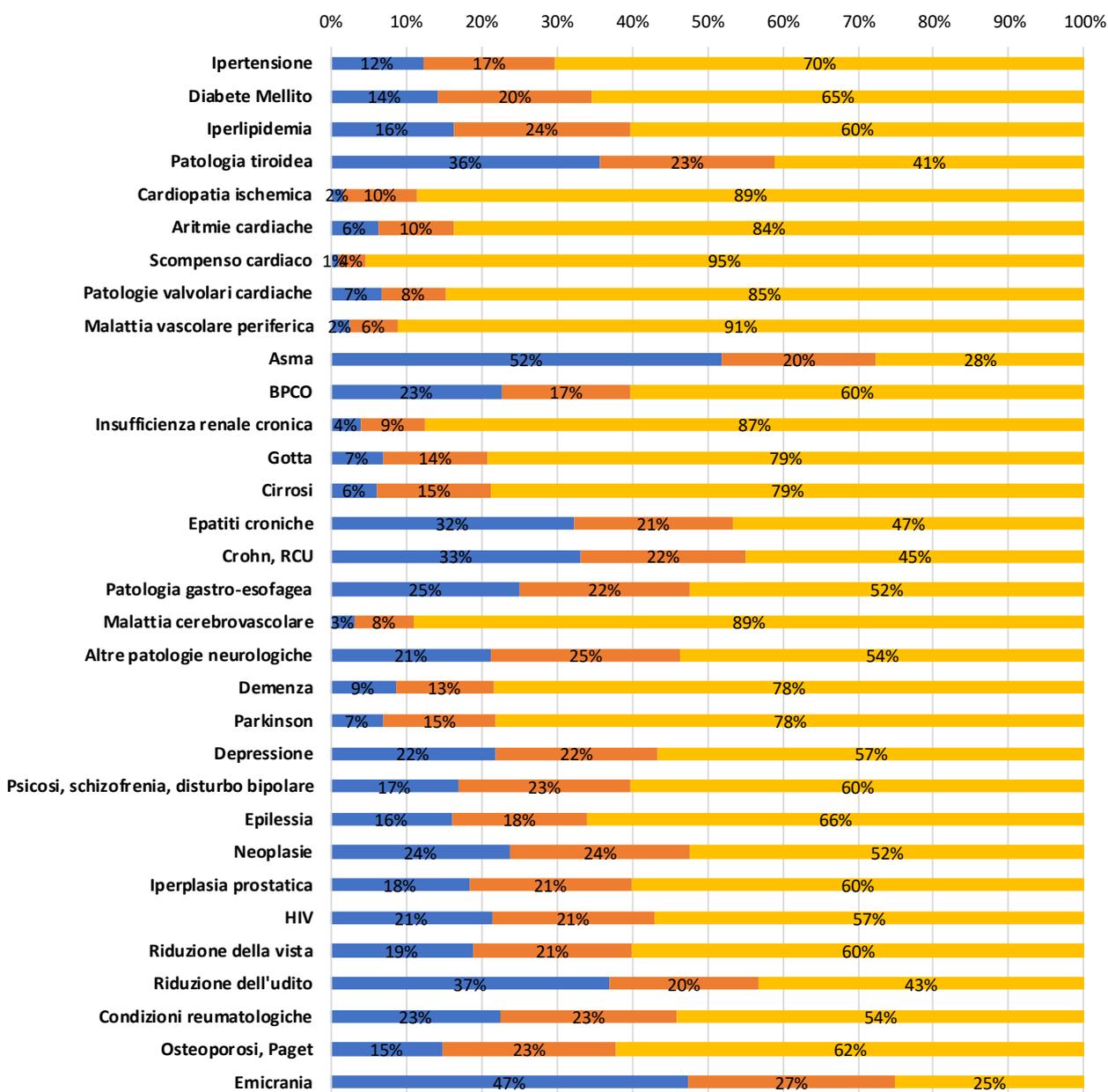
Tabella 4. Differenze delle percentuali di incidenza e del numero di nuovi casi tra il 2015 e il 2018

	Differenze % 2018 vs 2015			Differenze n° nuovi casi 2018 vs 2015		
	<65 anni	>=65 anni	Totale	<65 anni	>=65 anni	Totale
Ipertensione	-0.1%	-0.2%	0.0%	-879	-1555	-2434
Diabete Mellito	0.1%	0.1%	0.1%	1498	1095	2593
Iperlipidemia	0.1%	0.2%	0.1%	2932	2392	5324
Patologia tiroidea	0.0%	0.0%	0.0%	1042	34	1076
Cardiopatía ischemica	0.0%	-0.1%	0.0%	-112	-1112	-1224
Aritmie cardiache	0.0%	0.0%	0.0%	124	357	481
Scopenso cardiaco	0.0%	0.0%	0.0%	91	34	125
Patologie valvolari cardiache	0.0%	0.0%	0.0%	22	-156	-134
Malattia vascolare periferica	-0.1%	-0.1%	0.0%	-48	-556	-604
Asma	0.0%	0.0%	0.0%	-73	37	-36
BPCO	-0.1%	-0.3%	-0.2%	-3038	-3382	-6420
Insufficienza renale cronica	0.0%	0.0%	0.0%	172	101	273
Gotta	0.0%	0.0%	0.0%	384	390	774
Cirrosi	0.0%	-0.1%	0.0%	-8	-353	-361
Epatiti croniche	0.0%	0.0%	0.0%	-9	-447	-456
Crohn, RCU	0.0%	0.0%	0.0%	-94	-2	-96
Patologia gastro-esofagea	0.0%	0.0%	0.0%	-467	-125	-592
Malattia cerebrovascolare	0.0%	-0.1%	0.0%	109	-513	-404
Altre patologie neurologiche	0.0%	0.0%	0.0%	28	124	152
Demenza	0.0%	0.0%	0.0%	-9	240	231
Parkinson	0.0%	0.0%	0.0%	39	89	128
Depressione	0.0%	0.1%	0.1%	-65	161	96
Psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare	0.0%	0.1%	0.0%	389	752	1141
Epilessia	0.0%	0.1%	0.1%	849	936	1785
Neoplasie	0.0%	-0.1%	-0.1%	-1345	-1250	-2595
Iperplasia prostatica	0.1%	0.0%	0.0%	46	61	107
HIV	-0.2%	0.0%	-0.2%	-5743	-421	-6164
Riduzione della vista	0.0%	0.0%	0.0%	144	364	508
Riduzione dell'udito	0.0%	0.0%	0.0%	14	-53	-39
Condizioni reumatologiche	-0.1%	-0.2%	0.0%	-1234	-2041	-3275
Osteoporosi, Paget	0.0%	0.0%	0.0%	100	-611	-511
Emicrania	0.0%	0.0%	0.0%	-52	24	-28

Analisi delle comorbidità

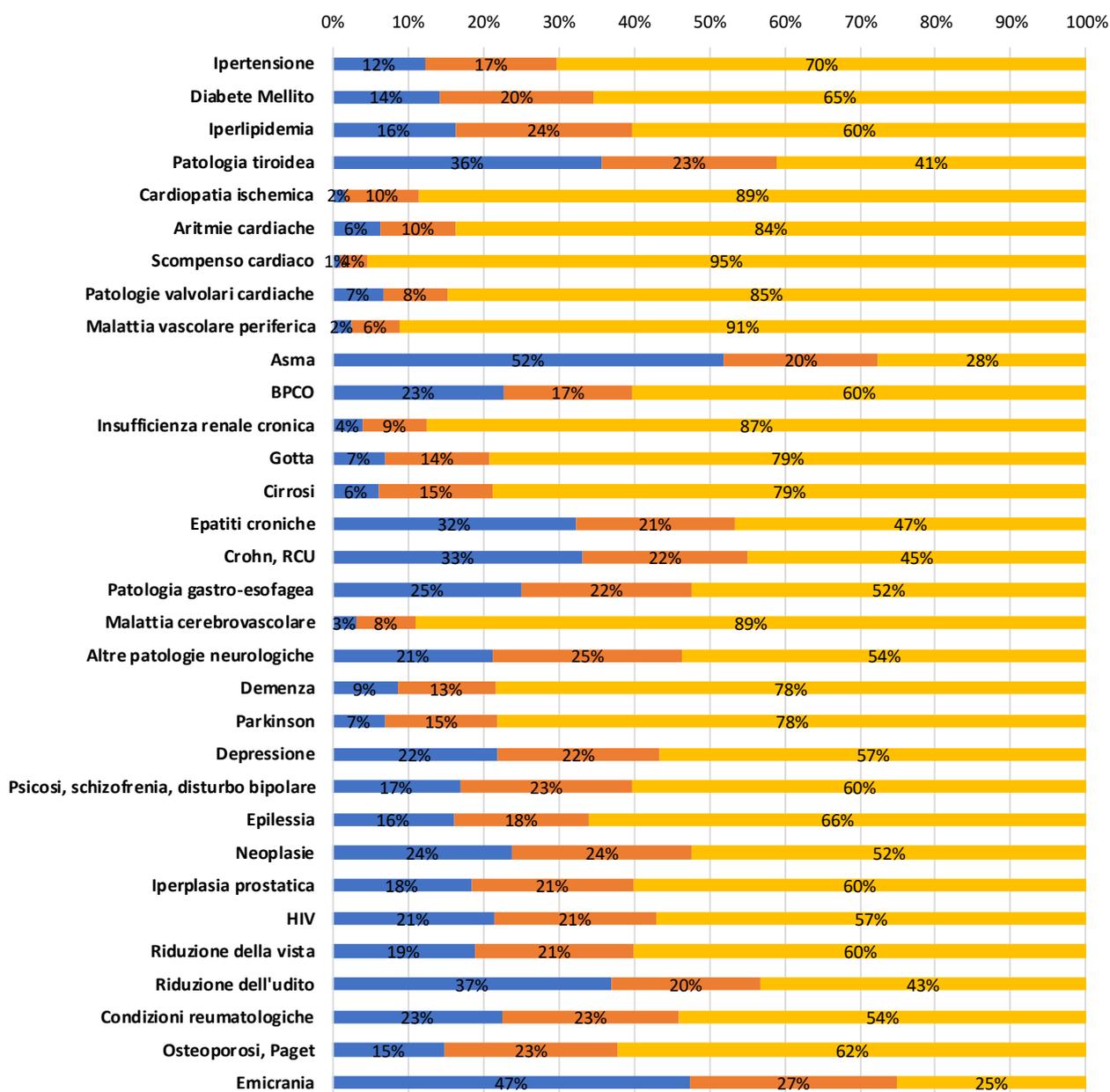
Ciascuna delle 32 patologie considerate è stata analizzata in base alla co-occorrenza delle altre patologie croniche. Da questo confronto è emerso che solo una quota esigua di pazienti è affetto da un'unica patologia cronica (*Figura 10*): la maggior parte è affetta da 1 o più patologie associate, nella misura media dell'81,9% (DevStd: $\pm 13,1\%$) con una variazione compresa tra il 48,1% rilevato per l'asma e il 99%, per lo scompenso cardiaco.

Figura 10. Percentuale di co-presenza di altre condizioni croniche per ciascuna delle 32 patologie considerate, pazienti con età ≥ 18 anni



Le percentuali di co-presenza di altre patologie crescono notevolmente se si considerano i soli pazienti ultra 65enni: mediamente tali percentuali si aggirano intorno al 92,5% ($\pm 4,7\%$) e variano tra il 82,2% e il 99,4% (Figura 11).

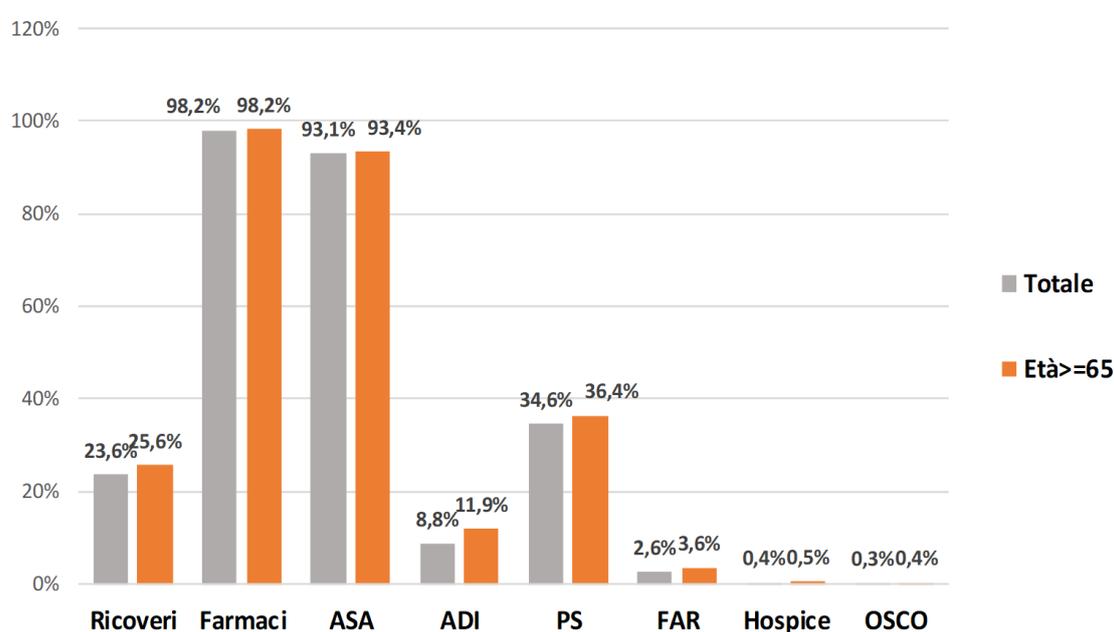
Figura 11. Percentuale di co-presenza di altre condizioni croniche per ciascuna delle 32 patologie considerate, pazienti con età ≥ 65 anni



Consumo di risorse

Nel 2018, il ricorso a servizi e prestazioni sanitarie da parte dei pazienti con multimorbidità è sovrapponibile percentualmente a quanto rilevato nel 2017 e nel 2016: la quasi totalità ha assunto farmaci e ha effettuato visite specialistiche ambulatoriali e il 35% ha avuto almeno un accesso in Pronto Soccorso. Meno frequente risulta il ricorso all'assistenza domiciliare (8,8%), a quella residenziale e semi-residenziale (2,6%) e agli ospedali di comunità (0,3%). Le percentuali sono di poco superiori se si considerano i soli pazienti over 65 anni (*Figura 12*). Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri, nonostante la percentuale di coloro che hanno avuto almeno un ricovero sia rimasta invariata rispetto agli anni scorsi e si aggiri intorno al 24%, in termini assoluti si registra una riduzione del numero di ricoveri tra il 2016 e il 2018, che ha riguardato soprattutto gli over65 e che è pari a -4312 ospedalizzazioni.

Figura 12. Utilizzo di assistenza sanitaria da parte dei pazienti con multimorbidità, anno 2018



L'impatto dell'utilizzo di assistenza sanitaria da parte dei pazienti con multimorbidità sul totale di prestazioni e servizi sanitari erogati dal Servizio Sanitario Regionale è rilevante (*Figura 13*): nel 2018 a pazienti con due o più condizioni croniche sono destinati il 64% dei ricoveri ospedalieri, il 71% delle prescrizioni farmaceutiche, l'88% dell'assistenza domiciliare, il 79% dell'assistenza residenziale e semi-residenziale, l'89% delle cure palliative in *hospice*, il 90% dell'assistenza negli ospedali di comunità, il 51% dell'assistenza specialistica ambulatoriale e il 43% degli accessi in Pronto soccorso, confermando le percentuali già rilevate nel 2017 e nel 2016.

In termini di costi (*Figura 14*), le quote relative ai pazienti con due o più patologie sono più accentuate rispetto alle rispettive percentuali di utilizzo di servizi e prestazioni assistenziali, il che attesta il maggiore consumo di risorse per ciascun episodio di cura. Emerge infatti che sebbene la percentuale di ricoveri destinati ai pazienti con due o più patologie rappresenti il 64% del totale in Emilia-Romagna, il loro costo è pari al 74,4% del costo totale dei ricoveri erogati. Analoghe considerazioni possono essere estese alla spesa in farmaci (71% di utilizzo e 75,0% di costi), a quella per l'assistenza domiciliare (88% vs 89,5%) e per l'assistenza residenziale (79% vs 79,7%).

Figura 13. Percentuale di utilizzo di assistenza sanitaria sul totale erogato dalla RER per numero di patologie croniche co-presenti (età >= 18 anni), anno 2018

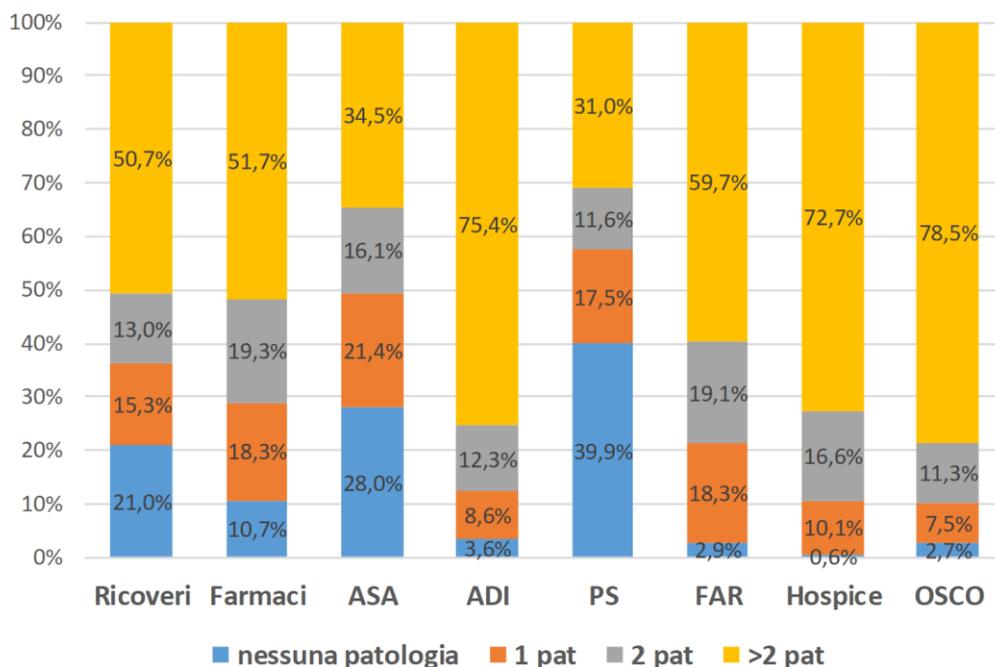
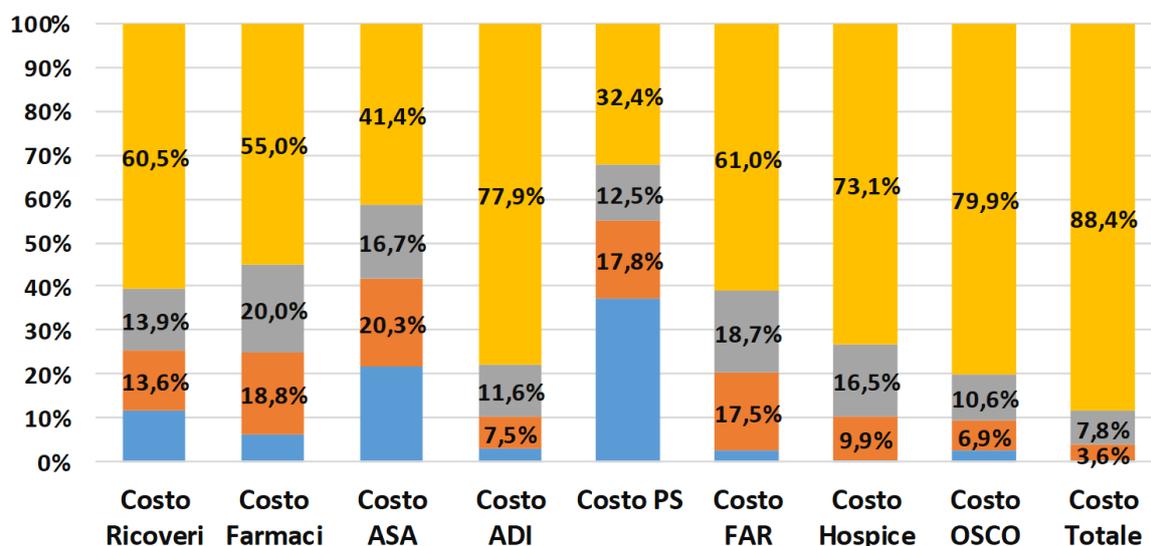


Figura 14. Percentuale costi sul totale dei costi RER per numero di patologie croniche co-presenti (età >= 18), anno 2018



Selezionando i soli pazienti ultra 65enni, le percentuali di utilizzo dei servizi sanitari crescono sensibilmente: circa 80% dell'assistenza erogata nel 2018 agli ultra 65enni è rivolta ai pazienti con due o più patologie (*Figura 15*). In particolare, ad essi sono destinati l'88% dei ricoveri ospedalieri, l'82% dei farmaci, il 77% delle visite specialistiche ambulatoriali, il 90% dell'assistenza domiciliare, il 79,3% degli accessi al Pronto soccorso e l'80% dell'assistenza in CRA, il 91,4% delle cure palliative in *hospice*, il 91% circa delle degenze negli ospedali di

comunità.

In termini di costi le percentuali sono sempre maggiori rispetto a quelle di utilizzo delle prestazioni e in totale il 96,3% dei costi sostenuti dal Servizio sanitario regionale per l'assistenza sanitaria degli ultra 65enni è destinato ai pazienti con 2 o più patologie (Figura 16).

Figura 15. Percentuale di utilizzo di assistenza sanitaria sul totale erogato dal SSR per numero di patologie croniche co-presenti (età ≥ 65 anni), anno 2018

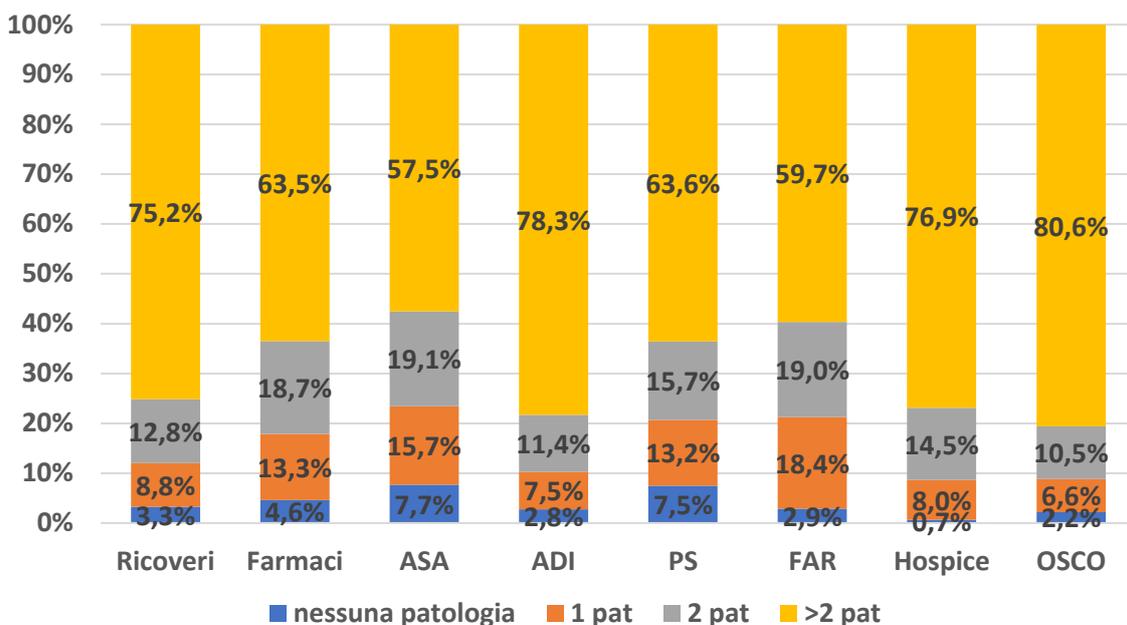
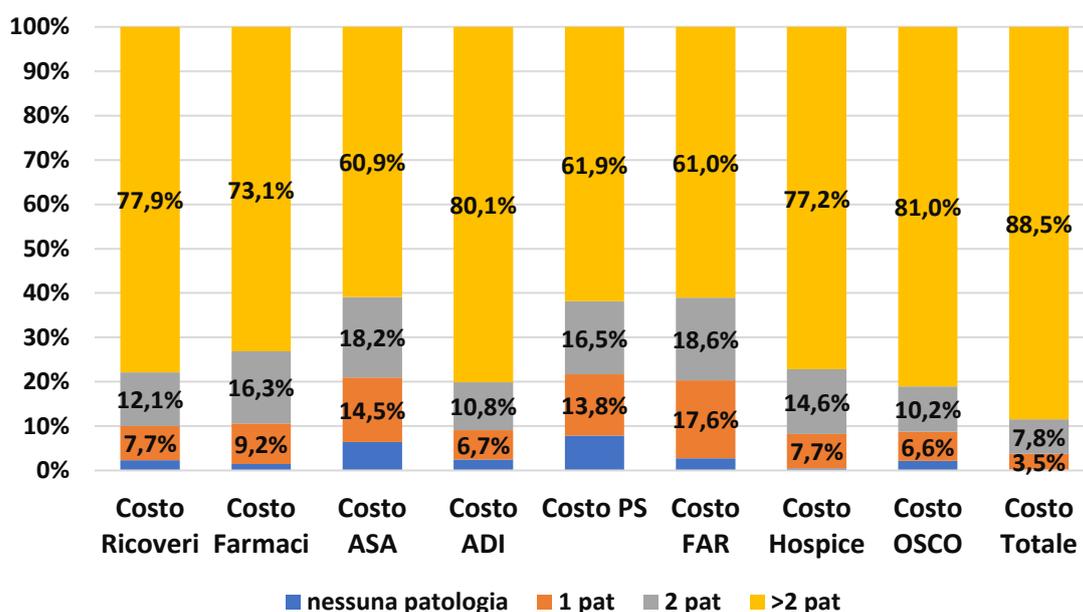


Figura 16. Percentuale costi sul totale dei costi del SSR per numero di patologie croniche co-presenti (età ≥ 65), anno 2018



Pattern di multimorbidità

L'identificazione di *pattern* di multimorbidità, ovvero l'individuazione di gruppi di patologie frequentemente concomitanti e significativamente correlate tra loro, risponde alla necessità di esplorare le associazioni tra patologie croniche. A tal fine, considerando i soli pazienti ultra 65enni, attraverso l'analisi fattoriale sono stati individuati *pattern* di multimorbidità composti da patologie croniche significativamente correlate tra loro.

I risultati ottenuti dall'analisi fattoriale evidenziano quattro *pattern* di multimorbidità, determinati in base alle patologie con *factor loading* più elevato: il primo è stato definito *pattern* di multimorbidità cardiovascolare poiché nel suo interno patologie quali scompenso cardiaco, aritmie cardiache, patologie valvolari, ipertensione, cardiopatia ischemica, hanno correlazioni molto elevate e si differenziano notevolmente dalle altre patologie; il secondo è stato definito *pattern* neuropsichiatrico per la presenza rilevante di patologie come demenza, disturbi psichiatrici, malattia cerebrovascolare, depressione, Parkinson, epilessia; il terzo, *pattern* metabolico poiché il diabete mellito e l'iperlipidemia sono le condizioni croniche predominanti ed infine il quarto *pattern* è stato definito muscolo-scheletrico poiché al suo interno le malattie più rilevanti sono le condizioni reumatologiche, l'osteoporosi e il morbo di Paget.

L'analisi fattoriale evidenzia come *pattern* più esplicativo (54,6% di varianza spiegata) quello cardiovascolare che include scompenso cardiaco, aritmie cardiache, patologie valvolari, ipertensione, cardiopatia ischemica, malattia vascolare periferica, malattia cerebrovascolare, gotta, insufficienza renale cronica, BPCO e Demenza. Il *pattern* neuropsichiatrico, che spiega il 23,3% della varianza, individua le seguenti patologie tra loro correlate: demenza, disturbi psichiatrici, malattia cerebrovascolare, depressione, Parkinson, epilessia, scompenso cardiaco (*Tabella 5*).

Il *pattern* metabolico, che spiega l'9,4% della varianza, comprende le seguenti condizioni croniche: diabete mellito, iperlipidemia, gotta, insufficienza renale cronica, malattia vascolare periferica, cardiopatia ischemica, ipertensione.

Il *pattern* muscolo-scheletrico (7,5% di varianza spiegata) include le condizioni reumatologiche, l'osteoporosi e il morbo di Paget, la patologia gastro-esofagea e l'epilessia.

Come si vede, alcune patologie sono incluse in più *pattern*, anche se con *factor loading* - ovvero correlazioni - sensibilmente diverse. Il motivo risiede nell'ipotesi ragionevole che l'appartenenza di un paziente a un *pattern* può condizionare il rischio che sia incluso anche in altri.

Gli indicatori di validità del modello fattoriale sono risultati ottimali: il valore di 0,79 ottenuto con il test di Kaiser-Meyer Olkin per l'adeguatezza campionaria significa che l'79% delle associazioni tra patologie è rappresentata dalle correlazioni all'interno dei *pattern* di multimorbidità. Inoltre, la varianza spiegata dai quattro fattori (o *pattern*) è pari al 90,3% della varianza totale.

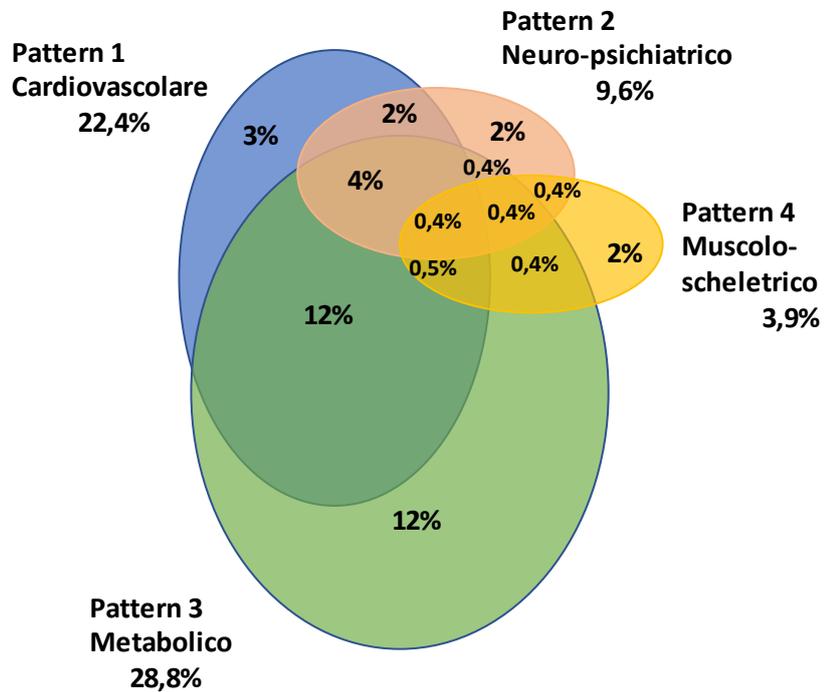
Tab 5. Pattern di multimorbidità, anno 2018

Condizioni croniche	Pattern			
	1	2	3	4
	Cardio-vascolare	Neuro-psichiatrico	Metabolico	Muscolo-scheletrico
Varianza spiegata	54.6%	23.3%	9.4%	7.5%
Scompenso cardiaco	0,89	0,34		
Aritmie cardiache	0,77			
Patologie valvolari cardiache	0,66			
Iperensione	0,64		0,47	
Cardiopatía ischemica	0,63		0,58	
Malattia vascolare periferica	0,56		0,44	
Malattia cerebrovascolare	0,53	0,56		
Gotta	0,45		0,43	
Insufficienza renale cronica	0,45		0,43	
BPCO	0,40			
Demenza	0,36	0,79		
Psicosi, schizofrenia, disturbo bipolare		0,73		
Parkinson		0,53		
Epilessia		0,43		0,33
Depressione		0,61		
Iperlipidemia			0,75	
Diabete Mellito			0,53	
Condizioni reumatologiche				0,41
Osteoporosi, Paget				0,38
Patologia gastro-esofagea				0,35

Kaiser's Measure of Sampling Adequacy: Overall MSA = 0.79

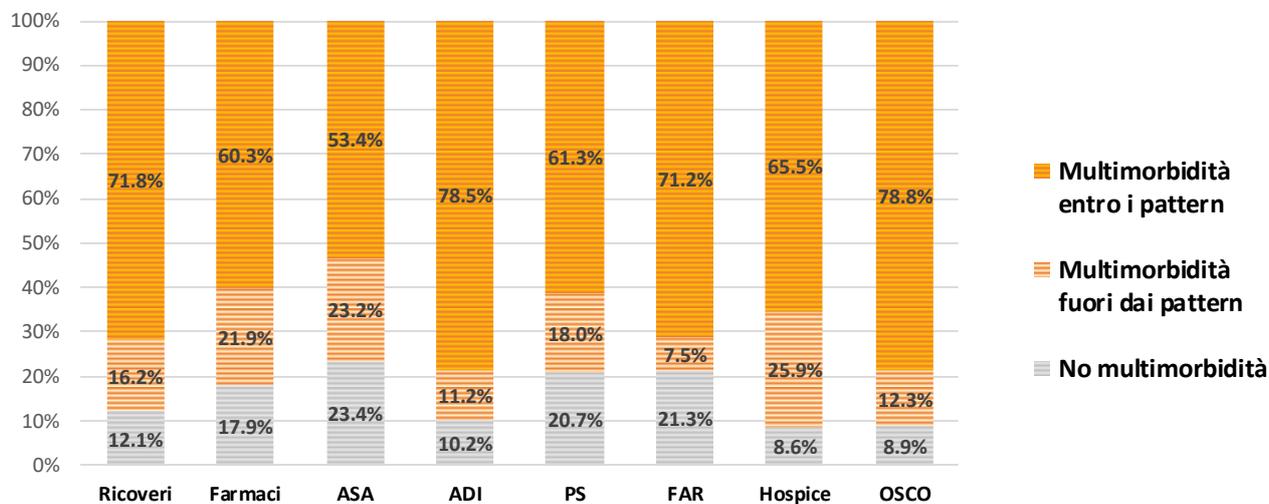
Il pattern metabolico e quello cardiovascolare sono i gruppi di patologie più prevalenti con una frequenza rispettivamente del 22,4% e del 28,8%, seguiti dal pattern neuro-psichiatrico 9,6% e da quello muscolo-scheletrico 3,9% (*Figura 17*). Ciò che emerge in modo preponderante è l'elevata intersezione tra i pattern: ad esempio, sebbene il 22,4% degli ultra65enni soffra di 2 o più patologie incluse nel pattern cardiovascolare, solo il 3% soffre di patologie incluse solo in questo pattern, mentre il rimanente 19,4%, è affetto da patologie incluse in più pattern, primo fra tutti quello metabolico con cui condivide più della metà della prevalenza (12% su 22,4%).

Figura 17. Prevalenza dei pattern, anno 2018



L'individuazione dei pattern di multimorbilità consente inoltre di individuare quali sono i gruppi di patologie che hanno un maggior impatto in termini di utilizzo dei servizi sanitari e dei costi sostenuti. La stragrande maggioranza dei servizi di assistenza, sia ospedaliera che territoriale, erogati dal Servizio Sanitario Regionale è destinata a pazienti con 2 o più patologie incluse nei pattern (*Figura 18*).

Figura 18. Percentuale di utilizzo di assistenza sanitaria sul totale erogato in RER, distinguendo la multimorbidità entro i pattern e la multimorbidità fuori dai pattern, anno 2018



In sintesi, come mostra la Figura 19, negli ultra 65enni con 2 o più patologie co-presenti, i 4 pattern di multimorbidità stimati, spiegano:

- il 66% della prevalenza di multimorbidità (40,4% su 61%);
- il 75% dell'utilizzo di risorse sanitarie (61,5% su 81%);
- l'80% del totale dei costi per l'utilizzo di risorse sanitarie (69,3% su 86,3%)

Figura 19. Rilevanza dei pattern in termini di prevalenza, utilizzo di risorse e costi, nella popolazione ultrasessantacinquenne, anno 2018



CONCLUSIONI

Le analisi contenute in questo report confermano la rilevanza della multimorbidità sia da un punto di vista epidemiologico che di impatto sull'utilizzo dei servizi e dell'assistenza erogati dal Servizio Sanitario Regionale. Nel 2018, 986.956 persone adulte, pari ad un residente su 4, è risultato affetto da due o più patologie croniche, e tra gli ultra 65enni, il 61% (687.559 persone). Considerando l'andamento negli ultimi quattro anni, la prevalenza di multimorbidità in Emilia-Romagna è rimasta pressoché costante intorno al 25%, ma poiché la popolazione ultrasessantacinquenne è aumentata ne è conseguito che nel 2018, rispetto al 2015, si siano registrati complessivamente 11.000 casi di multimorbidità in più (di cui 3591 nel 2016, 4541 nel 2017, 3193 nel 2018). L'aumento costante del numero di pazienti multicronici non potrà in futuro non avere un impatto notevole sul sistema sanitario, in quanto chiamato a rispondere ai loro complessi bisogni socioassistenziali. L'analisi del consumo di prestazioni ospedaliere e territoriali ha messo in evidenza, infatti, come nel 2018 la popolazione con almeno due patologie abbia fatto ricorso alla quota più rilevante di prestazioni: il 64% dei ricoveri ospedalieri, il 71% delle prescrizioni farmaceutiche, l'88% dell'assistenza domiciliare, il 79% dell'assistenza residenziale e semi-residenziale, l'89% delle cure palliative in *hospice*, il 90% dell'assistenza negli ospedali di comunità, il 51% dell'assistenza specialistica ambulatoriale e il 43% degli accessi in Pronto soccorso, confermando le percentuali già rilevate nel 2017 e nel 2016. Ne deriva la necessità di valutare la possibilità di continuare a garantire i medesimi servizi in futuro e sperimentare modelli di gestione della multicronicità più efficaci e sostenibili. L'analisi fattoriale, condotta sulla sola popolazione ultra 65enne, ha identificato nel 40,4% dei casi, quattro *pattern* di patologie croniche significativamente correlate tra loro - cardiovascolare, neuropsichiatrico, metabolico e muscolo scheletrico - che consentono di indirizzare strategie di prevenzione, diagnosi e trattamento *patient-oriented*.

La fotografia della multimorbidità per l'anno 2018 che emerge da questo report, conferma i dati precedentemente pubblicati e li mette a confronto, fornendo un'analisi di trend utile per la programmazione sanitaria. Come indicato dal Patto per la salute 2014-2016 e dal Piano nazionale della cronicità 2016, è assolutamente necessario individuare strategie che possano massimamente intercettare i bisogni della popolazione e indirizzarne i percorsi di cura.

Bibliografía

1. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health* 2019;29(1):182-189.
2. Marengoni A, Vetrano DL, Onder G. Target Population for Clinical Trials on Multimorbidity: Is Disease Count Enough? *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(2):113-114.
3. Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. April 2018. <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multimorbidity>
4. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2018;47(2):382-384f.
5. Hawkes N. Treatment for those with multiple serious illness is "ineffective", warns major review. *BMJ* 2018;361:k1736.
6. World Health Organization (2016). Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf;jsessionid=1410C50EBDC688DA85F93BE0E774F2AF?sequence=1>
7. Ng SK, Tawiah R, Sawyer M, Scuffham P. Patterns of multimorbid health conditions: a systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int J Epidemiol* 2018; 47(5):1687–1704.
8. Colombo F, García-Goñi M, Schwierz C. Addressing multimorbidity to improve healthcare and economic sustainability. *Journal of Comorbidity* 2016;6(1):21–27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556464/pdf/joc-06-021.pdf>
9. Hopman P et al. Effectiveness of comprehensive care programs for patients with multiple chronic conditions or frailty: A systematic literature review. *Health Policy.* 2016 Jul;120(7):818-32. Abstract su PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114104>
10. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014 Mar;67(3):254-66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021. abstract su PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472295>
11. Schäfer I, Kaduszkiewicz H, Wagner H-O, Schön G, Scherer M and Van den Bussche H. Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads. *BMC Public Health,* 2014; 14:1285 <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-1285>
12. Schäfer I, von Leitner E-C, Schön G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. Multimorbidity Patterns in the Elderly: A New Approach of Disease Clustering Identifies Complex Interrelations between Chronic Conditions. *PLoS One,* 2010; 5(12): e15941. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0015941>

13. Smith SM1, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 14; 3:CD006560. abstract su PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976529>
14. Stokes J, Panagioti M, Alam R, Checkland K, Cheraghi-Sohi S, Bower P. Effectiveness of Case Management for 'At Risk' Patients in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 17; 10(7):e0132340. doi: 10.1371/journal.pone.0132340. eCollection 2015. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132340>
15. The Academy of Medical Science. *Multimorbidity: a priority for global health research*. 2018. <https://ac-medsci.ac.uk/file-download/99630838>
16. Valderas JM, Mercer SW, Fortin M. Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice. *J Comorb*. 2011 Dec 27;1:1-3. eCollection 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556414/pdf/joc-01-001.pdf>
17. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983. Review <http://www.annfammed.org/content/7/4/357.long>
18. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? a Review of literature. *Eur J Gen Practice* 1996; 2:2, 65-70, DOI: 10.3109/13814789609162146 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13814789609162146>
19. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54(7):675-9. Review. abstract su PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438407>
20. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, Glynn L, Muth C, Valderas JM. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149. eCollection 2014. Review. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102149>