SVEPET

Medlemstidning för
Svensk Epidemiologisk Förening (SVEP)
Årgång 39, Nr 2-3 2021

Tema:
Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet

SVEPET
Medlemstidningen för Svensk Epidemiologisk förening och ges ut med fyra nummer per år.

Det är kostnadsfritt att annonsera om kurser och konferenser i SVEPET. Redaktionen förbehåller sig emellertid rätten att ändra i annonsernas layout så att de passar ihop med tidningens innehåll i övrigt.

Ansvarig utgivare
Elisabeth Strandhagen
elisabeth.strandhagen@gu.se

Redaktion
Eva Andersson
(Redaktör)
eva.andersson@amm.gu.se

Hanne Krage Carlsen
(Kurser och konferenser)
hannekcarlsen@amm.gu.se

Anton Nilsson
(Statistik och metod)
anton.nilsson@med.lu.se

Karl Forsell
(Avhandlingssammanfattningar)
karl.forsell@umu.se

Svensk Epidemiologisk Förening
SVEP är en tvärvetenskaplig sammanslutning av personer verksamma inom epidemiologi eller angränsande områden.

Medlemsavgiften är 150 kr/år,
alternativt 600 kr för fem år.
Plusgirokonto 440 31 69 –8
Swish 1230 3258 52

Hemsida: http://www3.svls.se/sektioner/svep/

Medlemskap och adressändring
Elisabeth Strandhagen
Svensk nationell datatjänst
Göteborgs universitet
Box 463
405 30 Göteborg
elisabeth.strandhagen@gu.se

ORDFÖRANDEN HAR ORDET

Hej!

I skrivande stund är det härligt sommarväder i hela landet och förhoppningsvis väntar en skön ledighet för er alla efter det mycket annorlunda år som har gått sedan förra sommaren.

Vi har blivit vana vid distansmöten och inför årets årsmöte och seminarium var det förstås inga diskussioner om det var distans som gällde. Denna form för möten och seminarier är mycket tillgängliga och har du idéer om teman som kan lämpa sig för seminarier eller workshops i SVEP:s regi så hör gärna av dig.

Seminariet som vi arrangerade i samarbete med SHEA, Svensk förening för hälsoekonomi var mycket lyckat. Tack alla som bidrog! Presentationerna hittar du på SVEP:s hemsida.

Under det påföljande årsmötet beslöts att SVEP ska lämna Svenska läkarsällskapet. Medlemskapets förutsättningar har ändrats då SVEP genom SLS:s medlemsreform har övergått till att vara associerad medlem.
I samband med årsmötet avgick Johan Sundström som styrelseledamot och Anna Axmon valdes in som ny. Tack för din insats Johan! Välkommen Anna!

Detta nummer av Svepet har tema ”Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet”. Karin Modig är gästredaktör och presenterar både sig och temat på sidan 4. Tack Karin!

Önskar er alla en trevlig sommar!

Hälsningar Elisabeth

Elisabeth Strandhagen,
Ordförande i SVEP

FÖRENINGSINFORMATION

Styrelsen 2021-22

Efter årsmötet i april består SVEP:s styrelse av:

- Elisabeth Strandhagen, Göteborgs universitet (ordförande)
- Karin Modig, Karolinska Institutet (vice ordförande)
- Karl Mårild, Göteborgs universitet (kassör)
- Anna Axmon, Lunds universitet (ledamot)
- Björn Wettermark, Uppsala universitet (ledamot)
- Eva Andersson, Göteborgs universitet (ledamot)
- Jons Björk, Lunds universitet (ledamot)
- Karl Forsell, Umeå universitet (ledamot)
- Liisa Byberg, Uppsala universitet (ledamot)

Beslut på årsmötet

Svensk epidemiologisk förening är sedan omorganisationen i Svenska Läkaresällskapet associerad medlem. På årsmötet togs beslut om att SVEP ska begära utträde ur SLS.

Medlemsavgiften

Medlemsavgiften är 150 kr/år, alternativt 600 kr för fem år.
Plusgirokonto 440 31 69 –8
Swish 1230 3258 52

INNEHÅLL

Karin Modig är ny vice ordförande – och gästredaktör för detta nummer av Svepet 4

Ny översikt över Charlson Comorbidity Index: anpassning till svenska förhållanden och med script 5

Narkosläkarens bedömning innan operation med Charlson Comorbidity Index för att hitta höftfrakturpatienter med högre dödlighet 7

Assessing frailty in registry data 9

Ways to measure frailty: research meets the clinic 11

Multimorbidity measurement: towards more clinically relevant operationalizations 13

Räkna läkemedel som mått på sjuklighet 16

Metoder för kausal inferens i icke-randomiserade studier (III): regressionsdiskontinuitetsdesigner 17

Nationell öppning av SCAPIS – möjlighet att ansöka om data 19

Kurser och konferenser 20

Karin Modig är ny vice ordförande – och gästredaktör för detta nummer av Svepet

Karin Modig, Institutet för miljömedicin, enheter för epidemiologi, Karolinska Institutet
E-post: karin.modig@ki.se

Karin Modig är ny styrelseledamot sedan 2020 och viceordförande i SVEP sedan årsmötet 2021. Hon är också gästredaktör för detta nummer av Svepet som handlar om index och mått för att mäta samsjuklighet och/eller skörhet.

Jag fick frågan 2020 om att träda in som ledamot i Svensk epidemiologisk förening, en förening som min postdok-handledare och mentor Anders Ahlbom var med och grundade. Anders var även med och grundade svensk demografisk förening, och det är i intersektionen av dessa två discipliner som min forskning sker idag. Jag leder en forskargrupp, Åldrande och Hälsa, på Institutet för miljömedicin vid Karolinska Institutet.

Karin Modig

Forskningen handlar om livslängd, vad som driver den och i vilken grad hälsan har ökat i samma utsträckning som livet har förlängts. I vår forskning kombinerar vi epidemiologi och medicinsk expertis, med demografiska metoder och befolkningsperspektiv. Vi studerar några av de vanligast förekommande och allvarligaste sjukdomarna bland äldre såsom hjärt- och kärlsjukdomar och höftfraktur, men även multisjuklighet och skörhet, vilket är temat för detta nummer av Svepet.

Det här numret av Svepet handlar om olika sätt att mäta multisjuklighet och skörhet i forskningsdata. I takt med en åldrande befolkning och ökad överlevnad i sjukdomar ökar sannolikheten att leva längre med en sjukdomshistoria och behovet att ta hänsyn till graden av multisjuklighet eller skörhet i studier som inkluderar äldre ökar, tex i behandlingsstudier och i prognostiska studier. Måtten används också som utfallsmått, tex i studier om vad som predicerar hälsosamt åldrande.
I det här numret presenterar några forskare inom området översiktsartiklar på detta ämne. Jonas Ludvigsson har tillsammans med ett antal kollegor gjort en anpassning av det väletablerade Charlson comorbidity-indexet till svenska registerdata och ICD-7. Men hur korrelerar Charlson-indexet med andra mått av multisjuklighet? Stina Ek presenterar en studie över svenska höftfrakturpatienter där Charlson jämförs med den kliniska skattningen av narkosläkarens, ASA hur måtten överlappar samt predicerar 1-årsöverlevnad. Vidare finns det dem som menar att en summering av diagnoser över tid inte är det bästa sättet att mäta multisjuklighet på, utan att hänsyn bör tas till takten med vilken sjukligheten ackumulerar liksom sättet på vilket olika sjukdomar grupperar. Vidare kan ni läsa om mått på skörhet (engelskans frailty), och hur olika mått på skörhet korrelerar med varandra, liksom att använda läkemedel för att studera samsjuklighet.

Väl mött och glad sommar.

Mvh Karin

Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Ny översikt om Charlson comorbidity index: Anpassning till svenska förhållanden och med script (SAS, STATA och R)

Jonas Ludvigsson, Barnläkare, Örebro Univ.sjukhus och professor, Klinisk Epidem., Karolinska Inst.
E-post: jonas.ludvigsson@yahoo.com

Jonas Ludvigsson både sammanfattar och reflekterar här över en artikel om anpassning av Charlson Comorbidity Index till svenska registerdata. Artikeln har fått mycket uppmärksamhet och är ett välkommet bidrag inom området:

Samsjuklighet spelar en mycket viktig roll för hälsan, och för prognosen vid många tillstånd. Samsjuklighet, i detta fall definierat som förekomst av flera sjukdomar, kan också påverka förhållandet mellan exponeringar och utfall, alltifrån risken att dö, att utveckla cancer eller andra sjukdomar, till att påverka livskvaliteten och val av medicinering.
Inom epidemiologi kan vi urskilja två huvudmetoder för att justera för samsjuklighet: (I) genom att justera för separata tillstånd (eller tillämpa en restriktion av data-setet till vissa individer med eller utan viss samsjuklighet) eller (II) genom att skapa ett numeriskt index som kan inkluderas i en statistisk modell. Numeriska index som resulterar i en viss poäng har fördelen att de gör det möjligt för forskare att stratifiera resultat enligt bördan av samsjuklighet (”comorbidity burden”). Ett av de mest använda indexen i världen är Charlson comorbiditetsindex (CCI)[1]. Originalet från 1987 där Charlson och kollegor beskriver deras sätt att mäta samsjuklighet har citerats över 4000 gånger.

CCI skapades egentligen för att förutsäga 1 års dödlighet men används idag i betydligt fler sammanhang [2 3]. CCI-poängen används t.ex. för att justera för samsjuklighet[4 5]. Den ursprungliga versionen av CCI tilldelade olika poäng för olika sjukdomar, allt från 1 poäng för var och en av hjärtinfarkt, hjärtsvikt, perifer kärlsjukdom, demens, cerebrovaskulär sjukdom, kronisk lungsjukdom, bindvävssjukdom, magsår, kronisk leversjukdom, och diabetes; 2 poäng för var och en av hemiplegi, måttlig eller svår njursjukdom, diabetes med organskador, tumör, leukemi, lymfom; 3 poäng till sist för måttlig/svår leversjukdom; och 6 poäng för tumörmetastas eller AIDS.

Med tiden har CCI modifierats, reviderats och förenklats, och vissa versioner har fått egna namn (Charlson / Deyo[6], Charlson / Romano[7], Charlson / Manitoba[8], Charlson / D'Hoores[9], Charlson / Ghali[10] och Charlson / Quan[11]). Dessa versioner använder ofta olika modeller baserade på viktning av komorbiditeter[12]. Till exempel inkluderade Quan et al också leukemi och lymfom bland maligniteter och vidgade "hemipares" till att omfatta även "tetrapares/ tetraplegi".
Dessutom har enskilda forskare konstruerat sina egna samsjuklighetsindex baserat på CCI med risk för att det blir fel i aktuella algoritmer. Befintliga algoritmer innehåller ofta långa listor över ICD-koder men förklarar sällan innebörden av enskilda koder. Slutligen, även om det finns algoritmer (såsom ICD-8, 9 och 10 koder), saknas ofta ICD-7-koder i existerande index trots frekvent användning av ICD-7 i epidemiologisk forskning i Sverige.
I en studie som omfattade ett stort antal svenska forskare och som nyligen publicerats i *Clin Epidemiology*[13], presenteras nu ett förslag på hur ICD-7 kan användas i CCI anpassat till svenska förhållanden.

Vi jämförde fyra CCI-algoritmer som används i Sverige för att ta fram ett system anpassat för svensk registerforskning. Vi utgick från kodlistorna för Charlson / Quan index[11] och jämförde deras ICD-koder[11] med två inofficiella CCI-versioner som används i Sverige (en används vid Uppsala universitet[14 15] baserat på Charlson / Quan index och en från Karolinska Institutet[16], den senare troligtvis

baserad på Charlson / Deyo index) och slutligen inkluderades en Harvard-algoritm (ICD-9 och ICD-10) som tidigare har tillämpats på svenska data[17] i vår jämförelse.
Koder från de fyra algoritmerna listades enligt den komorbiditet de tillhörde (t.ex. hjärtinfarkt, reumatisk sjukdom, måttlig eller svår lever-sjukdom) och enligt ICD-versionen som användes. Endast Karolinska Institutet CCI-versionen innehöll ICD-7-koder.

Vår studie består av tre delar: (i) en lång tabell där alla ingående koder listas (med svenska och engelska namn samt tillhörande ICD-koder; ICD 7-10), och (ii) en diskussionsdel där vi diskuterar olika koder. Undertecknad vill tacka alla medverkande för ett omfattande arbete med att värdera koder. Till sist (iii) har artikeln kopplats till GitHub där det finns script för R, SAS och STATA för att räkna fram CCI.

Artikeln är open access och finns att läsa eller ladda ned som PDF via hemsidan:
https://www.dovepress.com/adaptation-of-the-charlson-comorbidity-index-for-register-based-resear-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP

Avslutningsvis måste jag erkänna att Tabell 1 i denna artikel är den mest omfattande tabell jag någonsin tagit fram och trots korrekturläsning har enstaka fel smugit sig in (tack till noggranna läsare!). Det är vår målsättning att undan för undan uppdatera Github-scripten när fel upptäcks. Ett par korrigeringar har redan gjorts.

Jonas F Ludvigsson

Referens till artikeln:
Ludvigsson JF, Appelros P, Askling J, Byberg L, Carrero JJ, Ekström AM, Ekström M, Smedby KE, Hagström H, James S, Järvholm B, Michaelsson K, Pedersen NL, Sundelin H, Sundquist K, Sundström J. Adaptation of the Charlson Comorbidity Index for Register-Based Research in Sweden. Clinical epidemiology 2021;13:21-41. doi: 10.2147/CLEP.S282475

Referenser:

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
2. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, et al. Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux. *JAMA* 2017;318(10):939-46.
3. He W, Fang F, Varnum C, et al. Predictors of Discontinuation of Adjuvant Hormone Therapy in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2262-9.
4. Khalili H, Bergman D, Roelstraete B, et al. Mortality of Patients with Microscopic Colitis in Sweden. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019
5. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, et al. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(1):62-9.
6. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613-9.
7. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol* 1993;46(10):1075-9; discussion 81-90.
8. Roos LL, Sharp SM, Cohen MM, et al. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches. *J Clin Epidemiol* 1989;42(12):1193-206.
9. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med* 1993;32(5):382-7.
10. Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, et al. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol* 1996;49(3):273-8.
11. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43(11):1130-9.
12. Yurkovich M, Avina-Zubieta JA, Thomas J, et al. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J Clin Epidemiol* 2015;68(1):3-14.
13. Ludvigsson JF, Appelros P, Askling J, et al. Adaptation of the Charlson Comorbidity Index for Register-Based Research in Sweden. *Clinical epidemiology* 2021;13:21-41.
14. Michaelsson K, Wolk A, Langenskiold S, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* 2014;349:g6015.
15. Warensjo Lemming E, Byberg L, Melhus H, et al. Long-term a posteriori dietary patterns and risk of hip fractures in a cohort of women. *Eur J Epidemiol* 2017;32(7):605-16.
16. Liu B, Wanders A, Wirdefeldt K, et al. Vagotomy and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a nationwide register-based matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(11):1022-30.
17. Nguyen LH, Ortqvist AK, Cao Y, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020

Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Narkosläkarens bedömning innan operation i stället för Charlson Comorbidity Index för att hitta höftfrakturpatienter med högre dödlighet.

Stina Ek, postdoc på Enheten för Epidemiologi, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
E-post: stina.ek@ki.se

Dödligheten året efter en höftfraktur är hög och det är viktigt att rikta insatser för de som löper störst risk. Flertalet verktyg som bygger på samsjuklighet är utvecklade för att kunna ge en uppfattning om prognosen på längre sikt, nackdelen med dessa komplicerade verktyg är att de oftast inte hinns med i en stressig sjukhusmiljö. I vår studie visar vi att narkosläkarens pre-operativa bedömning, ASA-gradering, kan användas för samma ändamål.

Bakgrund

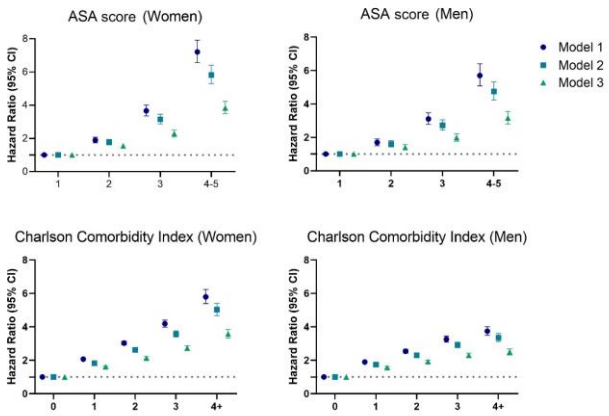
Överdödlighet efter höftfraktur är ett stort folkhälsoproblem bland äldre, med en dödlighet två gånger så hög som för den generella befolkningen[1].

Flera kliniska verktyg som bygger på samsjuklighet (comorbidity) har utvecklats för att predicera dödlighet efter en höftfraktur, verktyg som är dyra och tidskrävande, men heller inte särskilt effektivt särskiljer individer med olika hög risk.

Charlson Comorbidity Index (CCI) har visat sig vara associerat med ökad dödlighet hos höftfrakturpatienter, i samma utsträckning som dyrare verktyg[2]. CCI bygger på vägda värden av specifika sjukdomar som hämtas från tidigare sjukhusinläggningar[3]. Men, i en hektisk klinisk miljö kan även CCI vara för tidskrävande. American Society of Anesthesiologists klassificering av fysisk status (ASA) är en klinisk skattning av patientens totala hälsa som görs av narkosläkaren innan operation, i syfte att utvärdera risken för komplikationer under operation[4]. ASA har också visat sig vara associerat med ökad dödlighet efter höftfraktur[5]. Eftersom ASA inte kräver något extra arbete för sjukvårdspersonal, utan redan finns registrerat i journalen, skulle det kunna vara ett alternativt verktyg för att utvärdera patienters prognos och behov av extra insatser. Därför ville vi undersöka om ASA är jämförbart med CCI i samband med 1-års dödlighet efter höftfraktur.

Jämförelse-studien mellan ASA och CCI

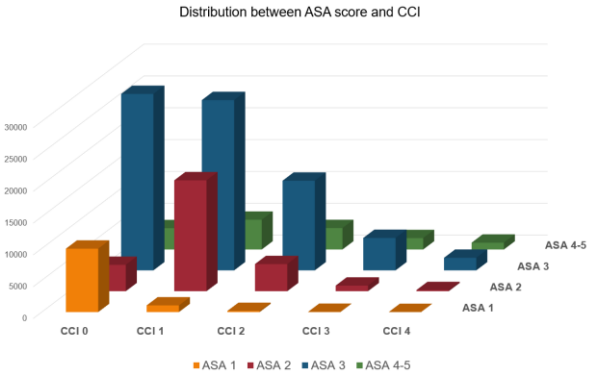
Studiepopulationen var patienter 60 år eller äldre, registrerade i svenska höftfraktur-registret (Rikshöft), med en förstagångsfraktur mellan 1997-2017 (N = 165 596). 69% var kvinnor och medelåldern för kvinnor och män var 83 respektive 81 år. Figur 1 visar associationen mellan ASA, CCI och 1-års dödlighet bland höftfrakturpatienter uppdelat på män och kvinnor, analyserat med Cox proportional hazard models.



***Figur 1**. Association mellan ASA- och CCI med 1-års dödlighet, analyserad med Cox proportional hazard ratio (HR, 95% signifikansnivå). Modell 1: justerad för ålder; Modell 2: justerad för ålder och civilstånd; Modell 3: justerad för ålder, civilstånd och det andra verktyget (ASA eller CCI).*

Figur 1 visar ett stegvis samband mellan både ASA och CCI, det sambandet kvarstod i Modell 3 som även var justerat för det andra verktyget. Korrelationen mellan verktygen var däremot låg till medium (Pearson's correlation

0.4), vilket blir tydligt i Figur 2 som visar en korstabell av fördelningen av individers ASA och CCI.



***Figur 2**. Korstabell av fördelningen mellan ASA och CCI bland höftfrakturpatienter.*

Med denna nationella studie visade vi att både ASA och CCI är stegvis associerat med 1-års dödlighet bland män och kvinnor som opererats för en höftfraktur. Andra studier har visat ett samband mellan de båda verktygen och ökad dödlighet, med denna studie visar vi också att verktygen är jämförbara vad gäller hur starkt associerade de är med dödlighet bland höftfrakturpatienter. Vi visade också att styrkan i sambandet mellan samsjuklighet och dödlighet skiljer sig något mellan kvinnor och män. Vi såg att både hög ASA och CCI är vanligare bland män, och män har också en högre 1-årsdödlighet, vilket även har visats i tidigare studier[6, 7]. Däremot är associationen mellan båda verktygen och dödlighet starkare bland kvinnor. Det är i linje med tidigare forskning från Riska et al., som visade en högre börda av samsjuklighet och 1-års dödlighet bland män, men en svagare koppling mellan samsjuklighet och dödlighet jämfört med kvinnor[8]. Kannegaard et al. visar liknande könsskillnader och drar slutsatsen att ökad börda av samsjuklighet bland män inte är associerat med ännu högre dödlighet utan föreslår att den ökade dödligheten bland män kan förklaras av akuta komplikationer eller oupptäckta kroniska tillstånd[9].

Estimaten för de två verktygen är ganska lika, men korrelationsanalysen visar att de mäter olika aspekter av samsjuklighet. Vi tolkar det resultatet som att de två verktygen fångar olika hälsoaspekter, men att båda innehåller information som är förknippad med ökad dödsrisk ett år efter höftfrakturen. Den slutsatsen förstärks av att en signifikant ökad risk kvarstår även i de analysmodellerna där vi justerade för det respektive verktyget.

I korthet

Våra slutsatser är att ASA och CCI visar en liknande stegvis association med 1-års dödlighet hos höftfrakturpatienter, trots att de mäter olika faktorer och också verkar fånga olika individer med ökad risk. Trots att ASA inte är utvecklat som ett mått för samsjuklighet eller för att användas som ett prognostiskt verktyg så verkar det fungera lika bra som de verktyg som är utvecklade för ändamålet. Eftersom ASA redan är tillgänglig för personal inom hälso- och sjukvården kan det vara ett snabbt och enkelt alternativ till mer tidskrävande verktyg, som hjälp för att prioritera sårbara höftfrakturpatienter.

Publikation: Ek, S., Meyer, A.C., Hedström, M. et al. Comorbidity and the association with 1-year mortality in hip fracture patients: can the ASA score and the Charlson Comorbidity Index be used interchangeably?. Aging Clin Exp Res (2021). https://doi.org/10.1007/s40520-021-01896-x.

Referenser (i urval)

1. Katsoulis et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. JIM. 2017.
2. Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. Methods Inf Med. 2017.
3. Charlson et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987.
4. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941.
5. Smith et al. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2014.
6. Haleem et al. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. Injury. 2008.
7. Wei et al. Relationship between comorbidities and treatment decision-making in elderly hip fracture patients. Aging Clin Exp Res. 2019.
8. Riska et al. Does the Association of Comorbidity with 1-Year Mortality After Hip Fracture Differ According to Gender? The Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS). JAGS. 2018.
9. Kannegaard et al. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. Age Ageing. 2010.

Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Assessing frailty in registry data

Alexandra Wennberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet
E-post: alexandra.wennberg@ki.se

Summary: Frailty is a chronic condition that primarily affects older adults. It is defined as an inability to respond to acute and chronic stressors and maintain homeostasis. Frailty is associated with poorer wellbeing and risk of death. In the Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA) cohort we had access to two different frailty indices for the same individuals, enabling a comparison of the two. We found that both indices showed an association with mortality, though it was stronger for the Frailty Index. Additionally, the associations differed by sex and age group. In conclusion, our results support the use of registry data to assess frailty and associated risk of mortality.

Frailty is a chronic condition that can be described as weakness and inability to maintain homeostasis, resulting from a decrease in physical reserve. Approximately one-quarter of adults aged 65 years and older are frail.[1] Although not all older adults are frail, aging is certainly the greatest risk factor for becoming frail. Frailty is associated with poorer quality of life, worse health outcomes, and is also one of the most common conditions that leads to death, so it is therefore critical to assess it in clinical and population settings. However, measuring frailty can be difficult because it is not always simple to define. Frailty is generally measured either by assessing the physical phenotype (i.e., weakness, slowness, exhaustion, low physical activity, and unintentional weight loss) or by using a cumulative deficit model.

This study used data from the Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA), a long-term study of same-sex twins, some of whom were raised together whereas others were separated before age 11.[2] Starting in 1984, study participants were sent questionnaires at 3-year intervals. The questionnaires included items about the participants' environment, health status, and health related behaviors. Participants additionally completed in-person testing. In-person testing occurred ten times between 1986 and 2013. Between questionnaire and in-person visits, there were a total of 19 SATSA waves. All SATSA participants' hospitalization, outpatient, and mortality data is linked via person number to national registers. In this study, we compared two different frailty indices, the Rockwood Frailty Index (FI) and the Hospital Frailty Risk Score (HFRS), to determine how they each capture and examine if they are associated with mortality.

The FI uses a cumulative deficit framework to predict frailty,[3] so at SATSA waves, participants answered 42 questions about their health status, including questions about diseases, symptoms, mood, and skills to complete the tasks we need to complete in everyday life. The FI is particularly good at predicting outcomes like all-cause and cardiovascular disease mortality and stratifying risk in populations.[4] It can also identify less frail (healthier) individuals and better measure their risk of associated outcomes, making it more suitable for people who are a little bit younger, and less likely to be very frail. In SATSA data, FI score is associated with mortality, especially among adults younger than 65 years old and this association was stronger among women.[4]

The HFRS is also based on the cumulative deficit framework. This scale calculates the sum of 109 ICD codes weighted from 0.1 to 7.1. We used hospitalization and outpatient care codes from the National Patient Register for the years of the SATSA waves and summed over a period of three years – the year of the SATSA wave and one year before and after.[5] The HFRS has been previously validated to predict adverse outcomes in various settings.[6] Additionally, it was found that although the HFRS was developed for older individuals, it was more strongly associated with COVID-19-related mortality in individuals under 75 years of age.[7]

This study included 1368 SATSA participants followed for an average of 6.1 (standard deviation=4.2) waves. At baseline, slightly less than half (42%) of the participants were men and the average age was 68.0 (standard deviation=12.3) years. At baseline, 22% (n=297) of the participants were considered frail based on the scores from the FI or HFRS. Only 3% (n=35) of participants were classified as frail by both measures. Similarly, 4% (n=60) of participants were considered frail by the HFRS but not by the FI. By comparison, 15% (n=202) of participants were considered frail based on the FI but not the HFRS. We believe that this lack of overlap (Figure 1) was driven mainly by the HFRS and its lower sensitivity. This relationship did not change when we examined men and women separately, nor when we compared those under age 75 to those over age 75. Across age, the HFRS showed greater variance but no clear increase or decrease, except at the oldest ages. By comparison, the FI showed an increase with age, with a steadier increase after age 60.

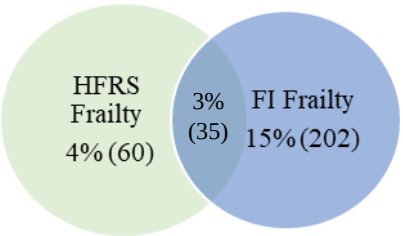


Figure 1. Overlap between those who were frail on the FI with those who were frail on the HFRS.

When we examined the association between the frailty index scores and risk of mortality, we found that both indices showed an association with mortality, though it was stronger for the FI. We also found that these associations differed by sex and age group. More specifically, the FI was more strongly associated with mortality in women than men and was more strongly associated with mortality in participants under 75 years of age than older individuals. This finding likely reflects the fact that having frailty at a younger age is representative of more severe health issues. The less robust association between the HFRS and mortality may be partially attributed to the greater variability in the HFRS. We believe the HFRS may still be clinically relevant for measuring frailty in population settings with register data.

Registry data is a valuable resource for understanding truly population-level trends. Considering whether the HFRS can be used to accurately assess frailty in Swedish registries is of great importance for geriatric epidemiological studies, because frailty is a risk factor and outcome of considerable significance. We found very little overlap of frail and non-frail individuals between the FI and HFRS. Perhaps because the HFRS is not as sensitive and more variable than the FI, therefore it may not detect risk of frailty in a sample of relatively healthy community-dwelling adults. Additionally, although the FI increased across age, the HFRS did not. These differences suggest that the two measures capture different aspects of health. Developing or fine-tuning tools for assessing frailty across the spectrum in these datasets would be helpful for understanding the impact of frailty, both as predictor and outcome.

This work was done with the support of the SATSA team and the coauthors, including Weiyao Yin, Fang Fang, Nancy L. Pedersen, Sara Hägg, Juulia Jylhävä, and Karin Modig. It is currently under review in Scandinavian Journal of Public Health. The authors are grateful to all those who participated in SATSA, making this study possible.

References

1. O'Caoimh, R., et al. Age Ageing. 2021;50 doi:10.1093/ageing/afaa219.
2. Finkel, D., et al. Aging, Neuropsychology, and Cognition. 2004;11 doi:10.1080/13825580490511152.
3. Rockwood, K., et al. Cmaj. 2005;173 doi:10.1503/cmaj.050051.
4. Jiang, M., et al. Aging (Albany NY). 2017;9 doi:10.18632/aging.101352.
5. Gilbert, T., et al. Lancet. 2018;391 doi:10.1016/s0140-6736(18)30668-8.
6. McAlister, F., et al. BMJ Qual Saf. 2019;28 doi:10.1136/bmjqs-2018-008661.
7. Mak, J. K. L., et al. Journal of the American Geriatrics Society. 2020doi:doi.org/10.1111/jgs.17002.

Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Ways to measure frailty: research meets the clinic

Juulia Jylhävä and Sara Hägg
Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet
E-post: juulia.jylhava@ki.se, sara.hagg@ki.se

A multitude of ways are available to measure frailty in research, whereas in clinical settings, the options are more limited. There is however a pressing need for wider and more effective frailty screening in health care. Few countries have already implemented an electronic frailty index (eFI) as part of routine care. We are underway to build a similar eFI model for Sweden, with promising preliminary results in identifying the at-risk individuals.

Introduction

Frailty has been described as one of the most problematic expressions of population aging[1]. It is a state of increased vulnerability, resulting from decreased physiological reserves across multiple homeostatic systems. Frailty is strongly associated with adverse outcomes, such as mortality, disability and health care utilization, making it a major public health concern[2]. Frailty is distinct from multimorbidity and disability, although these conditions often co-exist. The overall prevalence of frailty in Europe is 7.7% among those aged 50 and older, with Sweden having a somewhat lower prevalence (4.2%)[3]. Prevalence estimates for younger adults are lacking as frailty has traditionally been regarded as a syndrome of the old. However, our recent studies[4, 5] have highlighted its importance as a risk factor for mortality in middle-aged and younger adults. However, means to identify the at-risk individuals in the society, young or old, are currently limited.

Measuring frailty in research

A wealth of different scales are available to measure frailty in research settings. The two most commonly used and best validated ones are the Rockwood frailty index (FI)[6] and the Fried phenotypic frailty(FP)[7]. The FI is based on a multidimensional deficit accumulation model in which items across various domains of health – medical, biological, psychosocial and functional – are considered. The FI is a continuous score ranging from 0 to a theoretical maximum of 1. The FP is a categorical measure of physical frailty, classifying individuals as non-frail, pre-frail or frail based on walking speed, physical activity, grip strength, exhaustion and unintentional weight loss. Both the FI and FP are predictive of adverse outcomes, yet they identify different at-risk individuals. Being a continuous measure and multidimensional construct, the FI is more sensitive to capture variation at the lower and middle ends of the frailty continuum and may thus be better suited for predictive purposes. The FP might instead be better suited for addressing etiological questions due to its explicit definition. The FP is also relatively rapid to assess although it requires in-person testing, whereas the FI is more laborious to construct but it can be assessed based on questionnaire data only.

Frailty assessment in clinical settings

In clinical settings, the clinical frailty scale (CFS)[8] has been the most widely used instrument worldwide and in Sweden. The CFS scale ranges from 1 (very fit) to 9 (terminally ill), and are commonly divided into the following three categories: non-frail (CFS 1–4), mild-to-moderately frail (CFS 5–6), and severely frail (CFS 7–9). In Sweden, the assessment is made upon admission to geriatric hospitals and may help in planning care for patients. It is optimized to work in individuals older than 65 years, but may also be useful in intensive care units. The assessment should be made considering the patient's status two weeks before entering the hospital and in respect to what is expected given the patient's current age. A pre-set template of questions to the patient, relatives and primary care physician will guide the decision. For example, a person with home care (hemtjänst) needs help with daily living

and is thus always considered to have CFS 5 or above. During the pandemic, we conducted a study showing that CFS was an independent predictor on top of age and comorbidity of in-hospital mortality in Covid-19 patients in the Stockholm region[9]. In some clinics, the FP may be used as well, whereas the FI is not considered a feasible tool for clinical settings due to the laboriousness of its assessment.

Towards a unified approach to measuring frailty in research and clinics – the electronic frailty index

Despite the multitude of methods available to measure frailty, efficient translation into clinical practice has been hampered by the resource-intensive physical assessments. In addition, frailty is typically screened only in geriatric ward units with many patients presenting with such high levels of frailty that interventions are infeasible. More effective means are thus needed to identify the at-risk individuals early on when reversing or slowing the progression of frailty is still possible.

Some countries, such as the UK, Canada[10], Australia[11] and the US[12] have already taken steps towards a wider frailty screening via implementation of an electronic frailty index (eFI) as part of primary and/or secondary care. The eFI is based on the Rockwood FI framework in which the items (deficits) are assessed based on health care records on medical conditions, laboratory values, functioning and psychosocial wellbeing. The eFI is used to identify the patients at the greatest risk of death and institutionalization. Implementation of the eFI into routine primary care can also aid in the delivery of interventions and improving health service planning. Although several challenges in the implementation still need to be resolved, especially in countries where several different journal systems are used, the eFI shows promise towards a more effective frailty screening.

We are underway to finalize a test case study in Sweden in constructing an eFI based on health care records in the TakeCare journal system used in the Stockholm area. We built the Swedish eFI based on the US eFI model[12], and found that the eFI was able to predict in-hospital mortality in geriatric patients better than the CFS or the Charlson comorbidity index. Importantly, our eFI had a good predictive accuracy also in Covid-19 patients. We are now moving on to testing the eFI for its ability to predict hospital readmissions and long-term mortality as well as applying it in certain Swedish health care quality registers. Should this attempt be successful, we hope that it can aid in bringing Sweden to the global forefront in facilitating healthier aging for all individuals.

References

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet 2013;381:752-62.
2. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwee D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc 2016;17:1163 e1-1163 e17.
3. Manfredi G, Midão L, Paúl C, et al.Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. Geriatrics & Gerontology International 2019;19:723-729.
4. Li X, Ploner A, Karlsson IK, et al. The frailty index is a predictor of cause-specific mortality independent of familial effects from midlife onwards: a large cohort study. BMC Med 2019;17:94.
5. Mak JKL, Kuja-Halkola R, Wang Y, et al. Frailty and comorbidity in predicting community COVID-19 mortality in the U.K. Biobank: The effect of sampling. J Am Geriatr Soc 2021;69:1128-1139.
6. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr 2008;8:24.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
8. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95.
9. Hagg S, Jylhava J, Wang Y, et al. Age, Frailty, and Comorbidity as Prognostic Factors for Short-Term Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Geriatric Care. J Am Med Dir Assoc 2020;21:1555-1559 e2.
10. Abbasi M, Khera S, Dabravolskaj J, et al. A cross-sectional study examining convergent validity of a frailty index based on electronic medical records in a Canadian primary care program. BMC Geriatr 2019;19:109.
11. Ambagtsheer RC, Beilby J, Dabravolskaj J, et al. Application of an electronic Frailty Index in Australian primary care: data quality and feasibility assessment. Aging Clin Exp Res 2019;31:653-660.
12. Pajewski NM, Lenoir K, Wells BJ, et al. Frailty Screening Using the Electronic Health Record Within a Medicare Accountable Care Organization. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2019;74:1771-1777.

Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Multimorbidity measurement: towards more clinically relevant operationalizations

Amaia Calderón-Larrañaga, Davide L Vetrano
Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Sweden
E-post: amaia.calderon.larranaga@ki.se, davide.vetrano@ki.se

The definition of multimorbidity as "the simultaneous presence of two or more chronic diseases" is well established in the scientific community. However, when operationalized using such a threshold, multimorbidity poorly captures the actual heterogeneity across older adults' morbidity burden. Instead, alternative operationalizations that are better able to assess potential relationships between diseases in terms of their impact on diagnosis, prognosis and treatment than a dichotomous yes/no phenomenon are gaining attention in recent years.

Improved living conditions and advances in the field of healthcare have allowed a significant part of the population to survive previously fatal diseases, such as infectious diseases but also other diseases like stroke, cancer, myocardial infarction or diabetes. As a result, health problems commonly accumulate in those who survive, which often challenges the daily practice of physicians that need to consider therapeutic antagonisms and synergies among all interacting diseases and/or drugs.[1]

Multimorbidity is defined as the coexistence of multiple chronic conditions in one single individual, without any particular disease being necessarily more central than the others.[2] Most publications, including the UK NICE guideline for the clinical assessment and management of multimorbidity,[3] have set the threshold to operationalize multimorbidity in two or more diseases. However, the use of a cut-off as part of the operationalization of multimorbidity has raised concerns across different clinical settings due to its low discriminative power and inability to capture the heterogeneity in people's, and especially older people's, morbidity levels.[4] This has led to alternative operationalizations that are better able to assess potential relationships between diseases in terms of their impact on diagnosis, prognosis and treatment than a dichotomous yes/no phenomenon.

Simply summing the number of health problems from a list of potential diagnoses provides a continuous grading scale, which, besides its conceptual simplicity and ease of ascertainment,[5] has been shown to perform almost as well as more complex measures in predicting most outcomes.[6] On the other hand, this method fails to differentiate diseases by their severity and forces a linear relationship across its entire range, which is often not the case; moving from zero to one disease may concentrate most of the health impact, with additional increments having minor consequences.

Weighted indices are precisely designed to account for the unequal contribution of different diseases to the specific patient outcomes of interest. Weighting schemes vary widely depending on the selected outcome, but also the number and type of diseases included, and some may even take treatment into account (i.e. Medication-based Rx-MG). The Charlson Comorbidity Index (CCI), for example, predicts one-year mortality based on the presence of a range of up to 22 conditions (including symptoms), each assigned a score based on the associated risk of dying. The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), which includes 13 body systems (e.g. heart, respiratory, renal, etc.), places severity at the center of the index by rating every system on a four-grade scale according to their impact on patients' physical function. Some indices are proprietary: the Adjusted Clinical Groups (ACG) Case Mix System measures health status by grouping diagnoses into clinically cogent groups, and was originally derived

using empirical weights to predict use of healthcare resources. The main disadvantage of weighted indices is that if weightings are too customized to specific diseases, the applicability of the index to other settings will be limited. Moreover, changes to disease coding systems, as well as epidemiological changes over time due to treatment improvements as, for example, in case of cancer treatment, may mean that weights need to be re-estimated.

Not only the number but the rate at which chronic diseases accumulate in a person is increasingly being used as a proxy for the speed of biological aging in longitudinal studies.[7] If we conceive the global rate of aging as a dynamic equilibrium between entropic stresses and resilience mechanisms that constantly restore order,[8] steeper increases in the number of accumulated chronic diseases over time would indicate a disruption in such compensatory mechanisms leading to a homeostatic multisystem dysregulation. Higher levels of interleukin 6 (IL-6), a major biomarker of chronic inflammation, have in fact significantly and independently been associated with a faster chronic disease accrual.[9] Similar findings were obtained for different biomarkers of the homocysteine metabolism.[10,11] At the same time, higher education, active life-long occupations, rich social networks, psychological well-being, and sleep quality have all been associated with a decelerated speed of multimorbidity development and accumulation in older age.[12–14]

Despite their applicability in specific contexts, all previous measures ignore potentially relevant relationships among diseases that might depart from their simple sum in terms of patient prognosis.[15] For example, the interaction between COPD and congestive heart failure might exceed their added individual health effects, whereas cardiovascular diseases related to diabetes might be overweighted in an index where both are counted independently. The impact of treatment may also depend on the nature of coexisting health problems; in a patient suffering from COPD and diabetes, physical activity would have a synergetic effect while corticosteroids would have and antagonistic effect. Previous measures neither consider the etiologic relationship among systematically clustering individual diseases, whether there is direct causation (e.g. diabetes and cataracts) or common risk factors (e.g. smoking for ischemic heart diseases and lung cancer). This will determine whether co-occurring diseases are concordant (i.e. parts of the same overall pathophysiologic risk profile) or discordant.[16] While the treatment of concordant conditions may improve the outcomes for all, multimorbid patients may receive suboptimal care for discordant conditions given the lack of specific recommendations for the clinical management of non-overlapping conditions.

The study of patterns of multimorbidity, i.e. non-random associations among diseases, also called associative multimorbidity, may provide better and more accurate disease descriptions than the simple counting of the number of diseases.[17,18] Based on clustering disease phenotypes, current diagnostic taxonomies could be eventually reconsidered to better fit treatment and prevention targets. In spite of varying populations and methodologies, three patterns of multimorbidity have been consistently found to be highly prevalent in the older population, involving 1) cardio-metabolic diseases; 2) psychogeriatric problems; and 3) mechanical and somatoform disorders.[19] The high variability among studies regarding sample size, age, settings, included diseases, and statistical methods has led to a myriad of multimorbidity patterns, which encumbers comparisons and challenges translation of findings into clinical practice guidelines. Nevertheless, findings from the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) have shown that specific multimorbidity patterns differentially impact disability,[20] dementia,[21] unplanned hospitalizations,[22] and institutionalization.[23]

References

1. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Foldes SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: implications for the importance of primary care in “case” management. Ann Fam Med. 2003;1(1):8-14.
2. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what’s in a name? A review of literature. EurJGenPract. 1996;2(2):65-70.

3. Kernick D, Chew-graham CA, Flynn NO. Clinical Intelligence Clinical assessment and management of multimorbidity : NICE guideline. Br J Gen Pract.2017;235-236.
4. Lowe D, Taylor M, Hill S. Changing definitions altered multimorbidity prevalence, but not burden associations, in a musculoskeletal population. J Clin Epidemiol. 2016;78:116-126.
5. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DLDL, Onder G, et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(10):1417-1423.
6. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Commu- nity Settings : A Systematic Review and Guide. Ann Fam Med. 2012;10(2):134-141.
7. Calderón-Larrañaga A, Santoni G, Wang HXX, et al. Rapidly developing multimorbidity and disability in older adults: does social background matter? J Intern Med. 2018;283(5):489-499.
8. Ferrucci L, Levine ME, Kuo P-L, Simonsick EM. Time and the Metrics of Aging. Circ Res. 2018;123(7):740-744.
9. Fabbri E, An Y, Zoli M, et al. Aging and the burden of multimorbidity: associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(1):63-70.
10. Pérez LM, Hooshmand B, Mangialasche F, et al. Glutathione Serum Levels and Rate of Multimorbidity Development in Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019.
11. Calderón-Larrañaga A, Saadeh M, Hooshmand B, et al. Association of Homocysteine, Methionine, and MTHFR 677C>T Polymorphism With Rate of Cardiovascular Multimorbidity Development in Older Adults in Sweden. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e205316.
12. Dekhtyar S, Vetrano DLDL, Marengoni A, et al. Association Between Speed of Multimorbidity Accumulation in Old Age and Life Experiences: A Cohort Study. Am J Epidemiol. 2019;188(9).
13. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Welmer A-K, Grande G, Fratiglioni L, Dekhtyar S. Psychological correlates of multimorbidity and disability accumulation in older adults. Age Ageing. 2019;48(6).
14. Sindi S, Pérez LM, Vetrano DL, et al. Sleep disturbances and the speed of multimorbidity development in old age: results from a longitudinal population-based study. BMC Med. 2020;18(1):382.
15. Lash TL, Mor V, Wieland D, Ferrucci L, Satariano W, Silliman RA. Methodology, Design, and Analytic Techniques to Address Measurement of Comorbid Disease. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2007;62(3):281-285.
16. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. Diabetes Care. 2006;29(3):725-731.
17. Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernández S, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. Nat Commun. 2020;11(1):3223.
18. 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. Journals Gerontol Ser A. 2019.
19. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review. J Clin Epidemiol. 2014;67(3):254-266.
20. Marengoni A, Akugizibwe R, Vetrano DL, et al. Patterns of multimorbidity and risk of disability in community-dwelling older persons. Aging Clin Exp Res. 2021.
21. Grande G, Marengoni A, Vetrano DL, et al. Multimorbidity burden and dementia risk in older adults: The role of inflammation and genetics. Alzheimer's Dement. 2021:alz.12237.
22. 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.
23. Marengoni A, Tazzeo C, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity Patterns and 6-Year Risk of Institutionalization in Older Persons: The Role of Social Formal and Informal Care. J Am Med Dir Assoc. 2021.

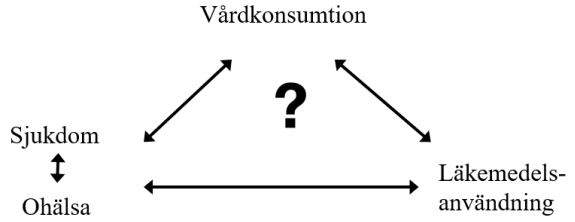
Index och mått för samsjuklighet och/eller skörhet:

Räkna läkemedel som mått på sjuklighet

Björn Wettermark, professor i Läkemedelsepidemiologi vid Uppsala universitet
E-post: bjorn.wettermark@farmaci.uu.se

Multisjuklighet är normen efter 60 års ålder. De flesta patienter med vanliga folksjukdomar har flera andra sjukdomar och de flesta sjukdomar behandlas med läkemedel. Räcker det med att räkna läkemedel för att bedöma personers samsjuklighet, vårdbehov och risk för mortalitet?

Multisjuklighet innebär att en person har två eller fler sjukdomar samtidigt. Förekomsten ökar med stigande ålder och är vanligare hos kvinnor och personer med låg socioekonomisk status. Det är svårt att beskriva multisjuklighet och det verkar ofta som störfaktor i studier. Olika multisjuklighetsmått har därför utvecklats, såsom Chronic Disease Score (CDS), Adjusted Clinical Groups (ACG), Charlson index och the Cumulative Index Illness Rating Scale (CIRS). Eftersom nästan alla sjukdomar behandlas med läkemedel har även antalet läkemedel lyfts fram som ett lämpligt mått. Sambandet mellan läkemedel, hälsa och vårdkonsumtion är dock komplext:



De flesta sjukdomar behandlas med läkemedel, men läkemedel kan också leda till biverkningar, som i sin tur behandlas med läkemedel och läkemedel kan både öka och minska vårdkonsumtionen. Det är inte heller ovanligt med självmedicinering och vissa läkemedel kan ges receptfritt för prevention och behandling.

Antalet läkemedel är ändå ett intressant mått:
* Det är lätt att mäta. Alla unika substanser har en ATC-kod och att räkna dem är lätt att göra
* Det speglar alla sjukdomar som det finns behandling för – inte bara de som ingår i andra samsjuklighetsmått
* Data har hög validitet – till skillnad från diagnoser där det förekommer stora brister i journaler så är ofta data över uthämtade receptläkemedel betydligt mer valida och en bättre bild över de läkemedel patienten de facto behandlas med. I Sverige finns bra samlade data i läkemedelsregistret.

Det finns många studier som analyserat hur olika mått på samsjuklighet predicerar vårdbehov, vårdkonsumtion, och mortalitet. Det finns också många studier som analyserat förekomsten av polyfarmaci, dvs behandling med många läkemedel och sambanden är likartade. Det finns dock få direkta jämförelser. I en brittisk studie som gjordes på ett stort primärvårdsmaterial jämförde forskarna. i vilken utsträckning sex olika etablerade mått på samsjuklighet fungerar för att predicera vårdkonsumtion och död. Studien visade att läkemedel var det bästa måttet på att predicera vårdkonsumtion och det näst bästa måttet för att predicera mortalitet.

Det behövs mer jämförande studier, med bättre designade studier med longitudinell design. De få översiktsartiklar som finns ger inget entydigt svar och det saknas bra studier med svenska data. En utmaning med jämförbarheten i de studier som finns är också att begreppet ”läkemedel” kan variera mellan studierna och att det är en stor variation mellan länder i vilka läkemedel som förskrivs var och hur pass kompletta data är.

Referenser:

Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict outcomes in primary care: a cross sectional study. Fam Pract. 2013 Apr;30(2):172-8.
Lee ES et al. Systematic review on the instruments used for measuring the association of the level of multimorbidity and clinically important outcomes. BMJ Open 2021;11:e041219.
Forslund T et al. Patterns of multimorbidity and pharmacotherapy: a total population cross-sectional study. Fam Pract 2021;38:132-14

Metod:

Metoder för kausal inferens i icke-randomiserade studier (III): regressionsdiskontinuitetsdesigner

Carl Bonander, Hälsoekonomi och policy, Avd för samhällsmed. och folkhälsa, Göteborgs universitet
E-post: carl.bonander@gu.se

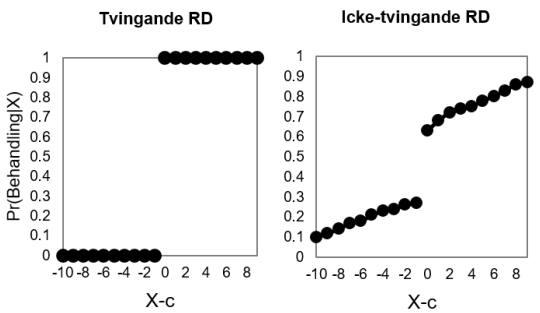
Ali Kiadaliri, Lund OsteoArthritis Division – Clinical Epidemiology Unit, Lunds universitet
E-post: ali.kiadaliri@med.lu.se

Anton Nilsson, EPI@LUND, Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet
E-post: anton.nilsson@med.lu.se

Ali Kiadaliri, Carl Bonander och Anton Nilsson gav i november förra året en kurs kring kausala metoder för doktorander vid Lunds och Göteborgs universitet. I en serie om tre artiklar berättar de om de metoder som lärdes ut under kursen.

Varför får inte personer som är 19 år och 364 dagar köpa alkohol på Systembolaget, när det går bra en dag senare? Svaret är enkelt: någonstans behöver gränsen dras, och det är enklare att göra det vid en jämn ålder. Att gränsen är godtycklig är uppenbart; det finns knappast några viktiga biologiska eller beteendemässiga skillnader mellan personer som är en dag yngre eller äldre än 20 år – i genomsnitt bör dessa unga vuxna vara snarlika i nästan alla avseenden förutom i det att den ena gruppen har större tillgång till alkohol.

Regressionsdiskontinuitetsdesigner (RDD) utnyttjar det faktum att vissa policyregler, såsom åldersgränser, skapar ett godtyckligt hopp – en diskontinuitet – i sannolikheten att exponeras för en intervention eller behandling, och att detta hopp inträffar vid ett känt tröskelvärde på en observerbar variabel. En RDD baserar sig primärt på tre variabler: en ”*forcing variable*” (*X*, t.ex. ålder), ett tröskelvärde (*c*, t.ex. 20 år), och en eller flera utfallsvariabler (*Y*, t.ex. alkoholrelaterade skador). Förutom tillämpningar kring alkohol[1] har RDD bland annat använts för att studera effekten av tidig jämfört med senarelagd HIV-behandling i Sydafrika i en kontext där patienter med CD4-tal under 200 erbjöds tidigare tillgång till antiretroviral behandling[2] samt effekten av patientavgifter som tas ut över en viss ålder[3]. Figur 1 illustrerar två typer av RDD: tvingande RDD (engelska: *sharp*) och icke-tvingande RDD (engelska: *fuzzy*). I det tvingande fallet går sannolikheten att erhålla behandlingen (eller utsättas för exponeringen) från noll till hundra procent när man passerar tröskelvärdet. I det icke-tvingande fallet finns det en chans att man erhåller behandlingen både under och över tröskelvärdet, men sannolikheten förändras abrupt vid detta värde på grund av en policyregel. Alkoholtillgång är ett exempel på detta – somliga dricker som bekant alkohol redan före 20 års ålder medan andra inte dricker efter 20; sannolikheten att dricka är dock troligtvis högre efter att 20-årsgränsen har passerats. I empiriska studier är det viktigt att identifiera vilken typ av RDD som policyregeln ger upphov till. I det tvingande fallet skattas den genomsnittliga behandlingseffekten vid tröskelvärdet, medan det icke-tvingande fallet i stället ger upphov till skattningar som motsvarar det som i randomiserade studier



Figur 1. Illustration av tvingande och icke-tvingande RDD där en hypotetisk policy skapar en diskontinuitet i sannolikheten för behandling vid ett känt tröskelvärde (c) längs en observerbar variabel X. Vanligtvis centreras X vid tröskelvärdet (X-c), vilket innebär att 0 avspeglar tröskelvärdet i grafen.

kallas *intention-to-treat-effekt*. Denna kan sedan, under vissa antaganden, transformeras om till en effekt av själva behandlingen.

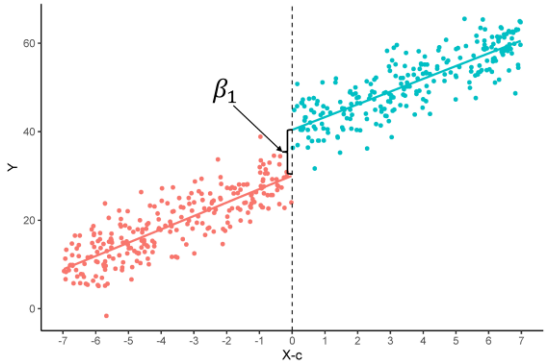
Modellering

Principiellt skulle RDD kunna tillämpas genom en enkel jämförelse av personer precis under och över tröskelvärdet, såsom en jämförelse av personer 19 år och 364 dagar gamla och personer 20 år och 0 dagar gamla i exemplet med alkoholtillgång. Ett så snävt datafönster (”bandbredd”) skulle dock innebära en väldigt liten population, och i praktiken används därför större bandbredder. Nackdelen med större bandbredd är att personer under och över tröskelvärdet riskerar att bli mindre jämförbara, och för att hantera detta används regressionsmodeller, där ”the forcing variable” X (såsom ålder) ingår som oberoende variabel. Oftast låter man lutningen på regressionslinjen variera över och under tröskelvärdet c och skattar en interaktionsmodell, såsom:

$$(1)\quad Y_i = \alpha + \beta_1 \mathbf{I}(X_i \geq c) + \beta_2 (X_i - c) + \beta_3 \mathbf{I}(X_i \geq c) \times (X_i - c) + \epsilon_i$$

där $\mathbf{I}(X \geq c)$ är en dummyvariabel som kodas som 1 om X är över tröskelvärdet, annars 0. Om X centreras vid tröskelvärdet som i ekvation (1) ger β_1 en skattning av hoppet i regressionslinjen precis vid tröskelvärdet c. Termerna $\beta_2(X_i - c)$ och $\beta_3 \mathbf{I}(X_i \geq c) \times (X_i - c)$ representerar lutningen på regressionslinjen under respektive över tröskelvärdet (och fångar t.ex. upp biologiska/beteendemässiga effekter av ålder), men är inte av primärt intresse utan inkluderas för att göra personer över och under tröskelvärdet mer jämförbara. Ett exempel på en anpassad RDD-modell ges i Figur 2. Hoppet vid tröskelvärdet, β_1, kan tolkas som en kausal effekt av behandlingen under förutsättning att inget annat som kan påverka Y förändras abrupt precis vid detta värde, samt att regressionslinjerna inte är felanpassade[4,5].

Ekvation (1) kan generaliseras och inkludera till exempel kvadratiska polynom ifall sambandet mellan Y och X inte är linjärt. Kubiska eller högre ordnings polynom bör dock undvikas[5]. Kriterier för optimalt val av bandbredd bygger på en avvägning mellan bias och precision; i statistikprogrammen Stata och R kan tilläggspaketet *rdrobust* användas för att ta fram optimala bandbredder i RDD-analyser.



Figur 2. Illustration av en linjär RDD-modell som anpassats inom en bandbredd på ±7 X från tröskelvärdet c. Effektskattningen är hoppet i regressionslinjen vid c (0 i grafen).

Potentiella svagheter

Designens huvudsakliga antagande är att inget annat händer vid tröskelvärdet som kan påverka utfallet[4]. Om vi studerar effekter av en policy som har en 65-årsgräns finns det därför exempelvis en risk att skattningarna också påverkas av förändringar i sannolikheten att gå i pension. Om X-variabeln är påverkningsbar eller kan manipuleras finns det också en risk att personer anger falska värden för att kunna dra nytta av en viss behandling. Designens största svaghet är dock att den oftast ger skattningar med låg extern validitet, eftersom de avspeglar en effekt just vid tröskelvärdet. Extrapolering av denna effekt till övriga värden bör göras med stor försiktighet om effektens storlek och/eller riktning kan förväntas variera beroende på X.

Referenser

1. Carpenter C, Dobkin C. The Effect of Alcohol Consumption on Mortality: Regression Discontinuity Evidence from the Minimum Drinking Age. Am Econ J Appl Econ. 2009;1:164–82.
2. Bor J, Moscoe E, Mutevedzi P, Newell M-L, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs in epidemiology: causal inference without randomized trials. Epidemiology. 2014;25:729–37.
3. Nilsson A, Paul A. Patient cost-sharing, socioeconomic status, and children’s health care utilization. Journal of Health Economics. 2018;59:109–24.
4. Hahn J, Todd P, Klaauw WV der. Identification and Estimation of Treatment Effects with a Regression-Discontinuity Design. Econometrica. 2001;69:201–9.
5. Gelman A, Imbens G. Why High-Order Polynomials Should Not Be Used in Regression Discontinuity Designs. Journal of Business & Economic Statistics. Taylor & Francis; 2019;37:447–56.

Forskningsdata:

Nationell öppning av SCAPIS – möjlighet att ansöka om data

SCAPIS (Swedish CArdioPulmonary bioImage Study) presenterades utförligt i Svepet nr 3-2019. Studien har resulterat i en forskningsbank med data, bilder och prover från över 30 000 svenskar, i åldern 55 – 64. Den 17 mars i år öppnades det upp för forskare knutna till svenska huvudmän att ansöka om data från SCAPIS databas.

Hur ansöker forskare om data?
Alla ansökningar görs elektroniskt via SCAPIS hemsida, www.scapis.org. Där finns information om hur ansökningsprocessen går till, samt villkor som måste uppfyllas. På hemsidan finns också en länk till SCAPIS ansökningsportal. Ett godkännande från Etikprövningsmyndigheten för forskningsprojektet är obligatoriskt före ansökan. Information om ytterligare steg och förutsättningar för datadelning finns beskrivet på hemsidan.

Tillgänglig data i SCAPIS
De variabler som finns tillgängliga fr o m 17 mars 2021 är:

- Laboratoriedata – 10 kliniska biomarkörer
- Kroppsmått
- Blodtryck
- Lungfunktion mätt med spirometri
- Fysisk aktivitet och stillasittande mätt med accelometri
- Enkätdata (livsstil, psykosociala faktorer, socioekonomi)
- Data från imaging

Kommande releaser
SCAPIS databas kommer att utvecklas och berikas kontinuerligt, och därmed dela ny data under lång tid framöver. Kommande releaser meddelas på scapis.org.

Hjärt-Lungfonden är huvudfinansiär av SCAPIS
SCAPIS är en nationell forskningsresurs som ger er forskare förutsättningar att skapa kunskap för en bättre folkhälsa. Hjärt-Lungfonden är huvudfinansiär av SCAPIS och SCAPIS är Hjärt-Lungfondens enskilt största forskningssatsning sedan bildandet 1904.

SVEPET-redaktionen
c/o Eva Andersson
Arbets- och miljömedicin
Medicinaregatan 16A
Box 414
40530 Göteborg

B Porto betalt Sverige

Kurser och konferenser

Namn	Datum	Plats	Hemsida / Anmälan
EuroDURG European Drug Utilization Research Group	22-25 juni		https://www.mf.vu.lt/en/dur-summer-school
SER - Society for Epdemiological Research	22-25 juni	Online	https://epiresearch.org/annual-meeting/2021-meeting/
Sommarkurser i GIS, Geospatial och genetik/epigenetik	14 juni-2 juli	Online	http://www.eepe.org/
EuroCIM event: Mixed topics	2 juli	Online	https://www.eurocim.org/
International society for pharmacoepidemiology	23-25 augusti	Online	https://www.pharmacoepi.org/meetings/annual-conference/
ISEE - International Society for Environmental Epidemiology	23-27 augusti	New York, USA/ Online	https://www.isee2021.org/
EuroCIM event: DAGs	2 juli	Online	https://www.eurocim.org/
IAE - World Congress of Epidemiology (2020 mötet flyttat till 2021)	3-6 september	Online	https://wce2020.org/
APHA - American Public Health Association	24-27 oktober	Denver, USA / Online	https://apha.org/events-and-meetings/annual
EPICOH (Epidemiology in Occupational Health) (2020 mötet flyttat till 2021)	26-28 oktober	Montreal, Canada	https://epicoh2020.org/
ESPACOMP - International Society for Medication Adherence Conference	8-19 november	Online	https://www.espacomp.eu/
EUPHA - European Public Health Association	10-12 november	Online	https://ephconference.eu/
NorPEN - Nordic PharmacoEpidemiological Network Annual meeting	11-12 November	Stockholm	http://www.norpen.org