

# Kan man forudsige risikoen for forværret helbred blandt ældre?

Hvis vi gerne vil forebygge, kræver det viden om de faktorer, der påvirker helbredet i fremtiden. Dette kvantitative studie viser, at det ikke er så let, men måske er der håb forude?

Idet alderdom og invaliderende sygdom ofte optræder sammen, kan de aldrende befolkninger ses som noget, der medfører øgede udgifter og nedsat livskvalitet; aldrende befolkninger bliver dermed en samfundsmæssig udfordring (Christensen et al., 2009). Denne udfordring vil dog kunne adresseres, hvis vi omformer det nuværende sundhedssystem gennem et afgørende skift fra 'det gamle' paradigme om retroaktiv sygdomsbehandling til et mere proaktivt paradigme, der prioriterer forebyggelse (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016).

Forebyggelse nødvendiggør nemlig, at vi har en dybtgående forståelse af foranderlige sygdomsmønstre: kritiske overgange, overbelastning, og de advarselssignaler, der kommer før. Inden for folkesundhedsvidenskab har forskere udviklet en række indikatorer, såsom biomarkører, måling af organfunktion, fysisk funktionsevne, etc., som bruges til at forsøge at indfange en persons sundhedsstatus. Disse indikatorer bruges til at klæde klinikere og forskere på til at forudsige negative sundhedseffekter og identificere risikoen for sådanne effekter for enkeltindivider, hvorved de kan danne grundlag for at iværksætte forebyggende interventioner.

Indtil videre er der brugt mange kræfter inden for folkesundhedsvidenskab på at udvikle sundhedsindikatorer, der fungerer konsistent på tværs af befolkningsgrupper. Dette er dog en svær opgave, idet hvert individs aldringsforløb er forskelligt afhængigt af genetiske og miljømæssige variationer (Finch & Kirkwood, 2000). Disse variationer viser sig som forskelligheder i bl.a. de kliniske manifestationer af sygdomme, hvordan den ældre person reagerer på behandling, og hvor modtagelig eller

påvirkelig personen er over for uønskede sundhedseffekter.

Et centralt spørgsmål er, om det er muligt præcist at forudsige fremtidige sundhedstilstande ved hjælp af disse sundhedsindikatorer på trods af variationerne blandt ældre personer? For selv om ovennævnte sundhedsindikatorer synes at at love, at det bliver lettere at træffe beslutninger i klinikken, er det svært at vurdere, hvor brugbare de er, når det kommer til at hjælpe og pleje ældre personer. For det første er præcisionen af forudsigelser baseret på de fleste sundhedsindikatorer beskedent (Pijpers et al., 2012; Henderson & Keiding,

præcisionen af de forudsigelser, som allerede laves, som er baseret på let tilgængelig information om fx alder og køn, før vi kan vurdere disse indikatorers kliniske brugbarhed. Ud fra en præmis om, at der er begrænsede ressourcer inden for medicin til at behandle aldrende befolkninger, er det nødvendigt, at vi kan prioritere de patienter, der er i størst risiko for negative sundhedstilstande, og som vil få mest ud af interventionerne. Derfor er det vigtigt at vores forudsigelses-modeller med stor præcision kan adskille de patienter, der er i høj risiko fra dem med lav risiko.



**Overordnet set er præcisionen af forudsigelserne dårlig, når man vil vurdere den fremtidige overlevelse af ældre personer.**

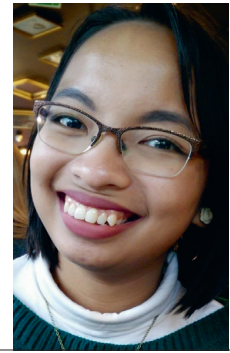
2005; Siontis, Tzoulaki & Ioannidis, 2011). For det andet er der kommet ny forskning, der viser, at indikatorernes forudsigelsespræcision falder med øget alder (Ganna, Ingelsson, Oortwijn et al., 2015). Og endelig ved vi meget lidt om, hvor meget bedre vores forudsigelser bliver, ved at vi bruger disse sundhedsindikatorer sammenlignet med forudsigelser baseret på demografiske variable (fx alder og køn), idet der ikke tidligere er lavet studier, der sammenligner de forskellige forudsigelses-modeller (Collins & Moons, 2012).

Det store behov for bedre prognoser i alderdommen taget i betragtning er det essentielt, at vi kritisk evaluerer, hvor godt forskellige sundhedsindikatorer forbedrer

## Metoder

I det forskningsprojekt, jeg vil fortælle om her, har vi kritisk evalueret, hvor gode sundhedsindikatorerne var til at skabe præcise forudsigelser for ældre mennesker. Dette gjorde vi ved hjælp af en række studier, hvor vi undersøgte, i hvilken grad sundhedsindikatorerne forbedrede præcisionen af forudsigelser baseret på demografiske variable (igen, fx alder og køn) blandt ældre mennesker.

Mere specifikt undersøgte vi dette i forhold til dødeligheden (uanset årsag) blandt ældre personer, der bor uden for institution. Dette gjorde vi i tre indbyrdes uafhængige, men begrebsligt sammenhængende, studier:



### 1. Et befolknings-baseret kohorte-studie

Dette studie undersøgte, hvilken værdi sundhedsindikatorer målt på ét tidspunkt har for forudsigelser om dødelighed inden for en tvær-europæisk population af ældre, der ikke bor på institution. De sundhedsindikatorer, som blev målt, var komorbiditet (flere sygdomme på én gang, red.), skrøbelighed og selvrapporeret helbred.

### 2. Et befolknings-baseret kohorte-studie

Dette studie undersøgte, hvilken værdi sundhedsindikatorer målt over tid har for forudsigelser om dødelighed i en hollandsk population af ældre, der ikke bor på institution. De sundhedsindikatorer, som blev målt, var skrøbelighed, samt fysisk og kognitiv funktionsevne.

### 3. Et systematisk review af forskningslitteraturen

For at sammenligne resultaterne fra ovenstående to undersøgelser foretog vi i det tredje studie et systematisk review af den eksisterende forskningslitteratur. Dette review muliggjorde en analyse af, hvilken værdi de forskellige sundhedsindikatorer (som bredte sig over genetik, fysiologi, funktionsevne, humør, kognition, sygdom, skrøbelighed, livsstilsfaktorer, etc.) tilføjede til de demografiske variabler i forhold til at kunne forudsige dødeligheden blandt forskellige populationer af ældre (både dem, som bor på institution og uden for institution).

I sidstnævnte studie vurderede vi, hvor gode sundhedsindikatorerne var til at forudsige dødelighed ved at kvantificere modellens kvalitet – det vil sige, modellens præcision, altså hvor tæt forudsigelserne var på virkeligheden (Kattan & Gerds, 2012). Helt grundlæggende vurderes

præcisionen på, hvor god modellen er til at skelne mellem to personer, der har forskellige 'sundhedsudfald', dvs. har forskellig dødelighed over tid. Modeller med god præcision vil tilskrive en højere risiko til personer med negative sundhedsudfald over tid sammenlignet med personer, der ikke har samme sundhedsudfald. I alle tre studier målte vi præcisionen for hver sundhedsindikator for derefter at sammenligne med præcisionen kun ved brug af demografiske variabler (især alder og køn) (Blanche, Dartigues & Jacqmin-Gadda, 2013).

I tekniske termer benyttede sammenligningen en metode kaldet AUC ('arealet under kurven'; en analytisk metode, der anvendes til at give en enkelt variabel-sammenligning mellem to komplekse variable sæt, red.), der kunne indikere sandsynligheden for, at den benyttede model tilskrev højere risiko for at dø til personer, der døde inden for t-år sammenlignet med personer, der overlevede længere end t-år. Den sandsynlighed, metoden kom frem til, rangerede mellem 50% og 100% - jo højere procent desto bedre præcision: 50% kan tolkes som ren tilfældighed, under 70% er utilstrækkeligt, 70-80% er acceptabelt, og over 80% vurderes som meget brugbart til klinisk brug (Hosmer, Lemeshow & Sturdivant, 2000). P-værdier indikerer den statistiske signifikans mellem en model, der benytter demografiske variabler kombineret med sundhedsindikatorer, og en model, der kun benytter demografiske variabler.

### Resultater

Alder og køn bidrog, isoleret set, mest til forudsigelsernes præcision med en AUC-værdi på 76.9% (baseret på et interval på mellem 75.5-78.3% for 95% af materialet)

Inden for folkesundhedsvidenskab forsøger man at identificere hvilke ældre mennesker, der er i risiko for at få forværret helbred, via forskellige indikatorer: biomarkører, organfunktion, fysisk funktionsevne, mm. Denne artikel formidler resultaterne af et ph.d.-projekt, som har evalueret, hvor godt disse sundhedsindikatorer forudsiger en ældre persons helbred over tid. Projektet bygger på en undersøgelse af tvær-europæiske kohorte studier, samt et systematisk review af forskningslitteraturen. Studiet fandt, at de forskellige sundhedsindikatorer ikke signifikant kunne forbedre forudsigelser om dødelighed; modellernes præcision er dårlig, når det handler om at forudsige ældre personers sandsynlige overlevelse. En fremtidig brug af register-data og 'machine learning' vil formentlig mere præcist kunne identificere ældre personer med høj risiko for forværret helbred, og kunne bruges til skræddersyede interventioner og nye forebyggelsesstrategier.

### Sasmitha Kusumastuti

Ph.d. og cand.med. med speciale i aldring. Postdoc ved Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.  
saku@sund.ku.dk

for forudsigelse af dødelighed inden for tre år i studie 1 og 77.8% (74.9-80.7%) for forudsigelse af dødelighed inden for ti år i studie 2. I studie 1 tilføjede hver enkelt sundhedsindikator, som blev målt på ét tidspunkt, mindre end 2% AUC-værdi ( $p$ -værdi  $\leftarrow$  0.001). I studie 2 var værdien af den første måling konstant højere end værdien af ændringer inden for hver sundhedsindikator. Hvis man kombinerede begge dele, tilføjede de højest en AUC-værdi på mellem 0.5-3.3% for hver sundhedsindikator; dette havde også de mest signifikante  $p$ -værdier. Når man inddelte data i alders-kategorier i både første og andet studie, blev den kombinerede præcision ved at kombinere demografiske variabler og sundhedsindikatorer ikke højere end 75% AUC.

Studie 3 bekræftede disse resultater: blandt de mange demografiske variabler og sundhedsindikatorer, som er blevet undersøgt i forskellige forskningsstudier, blev forudsigelser om dødelighed baseret på demografiske variabler forbedret fra mellem 54%-79% til mellem 71%-86% AUC ved at inddrage forskellige sundhedsindikatorer – hvoraf kun tre undersøgelser rapporterede en præcision højere end 80% AUC. Ingen af disse tre undersøgelser gav dog tilstrækkelig statistisk belæg for, at tilføjelsen af sundhedsindikatorer signifikant forbedrede forudsigelserne om dødelighed.

Vi fandt dog, at selv om disse bredt funderede sundhedsindikatorer synes at love at kunne identificere, hvilke ældre personer, der er i risiko, holder dette ikke ved nærmere eftersyn. Resultaterne af vores undersøgelse viste, at de forskellige sundhedsindikatorer, som i stigende grad bruges i klinisk praksis, ikke forbedrer forudsigelserne om dødelighed signifikant i forhold til forudsigelser om dødelighed

baseret på de klassiske og let tilgængelige demografiske variabler som alder og køn. Overordnet set er præcisionen af forudsigelserne dårlig, når man vil vurdere den fremtidige overlevelse af ældre personer.

#### **Fremtidig forskning: Indikatorer ud over sundhed**

I løbet af det sidste årti er de indikatorer, der bruges til at forudsige dødelighed, mest blevet udviklet inden for sundhedsvidenskab. Ikke desto mindre har vi her vist, at sundhedsindikatorer bidrager meget lidt til at forudsige dødelighed i alderdommen. Idet menneskers livslængde afspejler interaktioner mellem medicinske, sociale og miljømæssige indikatorer, er det formentlig nødvendigt at inddrage andre faktorer end sundhed, når vi skal udforske indikatorer. Det er muligt, at indikatorer ud over sundhed, såsom detaljerede demografiske variabler og socioøkonomiske indikatorer, socialt netværk, arbejde og livsomstændigheder, samt brug af mulighederne for sundhedspleje, i kombination med de tidligere nævnte sundhedsindikatorer kan hjælpe med at skabe mere præcise forudsigelser.

Indtil videre findes der dog kun lidt forskning, der bidrager til at udforske sammenhængene mellem sundhed og andre indikatorer med henblik på at forudsige dødelighed i alderdommen. Fremtidig forskning på dette felt vil potentielt kunne bidrage med vigtig viden, som kan danne grundlag for udformningen af politikker, der kan optimere forebyggelsesindsatser og sundhedspleje rettet mod ældre personer. Derudover vil en sådan viden kunne bidrage til vores forståelse af, at opretholdelsen af livet indebærer mere end blot at holde vores helbred ved lige, samt vigtigheden af at inddrage de mange forskellige

dele af livet, der hver især bidrager til at vedligeholde et langt og sundt liv.

I forhold til at nå dette mål har Danmark den fordel, at der fra 1968 og frem findes både sundheds- og ikke-sundhedsrelateret data om hele befolkningen, som kan kombineres i forskningen. De danske registre er som en unik kilde til data ideelle i forhold til at udforske både sundhedsindikatorer og indikatorer ud over sundhed til at forudsige dødelighed i alderdommen – de indeholder både tilstrækkeligt store grupper, vedvarende og detaljerede registreringer og uforlignelige data om dødelighed. Desuden er det her muligt at indfange den ældre befolkning i sin helhed sammenlignet med andre studier, der typisk benytter rundspørger eller kohortebaserede undersøgelser, hvilket ofte møder forhindringer som lav deltagelse og høj frafaldsprocent, især blandt de allerældste og mest syge.

#### **Fra klassiske folkesundhedsstudier til big data analyser**

Selv med et øget antal forskningsstudier, der fokuserer på at skabe forudsigelser ved hjælp af data fra kohorter og biobanker, har resultaterne indtil videre været begrænsede. Det, der gør dette til en svær opgave, er det faktum, at kvaliteten af forudsigelses-modellerne afhænger af kvaliteten af de data, der benyttes.<sup>12</sup> Med tanke på de udfordringer, de aldrende befolkninger stiller os over for, er det vigtigt, at vi går skridtet videre fra de klassiske måder at indsamle og analysere data på til 'big data' analyser. I løbet af det sidste årti er der sket væsentlige fremskridt i forhold til brugen af elektroniske helbredsjournaler, tilgængeligheden af nationale register-data af høj kvalitet, muligheden for at kæde data fra forskellige kilder sammen, tilføjelsen af det man kalder 'machine learning' tilgange

til databehandling, samt fremskridt i de teknikker, man bruger til at analysere store mængder data. Alle disse fremskridt inden for big data-analyser åbner op for uanede muligheder i forhold til at udvikle forudsigelses-modeller baseret på algoritmer skabt ud fra historisk data om patienter, og i forhold til at kunne evaluere modellernes konsekvenser for beslutninger om sundhedspleje, for patienternes fremtidige status og for udgifterne til og kvaliteten af pleje, samt, på sigt, for muligheden for at kunne implementere sådanne modeller i klinisk praksis.

Tilgængeligheden af data i Danmark giver en unik mulighed for at etablere en nyskabende, befolknings-baseret forebyggelsesstrategi til at identificere ældre personer med høj risiko for fremtidig sygdom, handicap og institutionalisering. Det næste trin vil være at samarbejde med lokale kommuner om at udvikle forudsigelses-algoritmer ved hjælp af machine learning for at skabe præcise metoder til at identificere ældre personer med høj risiko i befolkningen ved at analysere mønstre i ændringer af helbredsstatus over tid. Data, vi kan benytte, er alt fra demografiske kendetegn, brug af sundhedstilbud og medicin, samt ikke-medicinske data såsom ægteskabs- og samlivsstatus, familie og børn, socio-økonomisk status, typer af indkomst, formue og gæld, modtagelse af offentlige ydelser, uddannelse, boligforhold, subjektiv og objektiv livskvalitet, arbejdsstatus, arbejdstid, tidlig pensionering, forbrugsmønstre, modtagelse af pleje, forbrugsmønstre i forhold til informations- og kommunikationsteknologi, kulturelle vaner og sport, mv.

En grundig, detaljeret videnskabelig analyse af store mængder data bestående af information om både sundheds- og ikke-sundhedsrelaterede elementer vil sandsynligvis kunne forbedre vores evne til at

identificere de ældre personer, der er i risikozonen for forværreret helbred, hvorved et skift fra en traditionel, behovs-styret pleje til en nyskabende, data-drevet forebyggelsesstrategi kan faciliteres. Ultimativt sigter vi mod, at disse forudsigelses-algoritmer kan implementeres for at hjælpe danske kommuner med at målrette deres forebyggende hjemmebesøg til de ældre personer, der er i høj-risikozonen. At implementere disse strategier bør kunne forebygge eller forsinke nedgang i funktionsevne og gøre konsekvenserne ved sådanne nedgange mindre, hvilket vil kunne gøre det muligt for enkeltindivider at leve længere, sundere, og uafhængigt i deres alderdom (1).

#### Referencer

Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J.W. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374(9696), s. 1196-1208.

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), s. 1459-1544.

Finch, C. & Kirkwood, T.B.L. (2000). *Chance, development, and aging*. Oxford University Press.

Pijpers, E., Ferreira, I., Stehouwer, C.D.A. & Kruseman, A.C.N. (2012). The frailty dilemma. Review of the predictive accuracy of major frailty scores. *European Journal of Internal Medicine*, 23(2), s. 118-23.

Henderson, R. & Keiding, N. (2005). Individual survival time prediction using statisti-

cal models. *Journal of Medical Ethics*, 31, s. 703-706.

Siontis, G.C.M., Tzoulaki, I. & Ioannidis, J.P.A. (2011). Predicting Death. *Archive of Internal Medicine*, 171(19), s. 1721.

Ganna, A., Ingelsson, E., Oortwijn, W., et al. (2015). 5 year mortality predictors in 498,103 UK Biobank participants: a prospective population-based study. *Lancet*, 386(9993), s. 533-540.

Collins, G.S. & Moons, K.G.M. (2012). Comparing risk prediction models. *BMJ*, 344.

Kattan, M.W. & Gerds, T.A. (2012). Stages of prediction model comparison. *European Urology*, 62(4), s. 597-600.

Blanche, P., Dartigues, J-F. & Jacqmin-Gadda, H. (2013). Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Statistics in Medicine*, 32(30), s. 5381-5397.

Hosmer, D., Lemeshow, S. & Sturdivant, R. (2000). *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley.

Shah, N.D., Steyerberg, E.W. & Kent, D.M. (2018). Big Data and Predictive Analytics. *JAMA*, 320(1), s. 27-28.

#### Note

1 Formidlingsartiklen er oversat fra engelsk af redaktør Morten Hillgaard Bülow.