

Kandidatspeciale

Jacob Mesot Liljehult

Prædiktation af et års mortaliteten hos patienter med akut apopleksi

Vejleder: Karl Bang Christensen

Afleveret den: 30/06/2016

Institut:	Institut for klinisk medicin
Name of department:	Institute for Clinical Medicine
Uddannelse:	Den sundhedsfaglige kandidatuddannelse (Cand.scient.san)
Forfatter(e):	Jacob Mesot Liljehult
Titel og evt. undertitel:	Prædiktion af et års mortaliteten hos patienter med akut apopleksi
Title / Subtitle:	Prediction of one-year mortality in patients with acute stroke
Emnebeskrivelse:	Identifikation af prædiktorer for et års mortaliteten i en kohorte af patienter indlagt med akut apopleksi.
Vejleder:	Karl Bang Christensen, Biostatistisk afdeling, Institut for folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Afleveret den:	30. juni 2016
Antal tegn:	73.456

Indholdsfortegnelse

Resume	5
English resume	6
Baggrund	7
Sygdomsbyrde	7
Litteratursøgning.....	8
Et års mortalitetsrate	8
Prædiktorer for et års mortaliteten	10
Prædiktionsmodeller	17
Hypotese	18
Formål	18
Metode og materiale	19
Design	19
Materiale	19
<i>Population</i>	19
<i>Variable</i>	19
<i>Opfølgning</i>	22
Statistisk fremgangsmåde	22
Etik og jura.....	24
Resultater	26
Population	26
Karakteristika	26
Kliniske karakteristika	27
Prædiktorer for mortalitet	28
Validering af prædiktionsmodellerne	30
Diskussion	32
Metodiske overvejelser	32

<i>Inklusion af patienter</i>	32
<i>Validitet af data</i>	33
<i>Konstruktion af prædiktionsmodellen</i>	34
Prædiktorer for et års mortaliteten	34
Implikationer.....	39
Konklusion	40
Referencer	41
Bilag 1	44
Bilag 1A - Scandinavian Stroke Scale	44
Bilag 1B – Early Warning Score	45
Bilag 1C – Performace Status	45
Bilag 1D – Charlton Comorbidity Index	45

Resume

Baggrund: Apopleksi er på globalt plan en betydelig årsag til sygelig og død. I Danmark dør 15-20 procent af patienter med apopleksi indenfor det første år. Der er behov for simple og valide værktøjer til, at vurdere patienternes risiko for, at dø.

Formål: Formålet med dette studie var, at identificere potentielle prædiktorer for et års mortaliteten hos patienter med apopleksi, samt at konstruere en simpel og valid prædiktionsmodel.

Metode og materiale: Data blev indsamlet retrospektivt for en kohorte på 1031 patienter med apopleksi indlagt over en 18 måneders periode på Nordsjællands Hospital i Region Hovedstaden. Opfølgningen var et år efter symptomdebut. Multipel logistisk regressions analyse med backward selektion blev anvendt til, at identificere prædiktorer og til konstruktion af en prædiktionsmodel. Krydsvalidering med 10.000 gentagelser, hvor datasættet blev tilfældigt opdelt, blev anvendt til validering af prædiktionsmodellen. Arealet under Receiver Operation Characteristics (ROC) kurven og Brier score blev anvendt som mål for validiteten.

Resultat: Der døde 186 patienter indenfor et år af symptomdebut (18 %) og fire blev ikke fulgt op. Alder (OR 1,08), køn (OR 2,19), sværhedsgrad af apopleksi (OR 1,03), Early Warning Score (OR 1,17), Performance Status (ECOG) (OR 1,94), Body Mass Index (OR 0,91), Charlsons Comorbidity Index (OR 1,17) og urininkontinens (OR 2,55) var prædiktive for et års mortaliteten. En prædiktionsmodel indeholdende alder, sværhedsgrad af apopleksi, Early Warning Score og Performance Status havde AUC 86,5 procent og Brier Score på 9,03.

Konklusion: En prædiktionsmodel indeholdende kun fire kliniske faktorer, som var tilgængelige tidligt i indlæggelsesforløbet, var i stand til, at estimere risikoen for, at dø indenfor et år hos patienter med iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi.

English resume

Background: Stroke is globally a significant cause of both morbidity and mortality. In Denmark 15-20 percent of stroke victims die within the first year. Simple and valid tools are needed for assessing patients' risk of dying.

Aim: The aim of this study was to identify potential predictors of the one year mortality in stroke victims and to construct a simple and valid predictive model.

Method and material: Data was collected retrospectively for a cohort of 1031 stroke victims admitted over an 18 months period at North Zealand Hospital, Denmark. Follow-up was one year after debut of symptoms. Multiple logistic regression analysis with backwards selection was used to identify predictors and construction of a predictive model. The model was validated using cross validation with 10,000 repeated random splits of the dataset. Area under the receiver operation characteristics (ROC) curve and Brier score were used as measures of validity.

Results: Within the first year 186 patients died (18 %) and four were lost to follow-up. Age (OR 1.08), gender (OR 2.19), stroke severity (OR 1.03), Early Warning Score (OR 1.17), Performance Status (ECOG) (OR 1.94), Body Mass Index (OR 0.91), the Charlsons Comorbidity Index (OR 1.17), and urinary incontinence (OR 2.55) were found to be independent predictors of one year mortality. A model including Age, stroke severity, Early Warning Score, and Performance Status was found to be valid (AUC 86.5 percent, Brier Score 9.03).

Conclusion: A model including only four clinical factors available shortly after admission was able to predict the one year mortality risk of patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke.

Baggrund

Apopleksi er en neurologisk sygdom forårsaget af forstyrrelser i hjernens blodforsyning; enten på grund tilstopning af et blodkar, der forsyner et område af hjernen (betegnet *iskæmisk apopleksi/IS*), eller bristning af et blodkar inde i hjernen (betegnet *hæmorrhagisk apopleksi/ICH*).

En apopleksi defineres i *Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI* som ”*pludseligt opståede fokalneurologiske symptomer af formodet vaskulær genese med en varighed på over 24 timer*” (1).

Forstyrrelsen af blodforsyningen betyder, at et afgrænset område af hjernen ikke får tilstrækkeligt ilt og næringsstoffer til, at opretholde dets funktion. Hvis forsyningen ikke genoprettes indenfor minutter til få timer vil cellerne i det påvirkede område dø og skaden vil blive varig.

De hyppigste symptomer på en apopleksi er halvsidig lammelse eller føleforstyrrelser af ansigt, arm eller ben; ofte kontralateralt til den skade der er sket i hjernen. Andre symptomer inkluderer nedsat bevidsthed, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser, svimmelhed, forvirring og forstyrrelser af kognitive funktioner.

Sygdomsbyrde

Apopleksi udgør, både globalt og nationalt, en stor sundhedspolitisk udfordring; dels i form af tabte leveår, betydelig sygdomsbyrde og betydeligt ressourceforbrug.

I Danmark rammes omkring 12.000 personer årligt af en apopleksi (1) og af disse har 25 % tidligere haft en apopleksi (2). Verdenssundhedsorganisationen (WHO) vurderede i 2010, at omkring 17 millioner mennesker årligt blev ramt af en apopleksi på verdensplan (3).

Årligt dør omkring 1500 personer i Danmark som følge af en apopleksi, hvilket gør det til den fjerdehyppigste dødsårsag (4). Mortaliteten blandt patienter med apopleksi er 9-10 % indenfor de første 30 dage og 15-20 % indenfor et år (1). For patienter med IS er mortaliteten 7-8 %, mens den for patienter med ICH 26-30 % (2).

I 2012 døde 6,6 millioner mennesker på verdensplan som direkte følge af en apopleksi, svarende til 11,9 % af alle dødsfald i verden. Dette gjorde apopleksi til den tredjehyppigste dødsårsag efter cancer (14,7 %) og iskæmisk hjertesygdom (13,2 %) (5).

WHO vurderer endvidere, at 33 millioner mennesker lever med følger efter tidligere apopleksi, samlet svarende til et årligt tab af *disability adjusted life years* på mere end 100 millioner. Derved er apopleksi den tredjestørste årsag til sygdomsbyrde efter iskæmisk hjertesygdom og luftvejsinfektioner (6).

Litteratursøgning

For at danne et overblik over, hvilke prædiktorer, der allerede var identificeret for et års mortaliteten hos patienter med apopleksi, blev der udført en systematisk gennemgang af den eksisterende forskningslitteratur.

Der blev søgt i PubMed og EMBASE (søgeord: "Stroke", ("Mortality" OR "Survival"), "Predictors", "Cohort"), samt kildesøgning i de fundne studiers referencer. Samlet var der 573 søgeresultater, hvoraf ni var duplikater.

Ved gennemgang af artiklernes titler kunne 414 studier ekskluderes; 41 på baggrund af den anvendte metode, 267 som undersøgte andre patientgrupper og 106 fordi formålet ikke var relevant. De resterende 150 abstracts blev gennemlæst, hvorefter yderligere 97 kunne ekskluderes; seks studier på baggrund af den anvendte metode, 20 på baggrund af den undersøgte population, 61 på baggrund af studiets formål og ti fordi de ikke undersøgte et års mortaliteten. De resterende 53 artikler blev gennemlæst og vurderet med *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP)'s checkliste for kohortestudier (7); Heraf blev ti ekskluderet fordi de ikke undersøgte prædiktorer for mortaliteten og 34 fordi de ikke specifikt undersøgte et års mortaliteten.

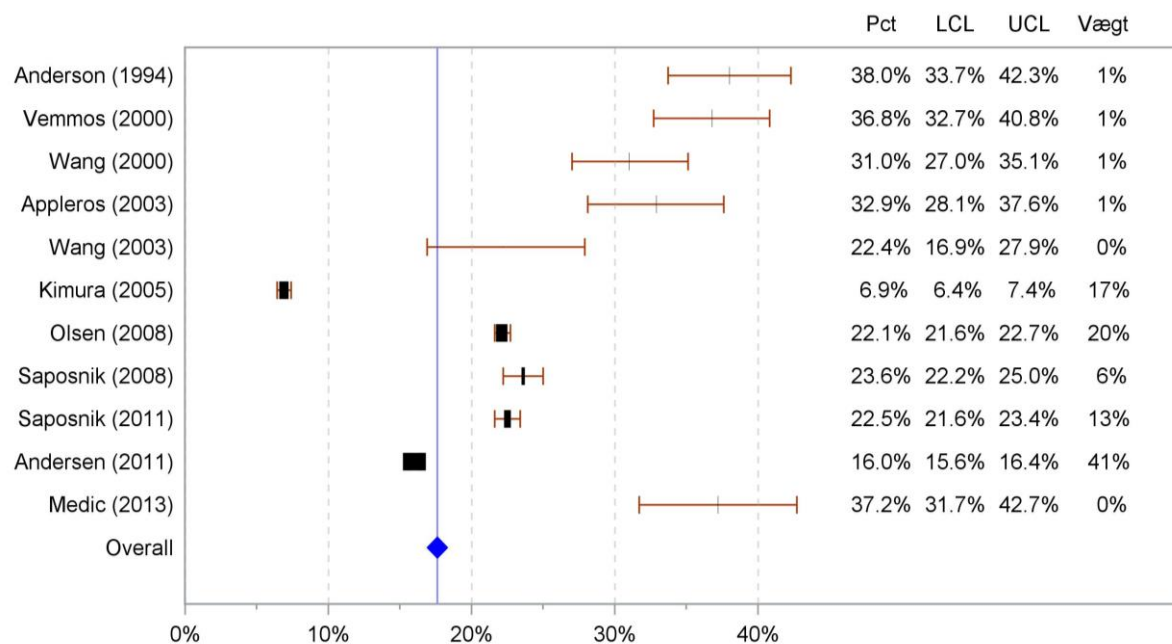
Derved blev der udvalgt ni studier fra database søgningen (8-17), samt yderligere to fra kildesøgningen (18,19).

Et års mortalitetsrate

Et års mortalitetsraten i de elleve udvalgte studier varierede fra 7 % til 38 %. En meta-analyse af mortalitetsraten viste, at det vægtede gennemsnit var 17,6 % (95 % CI 17,3-17,9 %) (Figur 1 – blå linje).

Der var en tendens til, at mortalitetsraten var faldende fra de ældste til de nyeste studier. Dette kan forklares med en kombination af forbedret behandlingstilbud og forbedringer i befolkningernes generelle sundhed.

Figur 1 Metaanalyse af et års mortalitetsraten. Mortalitetsraterne er angivet i procent (Pct) med 95 % konfidensinterval (LCL-UCL). Blå diamant og linje angiver det vægtede gennemsnit.



Tabel 1 Oversigt over fundne studier af et års mortaliteten

Studie	Land	Studiedesign	n	Population	Kvinder	Alder*	Opfølgning
Anderson (8)	Australien	Kohorte	492	ICH, IS, SAH	48 %	73 (13)	100 %
Vemmos (19)	Grækenland	Retrospektiv kohorte	555	Førstegangs stroke	44 %	76 (12)	>99 %
Wang 2000 (9)	Australien	Retrospektiv kohorte	509	IS, (ICH)**	43 %	69 (11)	100 %
Wang 2003 (12)	Australien	Retrospektiv kohorte	440	IS	44 %	70 (10)	100 %
Appleros 2003 (10)	Sverige	Kohorte	377	ICH, IS	55 %	77 (?)	100 %
Appleros 2004 (11)	-	-	-	-	-	-	100 %
Kimura (13)	Japan	Registerstudie	15.322	IS, TCI	37 %	70 (11)	71,7 %
Olsen (14)	Danmark	Registerstudie	13.242	ICH, IS	48 %	72 (?)	>99 %
Saposnik 2008 (15)	Canada	Kohorte	3631	IS	48 %	72 (12)	100 %
Saposnik 2011 (16)	Canada	Retrospektiv kohorte	12.262	IS	47 %	72 (14)	100 %
Andersen (18)	Danmark	Registerstudie	26.818	Førstegangs IS	49 %	71 (13)	>99 %
Medic (17)	Serbien	Kohorte	300	Førstegangs IS	49 %	71 (10)	97,7 %
Liljehult (20)***	Danmark	Retrospektiv kohorte	274	ICH, IS	50 %	72 (13)	>99 %

*Alder: År (SD); **Kun IS inkluderet i analyser; *** Et års opfølgning ikke publiceret

ICH: Intracerebral hæmorrhagi, IS: Iskæmisk stroke, SAH: Subarachnoidal hæmorrhagi, TCI: Transitorisk Cerebral Iskæmi

Kimura et al. (13) rapporterede en mortalitetsrate på kun 6,4 %, hvilket var markant lavere end de øvrige studier. Opfølgningen i dette studie var baseret på spørgeskemaer sendt med posten og hos de patienter, der var døde inden opfølgningen, var det patientens pårørende, der skulle besvare spørgeskemaet. Svarprocenten var kun på 71 % og det er tænkeligt, at dette har givet en selektionsbias, hvor der har manglet besvarelser fra en betydelig del af de

patienter, der var døde. Når dette studie blev udeladt af metaanalysen blev det vægtede gennemsnit 19,8 % (95 % CI 19,4-20,1 %).

Medic et al. (17) rapporterede en mortalitetsrate på 37 %. Dette var på niveau med flere af de ældre studier, men skilte sig ud fra den faldende tendens i forhold til de nyere studier. Årsagen til denne forskel kunne være, at de øvrige studier er blevet udført i mere velstående lande; Men også, at befolkningen demografisk er anderledes, fx i forhold til risikofaktorer.

Prædiktorer for et års mortaliteten

Anderson et al. (8) undersøgte i et australsk kohortestudie fra 1994 hvilke faktorer, der havde betydning for et års mortaliteten, hos patienter med forskellige subtyper af apopleksi. Over en periode på 18 måneder i 1989-90 blev 492 patienter indlagt med ICH, IS og SAH (*subarachnoidal hæmorrhagi*) (48 % kvinder; alder 73 ± 13 år). Et års mortaliteten var 38,0 % (95 % CI 33,7-42,3 %).

De fandt, at *koma* (Hazard Ratio (HR) 3,0; 95 % CI 1,1-8,4), *urininkontinens* (HR 3,9; 95 % CI 1,4-10,6), *hjertesvigt* (HR 6,5; 95 % CI 2,8-15,1), *svær parese* (HR 4,9; 95 % CI 1,6-15,5) og *atrieflimmer* (HR 2,0; 95 % CI 1,1-3,5) var signifikante prædiktorer for et års mortaliteten i multipel Cox proportional hazards analyse. Derimod var alder, type af apopleksi, hypertension, alene boende, plejebolig, tidligere apopleksi, claudicatio, nedsat funktion og begrænset social aktivitet kun signifikante ved univariabel analyse.

Styrken ved studiet var, at de inkluderede alle patienter, der blev indlagt med apopleksi, i området, samt at der var opfølgning på alle patienter. En begrænsning var, at omkring 14 % af patienterne ikke blev klassificeret i forhold til typen af apopleksi.

Vemmos et al. (19) undersøgte i et græsk retrospektivt kohortestudie fra 2000 hvilke faktorer, der kunne prædiktere mortalitet og funktionsnedsættelse efter et år hos patienter med førstegangsapopleksi. Over to år fra november 1993 til oktober 1995 blev 555 patienter indlagt med ICH, IS og SAH (44,4 % kvinder, alder $75,5 \pm 11,6$ år). Et års mortaliteten var 36,8 % (95 % CI 32,7-40,8 %).

De fandt, at *alder* (HR 1,04; 95 % CI 1,02-1,05) og *nedsat bevidsthed* (Glasgow Coma Scale (GCS) 15-14 vs henholdsvis 13-8, 7-4 & 3: HR 2,88 [1,99-4,17], 8,06 [5,61-11,58] & 17,56 [9,35-32,99]) var signifikante prædiktorer ved multipel Cox proportional hazards

analyse af prædiktorer for et års mortaliteten. Køn, diabetes, atrieflimmer og hjertesvigt var derimod kun signifikante i de univariable modeller.

Styrken ved studiet var, at det var befolkningsbaseret og derved inkluderede alle kendte tilfælde af apopleksi i området, samt at alle patienter blev fulgt op. Begrænsningen var dels det retrospektive design samt, at ikke alle patienter fik foretaget en CT skanning og disse patienter kunne derfor ikke klassificeres i forhold til typen af apopleksi.

Wang et al. (9) undersøgte i et australsk retrospektivt kohortestudie fra 2000 betydningen af kropstemperatur ved indlæggelsen for mortaliteten på både kort og langt sigt. De inkluderede 509 patienter indlagt med apopleksi fra juli 1995 til juni 1997 (14 % ICH/86 % IS; 43 % kvinder; alder $69,3 \pm 10,8$ år). Temperaturen blev kategoriseret som hypotermi ($\leq 36,5$ C; $n=453$), normotermi ($36,6-37,5$ C; $n=234$) og hypertermi ($>37,5$ C; $n=74$). Et års mortaliteten var 31 % (95 % CI 27,0-35,1 %) for hele kohorten og 25,6 % for IS; I analyserne af et års mortaliteten var kun IS inkluderet.

De fandt, at *hypertermi* forværrede overlevelsen i forhold til *normotermi* (HR 3,4; 95 % CI 1,6-7,3) i en multipel Cox proportional hazards regressions model, hvor der også indgik *synkeproblemer* (HR 2,8; 95 % CI 1,4-5,7), *hypertension* (HR 0,5; 95 % CI 0,3-0,9), *iskæmisk hjertesygdom* (HR 2,0; 95 % CI 1,1-3,8), *perifer arteriel sygdom* (HR 3,2; 95 % CI 1,6-6,4) og *atrieflimmer* (HR 2,2; 95 % CI 1,1-4,1). Hypotermi havde ikke betydning for et års overlevelsen ($p=0,45$).

I et andet studie, baseret på samme kohorte, forsøgte Wang et al. (12), at konstruerer en prædiktionsmodel for et års mortaliteten hos patienter med IS. Af de 440 patienter, der havde IS, blev 223 (51 %) patienter tilfældigt udvalgt som derivationskohorte og de resterende 217 som valideringskohorte. I derivationskohorten var alderen $70,4 \pm 10,4$ år og 43,5 % var kvinder; Et års mortaliteten var 22,4 % (95 % CI 16,9-27,9 %). De fandt ved multipel Cox proportional hazards analyse, at *bevidstløshed* (HR 3,3, 95 % CI 1,1-9,5), *dysfagi* (HR 7,2, 95 % CI 3,8-13,7), *urininkontinens* (HR 9,0, 95 % CI 4,1-19,8), *bilaterale symptomer* (HR 3,9, 95 % CI 1,6-9,4), *hypertermi* (HR 3,9, 95 % CI 1,9-7,8), *iskæmisk hjertesygdom* (HR 3,2, 95 % CI 1,6-6,3), *perifer arteriel lidelse* (HR 2,6, 95 % CI 1,3-5,4) og *diabetes* (HR 1,9, 95 % CI 0,9-3,8) var signifikante prædiktorer for et års mortaliteten. Alder over 65 år, fæcal inkontinens, hyperglukæmi, hypotermi, leukocytose, tidligere apopleksi og atrieflimmer var derimod ikke signifikante.

Styrken ved de to studier var, at alle patienter blev fulgt op. Begrænsningerne var, at de kun inkluderede patienter, der blev indlagt til specialiseret behandling, samt at de, pga. det retrospektive design, har problemer med manglende data. Derudover havde de for få patienter med ICH i det første studie til, at gennemføre analyserne; og analyserne var derfor reelt kun baseret på patienterne med IS.

Appelros et al. (10) undersøgte i et svensk kohortestudie fra 2003 hvilke faktorer, der kunne prædikere mortalitet, afhængighed af hjælp og ny apopleksi indenfor et år hos patienter med førstegangsapopleksi. Fra februar 1999 til januar 2000 inkluderede de 377 patienter med enten ICH eller IS (12 % ICH/88 % IS; 55 % kvinder; alder 77 år, range 33-100). Et års mortaliteten var 33 % (95 % CI 28-38 %).

De fandt, at *alder* (HR 1,05; 95 % CI 1,02-1,07), *kendt demens* (HR 1,9; 95 % CI 1,2-3,1), *atrieflimmer* (HR 2,4; 95 % CI 1,6-3,6) og *sværhedsgrad af apopleksien* (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); HR 1,15; 95 % CI 1,12-1,17) var signifikante prædiktorer for et års mortaliteten ved multipel Cox proportional hazards analyse. Køn, civilstatus, rygning og hjertesvigt var derimod kun signifikante ved univariabel analyse.

I et andet studie baseret på samme kohorte undersøgte Appelros et al. (11) de enkelte delscorer i NIHSS som prædikter for mortalitet og afhængighed af hjælp efter et år. Her fandt de, at *alder* (Odds ratio (OR) 1,07; 95 % CI 1,04-1,11) samt delscorerne *orientering i alder/måned* (OR 2,8; 95 % CI 1,3-6,0), *evnen til at følge simple opfordringer* (OR 2,2; 95 % CI 1,0-4,5), *blikparese* (OR 2,1; 95 % CI 1,0-4,3) og *nedsat smertesans* (OR 1,9; 95 % CI 1,0-3,5) var signifikante prædiktere for et års mortaliteten.

Styrken ved de to studier var, at de var befolkningsbaserede og at der var opfølgning på alle patienterne. Begrænsningen var dels den relativt lille studiepopulation, samt at der kun blev inkluderet patienter med førstegangsapopleksi.

Kimura et al. (13) undersøgte i et japansk registerstudie fra 2005 dødsårsager og prædiktorer for død hos patienter med IS og *transitorisk cerebral iskæmi* (TCI). De sendte spørgeskemaer til 15.322 patienter, der var indlagt på et af 144 hospitaler i perioden fra maj 1999 til april 2000. Opfølgningstiden var 271±110 dage (range 1-487 dage) og svarprocenten var 71,7 % (n=10.981; 63,2 % mænd; Alder 70,4 ± 11,1 år). Et års mortalitet var 6,9 % (95 % CI 6,4-7,4 %).

I en multipel Cox proportional hazards analyse fandt de, at *alder* ≥ 60 år (Ref alder <60; 60-69 år HR 1,96 [1,22-3,16]; 70-79 år HR 3,20 [2,05-5,00]; ≥80 år HR 6,37 [4,09-9,94]),

diabetes (HR 1,42; 95 % CI 1,17-1,71), *atrieflimmer* (HR 1,37; 95 % CI 1,07-1,76), *tidligere apopleksi* (HR 1,28; 95 % CI 1,08-1,52), *ætiologi* (Ref lakunært infarkt; Trombe HR 1,46 [1,16-1,82], kardioemboli HR 1,49 [1,10-2,02]; Anden ætiologi HR 2,06 [1,43-2,96]), *modified Rankin scale ved udskrivelsen* (mRS 0-2 vs. 3-5 HR 2,57; 95 % CI 2,00-3,29) og *udskrivelse til institution* (vs udskrivelse til eget hjem HR 2,18 95 % CI 1,73-2,75) var signifikante prædiktorer for et års mortaliteten. Hypertension, dyslipidæmi, rygning var derimod ikke signifikante.

Styrken ved studiet var størrelsen af studiepopulation. Derimod havde studiet en række væsentlige begrænsninger: Ud af de oprindelige 16.922 patienter, der blev inkluderet, blev kun 10.981 taget med i analyserne; dels blev 423 patienter trukket ud af studiet, fordi hospitalerne ikke ville deltage i opfølgningen og dels undlod 4056 patienter helt at svare, mens 285 besvarelser måtte ekskluderes fordi de var mangelfulde. Blandt de patienter, der ikke blev medtaget i analyserne, var der en overvægt af kvinder, ligesom de havde højere NIHSS (sværere apopleksi) og højere mRS ved udskrivelsen (højere grad af funktionsnedsættelse). Dette kunne tyde på en væsentlig selektionsbias.

Olsen et al. (14) undersøgte i et dansk registerstudie fra 2008 om *Body Mass Index* (BMI) har betydning for overlevelsen hos patienter med apopleksi. Alle patienter, der blev indlagt med apopleksi i Danmark fra marts 2001 til februar 2007 blev registreret i en national database (n=21,884); heraf var BMI tilgængeligt hos 13,242 af patienterne (60,5 %; Alder 72,3 år; 48 % kvinder). Patienterne blev kategoriseret i fem grupper: undervægtig (BMI<18,5), normalvægtig (BMI 18,5-24,9), overvægt (BMI 25,0-29,9), fedme (BMI 30,0-34,9) og svær fedme (≥ 35). Patienterne blev fulgt i op til fem år (median=1,5 år). Fem års mortaliteten var 22,1 % (95 % CI 21,6-22,7 %).

De fandt, at dødeligheden var lavere hos patienter med *overvægt* (HR 0,73; 95 % CI 0,66-0,81) og *fedme* (HR 0,84; 95 % CI 0,73-0,98), mens den var højere hos patienter der var *undervægtige* (HR 1,63; 95 % CI 1,41-1,90). Forskellen mellem normalvægt og svær fedme var ikke signifikant (HR 0,84; 95 % CI 0,64-1,10).

Styrken ved studiet var den store studiepopulation og at der var opfølgning på næsten alle patienter. Begrænsningen ved studiet var, at det var baseret på et register; hvilket betød, at der dels manglede data på en betydelig del af populationen, samt at det ikke var klart om BMI var målt eller selvoplyst.

Saposnik et al. (15) undersøgte i et canadisk kohortestudie fra 2008 hvilke kliniske og behandlingsmæssige faktorer, der har betydning for dødeligheden hos patienter med IS efter syv dage, 30 dage og et år. I perioden fra juli 2003 til marts 2005 rekrutterede de 3631 patienter med IS fra 11 hospitaler i Toronto (Alder $72,0 \pm 12,1$ år; 47,8 % kvinder). Efter et år var 856 patienter døde (23,6 %).

De fandt, ved multipel logistisk regression, at *sværhedsgraden af apopleksien* (mild vs svær OR 0,80, 95 % CI 0,77-0,84), *neurologisk forværring* (OR 5,44, 95 % CI 4,21-7,03), *alder* (pr. år, OR 1,05, 95 % CI 1,04-1,06), *forhøjet Charlson Comorbidity Index (CCI)* (ref 0-1; CCI=2 OR 1,74, 95 % CI 1,31-2,30; CCI \geq 3 OR 2,96, 95 % CI 2,29-3,84), *antitrombotisk behandling* (OR 0,29, 95 % CI 0,20-0,43) og *pneumoni* (OR 2,21, 95 % CI 1,53-3,19) var signifikante prædiktorer for dødelighed indenfor et år. Derimod var lægens erfaring (cases per år) ikke signifikant.

Styrken ved studiet var den store studiepopulation og at der var opfølgning på alle patienter. Begrænsningen var, at de kun inkluderede patienter, der havde været indlagt på specialiserede afdelinger.

Saposnik et al. (16) forsøgte i et andet canadisk retrospektivt kohortestudie fra 2011, at konstruere en prædiktionsmodel for et års mortaliteten for patienter med IS. De inkluderede 12.262 patienter, der havde været indlagt med IS fra 2003 til 2008; heraf blev 8.223 tilfældigt udvalgt til derivationskohorte (Alder $72,0 \pm 13,9$ år; 47,4 % kvinder). Et års mortaliteten i derivationskohorten var 22,5 % (95 % CI 21,6-23,4 %).

De fandt ved multipel logistisk regression, at *alder* (OR 1,05, 95 % CI 1,04-1,06), *køn* (mænd vs kvinder: OR 1,18, 95 % CI 1,04-1,34), *sværhedsgraden af apopleksien* (Canadian Neurological Scale (CNS), Ref CNS \geq 8: 5-7 OR 2,74 [2,37-3,18]; 1-4 OR 5,75 [4,93-6,71]; CNS 0 OR 26,72 [18,87-37,83]), *type af apopleksi* (Ref lakunært infarkt: Non-lakunært infarkt OR 1,89 [1,51-2,35]; Ukendt ætiologi OR 2,16 [1,74-2,68]), *atrieflimmer* (OR 1,26, 95 % CI 1,08-1,47), *hjertesvigt* (OR 1,63, 95 % CI 1,35-1,98), *tidligere akut myocardi infarkt (AMI)* (OR 1,24, 95 % CI 1,06-1,46), *rygning* (OR 1,27, 95 % CI 1,06-1,52), *kendt cancer* (OR 1,85, 95 % CI 1,54-2,21), *dialysebehandling* (OR 6,46, 95 % CI 3,70-11,30), *afhængig af hjælp inden indlæggelsen* (OR 2,13, 95 % CI 1,85-2,44) og *blodsukker over 7,5 mmol/L ved indlæggelsen* (OR 1,49, 95 % CI 1,31-1,68). Derimod var kendt iskæmisk hjertesygdom, diabetes og demens signifikante prædiktorer i de univariable analyser, men ikke i den multiple analyse.

Styrken ved studiet var størrelsen af studiepopulationen. Begrænsningen var, at de kun inkluderede patienter med IS og kun patienter, der var indlagt på specialiserede afdelinger.

Andersen et al. (18) undersøgte i et dansk registerstudie fra 2011 prædiktorer for korttids- og langtidsmortalitet hos patienter indlagt med førstegangsapopleksi. I perioden 2000 til 2007 blev 26.818 patienter med første apopleksi registreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP) (Alder $71,2 \pm 13,4$ år; 48,5 % kvinder). Der blev lavet opfølgning op til et år efter debut. Et års mortaliteten var 16,0 % (95 % CI 15,6-16,4 %).

De fandt, at *alder*, *sværhedsgraden af apopleksien* (Scandinavian Stroke Scale - SSS), *diabetes* (OR 1,33; CI 99 % 1,06-1,69), *atrieflimmer* (OR 1,57; CI 99 % 1,29-1,91), *køn* (Mænd vs kvinder; OR 1,28; CI 99 % 1,08-1,51), *tidligere AMI* (OR 1,40; CI 99 % 1,09-1,79) og *rygning* (OR 1,27; CI 99 % 1,06-1,52) øgede risikoen for at dø indenfor et år efter sygdomsdebut. Alkoholindtag, claudicatio, hypertension og civilstand var derimod ikke signifikante.

Styrken ved studiet var størrelsen af studiepopulationen. Begrænsningen var, at data stammede fra et register; hvilket betød, at der manglede data på 13 % af patienterne og der var ingen analyser af om disse patienter adskilte sig fra de patienter, der indgik i analyserne.

Medic et al. (17) undersøgte i et serbisk kohortestudie fra 2013 mortalitetsraten og prædiktorer for mortaliteten hos patienter indlagt med første IS. I løbet af marts 2008 blev 300 patienter inkluderet fra to hospitaler i Beograd (Alder $71,3 \pm 9,8$ år; 49,3 % kvinder). Efter et år var 109 patienter døde (37,2 %; 95 % CI 31,7-42,7 %; syv *lost to follow-up*).

De fandt i en multipel Cox proportional hazards analyse at *alder over 70 år* (HR 3,2; 95 % CI 1,6-6,4), *NIHSS over 10 point* (HR 4,3; 95 % CI 2,4-7,6) og *komplikationer under den primære indlæggelse* (HR 2,4; 95 % CI 1,3-4,6) havde signifikant betydning for dødeligheden efter et år. Uddannelsesniveau, boligform, hjertesvigt og modified Rankin Scale var kun signifikante i de univariate analyser, men ikke i de multivariate analyse.

En styrke ved studiet var, at næsten alle patienter blev fulgt op. Begrænsningerne var dels, at det ikke var muligt, at inkludere alle patienter med apopleksi i området (ca. 90 %), samt at studiepopulationen var relativt lille. Det sidste kan muligvis forklare, hvorfor så få variable var signifikante prædiktorer i dette studie.

Tabel 2 Oversigt over de prædiktorer for et års mortaliteten tidligere studier har identificeret

	Anderson 1994	Vemmos 2000	Wang 2000	Appleros 2003	Appleros 2004	Wang 2003	Kimura 2005	Olsen 2008	Saposnik 2008	Saposnik 2011	Andersen 2011	Medic 2013
Alder	u	+	+	+	+	÷	+	+	+	+	÷	+
Køn	÷	u		u	÷		÷	+		+	+	÷
BMI								+				
Civilstatus/Bolig	u*			u			u	+				u
Afhængig af hjælp	u									+		
Rygning	÷	÷		u			u	+		+	+	÷
Klinisk tilstand												
Sværhedsgrad				+				+	+	+	+	+
Bevidsthed	+	+	+	+		+			u			÷
Neurologiske udfald	+		+		+	+			u			
Type af infarkt	u						+			÷		÷
Urininkontinens	+		÷			+						
Fækalinkontinens			÷			÷						
Temperatur			+			+						
Blodsukker			+			÷			÷	+		÷
Komorbiditeter												
Atrieflimmer	+	u	+	+		÷	+			+	+	÷
Hjertesvigt	+	u		u						+		u
Diabetes	÷	u	÷	÷		÷	+	÷		u	+	÷
Tidligere apopleksi	u		÷			÷	+					
Tidligere AMI		÷								+	+	
Hypertension	u	÷	+	÷			u	÷				÷
Kendt demens				+					÷	u		
IHS	÷	÷	+	÷		+				u		÷
Peri. arteriel sygdom	u*		+	÷		+		÷				÷
Kendt cancer										+		
Dialyse behandling										+		
CCI									+			

+ Signifikant i multivariat analyse; u Kun signifikant i univariat analyse; ÷ Ikke signifikant

*Disse variable var signifikante i multivariat analyse af IS, men ikke i hele kohorten

Undertegnede og Christensen (20) undersøgte i et dansk retrospektivt kohortestudie fra 2016 om *Early Warning Score* (EWS) kunne prædikere 30-dags mortaliteten hos patienter med apopleksi. Fra maj til september 2012 blev 274 patienter indlagt med enten ICH eller IS (Alder $72,3 \pm 12,7$ år; 50 % kvinder). En ny opfølgning blev udført efter et år (*Ikke publiceret*): Her var 48 patienter døde (17,5 %, 95 % CI 13,0-22,0 %).

I det oprindelige studie fandt vi, at risikoen for at dø indenfor 30 dage var forøget ved højere EWS, selv efter justering for alder og sværhedsgraden af apopleksien (OR 1,48, 95 % CI 1,11-1,96). I en multipel Cox proportional hazard regression baseret på opfølgning efter

et år var EWS fortsat en signifikant prædikator for dødeligheden når modellen blev justeret for alder, sværhedsgrad af apopleksien, køn, risikofaktorer og komorbiditeter (HR 1,30, 95 % CI 1,06-1,59).

Styrken ved studiet var, at næsten alle patienter blev fulgt op. Begrænsning ved studiet var den relativt lille studiepopulation og den retrospektive dataindsamling, der betød, at vi ikke kunne kontrollere kvaliteten af data.

Der er således identificeret en lang række af faktorer, der kunne have en betydning for et års mortaliteten hos patienter med apopleksi. Enkelte af faktorerne, som alder og sværhedsgraden af apopleksien, virker til, at være konsekvente prædiktorer over de forskellige studier, men resultaterne for andre er mere varierende (Se tabel 2)

Grundet betydelig heterogenitet i måden de forskellige studier opgjorde prædiktorerne, var det ikke muligt, at lave metaanalyse for den enkelte variable.

Prædiktionsmodeller

To af de tidligere nævnte studier forsøgte, at konstruere prædiktionsmodeller for et års mortaliteten for patienter med apopleksi.

Wang et al. (12) udviklede en model på baggrund af 223 patienter med IS og validerede den med de resterende 217 patienter i kohorten. Modellen inkluderede variablerne: Bevidstløshed, dysfagi, urininkontinens, bilaterale symptomer, hypertermi, iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel lidelse og diabetes. I artiklen fremgik der ingen overordnede mål for validiteten; men det blev angivet, at sensitiviteten var 56 % og specificiteten var 91 % ved en cut-off score på 10 point, samt at mortalitetsraten var 76 % for patienter med >10 point og 8 % for patienter \leq 10 point.

Saposnik et al. (16) udviklede en tilsvarende model på baggrund af 8223 patienter med IS og validerede den i dels en intern kohorte med 4039 patienter og en ekstern kohorte med 3270 patienter. Modellen inkluderede alder, køn, sværhedsgrad af apopleksien, subtype, rygning, atrieflimmer, iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt, cancer, dialysekrævende nyresygdom, hyperglukæmi ved indlæggelsen og afhængighed af hjælp inden indlæggelsen. Arealet under Receiver Operating Characteristic (AUC) var 0,823 i derivationskohorten og 0,84 i den interne validering og 0,782 i den eksterne validering.

Der er således evidens for, at det er muligt, at prædiktere et års mortaliteten hos patienter med apopleksi ved hjælp af faktorer, der er til stede tidligt i sygdomsforløbet.

De to prædiktionsmodeller blev dog kun udviklet og valideret til patienter med IS og der er således ingen evidens for deres anvendelighed hos patienter med ICH. Klinisk er det ikke muligt, med sikkerhed, at skelne mellem om en patient har IS eller ICH; dette kan kun gøres billeddiagnostisk. Derudover inkluderede modellerne henholdsvis otte og elleve variable. I klinisk praksis vil anvendelsen af modellerne dels kræve en betydelig dataindsamling og i nogle tilfælde, fx hos bevidstløse patienter, vil informationerne ikke være umiddelbart tilgængelige.

Der er derfor behov for en prædiktionsmodel, der både er så simpel, at den ikke kræver for meget dataindsamling, og kan anvendes hos patienter med IS og ICH; men uden at validiteten forringes.

Hypotese

Hypotesen for studiet er, at prognosen for patienter med apopleksi afhænger af en række faktorer der henholdsvis er til stede før sygdomsdebut (bl.a. socioøkonomiske), umiddelbart efter sygdomsdebut (bl.a. symptombyrde og almen tilstand), samt senere i sygdomsforløbet (bl.a. behandlingskvalitet og tilstødende komplikationer); men at prognosen i betydelig grad prædikteres af faktorer, der er til stede umiddelbart efter sygdomsdebut.

Hvis hypotesen er korrekt vil det være muligt, at konstruere en statistisk model på baggrund af faktorer, der er kendte indenfor det første indlæggelsesdøgn, og anvende denne til, at estimere patienternes risiko for, at dø indenfor det første år.

Formål

Formålet med studiet er, at undersøge hvilke faktorer, der er kendte inden for første indlæggelsesdøgn, som har betydning for et års mortaliteten hos patienter med apopleksi, samt at konstruere en simpel prædiktionsmodel for mortaliteten på baggrund af de fundne faktorer.

Metode og materiale

Design

Studiet blev udført som et retrospektivt kohortestudie, der inkluderede patienter indlagt med apopleksi på Nordsjællands Hospital over en periode på 18 måneder.

Potentielle prædiktorer blev identificeret ud fra en gennemgang af litteraturen og udvalgt hvis de var til stede før eller tidligt i patientforløbet, samt var mulige, at indsamle retrospektivt ud fra patientjournalen.

Materiale

Population

Alle patienter, der blev indlagt på Nordsjællands Hospital, Hillerød, med akut apopleksi (ICD-10 DI61, DI63 og DI64) i perioden 1. juli 2012 til 31. december 2013, blev inkluderet i kohorten. Dette indbefattede også patienter, der blev indlagt via et andet hospital. Potentielle patienter blev identificeret fra patientlister baseret på relevante diagnosekoder og fra Neurologisk afdelings indrapporteringer til Dansk Apopleksi Register (DAR). DAR er en national klinisk database, hvor alle hospitaler i Danmark indberetter oplysninger for patienter indlagt med apopleksi og TCI.

Patienter med TCI (DG45.9) og ekstracerebral blødning (herunder SAH (DI60) og ikke-traumatisk subdural blødning (DI62.0)) blev ikke inkluderet. Patienter blev ekskluderet hvis de primært blev indlagt i udlandet, hvis de neurologiske udfaldssymptomer ikke var nyopstået indenfor den seneste måned eller hvis patienten ikke modtog behandling.

Variable

Patienter, der blev indlagt med mistanke om apopleksi, fik ved indlæggelsen foretaget en neurologisk undersøgelse af enten vagthavende reservelæge eller en neurologisk speciallæge. Alle patienter blev vurderet af en neurologisk speciallæge indenfor første døgn. Indenfor to timer af indlæggelsen blev der foretaget CT skanning uden kontrast for, at skelne mellem IS og ICH.

Scandinavian Stroke Scale (SSS) blev anvendt som mål for sværhedsgraden af apopleksien; SSS blev beregnet ved summering af ni items: Bevidsthedsniveau (0-6 point), øjenmotorik (0-4 point), muskel-styrke i arm (0-6 point), hånd (0-6 point) og ben (0-6 point), orientering (tid, sted og fødselsdato; 0-4 point), tale (0-10 point), faciales parese (0-

2 point) og gangfunktion (0-12 point). En score på 58 point angav, at patienten ingen neurologiske udfald havde og 0 point angav sværeste grad af neurologiske udfald (Bilag 1A) (21). SSS blev registreret af indlæggende læge på baggrund af første neurologiske undersøgelse. I de tilfælde hvor scoren ikke var anført ved indlæggelsen blev den estimeret retrospektivt ud fra indlæggelsesjournalen af forfatteren (n=18).

Vitalparametrene respirationsfrekvens, systolisk blodtryk, iltmætning, puls, temperatur, behov for ilt og bevidsthedsniveau blev målt af modtagende sygeplejerske umiddelbart efter ankomst til hospitalet. Blodtryk, puls og ilt saturation blev målt med Philips IntelliVue X2 monitor. Temperatur blev målt med Covidien Genius 2 tympani termometer. Respirationsfrekvens blev talt over et minut.

Early Warning Score (EWS) blev beregnet ud fra afvigelser fra normalområdet for vitalparameter; Ingen afvigelse udløste 0 point og afvigelser blev rangeret op til tre point. Scoren for hver parameter blev summeret til en score fra 0 til 20, hvor 0 angav normale værdier for alle parametre (Bilag 1B) (20).

Patienterne blev inden første måltid eller tilbud om drikkevarer undersøgt for dysfagi (synkeproblemer) ved både indirekte og direkte vandtest (22). Hvis patienten havde nedsat bevidsthed, ikke kunne samarbejde om direkte vandtest eller hvis der var mistanke om fejlsynkning ved direkte vandtest, blev der foretaget en mere omfattende undersøgelse af synkefunktionen af en ergoterapeut. Dysfagi blev kategoriseret som *ingen dysfagi*, *let dysfagi* (dysfagi tilstede, men patienten kan ernæres per os) og *svær dysfagi* (ernæring via nasogastrisk sonde nødvendig/intet per os).

Oplysninger om urin- og afføringsinkontinens blev hentet fra sygeplejedokumentationen.

Urininkontinens blev defineret som, at patienten ikke havde fuldstændig kontrol over vandladningen, herunder behov for ble/trusseindlæg, behov for engangskaterasering eller anlæggelse af fast kateter.

Afføringsinkontinens blev defineret som manglende kontrol over afføring, herunder stomi og behov for ble.

Oplysninger om sociale forhold, risikofaktorer og komorbiditeter blev indsamlet ud fra patientjournalen.

Sociale forhold blev defineret som *samboende i egen bolig*, *aleneboende i egen bolig*, *plejebolig* (bolig viseret af kommunen) og *andet*, der indbefattede, at patienten inden

indlæggelsen var fastboende på en offentlig eller privat institution, botilbud, fængsel eller flygtningecenter.

Performance Status (PS) blev anvendt som mål for patientens funktionsniveau inden indlæggelsen (Bilag 1C) (23,24). Den blev estimeret retrospektivt ud fra en kombination af sygeplejerskens, ergoterapeutens eller fysioterapeutens indledende vurderinger.

Alkoholforbrug blev kategoriseret som under eller over Sundhedsstyrelsens anbefalinger på henholdsvis 7/14 genstande pr. uge for kvinder og mænd.

Rygning blev kategoriseret som *nuværende ryger*, *tidligere ryger* (mere end 3 måneders rygeophør) og *aldrig ryger*.

BMI blev beregnet som $\text{Vægt(kg)}/\text{højde(m)}^2$; højde og vægt blev enten oplyst af patienten eller målt under indlæggelsen.

Oplysninger om komorbiditeter blev indsamlet ud fra gennemgang af journal og medicinliste. Der blev lavet binomiale variable for de enkelte komorbiditeter: Diabetes, atrieflimmer, hypertension, perifer arteriel lidelse sygdom, tidligere AMI, tidligere apopleksi, hjertesvigt, kendt demens og kendt cancersygdom.

Diabetes blev defineret som allerede erkendt diabetes type I eller II, både med og uden medicinsk behandling. Patienterne fik målt fastende blodsukker under indlæggelsen og i tvivlstilfælde blev denne værdi anvendt.

Atrieflimmer blev defineret som allerede erkendt vedvarende eller paroxystisk atrieflimmer og atrieflagren, både med og uden medicinsk behandling.

Hypertension blev defineret som allerede erkendt blodtryksforhøjelse (Systolisk blodtryk >140 mmHg og/eller diastolisk blodtryk > 90 mmHg), både med og uden medicinsk behandling.

Kendt perifer arteriel sygdom blev defineret som symptomgivende arteriosklerotisk sygdom i perifere arterier, herunder claudicatio i arm eller ben og carotisstenose (forsnævring af halspulsåren).

Tidligere AMI blev defineret som tidligere indlæggelse med påvist STEMI, NSTEMI eller akut infarkt; Akut koronar syndrom uden påvist infarkt eller ST elevation blev ikke inkluderet.

Tidligere apopleksi blev defineret som tidligere påviste tilfælde af IS eller ICH, men ikke TCI. Sandsynlige tilfælde, enten angivet som længerevarende neurologiske udfald oplyst af patienten eller pårørende, eller fund af ældre infarktforandringer på CT eller MR scanning blev også inkluderet.

Hjertesvigt blev defineret som tidligere kendt nedsat pumpefunktion; Enten symptomgivende eller erkendt ved ekkokardiografi.

Demens blev defineret som diagnosticeret demenssygdom, herunder Alzheimers sygdom, vaskulær demens og demens sekundært til anden neurologisk eller infektiøs sygdom, samt patienter under specialiseret demensudredning. Patienter, der blev beskrevet som 'demente', men ikke var diagnosticerede blev ikke inkluderet.

Cancer blev defineret som malign sygdom, herunder solide tumorer, leukæmi og lymfomer, både med og uden metastaser. Benigne og *in situ* tumorer blev ikke inkluderet.

Charlson Comorbidity Index (CCI) blev anvendt som en samlet score for byrden af komorbiditeter. CCI blev udregnet ved summering af en vægtet score for henholdsvis AMI, hjertesvigt, perifer arteriel lidelse, apopleksi, demens, kronisk lungesygdom, bindevævssygdom, peptisk ulcus, mild/svær leversygdom, diabetes med/uden organskade, hemiparese, moderat/svær nyresygdom, cancer m/u metastaser og AIDS (Bilag 1D) (25).

Opfølgning

Opfølgning blev foretaget efter minimum et år ved opslag i folkeregisteret. Dato for dødsfald blev registreret i databasen og antal dage blev beregnet fra datoen for symptomdebut; Et års mortaliteten blev beregnet som 365 dage fra symptomdebut. Hos patienter, hvor det ikke var muligt, at følge op efter et år, blev datoen for sidste hospitalskontakt i Region Hovedstaden anvendt.

Statistisk fremgangsmåde

Populationen blev beskrevet ved proportioner for kategoriske variable og middelværdi og standard deviation for kontinuerte variable. Til sammenligning mellem overlevende og afdøde patienter blev anvendt Chi²-test til kategoriske variable og t-test for kontinuerte variable.

Kohorten blev sammenlignet med indberetningerne i DAR for hele landet i 2013 (2) for, at sikre, at den var repræsentativ for patienter med apopleksi i Danmark. Alder blev sammenlignet ved t-test, mens køn, diagnose, alkoholoverforbrug, rygning, diabetes, atrieflimmer, tidligere AMI, hypertension og perifer arteriel lidelse med Chi²-test.

Binær logistisk regression blev anvendt til, at teste hvilke variable, der kunne prædiktere et års mortaliteten. Først blev hver variabel testet i en univariabel logistisk regressionsmodel med mortalitetsstatus efter et år som afhængig variabel. Herefter blev alle variable testet sammen i en multivariabel logistisk regressionsmodel, hvor variable, der ikke var signifikante på 5 % niveau, blev ekskluderet trinvis indtil alle tilbageværende variable var signifikante (backward elimination). Det vil sige, at jeg startede med en model, hvor alle variable var inkluderet; Herefter blev den variabel, der havde den højeste p-værdi, taget ud af modellen og den nye model blev testet. Dette blev gentaget indtil alle p-værdier var under 0,05.

Tre forslag til prædiktionsmodeller blev konstrueret; Model 1) inkluderede alle potentielle variable, Model 2) inkluderede de variable, der var statistisk signifikante i den multible regressionsmodel efter elimination og Model 3) inkluderede fire variable, der ud fra en faglig vurdering burde være de stærkeste prædiktorer.

Prædiktionsmodellernes evne til at identificere patienter, der vil dø indenfor et år blev efterprøvet med en ROC kurver og ved udregning af en skaleret Brier score (26, s 257-262). Alle ikke-komplette observationer blev fjernet fra datasættet for, at gøre sammenligningsgrundlaget ensartet.

Prædiktionsmodellerne blev valideret med intern bootstrap krydsvalidering (27). I hver trin blev et træningssample tilfældigt udtrukket uden tilbagelægning svarende til 63,2 %, mens det tilbageværende sample blev brugt til beregning af ROC kurven, samt arealet under denne kurve (AUC) og Brier-score. Bootstrap samplingen blev gentaget 10.000 gange.

For at undersøge den endelige prædiktionsmodels anvendelighed hos patienter med henholdsvis IS og ICH, blev datasættet stratificeret efter diagnose; Hvorefter valideringsprocessen blev gentaget i hvert delsæt. Forskellen mellem AUC blev testet med en-siddet z-test jf. Hanley & McNeil (28).

ROC kurven blev konstrueret ved at plotte *sand positiv-raten* (sensitivitet) mod *falsk positiv-raten* ($1 - \text{specificitet}$). AUC blev udregnet for hver model som gennemsnittet af alle bootstrap-samples og de empiriske 2,5 % og 97,5 % kvartiler blev anvendt som konfidensinterval.

Brier score beregning

Brier scoren blev udregnet som gennemsnittet af den kvadrerede prædiktionsfejl:

$$\text{Brier score} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (P_i - Y_i)^2 = Y \times (1 - p)^2 + (1 - Y) \times p^2,$$

hvor p er sandsynligheden for et givent udfald prædikeret af modellen

$$P(Y_i = 1) = \frac{\text{eksp}(\beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_n x_{n,i})}{1 + \text{eksp}(\beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_n x_{n,i})}$$

og Y er det observerede udfald (0=levende, 1=død);

Brier score eksempel

Hvis modellen estimere patientens sandsynlighed for, at dø er 9,5 % og patienten er levende efter et år

$$\text{Brier} = (0,095 - 0)^2 = 0,009$$

Hvis modellen estimere patientens sandsynlighed for, at dø er 32,4 % og patienten er død efter et år

$$\text{Brier} = (0,324 - 1)^2 = 0,457$$

Brier giver en score fra 0 (perfekt prædiktion) til potentielt 0,25 (ingen prædiktion), hvor den maximale score afhænger af forekomsten af udfaldet.

Den skalerede Brier score blev udregnet som forholdet mellem Brier scoren og $\text{Brier}_{\text{Max}}$, hvilket giver en andel fra 0 % til 100 %, hvor 0 % er ingen prædiktion og 100 % er perfekt prædiktion:

$$\text{Brier}_{\text{Scale}} = 1 - \text{Brier} / \text{Brier}_{\text{Max}}$$

P-værdier $< 0,05$ blev anset som statistisk signifikante.

Etik og jura

Da en betydelig del af kildepopulationen var afgået ved døden eller varigt inhabile pga. deres sygdom blev det ikke vurderet muligt, at indhente informeret samtykke til indsamling af personfølsomme data. Der blev derfor indhentet tilladelse fra Sundheds-

styrelsen til indsamling af personfølsomme data uden patientens samtykke jf. LBK nr. 95 af 7. 2. 2008 Bekendtgørelse af sundhedsloven, §46, stk. 2 (Sagsnr. 3-3013-1211/1).

Opbevaring og bearbejdning af data blev anmeldt til datatilsynet (Journal nr.: NOH-2014-013, nr. 02853). Efter aftale med datatilsynet blev oplysninger til identifikation af patienterne (Navn og CPR-nr) opbevaret i en særskilt nøglefil, således at selve databasefilen var anonymiseret.

Resultater

Population

Over perioden på 18 måneder blev 1113 patienter indlagt på Nordsjællands Hospital med mistanke om apopleksi. Heraf blev 1031 patienter inkluderet i kohorten, mens 82 patienter blev ekskluderet (76 havde TCI, to havde ikke nyopståede symptomer, tre hvis indlæggelsesforløb startede i udlandet og en som blev omvisiteret inden behandlingsstart).

Karakteristika

Af de inkluderede patienter var 47,5 % kvinder (95 % CI 44,5-50,6 %). Alderen rangerede fra 21-99 år, med et gennemsnit på 71,84 år (95 % CI 71,08-72,60). 54,8 % var gift eller samboende (95 % CI 51,8-57,8 %) og 91,2 % boede i egen bolig (95 % CI 89,4-92,9 %). 47,9 % var enten raske eller uden symptomer i hverdagen (PS=0) (95 % CI 44,8-50,9 %), mens 34,6 % var selvhjulpne trods sygdom (PS=1) (95 % CI 31,7-37,5 %), 13,0 % havde behov for hjælp i hjemmet men mobiliseret det meste af dagen (PS=2) (95 % CI 11,0-15,1 %) og 4,5 % havde behov for hjælp til personlig pleje og var mobiliseret mindre end halvdelen af dagen (PS \geq 3) (95 % CI 3,2-5,7 %). 12,7 % oplyste at drikke mere alkohol end anbefalet (95 % CI 10,7-14,7 %) og 29,0 % røg tobak til hverdag (95 % CI 26,2-31,8 %).

BMI rangerede fra 12,6-59,5 med et gennemsnit på 25,4 (95 % CI 25,08-25,70). Forekomsten af undervægt, normalvægt, overvægt og svær overvægt var henholdsvis 15,1 %, 40,4 %, 31,0 % og 13,5 %.

Forekomsten af komorbiditeter var 13,5 % for diabetes (95 % CI 11,4-15,6 %), 20,8 % for atrieflimmer (95 % CI 18,3-23,2 %), 56,9 % for hypertension (95 % CI 53,9-59,9 %), 6,1 % for perifer arteriel sygdom (95 % CI 4,6-7,6 %), mens 9,9 % tidligere havde haft AMI (95 % CI 8,1-11,7 %) og 23,7 % tidligere havde haft apopleksi (95 % CI 21,1-26,3 %).

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem studiepopulationen og indberetningerne til DAR for 2013. Dog var p-værdien for forskellen i alder 0,062.

Tabel 3 Karakteristika af studiepopulationen, samt sammenligning af studiepopulationen vs DAR 2013 og overlevende vs. døde patienter i studiepopulationen

Variabel	Kohorte	DAR 2013*		Overlevende vs døde		
			p-værdi	Overlev	Døde	p-værdi
n	1.031	11.169		845	186	
Alder (år±SD)	71,8 ± 12,4	71 ± 14	0,062	69,7 ± 11,9	81,6 ± 9,6	<0,001
Køn (% kvinder)	47,5 %	46 %	0,428	47,4 %	48,1 %	0,854
ICH (I61)	10,7 %	11,6 %	0,391	8,2 %	21,9 %	<0,001
Alkoholoverforbrug	12,7 %	11,0 %	0,544	13,9 %	8,5 %	0,052
Rygning	29,0 %	31,5 %	0,605	31,7 %	21,4 %	0,025
Diabetes	13,5 %	14,2 %	0,530	13,3 %	14,4 %	0,681
Atrieflimmer	20,8 %	19,0 %	0,179	17,7 %	34,8 %	<0,001
Tidligere AMI	9,9 %	9,1 %	0,414	9,5 %	11,8 %	0,349
Hypertension	56,9 %	54,9 %	0,218	57,1 %	55,9 %	0,763
Tidligere apopleksi	23,7 %	24,0 %	0,781	22,4 %	29,4 %	0,041
Perifer arteriel lidelse	6,1 %	5,5 %	0,396	5,6 %	8,6 %	0,125
Hjertesvigt	3,6 %			2,8 %	7,0 %	0,006
Demens	3,2 %			2,0 %	8,6 %	<0,001
Cancer	7,5 %			5,9 %	14,5 %	<0,001
CCI (median; Q1-Q3)	3 (1-3)					
BMI	25,4 ± 5,0			25,8 ± 5,1	23,3 ± 4,2	<0,001
SSS	43,8 ± 15,2			47,1 ± 12,5	29,2 ± 17,4	<0,001
EWS	1,3 ± 2,0			0,9 ± 1,5	3,0 ± 3,0	<0,001
Dysfagi	24,1 %			16,3 %	59,9 %	<0,001

*Dansk Apopleksi Register 2013 (2)

Kliniske karakteristika

SSS var spredt på hele skalaen (0-58), med en median på 50. Fordelingen af lette, moderate, svære og meget svære apopleksier var henholdsvis 62,5 %, 19,7 %, 9,2 % og 8,6 %.

Det hyppigste symptom var parese af overekstremiteten (55,4 %), efterfulgt af nedsat gangfunktion (55,2 %) og parese af underekstremiteten (50,8 %); de mindst forekommende symptom var blikparese (13,4 %) og nedsat bevidsthed (12,5 %). Let dysfagi blev fundet hos 11,3 % af patienterne og svær dysfagi hos 12,8 %.

Omtrent halvdelen af patienterne havde en EWS på nul ved indlæggelsen (51,6 %; 95 % CI 48,5-54,7 %), mens 19,6 % havde en EWS på 1 og 11,0 % på 2. Middelværdien for hele kohorten var 1,30 (SD 2,03).

Ved CT skanning blev der påvist ICH hos 10,7 % (95 % CI 8,8-12,6 %) af patienterne. Denne gruppe havde ikke en højere forekomst af risikofaktorer eller komorbiditeter, men var klinisk mere påvirket af deres sygdom end gruppen med infarkter; SSS var signifikant lavere (32,4 vs. 45,5; $p<0,001$) med højere forekomst af svær og meget svær apopleksi. De havde signifikant højere forekomst af alle symptomer, der indgik i SSS, samt signifikant højere forekomst af dysfagi ($p<0,001$). Middelværdien for EWS ved indlæggelsen var 2,61 (SD 2,92) ved ICH sammenlignet med 1,15 (SD 1,83) hos patienter med IS ($p<0,001$).

Prædiktorer for mortalitet

Af de 1031 patienter var 186 døde efter et år (18,0 %; 95 % CI 15,7-20,4 %). Halvdelen af dødsfaldene skete indenfor 41 dage efter sygdomsdebut (25 % – 75 % kvartil 13-147 dage).

Sammenlignet med de overlevende var patienterne, der døde, signifikant ældre (81,6 vs. 69,7 år; $p<0,001$), havde oftere ICH (21,9 vs 8,2 %; $p<0,001$), havde lavere SSS (29,2 vs. 47,1; $p<0,001$) og højere EWS (3,0 vs. 0,9; $p<0,001$). Forekomsten var højere for både dysfagi og for alle items i SSS. Dertil var de oftere enlige (55,1 vs. 39,4 %; $p<0,001$), boede oftere i plejebolig (25,1 vs 3,3 %; $p<0,001$) og havde oftere PS >1 (49,4 vs 10,5 %; $p<0,001$). Flere var kendt med atrieflimmer (34,8 vs. 17,7 %; $p<0,001$) og havde tidligere haft apopleksi (29,4 vs. 22,4 %; $p=0,04$) (Se tabel 3). Der blev fundet en lavere forekomst af rygere ($p=0,03$), men dette skyldtes, at gennemsnitsalderen hos rygerne var lavere og efter justering herfor var risikoen for død højere hos rygerne.

I de univariable logistiske regressionsanalyser fandt jeg, at diagnose (IS/ICH), alder, PS før indlæggelsen, dysfagi, rygning, atrieflimmer, tidligere AMI, hjertesvigt, demens, cancer, CCI, SSS, BMI, EWS, samt urin og afføringsinkontinens var statistisk signifikante prædiktorer for dødeligheden (Se tabel 4).

Der blev lavet to multivariabel logistiske regressionsmodeller; I den første model blev alle komorbiditeter inkluderet enkeltvis, mens komorbiditeterne i den anden blev inkluderet samlet som CCI. I begge modeller blev afføringsinkontinens udelukket pga. en meget høj korrelation mellem denne og urininkontinens (Kendalls tau=0,77).

I begge modeller var køn, alder, PS, SSS, EWS, BMI og urininkontinens fortsat statistisk signifikante efter eksklusion af ikke-signifikante variable; Dertil var CCI også signifikant i

Tabel 4 Resultater af univariate og multivariat logistisk regressions analyse

Variabel		Univariate modeller				Multivariat model			
		OR	95 % CI		P	OR	95 % CI		P
Diagnose	Blødning vs. Infarkt	3,18	2,08	4,87	<0,001				
Alder	pr. år	1,11	1,09	1,13	<0,001	1,07	1,05	1,10	<0,001
Køn	Kvinder vs. Mænd	1,04	0,76	1,43	0,272	2,44	1,49	4,01	<0,001
Performance status	0	Ref				Ref			
	1	6,64	3,93	11,23	<0,001	3,94	2,00	7,77	<0,001
	2	24,16	13,66	42,72	<0,001	7,81	3,68	16,61	<0,001
	3	26,28	11,91	57,96	<0,001	5,25	1,85	14,89	0,001
	4	49,78	11,56	214,3	<0,001	10,66	1,67	68,00	0,01
Dysfagi	Ingen dysfagi	Ref							
	Let dysfagi	3,44	1,95	6,09	<0,001				
	Svær dysfagi	13,89	8,25	23,36	<0,001				
Socialstatus	Samboende i egen bolig	Ref							
	Bor alene i egen bolig	1,72	1,19	2,47	<0,001				
	Plejebolig	11,85	6,97	20,15	<0,001				
	Andet	1,60	0,45	5,72	0,469				
Alkohol	< vs > 7/14 gns pr uge	0,58	0,33	1,02	0,059				
Rygning	Ryger	Ref							
	Tidligere ryger	1,66	1,05	2,62	0,029				
	Aldrig ryger	1,83	1,19	2,82	0,006				
Diabetes	Ja vs Nej	1,30	0,76	2,23	0,342				
Atrieflimmer	Ja vs Nej	3,20	2,10	4,89	<0,001				
Tidligere AMI	Ja vs Nej	1,82	1,02	3,25	0,044				
Hjertesvigt	Ja vs Nej	2,57	1,28	5,15	0,008				
Hypertension	Ja vs Nej	1,01	0,68	1,49	0,962				
Tidligere apopleksi	Ja vs Nej	1,30	0,84	2,02	0,246				
Perifer arteriel sygd	Ja vs Nej	2,00	0,99	4,05	0,055				
Demens	Ja vs Nej	4,58	2,27	9,25	<0,001				
Kendt cancer	Ja vs Nej	2,70	1,64	4,44	<0,001				
CCI		1,51	1,36	1,66	<0,001	1,16	1,02	1,32	0,02
SSS	pr. point fald	1,07	1,06	1,08	<0,001	1,03	1,01	1,05	<0,001
BMI	pr. point fald	1,17	1,10	1,23	<0,001	0,90	0,85	0,95	<0,001
EWS	pr. point stigning	1,51	1,37	1,66	<0,001	1,16	1,03	1,30	0,01
Urin inkontinens		13,13	8,75	19,68	<0,001	2,57	1,47	4,47	<0,001
Afførings inkont.		11,52	7,99	16,60	<0,001				

den anden model (Se tabel 4), mens kun cancer (OR 2,70; 95 % CI 1,36-5,36) var signifikant i modellen, der inkluderede alle komorbiditeter enkeltvis.

Der blev konstrueret tre prædiktionsmodeller: Den første inkluderede alle variable, som ikke direkte udtrykte det samme (13 variable); Den anden inkluderede de variable, der var statistisk signifikante i den multiple logistiske regressionsmodel (8 variable); Den tredje model inkluderede de variable, der fagligt blev vurderet, at have den største prædiktive

værdi (Alder, SSS, PS, EWS). Tabel 5 viser hvilke variable, der indgik i hver model, samt koefficienterne for hver variabel.

Validering af prædiktionsmodellerne

Efter ekskludering af observationer med manglende data var der 898 observationer tilbage; hvoraf 144 var døde efter et år (16,0 %; 95 % CI 13,6-18,5 %).

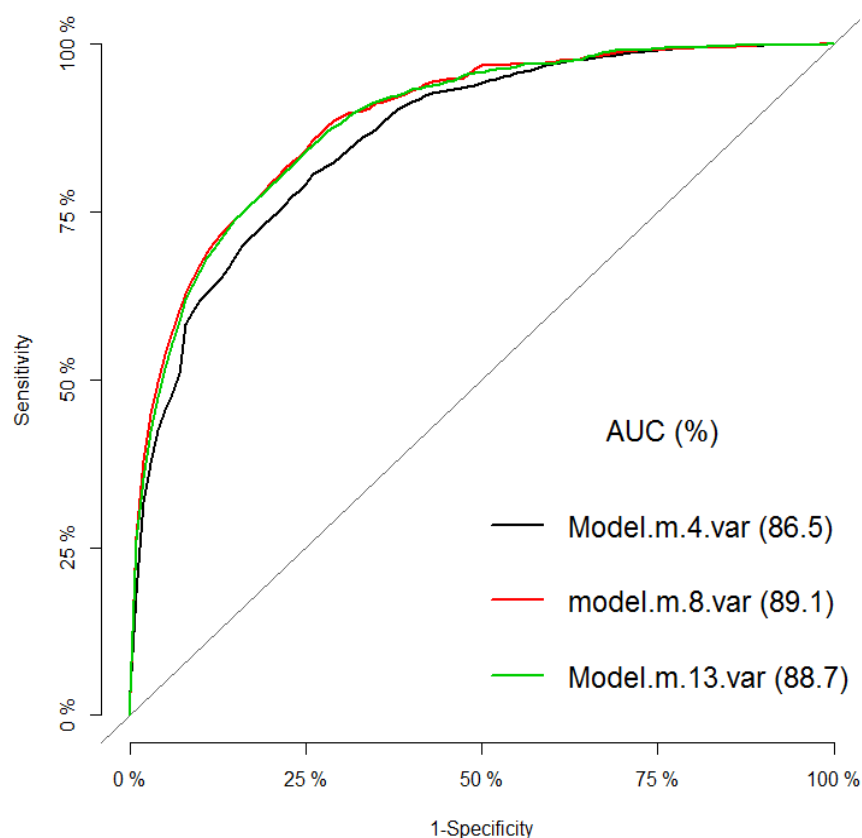
De tre modeller med henholdsvis 13, 8 og 4 variable blev valideret sideløbende ved *bootstrap* med 10.000 gentagelser. AUC for modellerne var henholdsvis 88,71 % (2,5-97,5 kvartil 84,08-91,70 %), 89,15 % (2,5-97,5 kvartil 84,97-92,23 %) og 86,54 % (2,5-97,5 kvartil 82,03-90,59 %).

Brier scoren i de tre modeller var henholdsvis 9,03 (Brier_{Max} 13,40), 8,75 (Brier_{Max} 13,34) og 8,90 (Brier_{Max} 13,26), svarende til at de skalerede Brier scores var henholdsvis 32,6 %, 34,4 % og 32,9 %.

Efter stratificering af datasættet i forhold til diagnose blev valideringen af modellen med fire variable gentaget for patienter med IS (n=919) og ICH (n=109) hver for sig.

I IS del sættet var AUC 88,45 % (2,5-97,5 kvartil 84,54-92,15 %), mens det i ICH del sættet var 82,99 % (2,5-97,5 kvartil 69,54-92,71 %). Forskellen mellem AUC for de to grupper var ikke statistisk signifikant (p=0,17).

Brier scoren for IS var 8,53 (Brier_{Max} 13,23) svarende til en skaleret Brier score på 35,5 %; Brier scoren for ICH var 16,34 (Brier_{Max} 22,37) svarende til en skaleret Brier score på 27,0 %.



Figur 2 ROC kurver for de tre prædiktionsmodeller. Model 1 indeholdte alle 13 variable (grøn kurve), Model 2 indeholdte de otte variable, der var signifikante i den multivariate regressionsmodel (rød kurve) og Model 3 indeholdte fire udvalgte variable (sort kurve). AUC er angivet i parentes for hver af modellerne (i procent)

Tabel 5 Intercept og koefficienter (log(OR)) med tilhørende standardfejl (SE) for de tre prædiktionsmodeller

	13 variabel model		8 variabel model		4 variabel model	
	Koefficient	SE	Koefficient	SE	Koefficient	SE
(Intercept) β_0	-7,0358*	1,5672	-7,0349 *	1,3241	-6,6706 *	0,9926
Alder	0,0782*	0,0142	0,0743 *	0,0128	0,0738 *	0,0119
SSS	-0,0186	0,0108	-0,0253 *	0,0092	-0,0424 *	0,0080
EWS	0,1387*	0,0597	0,1609 *	0,0575	0,1501 *	0,0561
PS_pre	0,6394*	0,1391	0,6615 *	0,1337	0,8159 *	0,1245
Køn	0,7943*	0,2537	0,7826 *	0,2487		
BMI	-0,0934*	0,0291	-0,0990 *	0,0287		
CCI	0,1699*	0,0652	0,1601 *	0,0643		
Urin inkont	0,8577*	0,2879	0,9379 *	0,2803		
Diagnose	-0,4564	0,3501				
Dysfagi	0,1961	0,1984				
Alkohol	0,0702	0,3889				
Rygning	-0,0665	0,1096				
Social	0,1267	0,1746				
AUC	88,71 %		89,15 %		86,54 %	
Over fitting	6,09 %		2,89 %		0,74 %	
Brier	8,90		8,75		9,03	
Brier _{Max}	13,26		13,34		13,40	
Brier _{Scale}	32,9 %		34,4 %		32,6 %	

*P<0,05

Diskussion

Dette studie underbygger, at forhold, der er til stede allerede i den akutte fase af sygdomsforløbet for patienter med apopleksi, har stor betydning for prognosen et år senere.

Jeg fandt, at køn, alder, PS inden indlæggelsen, SSS, EWS, BMI, urin inkontinens og CCI var selvstændige prædiktorer for et års mortaliteten.

Dertil viste det sig muligt, at konstruere en simpel og valid prædiktionsmodel, der kunne estimere patienternes risiko for at dø indenfor et år på baggrund af alder, SSS, EWS og PS.

Sammenlignet med modellen, der inkluderede alle selvstændige prædiktorer, var validiteten af den simple model ikke væsentligt dårligere.

Metodiske overvejelser

Det retrospektive kohortedesign blev valgt, fordi det gav mulighed for, at opnå en relativt stor studiepopulation på kort tid og med et lille ressourceforbrug. Data for alle patienterne var allerede tilgængelige og det var derfor ikke nødvendigt, at vente på, at nye patienter kunne rekrutteres.

Dette design havde dog to væsentlige begrænsninger, som kunne have påvirket resultatet af undersøgelsen. Dels kunne relevante patienter kun identificeres ud fra de informationer, der allerede var tilgængelige; og dertil var validiteten af de indsamlede informationer afhængige af kvaliteten den eksisterende dokumentation (26, s 35).

Inklusion af patienter

Patienterne blev inkluderet ud fra den diagnosekode, der var registreret ved udskrivelsen fra hospitalet. Denne fremgangsmåde gjorde det muligt, at inkludere alle patienter, der havde været indlagt med apopleksi på Nordsjællands Hospital. Hospitalet dækker et optageområde på omkring 350.000 borgere og alle patienter, der indlægges med apopleksi, burde blive indlagt her i løbet af deres behandlingsforløb.

Der kan dog være tre mindre grupper af patienter, som ikke blev indlagt på hospitalet: 1) Patienter, med meget lette symptomer, som behandles i almen praksis, uden at blive henvist til hospitalet; 2) Patienter med så svær apopleksi, at de dør inden diagnosen stilles; samt 3) Patienter, der behandles på et andet hospital, og udskrives direkte herfra.

Fordi, alle patienterne blev rekrutteret fra et enkelt område, er der en risiko for selektionsbias, bl.a. pga. socioøkonomiske faktorer. For at undersøge om kohorten var

repræsentativ for patienter med apopleksi i Danmark, blev studiepopulationen sammenholdt med alle indberetningerne til DAR. Der blev kun fundet en nær-signifikant forskel på de to grupper med hensyn til alder; Men dette kunne skyldes, at tallene i rapporten fra DAR var afrundede.

Validitet af data

Fordi informationerne blev indsamlet retrospektivt, var det ikke muligt, at kontrollere rigtigheden af informationerne eller få uddybende informationer. Jeg var afhængige af, at informationerne var til stede og var korrekt registreret.

Hos 87 % af patienterne, var det muligt, at finde komplette data for alle variable, mens der hos 10 % manglede data for én variabel og 2 % manglede data for flere variable. De variable hvor der oftest manglede data var urininkontinens (5 %), BMI (5 %), rygning (3 %) og alkohol overforbrug (2 %).

Blandt de patienter, hvor der manglede data, var der en højere forekomst af patienter med nedsat bevidsthed og taleproblemer. Dette kunne forklare, at informationerne mangler. Men det betød samtidig, at gennemsnittet for SSS var signifikant lavere sammenlignet med de patienter, som havde komplette data.

Opfølgningen af patienterne var næsten komplet; Der var fire patienter, hvor opfølgning ikke var mulig, fordi de var bosiddende i udlandet. De havde alle lette IS ($SSS \geq 50$), uden væsentlige komorbiditeter og uden påvirkning af vitalværdier. Ifølge prædiktionsmodellen ville deres risiko for, at dø være 0,3 – 2,6 %.

Muligheden for, at kontrollere rigtigheden af de informationer, der blev indsamlet, var begrænset. For nogle patienter var det muligt, at sammenholde dokumentationen fra flere forskellige fagpersoner, mens jeg for andre var afhængige af en enkelt registrering i patientjournalen.

Yderligere var flere af variablerne, fx rygning og funktionsniveau, i høj grad baseret på beskrivelser fra patienten eller patientens pårørende. Disse beskrivelser kan blive påvirket af fx nedsat hukommelse, måden der bliver spurgt på og hvilke detaljer der vurderes som betydningsfulde.

Det kan ikke udelukkes, at manglende eller usikre informationer kunne have påvirket resultatet af undersøgelsen. Det kan medføre, at patienter fejlklassificeres; fx registreres som 'tidligere ryger', selvom de rent faktisk er rygere. Fejlklassifikation kan have flere

konsekvenser: Hvis den ligeligt fordelt på alle grupper medfører det en øget variation og derved en forringelse af studiets styrke. Er fejlklassifikationen derimod ulige fordelt, som det var tilfældet med de manglende data, kan det trække resultatet i en forkert retning.

Konstruktion af prædiktionsmodellen

En betydelig udfordring ved konstruktion af prædiktionsmodeller er såkaldt '*over fitting*', hvilket vil sige, at modellen i højere grad beskriver variationer i datasættet end en generel tendens i populationen. Modellen vil derfor prædiktere bedre i datasættet den er baseret på end hvis man overfører den til en ny population.

En model bliver både formet af den reelle tendens i populationen og den variation, der findes i datasættet, som modellen baseres på. Fordi datasættet er mindre end kildepopulationen vil variationen altid være større her. Derfor risikerer man, at modellen i højere grad udtrykker datasættets variation end den generelle tendens, hvilket vil forringe generaliserbarheden.

Jeg anvendte to strategier for, at minimere '*over fitting*' af prædiktionsmodellen. For det første prioriterede jeg en model, der var så simpel som mulig uden, at validiteten blev forringet. Graden af '*over fitting*' hænger sammen med antallet elementer i modellen og vil ofte begynde at stige, når modellen indeholder mere end fire til fem variable (26, s 83-92).

Den anden strategi var metoden jeg anvendte til validering af modellen. Hvis validiteten af en prædiktionsmodel testes i det samme datasæt, som den er baseret på vil '*over fitting*' resultere i prædiktioner, der er for optimistiske. Derfor anvendte jeg krydsvalidering ('cross validering'), hvor valideringen af modellen blev foretaget på et tilfældigt udtrukket udsnit af datasættet. Når dette gentages et antal gange vil man kunne reducere en del af den tilfældige støj og man får et mere reelt estimat af validiteten.

Den endelige model inkluderede kun fire variable. Sammenlignet med de to modeller, der inkluderede henholdsvis 14 og 8 variable var graden af '*over fitting*' mindre, mens AUC var acceptabelt lavere.

Prædiktorer for et års mortaliteten

Tidligere studier har ligesom dette påvist sammenhænge mellem en række faktorer og et års mortaliteten hos patienter med apopleksi. Alle studierne var observationelle og kunne

derfor ikke med sikkerhed afgøre hvilke sammenhænge der er direkte årsagssammenhæng og hvilke der er non-kausale.

Hvis en prædiktionsmodel for mortaliteten skulle være i stand til, korrekt, at diskriminere mellem patienter der dør eller overlever, skulle modellen indeholde alle kausale sammenhænge og kun disse. Når vi ikke er i stand til med fuldstændig sikkerhed at diskriminere skyldes det, at årsagerne er meget komplekse og det er derfor ikke muligt entydigt, at afgøre om en sammenhæng er direkte årsag til, at den enkelte patient dør, eller om patienten dør på baggrund af en sammensætning af flere samtidige faktorer.

I udvælgelsen af variabler til en prædiktionsmodel står vi derfor overfor den udfordring, at vi har en række faktorer, som tilsyneladende øger risikoen for, at en patient dør. Men alle disse faktorer har en eller anden grad af samvariation og påvirker derfor også hinanden. Vi kan derfor ikke udpege enkelte faktorer, der i sig selv er årsagen til, at en patient dør. Men vi kan forsøge, at udpege de faktorer, der har den største betydning for prognosen, og som derfor vil bidrage med mest information til prædiktionsmodellen.

Fire tidligere studier havde undersøgt betydningen af sværhedsgraden af apopleksien baseret på symptombyrden i forhold til et års mortaliteten. De fandt alle, at svær apopleksi medførte en højere risiko for, at dø. Andersen et al. (18) var de eneste, der anvendte SSS, mens Saposnik anvendte Canadian Neurological Scale (15,16) og Appleros og Medic anvendte NIHSS (10,11,17).

Udover den samlede vurdering af symptombyrden undersøgte flere studier betydningen af enkelte symptomer.

Bevidsthedsniveau indgik i fem studier (8-10,12,19), som, på nær Appleros 2003 (10), fandt at nedsat bevidsthed eller bevidstløshed øgede risikoen for at dø. Yderligere fandt disse studier, at dysfagi (9,12), svær parese (8), orientering i tid og egne data (11), evnen til at følge simple opfordringer (11), blik parese, nedsat smertesans (11), samt bilaterale symptomer (12) var mulige prædiktorer for mortaliteten.

Jeg fandt, at korrelationen mellem SSS og de enkelte symptomer var relativt høj, hvorfor de sandsynligvis ville bidrage med den samme information. Derfor blev kun SSS valgt som et mål for sværhedsgraden af apopleksien til prædiktionsmodellen.

Alder blev undersøgt i alle tidligere studier, enten som kontinuert eller kategorisk variabel. Og alle fandt, at risikoen for at dø var stigende med alderen. De studier der anvendte alder som en kontinuert variabel fandt en risikoforøgelse omkring 4-7 % (10,11,15,16,19),

hvilket ligger tæt på den risikoforøgelse jeg fandt på omkring 8 %. Studierne, der anvendte alder som en kategorisk variabel anvendte forskellige inddelinger, hvilket vanskeliggjorde sammenligning (9,12,13).

Der var god enighed om, at patienternes alder havde en betydning for dødeligheden. Den blev derfor inkluderet i vores model.

Performance status er et hyppigt anvendt redskab til vurdering af funktionsniveauet hos patienter med cancer og hos disse patienter er der fundet en god sammenhæng med prognosen (23). Der er ikke tidligere lavet studier, der undersøger validiteten af PS hos patienter med apopleksi. Flere tidligere studier har, imidlertid, undersøgt betydningen af patienternes funktionsniveau for prognosen; Saposnik et al. (16) fandt, at patienter, der var afhængige af hjælp fra andre havde omkring dobbelt så høj risiko for, at dø indenfor et år, mens Hankey et al. (29) i et australsk kohortestudie fra 2000 fandt, at patienter, der var selvhjulpne i dagligdagsaktiviteter (defineret som Barthels index=20), havde signifikant bedre fem års overlevelse.

Jeg fandt, at risikoen for, at dø indenfor et år, blev omtrent fordoblet for hvert points stigning.

EWS er tidligere blevet valideret i forhold til prædiktion af korttidsprognosen, bl.a. 30 dags mortaliteten (20,30). Jeg fandt, at EWS også havde en betydning for mortaliteten efter et år.

Der blev også fundet en sammenhæng mellem EWS og SSS, bl.a. fordi de begge indeholder en vurdering af bevidsthed. Men risikoforøgelsen ved EWS var fortsat statistisk signifikant efter justering for SSS, hvilket tyder på, at EWS også er udtryk for noget andet end sværhedsgraden af apopleksien. Derfor blev EWS også inkluderet i vores model.

Udover de fire variable, der blev inkluderet i vores prædiktionsmodel, fandt jeg, at køn, urininkontinens, BMI og CCI var prædiktorer for et års mortaliteten. Disse variable blev ikke inkluderet i prædiktionsmodellen; enten fordi tidligere studier har givet inkonsekvente resultater eller fordi en direkte kausal sammenhæng med dødelighed har været usandsynlig.

Betydning af køn blev undersøgt i fem tidligere studier. Saposnik et al. (16) og Andersen et al. (18) fandt, at mænd havde en højere risiko for, at dø, mens Vemmos et al. (19), Kimura et al. (13) og Appleros et al. (10) ikke fandt nogen forskel mellem kønnene.

Både urin- og afføringsinkontinens var signifikante prædiktorer for mortaliteten i de univariate analyser. Men korrelationen mellem dem var så høj, at kun urininkontinens blev inkluderet i de multivariate analyser. Urininkontinens blev valgt som den primære prædiktor, da urininkontinens klinisk vil være lettere, at observere, da de fleste patienter vil have konstant urinproduktion.

Anderson et al. (8) og Wang et al. (12) fandt, at urininkontinens medførte øget mortalitet, mens kun Wang et al. (9) fandt en øget mortalitet ved afføringsinkontinens.

Trods disse fund er det tvivlsomt, at inkontinens skulle have en kausal betydning for mortaliteten, og der må derfor være en bagvedliggende årsag til denne sammenhæng.

Overvægt anses normalt som en risikofaktor for apopleksi. Men til trods for dette blev det fundet, at risikoen for, at dø indenfor et år, blev mindre ved stigning i BMI.

Dette paradoksale resultat er tidligere beskrevet i andre studier; Olsen et al. (14) var de eneste der undersøgte ernæringstilstanden i forhold til et års mortalitet, hvor de fandt, at dødeligheden, sammenlignet med normalvægtige, var lavere hos overvægtige og adipøse, men højere hos undervægtige.

Ligeledes har andre studier fundet positive udfald ved højere BMI: Zhao et al. (31) fandt i et kinesisk studie fra 2013, at overvægtige og adipøse patienter efter 3 måneder oftere havde et højt funktionsniveau ($mRS < 2$). Doehner et al. (32) fandt i et tysk studie fra 2013, at overvægtige og adipøse patienter havde bedre overlevelse og højere funktionsniveau efter 30 måneder. Mens Kim et al. (33) i et koreansk studie fra 2013 fandt, at overvægtige patienter havde en lavere forekomst af hæmorrhagisk transformation indenfor den første uge.

Derimod fandt Ryu et al. (34) i et koreansk studie fra 2011 kun en højere dødelighed hos undervægtige, men ingen forskel mellem normal- og overvægtige patienter efter fire år. Ligesom Dehlendorff et al. (35) i et dansk studie fra 2014 ikke fandt nogen forskel, når de undersøgte de patienter, der var døde som følge af deres apopleksi.

Det kan derfor ikke konkluderes, at der skulle være en direkte sammenhæng mellem BMI og mortaliteten.

Selvom flere komorbiditeter var signifikante prædiktorer i de univariate analyse, var cancer den eneste, der var signifikant i den multiple analyse.

Tidligere studier havde inkluderet atrieflimmer (9,10,13,15,18,19), hjertesvigt (8,10,16,17,19), tidligere AMI (16,18), kendt demens (10,16), kendt cancer (16), hypertension (8,10), diabetes (9,10,12,13,16,18,19), tidligere apopleksi (8,9,13) og perifer arteriel lidelsen (8,10,13), men resultaterne var meget varierende.

Vores prædiktionsmodel adskiller sig fra de to prædiktionsmodeller som Saposnik et al. (16) og Wang et al. (12) rapporterede.

De to tidligere modeller var kun konstrueret og valideret til brug for patienter med IS. De kan således ikke anvendes til patienter med ICH. Dette begrænser modellernes kliniske anvendelighed. Og særligt begrænses den når hurtig billeddiagnostik ikke er tilgængelig.

Saposnik et al. og Wang et al. inkluderede henholdsvis otte og fjorden variable i deres prædiktionsmodeller; hvorimod vores kun inkluderede fire variable. Ved inklusion af mange variable øges risikoen for 'over fitting' af modellen, uden, at prædiktionen nødvendigvis bliver bedre.

Samtidig vil en større model også kræve indsamling af mere data, når modellen skal implementeres i klinisk praksis. Derfor prioriterede jeg en simpel model, med få variable.

Alle tre modeller inkluderede mål for patientens aktuelle tilstand ved indlæggelsen. Saposnik et al. inkluderede sværhedsgrad af apopleksien, infarkt subtype og hyperglukæmi, mens Wang et al. inkluderede bevidstløshed, dysfagi, urininkontinens, bilaterale symptomer og hypertermi. I min model inkluderede jeg ligeledes SSS som mål for sværhedsgrad af apopleksien og EWS som mål for fysiologisk påvirkning. Flere af disse variable ligger tæt op af hinanden og de tre modeller vil derfor sandsynligvis have en vis grad af enighed på baggrund af dette.

Saposnik et al. argumenterede for, at en prædiktionsmodel burde indeholde væsentlige komorbiditeter, fx nyresygdom, cancer og hjertesvigt. Jeg fandt, at disse komorbiditeter havde en begrænset indflydelse på prædiktionen. Det kan skyldes, at komorbiditeterne har tilstrækkelig stor samvariation med bl.a. EWS og PS, at deres effekt på mortaliteten allerede er kommet til udtryk via disse variable.

Patientens tilstand inden indlæggelsen må antages, at have en betydning for patientens evne til, at overleve sygdom og bør derfor indgå i modellen. Saposnik inkluderede alder, køn og afhængighed af hjælp i deres model, mens Wang ikke inkluderede noget direkte mål for dette. Min model inkluderede både alder og PS.

Implikationer

Dette studie underbygger, at en række forhold i starten af sygdomsforløbet for patienter med apopleksi har stor betydning for patienternes prognose på længere sigt.

Min prædiktionsmodel kan anvendes til, at estimere patienternes risiko for, at dø indenfor et år, allerede indenfor det første indlæggelsesdøgn. Dette kan være anvendeligt både i kliniske praksis og indenfor kvalitetsudvikling og forskning.

I klinisk praksis kan en vurdering af patientens prognose støtte beslutninger om patientens behandling og anvendes i vejledning af patienter og pårørende. Eksempelvis kan prognosen have betydning for behandlingsintensitet og tilrettelæggelse af rehabilitering.

I forhold til kvalitetsudvikling og forskning kan estimatet af risikoen for at dø anvendes til, at få et mere ensartet sammenligningsgrundlag for mortaliteten.

Studiet inkluderede både patienter med IS og ICH. Typen af apopleksi gav ikke en signifikant forskel i mortaliteten, når der var justeret for de andre variable og selvom validiteten af prædiktionsmodellen var en anelse lavere hos patienter med ICH, var forskellen i validiteten ikke statistisk signifikant. Den kan derfor anvendes til hele populationen.

Derimod blev der ikke inkluderet patienter med andre cerebrovaskulære sygdomme, fx subarachnoidal- og subduralblødning, og modellen kan derfor ikke overføres til disse grupper af patienter.

Populationen, der indgik i dette studie, var repræsentativ for patienter med apopleksi i Danmark. Resultaterne vil derfor kunne overføres til andre lande, hvor levestandard og sundhedsforhold er sammenlignelige med Danmark.

Der er en række områder, som ligger udenfor formålet i dette studie, hvor der fortsat mangler viden.

Et meget væsentligt spørgsmål omkring mortaliteten er, om nogle af disse dødsfald kunne forebygges. For at besvare dette spørgsmål mangler vi viden om hvor meget af mortaliteten, der er direkte knyttet til sygdommen og hvor meget, der er forventeligt i forhold til, at det er en ældre population. Dertil mangler vi viden om hvor meget indvirkning de enkelte faktorer hver især har på prognosen og hvordan de påvirker hinanden.

I dette studie fokuserede jeg udelukkende på de forhold, der var til stede i det tidlige sygdomsforløb. Derudover har tidligere studier undersøgt dødsårsagerne hos patienter med apopleksi (8,13). Men vi ved fortsat ikke så meget om, hvad der sker her indimellem. Fremtidig forskning vil derfor også kunne rettes imod de faktorer senere i forløbet, som har betydning for prognosen.

Et andet område, hvor der fortsat mangler forskning er i forhold til hvilke faktorer der har betydning for mortaliteten hos patienter med apopleksi i lav- og middelindkomstlande. Omkring tre fjerdele af alle nye apopleksier forekommer i dag i disse lande. Samtidig er både mortaliteten og tabet af raske leveår højere end i højindkomst lande. Befolkningerne i disse lande adskiller sig på en række områder fra befolkningerne i højindkomstlande; bl.a. i forhold til risikofaktorer og komorbiditeter. Der vil derfor i fremtiden være behov for forskning, der specifikt er rettet imod disse lande.

Konklusion

Dette studie underbygger, at forhold, der er til stede allerede i den akutte fase af sygdomsforløbet for patienter med apopleksi, har stor betydning for prognosen et år senere.

Køn, alder, Performance Status inden indlæggelsen, Scandinavian Stroke Scale, Early Warning Score, Body Mass Index, urin inkontinens og Charlsons Comorbidity Index blev identificeret som selvstændige prædiktorer for et års mortaliteten.

En prædiktionsmodel indeholdende alder, Scandinavian Stroke Scale, Performance Status og Early Warning Score var i stand til, at estimere risikoen for, at dø indenfor et år hos patienter med iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi.

Referencer

1. Dansk selskab for apopleksi. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. 3.th udg. København: Dansk selskab for apopleksi; 2012.
2. Ingeman A (red). Dansk Apopleksiregister - Årsrapport 2013. DAR 2014;10.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014;383(9913):245-254.
4. Statens Serum Institut, Sektor for National Sundhedsdokumentation og Forskning, Sundhedsdokumentation. Dødsårsagsregisteret 2013 - Tal og analyse. 2014.
5. WHO. Global Health Observatory data repository - Cause of death 2000-2012. 2015; Tilgængelig fra: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>. Tilgået 04.05.2016.
6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380(9859):2197-2223.
7. Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Cohort Study Checklist. 31.05.13; Tilgængelig fra: <http://www.casp-uk.net/#!/casp-tools-checklists/c18f8>. Tilgået 02.03.2016.
8. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, et al. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. Stroke 1994;25(10):1935-1944.
9. Wang Y, Lim LL, Levi C, et al. Influence of admission body temperature on stroke mortality. Stroke 2000;31(2):404-409.
10. Appellos P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. Stroke 2003;34(1):122-126.
11. Appellos P, Terent A. Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: results from a population-based stroke cohort at baseline and after one year. Cerebrovasc Dis 2004;17(1):21-27.
12. Wang Y, Lim LL, Heller RF, et al. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 2003;84(7):1006-1011.

13. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, et al. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(3):171-178.
14. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, et al. Body mass index and poststroke mortality. *Neuroepidemiology* 2008;30(2):93-100.
15. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008;39(8):2318-2324.
16. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, et al. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* 2011;123(7):739-749.
17. Medic S, Beslac-Bumbasirevic L, Kistic-Tepavcevic D, et al. Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. *J Clin Neurol* 2013;9(1):14-20.
18. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2011;42(10):2806-2812.
19. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(5):595-600.
20. Liljehult J & Christensen T. Early warning score predicts acute mortality in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2016;133(4):261-267.
21. Lindenstrøm E, Boysen G, Waage Christiansen L, et al. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1(2):103-107.
22. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38(11):2948-2952.
23. Suh SY, Leblanc TW, Shelby RA, et al. Longitudinal patient-reported performance status assessment in the cancer clinic is feasible and prognostic. *J Oncol Pract* 2011;7(6):374-381.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655.
25. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, et al. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57(12): 1288 - 1294.
26. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models : A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York, NY: Springer New York; Imprint: Springer; 2009.

27. Efron B, Tibshirani R. Improvements on Cross-Validation: The .632+ Bootstrap Method. *Journal of the American Statistical Association* 1997;92(438):548-560.
28. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143(1):29-36.
29. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31(9):2080-2086.
30. Smith GB, Prytherch DR, Schmidt PE, et al. Review and performance evaluation of aggregate weighted 'track and trigger' systems. *Resuscitation* 2008;77(2):170-179.
31. Zhao L, Du W, Zhao X, et al. Favorable functional recovery in overweight ischemic stroke survivors: findings from the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(3):e201-6.
32. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J* 2013;34(4):268-277.
33. Kim CK, Ryu WS, Kim BJ, et al. Paradoxical effect of obesity on hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2013;13:123-2377-13-123.
34. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(2):170-176.
35. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body mass index and death by stroke: no obesity paradox. *JAMA Neurol* 2014;71(8):978-984.

Bilag 1

Bilag 1A - Scandinavian Stroke Scale

Item	Kategorier	Point
Bevidsthed	Fuld bevidsthed	6
	Somnolent, men kan vækkes	4
	Reagerer på tiltale	2
	Dybt bevidstløs	0
Øjenmotorik	Ingen blikparese	4
	Blikparese til stede	2
	Konjugeret blikparese	0
Arm	Løftes straks, normal kraft	6
	Løftes strakt, nedsat kraft	5
	Løftes, albue flekteret	4
	Bevæger ikke mod tyngden	2
	Paralyse	0
Hånd	Normal kraft	6
	Nedsat kraft, normal bevægelighed	4
	Bevægelse, kan ikke knytte hånd	2
	Paralyse	0
Ben	Løftes straks, normal kraft	6
	Løftes straks, nedsat kraft	5
	Løftes med fleksion af knæ	4
	Bevæger ikke mod tyngden	2
	Paralyse	0
Orientering (md, hosp, fødselsdag)	Alle korrekte	6
	2 af 3 rigtige	4
	1 af 3 rigtige	2
	0 af 3 rigtige	0
Tale (Dysartri vurderes ikke)	Ingen afasi	10
	Begrænsede ord/ usammenhængende tale	6
	Mere end <i>ja/nej</i> men kun korte sætninger	3
	Højst <i>ja/nej</i>	0
Facialesparese	Ingen eller tvivlsom	2
	Tilstede	0
Gang	Går 5 meter uden hjælpemidler	12
	Går med hjælpemidler	9
	Går med personstøtte	6
	Går ikke, sidder uden støtte	3
	Seng/kørestolsbunden	0
Hvert item tildeles point, som herefter summeres til en score fra 58 til 0 point.		

Efter Lindenstrøm et al. (21)

Bilag 1B – Early Warning Score

	3	2	1	0	1	2	3
Systolisk blodtryk (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Puls (bpm)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Respirationsfrekvens (bpm)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Iltmætning (% SaO ₂)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Behov for ilt		Iltbehl.		Ikke behov			
Temperatur (°C)	≤ 35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥ 39,1	
Bevidsthed				A			V, P, U
Der tildeles point for hver vitalparameter; Pointene summeres til en score fra 0 til 20							

Efter Liljehult & Christensen (20)

Bilag 1C – Performace Status

Point	Definition
0	Ingen symptomer; normalt aktivitetsniveau
1	Symptomer; men er i stand til, at udføre normale daglige aktiviteter
2	Symptomer; Opholder sig i sengen mindre end halvdelen af dagen; behov for noget hjælp til daglig aktivitet
3	Symptomer; Opholder sig i sengen mere end halvdelen af dagen
4	Sengeliggende
5	Død

Efter Oken et al. (24)

Bilag 1D – Charlton Comorbidity Index

Komorbiditet	Vægtning	ICD-10 koder
Akut myokardiinfarkt	1	I21, I22, I252
Hjertesvigt	1	I50
Perifer arteriel lidelse	1	I71, I790, I739, R02, Z958, Z959
Cerebrovaskulær sygdom	1	I60, I61, I62, I63, I65, I66, G450, G451, G452, G458, G459, G46, I64, G454, I670, I671, I672, I674, I675, I676, I677, I678, I679, I681, I682, I688, I69
Demens	1	F00, F01, F02, F051
Lungesygdom	1	J40, J41, J42, J44, J43, J45, J46, J47, J67, J44, J60, J61, J62, J63, J66, J64, J65
Bindevævssygdom	1	M32, M34, M332, M053, M058, M059, M060, M063, M069, M050, M052, M051, M353
Peptisk ulcus	1	K25, K26, K27, K28
Lever sygdom	1	K702, K703, K73, K717, K740, K742, K746, K743, K744, K745

Diabetes	1	E109, E119, E139, E149, E101, E111, E131, E141, E105, E115, E135, E145
Diabetiske komplikationer	2	E102, E112, E132, E142 E103, E113, E133, E143 E104, E114, E134, E144
Paraplegi	2	G81 G041, G820, G821, G822
Nyresygdom		N03, N052, N053, N054, N055, N056, N072, N073, N074, N01, N18, N19, N25
Cancer	2	C0, C1, C2, C3, C40, C41, C43, C45, C46, C47, C48, C49, C5, C6, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C883, C887, C889, C900, C901, C91, C92, C93, C940, C941, C942, C943, C9451, C947, C95, C96
Cancer med metastaser	3	C77, C78, C79, C80
Svær leversygdom	3	B20, B21, B22, B23, B24
HIV/AIDS	6	

Efter Sundararajan et al (25)