

# **Liv efter hjertesygdom**

**-en undersøgelse af yngre hjertepatienters tilknytning til  
arbejdsmarkedet og betydningen af deres selvrapporterede helbred**

Slutrapport vedr. Projekt 4-2009-03

**Udarbejdet af Niels Henrik Hjøllund, overlæge, ph.d. og Karin Biering, forsker og ph.d.  
Arbejdsmedicinsk Klinik, Herning, 2013**

## Dansk resumé

Forbedringer i behandlingen af iskæmisk hjertesygdom har resulteret i nedsat dødelighed og dermed i at flere patienter i dag lever med en kronisk hjertesygdom. For fyldestgørende at kunne beskrive prognosen, kan patient-rapporterede oplysninger tages i anvendelse. Prognosen i form af selvvurderet helbred og evnen til at vende tilbage til arbejdet er vigtige determinanter og kan supplere de mere traditionelle prognosemål såsom genindlæggelser og dødelighed.

En populationsbaseret kohorte på 1726 patienter under 67 år, behandlet med ballonudvidelse (PCI) blev fulgt med gentagne spørgeskemaer over 3 år. Udover spørgeskemaerne, anvendtes data fra Det Centrale Personregister (CPR), Landspatientregistret, Vestdansk Hjertedatabase samt det Danske Register for Evaluering af Marginalisering (DREAM).

Formålet var at analysere selvvurderet helbred som en prognostisk faktor for tilbagevenden til arbejde, for hjerterelaterede genindlæggelser og for dødelighed. Et andet formål var at beskrive forløbet af selvvurderet helbred i løbet af de første 3 års opfølgning, sammen med analyser af betydningen af køn, alder, venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF), uddannelsesniveau og indikation for PCI for forløbet af selvvurderet helbred.

Projekter resulterede, udover 3 resultatartikler, i to metodeartikler; én artikel om definitioner af tilbagevenden til arbejde og én artikel om multiple imputation i longitudinelle studier.

### **Artikel I: Predictors of return to work after Percutaneous Coronary Intervention: The value of self-reported health compared to clinical measures**

Evnen til at vende tilbage til arbejdet er et vigtigt resultat i rehabiliteringen efter PCI. Vi beskrev mønstre af RTW og analyserede risikofaktorer for ikke-RTW ved hjælp af time-to-event analyse. Vi estimerede også arealet under ROC-kurver fra modeller med og uden selvrapporert helbred. Mange patienter havde forladt arbejdsstyrken, allerede før deres PCI. Blandt dem, der arbejdede op til deres PCI, vendte de fleste tilbage i arbejde igen, men kvindeligt køn, lavt selvvurderet helbred og lav venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) var associeret med problemer med RTW. Patientens selvvurderede helbred fire uger efter PCI, der var en stærkere prognostisk faktor for RTW end LVEF.

### **Artikel II: Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes guide**

Missing data kan forårsage bias af ukendt størrelse og retning i forløbsundersøgelser med gentagne målinger. Normalt ignoreres dette, men med multiple imputation og anvendelse af supplerende data er det muligt at imødekomme disse problemer. Vi udarbejdede et praktisk eksempel om brugen af multiple imputation i studier med gentagne målinger, herunder forskellige tilgange til håndtering af dødsfald og scenarier for sensitivitetsanalyser. Multiple imputation er et nyttigt og tilgængeligt værktøj til at håndtere problemer med missing data, herunder bortfald af deltagere og non-respondenter og bør derfor overvejes i longitudinelle undersøgelser.

### **Artikel III: Self-reported health following percutaneous coronary intervention. Results from a cohort followed for 3 years with multiple measurements**

Forløbet af selvrapporert helbred efter PCI er et vigtigt supplement til kliniske prognosemål, såsom genindlæggelser og dødelighed, men er tidligere kun beskrevet i mindre og selektive studier. Efter multiple imputation beskrev vi forløbet af mental og fysisk helbred. Analyse af 8 gentagne målinger over 3 år viste, at forbedringer primært vedrørte mentalt helbred og primært fandt sted i de første 6 måneder, mens det fysiske helbred var uændret. Vi fandt at forskelle i helbred var relateret

til demografi frem for til sygdomsrelaterede faktorer.

#### **Artikel IV: Patient-reported health status as a risk factor for adverse events following percutaneous coronary intervention (arbejdstitel)**

Kliniske faktorer er tidligere fundet relateret til kardielle genindlæggelser og død efter PCI, men selvrapporeret helbred kan ligeledes være vigtig i risikostratificering efter PCI. Vi analyserede sammenhængen mellem selvvurderet helbred og kardielle tilbagefald og genindlæggelser samt død i en time-to-event analyse, justeret for en række mulige confoundere. Patientens selvvurderede helbred fire uger efter PCI, var associeret til nye kardielle tilbagefald, genindlæggelser og dødelighed, selv efter justering for prævalent og incident komorbiditet, LVEF, alder og køn.

#### **Artikel V: Methods in Measuring Return to Work: A Comparison of Measures of Return to Work Following Treatment of Coronary Heart Disease**

I litteraturen er der mangel på konsensus i definitionen af RTW, hvilket resulterer i usammenlignelige undersøgelser. Vi sammenlignede forskellige definitioner lavet ud fra det samme datasæt med Cohens kappa og sammenlignede estimater fra velkendte risikofaktorer i modeller med de forskellige definitioner.

Forskellige definitioner afslørede forskelle i andelen af patienter som var tilbage i arbejde. Der var dog stor overensstemmelse mellem definitionerne, målt med Cohens kappa. Valg af RTW definition bør afhænge af undersøgelsens formål, simple tværsnitsmål er tilstrækkelige ved undersøgelse af risikofaktorer for RTW, mens metoder der tager højde for tilbagefald anbefales når prognose og sårbarhed er i fokus.

## **English summary**

Improvements in treatment of coronary heart disease have resulted in decreased mortality and more patients living with a chronic heart condition. In order to describe prognosis exhaustively, patient-reported health measures on prognosis in terms of well-being and ability to work are crucial additions/supplements to traditional outcome measures such as readmissions and mortality.

A population-based cohort of 1726 patients under 67 years of age, treated with Percutaneous Coronary Intervention (PCI) was followed with repetitive questionnaires over 3 years. In addition to the questionnaires, data from The Danish Civil Registration System, The Danish National Patient Registry, West Denmark Heart Registry and The Danish Register for Evaluation of Marginalisation (DREAM) were used.

The aim was to analyse self-reported health as a prognostic factor for return to work, heart-related readmissions and mortality. Another aim was to describe the course of self-reported health during the first 3 years of follow-up, along with an analysis of differences regarding gender, age, left ventricular ejection fraction, educational level and indication for the PCI.

The work includes three papers presenting the results and two method-papers; one paper on definitions of return to work and one paper on multiple imputation in longitudinal studies.

### **Paper I: Predictors of return to work after Percutaneous Coronary Intervention: The value of self-reported health compared to clinical measures**

Ability to work is an important outcome in rehabilitation following PCI. We described patterns of RTW and analysed risk factors of non-RTW using time to event analysis. We also estimated ROC areas with and without self-reported health. Many patients have left the workforce even before their PCI. Among those working before their PCI, the majority return to work (RTW), but female gender, low self-reported health and a low left ventricular ejection fraction (LVEF) were risk factors for non-RTW. The patient's self-reported health 4 weeks after the procedure was a stronger prognostic factor for RTW than LVEF.

### **Paper II: Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes**

Ignoring missing data may cause bias of unknown size and direction in longitudinal studies with repeated measurements. Usually this is ignored, but with MI and use of additional data it is possible to address these problems. We demonstrated how to use MI in studies with repeated measurements, including different approaches to the handling of death and scenarios of sensitivity analysis. MI is a useful and accessible tool to deal with the challenges of missing data, including attrition and non-response, and its use should be considered in longitudinal studies.

### **Paper III: Self-reported health following percutaneous coronary intervention. Results from a cohort followed for 3 years with multiple measurements**

The course of self-reported health following PCI is an important supplement to clinical endpoints such as mortality and adverse event, but previously described only in small and selective populations. After multiple imputation, we described the course of mental and physical health. The analysis of eight repeated measures over 3 years revealed that improvements were present regarding mental health, but not physical health shortly after the procedure. We found demographic differences in health, rather than disease-related differences.

**Paper IV: Patient-reported health status as a risk factor for adverse events following percutaneous coronary intervention (working title)**

Clinical factors are found related to adverse events, but self-reported health may be important in risk stratification following PCI. We analysed self-reported health as risk factors in a time-to-event analysis, adjusted for a range of possible confounders. The patient's self-reported health 4 weeks after the procedure was strongly related to new cardiac events, cardiac readmissions, and mortality, even after adjustment for prevalent and incident comorbidity, events occurring before answering the questionnaire, LVEF, age and gender.

**Paper V: Methods in Measuring Return to Work: A Comparison of Measures of Return to Work Following Treatment of Coronary Heart Disease**

In the literature, consensus is lacking regarding the definition of RTW, resulting in incomparable studies. We compared different definitions derived from the same data with Cohen's kappa and compared estimates from different risk factors in models using different outcomes.

Different measures revealed some differences in proportion of patients who returned to work.

However, high agreement between different RTW definitions was found. Choice of return to work definitions should depend on study purpose; simple cross-sectional methods are sufficient in prediction of RTW and analysis of risk factors, while methods capturing relapses are recommended when sustainability, prognosis and vulnerability are in focus.

### **Projektets formål, metode og udførelse:**

Projektets overordnede mål var at følge en kohorte af overvejende klinisk raske tidligere hjertepatienter under 67 år med henblik på at belyse 1) determinanter for tilbagevenden og forbliven i arbejde samt 2) determinanter for fornyet hjertesygdom med det formål at identificere faktorer, som kan gøres til genstand for forebyggelse af udstødning af en udsat gruppe samt forebygge arbejdsrelateret risikoforøgelse for fornyet hjertesygdom.

En populationsbaseret kohorte på 1726 patienter under 67 år, behandlet med ballonudvidelse (PCI) blev fulgt med gentagne spørgeskemaer over 3 år. Udover spørgeskemaerne, anvendtes data fra Det Centrale Personregister (CPR), Landspatientregistret, Vestdansk Hjertedatabase samt det Danske Register for Evaluering af Marginalisering (DREAM).

### **Opfyldelse af formål og hensigt**

Projektets formål blev opfyldt, om end ikke alle de oprindelige underhypoteser er publiceret. Metodemæssige udfordringer i forbindelse med dels definition af tilbagevenden og forbliven i arbejde og dels angående analyse af repetitive data med ikke-deltagere og frafald undervejs har været medvirkende til at ikke alle hypoteser er undersøgt ved projektets afslutning. Dette har til gengæld resulteret i 2 metodeartikler, som kan have stor betydning for arbejdsmiljøforskningen fremover.

### **Projektets erfaringer og konklusioner**

Projektet identificerede dels en række faktorer relateret til problemer med at vende tilbage i arbejde blandt hjertepatienter behandlet med PCI. Dette har betydning for rehabiliteringsindsatsen, hvor det vil være muligt at identificere særligt sårbare grupper allerede kort tid efter PCI'en. Særligt bemærkelsesværdigt fandt vi at kvinder er langt mere sårbare end mænd, både for vanskeligheder i at vende tilbage til arbejdet, men også for at have gentagne sygemeldinger derefter. Kvinder rapporterede også deres helbred væsentligt dårligere end mænd, både hvad angik det fysiske og det mentale helbred. Over tid blev denne forskel mindre, men forsvandt ikke. Kønsforskelle i hjertesygdom har ofte været debatteret, og er som regel forklaret af at kvinder debuterer med hjertesygdom senere end mænd. Selv om vi tog højde for alder og tilstedeværelse af anden sygdom, var der stadigvæk betydelige forskelle mellem mænd og kvinder.

Det fysiske og det mentale helbred kort tid efter hjertesygdommen var relateret til både tilbagevenden til arbejde, genindlæggelser og sågar dødelighed. Tidligere studier har gjort tilsvarende fund, men har ofte været undersøgt i særligt udvalgte grupper i mindre projekter og med metoder som ikke tager højde for at personerne i studierne har været stærkt selekterede og er faldet fra undervejs. Dette studie er det første til at undersøge prognosen efter hjertesygdom i en komplet kohorte af hjertepatienter, med anvendelse af metoder der tager højde for at nogle ikke deltager i spørgeskemadelen eller falder fra undervejs.

### **Perspektivering**

Projektet har tilføjet arbejdsmiljøforskningen vigtige metodemæssige værktøjer.

De mest anvendte metoder vedrørende tilbagevenden til arbejde tager i dag ikke højde for om personerne er stabilt tilbagevendt, eller om de oplever tilbagefald efter deres første raskmelding.

Vores arbejde tager dette emne op og forslår mulige analyse-mæssige tilgange til dette fænomen i arbejdsmiljøforskningen. Endvidere har projektet resulteret i udvikling af metoder, som kan tages i anvendelse i fremtidige projekter, som anvender spørgeskemadata, og hvor de personer, der ikke svarer eller falder fra, fra den ene spørgeskemarunde til den næste afviger fra de der svarer, hvilket er en meget velkendt problematik, som tidligere har været vanskelig at håndtere

### **Publikationer og produkter:**

#### Ph.d.-afhandling:

Life after Heart Disease - Patient-reported health measures and prognosis following PCI treatment  
Aarhus Universitet 2013

#### Præsentationer og posters:

Psychosocial factors related to return-to-work after Percutaneous Coronary Intervention, ICO-WOPS 2010

When is return to work safe return to work? Comparing measures of return to work in a cohort of patients following percutaneous coronary intervention", EPICOH 2011 Oxford

Methods in measuring return to work, Arbejdsmiljøforskningsfondens Konference 2011

How to handle missing data, non-participation and attrition in longitudinal studies. Danish Ramazzini Centre 2012

Methods in measuring return to work, Danske Arbejdsmedicinere's Årskonference 2013

Peer reviewed artikler: 2 accepterede, 1 under review, 1 submitted, 1 under udarbejdelse

#### Accepterede:

Biering K, Nielsen TT, Rasmussen K, Niemann T, Hjollund NH (2012) Return to Work after Percutaneous Coronary Intervention: The Predictive Value of Self-Reported Health Compared to Clinical Measures.

PLoS ONE 7(11): e49268. doi:10.1371/journal.pone.0049268

Biering K, Hjollund NH, Lund T (2012) Methods in Measuring Return to Work: A Comparison of Measures of Return to Work Following Treatment of Coronary Heart Disease.

J Occup Rehabil. doi:10.1007/s10926-012-9405-x

#### Under review, submitted eller under udarbejdelse:

Biering K, Hjollund NH, Frydenberg M. Using multiple imputation to deal with missing data and attrition in longitudinal studies with repeated measures of patient-reported outcomes.

Biering K, Frydenberg M, Hjollund NH, Self-reported health following percutaneous coronary intervention. Results from a cohort followed for 3 years with multiple measurements

Biering K, Bøtker HE, Niemann T, Hjollund NH, Patient-reported health status as a prognostic factor for adverse events following PCI

Andre videnskabelige publikationer:

Biering K, Lund T, Hjollund NH. "When is return to work safe return to work? Comparing measures of return to work in a cohort of patients following percutaneous coronary intervention", EPICOH 2011 Oxford, Occupational and Environmental Medicine 68

Projektets engelske hjemmeside (videnskabelig formidling): **Life-after-heartdisease.dk**

Projektets danske hjemmeside (populærformidling): **Info.hjerteliv.dk**

Projektet blev støttet af Arbejds miljø forskningsfonden og Hjerteforeningen