

Stratificazione della popolazione in relazione al rischio di ospedalizzazione per cause prevenibili e decesso: l'algoritmo RiskER

La redazione del volume è a cura di

Filomena Morsillo

Lucia Nobilio

Maria Luisa Moro

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Per corrispondenza contattare

filomena.morsillo@regione.emilia-romagna.it

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

febbraio 2018

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://assr.regione.emilia-romagna.it/>

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

Indice

Introduzione	5
Metodi	7
Fonti informative utilizzate.....	7
Variabile dipendente	7
Variabili indipendenti e metodi di calcolo.....	8
Costruzione del modello e valutazione	10
Validazione del modello statistico.....	10
Bontà di adattamento e <i>performance</i> (capacità discriminante) del modello	11
Risultati	13
Distribuzione della popolazione per profilo di rischio.....	13
Validazione del modello RiskER.....	15
Valutazione del modello	15
Calibrazione	17
Discriminazione	18
Analisi dei pazienti classificati in categorie di rischio diverse dai due modelli.....	18
Conclusioni	21
Riferimenti bibliografici	23
Allegato. Coefficienti di regressione del modello logistico RiskER per fasce di età e sesso	25

Introduzione

Per essere realmente efficaci, i servizi sanitari devono essere in grado di gestire la salute dell'intera popolazione e non solo di coloro che richiedono attivamente una prestazione sanitaria o sociale. Tale approccio viene definito *population health management - PHM* e ha l'obiettivo di mantenere quanto più possibile la popolazione in buone condizioni di salute e minimizzare il ricorso a prestazioni sanitarie costose (Hibbard *et al.*, 2017), adattando gli interventi offerti alle persone in ragione del livello di rischio di utilizzo dei servizi sanitari. Le persone a rischio più elevato di utilizzo inappropriato dei servizi sanitari (accessi al Pronto soccorso o ricovero in ospedale) vengono prioritariamente assegnate a un successivo intervento, in particolare la presa in carico individuale.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto numerosi modelli per predire nella popolazione il rischio di accessi inappropriati al Pronto soccorso o ricoveri in ospedale, utilizzando tre principali categorie di fonti informative:

- dati riferiti dal paziente sulla base di questionari o interviste; in questo caso vengono rilevate anche informazioni non sanitarie, quali lo stato funzionale e i supporti sociali;
- dati amministrativi correnti o registri di popolazione;
- dati rilevati dalle cartelle cliniche o altri documenti sanitari.

Una recente revisione sistematica della letteratura (Wallace *et al.*, 2014) ha analizzato 27 modelli di predizione del rischio (*Tabella 1*).

Tabella 1. Caratteristiche dei modelli inclusi nella revisione sistematica di Wallace *et al.*, 2014

Area geografica	11 Stati Uniti 11 Gran Bretagna 3 Italia - Firenze, Emilia-Romagna, Ravenna 1 Spagna 1 Canada
Tipologia di dati	9 modelli basati su dati riferiti dal paziente e 18 su dati amministrativi o dati da cartelle cliniche
Popolazione inclusa	Anziani (≥ 60 , ≥ 65 , ≥ 75): 11 modelli (in 8 modelli dati riferiti dal paziente) Adulti (≥ 16 , ≥ 18 , ≥ 40): 7 modelli Tutte le età: 4 modelli Comorbidità/cronicità/trattati per ACSC (<i>condition ambulatory care sensitive</i> , condizioni croniche per le quali è possibile prevenire le riacutizzazioni acute se trattate con appropriate forme di assistenza territoriale): 3 modelli
Variabili predittive	1. Storia clinica: specifiche diagnosi 23; multimorbidità 12 2. Terapia farmacologica: polifarmacoterapia 11; specifici farmaci 9 3. Utilizzo dei servizi: ricovero di urgenza 22; accessi al PS 14 4. Variabili demografiche: età 23; genere 18 5. Stato funzionale (dati riferiti): mobilità 5; ADL 4; percezione stato di salute 4
Performance del modello	Su 27 modelli, in 6 casi statistica C > 0.80 (buona <i>performance</i>); in 7 modelli 0.7-0.8 (<i>performance</i> accettabile)

La revisione sistematica conclude che i modelli sviluppati sulla base di dati amministrativi o dati clinici hanno una migliore *performance* rispetto a quelli basati su dati riferiti dal paziente.

In un articolo successivo, l'autrice della revisione sistematica sottolinea come siano migliori i modelli - basati su dati amministrativi o clinici - che siano però focalizzati a identificare non tutti i ricoveri o gli accessi al Pronto soccorso, ma solo quelli prevenibili attraverso interventi più intensivi di assistenza territoriale (Wallace *et al.*, 2016).

Uno dei modelli incluso nella revisione della Wallace (2014) è stato sviluppato dall'Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna in collaborazione con la Jefferson University di Philadelphia, USA. Il modello, pubblicato nel 2014 (Louis *et al.*, 2014), si basava su dati amministrativi regionali opportunamente linkati, ha incluso l'intera popolazione adulta di 18 anni o più residente in regione, ha utilizzato come variabile di esito tutti i ricoveri ospedalieri o decessi per problemi potenzialmente evitabili, ha mostrato una buona *performance* (*c-statistics* = 0.856).

Questo modello si basa solo su dati sanitari (mortalità, ricoveri, accessi in Pronto soccorso, assistenza domiciliare integrata, prescrizioni o distribuzione di farmaci); ciò può rappresentare in prospettiva un limite alla capacità di identificazione proattiva di pazienti con bisogni combinati sanitari e sociali. Un analogo studio condotto a Bologna (Pandolfi *et al.*, 2016), che ha incluso anche determinanti sociali (quali l'indice di deprivazione e il reddito familiare), ha evidenziato infatti come il rischio di ospedalizzazione in urgenza o decesso sia significativamente e indipendentemente aumentato nelle persone con reddito basso e/o che abitano in aree deprivate.

Nel 2016 si è ritenuto opportuno rivedere il modello originariamente sviluppato in collaborazione con la Jefferson University, con l'obiettivo di rendere possibile un processo mirato ad aggiornare il modello e arricchirlo con variabili aggiuntive di carattere socioeconomico.

Poiché il modello originale utilizzava un algoritmo che prevedeva l'utilizzo del *disease staging* (Gonnella *et al.*, 1984, 2012), sistema sviluppato dalla Jefferson University, la prima fase è consistita nel riprodurre il modello senza l'utilizzo di questo sistema verificando tuttavia che la *performance* del modello fosse sempre elevata e che non ci fossero discordanze nella identificazione delle diverse categorie di rischio.

In questo documento vengono presentati i metodi utilizzati per costruire il modello RiskER e per valutarlo comparativamente, e i risultati di tale confronto.

Metodi

Fonti informative utilizzate

Per la costruzione del modello sono stati utilizzati i dati amministrativi forniti dal sistema informativo della Regione Emilia-Romagna opportunamente linkati su base individuale (circa 4 milioni di assistiti). In particolare, si è fatto riferimento ai seguenti flussi:

- Anagrafe sanitaria per l'identificazione della popolazione in analisi, le caratteristiche demografiche e lo stato in vita (ANAG)
- Archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) per identificare i problemi di salute dei soggetti in anagrafe (codici diagnosi ICD9-CM) e gli accessi in ospedale
- Archivio degli accessi in Pronto soccorso (flusso PS) per identificare i problemi di salute dei soggetti in anagrafe (codici diagnosi ICD9-CM) e gli accessi in Pronto soccorso
- Archivio dei pazienti in assistenza domiciliare integrata (flusso ADI) per identificare i problemi di salute dei soggetti in anagrafe (codici diagnosi ICD9-CM)
- Archivio dell'assistenza specialistica ambulatoriale (flusso ASA) per identificare la presenza di malattia tumorale (T1-radioterapia/chemioterapia), malattie genitourinarie (99.25) e dialisi (T2-dialisi)
- Prescrizioni farmaceutiche dei soggetti in anagrafe (codice ATC): Archivio farmaceutica territoriale (AFT) e Archivio distribuzione diretta farmaci e distribuzione per conto (FED)

Variabile dipendente

In analogia al modello sviluppato in collaborazione con la Jefferson University, la variabile dipendente è stata definita come ospedalizzazione per problemi potenzialmente evitabili o decesso per qualsiasi tipo di causa.

L'elenco dei ricoveri inclusi consiste di circa 1.500 codici di patologia (codifica ICD-9-CM) individuati in diagnosi principale che, nella versione sviluppata inizialmente, era basata sulla classificazione *disease staging*.¹ Oltre a tutte le condizioni definite prevenibili se trattate con appropriate forme di assistenza territoriale, la lista di ricoveri comprende: alcuni ricoveri programmati allo scopo di identificare problemi di salute gestibili dal medico di medicina generale se trattati tempestivamente; i ricoveri per specifiche tipologie di tumore, nella categoria dei tumori del colon e della cervice, perché considerati potenzialmente evitabili se gestiti con appropriatezza. Sono stati esclusi i ricoveri per parto, per problemi odontoiatrici e i ricoveri per segni e sintomi mal definiti.

Sono stati inclusi anche i decessi per tenere conto di eventi potenzialmente prevenibili che hanno preceduto il probabile ricovero in ospedale (ad esempio, malattia coronarica che esita in decesso per infarto miocardico acuto).

¹ La documentazione sul lavoro di decodifica dal *disease staging* ai codici ICD-9-CM è disponibile su richiesta.

Variabili indipendenti e metodi di calcolo

Le variabili indipendenti per predire il rischio di ospedalizzazione e decesso sono quelle incluse nel modello messo a punto in collaborazione con la Jefferson University, con l'unica differenza che nella definizione della/delle patologie non è stato utilizzata la codifica *disease staging*; per identificare le patologie, è stata invece utilizzata la classificazione *major diagnostic category* (MDC - categoria diagnostica principale) prevista dal sistema DRG.²

La Tabella 2 riporta le diverse variabili utilizzate e il metodo di calcolo.

Tabella 2. Regressori utilizzati per la stima del modello

Variabile	Fonte informativa	Definizione
Sesso	Anagrafe	Maschio/Femmina
Età	Anagrafe	Variabile continua per anno di età
Localizzazione geografica	Anagrafe	Pianura, collina, montagna
Accesso ai servizi: ricovero ospedaliero	SDO	Numero di ricoveri in regime ordinario o <i>day hospital</i> nell'anno
Accesso ai servizi: accessi in PS	PS	Numero di accessi al PS nell'anno con codici giallo e rosso al quale non è seguito il ricovero
MORBILITÀ E CRONICITÀ: UTILIZZO DEI SERVIZI		
Patologie che hanno portato a un ricovero	SDO	Categoria diagnostica principale di ogni ricovero in regime ordinario nell'anno
Patologia tumorale o insufficienza renale	ASA	Utilizzo di specialistica ambulatoriale nell'anno per codice prestazione Radioterapia/chemioterapia (codice 99.25) o dialisi (T2)
Patologie che hanno portato ad assistenza domiciliare	ADI	Patologia prevalente in tutti gli episodi di accesso in ADI nell'anno
MORBILITÀ E CRONICITÀ: UTILIZZO DEI FARMACI		
Tutte le malattie escluso le malattie cardiovascolari	AFT/FED	Utilizzo di farmaci nell'anno per una specifica malattia cronica oltre una soglia definita*
Malattie cardiovascolari	AFT/FED	Utilizzo nell'anno di farmaci per malattia cronica cardiovascolare (statine, anticoagulanti o altri farmaci)*

(continua)

² Il sistema DRG prevede un livello superiore di raggruppamento basato su un criterio di rilevanza clinica (anatomico o eziologico): in base alla diagnosi principale riportata nella scheda di dimissione ospedaliera viene assegnata la categoria MDC; successivamente, viene attribuito uno specifico DRG fra quelli appartenenti alla MDC selezionata.

Variabile	Fonte informativa	Definizione
APPROPRIATEZZA: UTILIZZO DEI FARMACI		
Politerapia	AFT/FED	Utilizzo simultaneo di 5 o più farmaci diversi (stessa data di erogazione) (Slabaugh <i>et al.</i> , 2010)
Farmaci inappropriati nella popolazione anziana	AFT/FED	Esposizione a farmaci da non usare nelle persone con ≥ 65 anni, classificati in:* <ul style="list-style-type: none"> • da evitare sempre • raramente appropriati • presenza di alcune precise indicazioni d'uso, ma spesso non usati correttamente • uno più di uno dei precedenti
Interazione tra farmaci	AFT/FED	Uso simultaneo, nelle persone con ≥ 65 anni, di una coppia di farmaci che interagiscono, per almeno 5 giorni consecutivi. Stima della durata sulla base delle DDD. (codici ATC delle coppie di farmaci)* nella popolazione con ≥ 65 anni

* Documentazione disponibile su richiesta

I farmaci inappropriati nella popolazione anziana sono stati definiti come tali sulla base della durata di somministrazione o delle dosi prescritte. Sono stati considerati inappropriati in base alla durata di somministrazione i seguenti farmaci:

- Ketorolac, prescritto in una quantità che supera le due scatole in un arco di 4 giorni;
- FANS, se prescritti in una quantità >2 scatole per oltre 15 giorni;
- inibitori di pompa, più di 360 gg di DDD di tutte le prescrizioni di inibitori di pompa nell'anno.

Sono stati invece definiti inappropriati in relazione alle dosi prescritte i seguenti farmaci:

- Spironolattone, >25 mg/die: calcolo del rapporto fra la somma delle DDD di tutte le prescrizioni di Spironolattone nell'anno di misurazione fra la prima prescrizione e la penultima prescrizione moltiplicato per 3, diviso i giorni intercorrenti fra la dispensazione della prima e dell'ultima prescrizione. Se il rapporto è superiore a 1, il soggetto è stato esposto a inappropriatezza prescrittiva;
- Escitalopram, >10 mg/die: calcolo del rapporto fra la somma delle DDD di tutte le prescrizioni di Escitalopram nell'anno di misurazione fra la prima prescrizione e la penultima prescrizione, diviso i giorni intercorrenti fra la dispensazione della prima e dell'ultima prescrizione. Se il rapporto è uguale o superiore a 1, la prescrizione viene considerata inappropriata;
- Citalopram, >20 mg/die: calcolo del rapporto fra la somma delle DDD di tutte le prescrizioni di Citalopram fra la prima prescrizione e la penultima prescrizione, diviso i giorni intercorrenti fra la dispensazione della prima e dell'ultima prescrizione. Se il rapporto è uguale o superiore a 1, la prescrizione viene considerata inappropriata.

La prescrizione di farmaci che possono dare interazione negli anziani è stata definita come due farmaci interagenti prescritti contemporaneamente per almeno 5 giorni consecutivi. La durata dell'uso da parte del paziente di ogni principio attivo viene stimata in base alle DDD.

Costruzione del modello e valutazione

Il modello di previsione del rischio è stato stimato sul totale della popolazione adulta (≥ 14 anni) residente in Emilia-Romagna al 31/12/2014 (quasi 4 milioni di persone), usando i dati sull'utilizzo dei servizi sanitari (SDO, ADI, PS), i dati sulla farmaceutica (AFT FED) e i dati demografici relativi ad età, sesso e geolocalizzazione geografica nello stesso anno. Per ogni singolo paziente è stato anche considerato l'utilizzo dei servizi sanitari e i dati sulla farmaceutica nei cinque anni precedenti, cioè nel periodo 2009-2013.

Come variabile dipendente è stata utilizzata l'ospedalizzazione in regime ordinario e il decesso nell'anno 2015.

Il modello è stato sviluppato utilizzando una regressione logistica su strati di popolazione. Sono stati selezionati circa 150 regressori con metodo *stepwise* nei 16 modelli indipendenti per sesso ed età, usando come valori per la probabilità di inclusione e di conservazione, rispettivamente, $p\text{-value} \leq 0.8$ e $\leq 0,5$. Questo metodo garantisce la riduzione delle variabili e la definizione robusta di un set di variabili in grado di predire l'esito o aggiustare significativamente le variabili incluse nel modello in ogni singolo strato. Dopo avere individuato i fattori di rischio, sono stati combinati i sub-strati di popolazione ed è stata effettuata un'analisi della *performance*, con l'obiettivo principale di confrontare la *performance* del modello finale con la performance delle ultime stime disponibili dal modello Jefferson.

La *performance* dei due modelli - RiskER e modello con *disease staging* - è stata valutata sulla stessa popolazione: le ultime stime relativi al modello con *disease staging*, disponibili al 2016, sono state linkate alla popolazione RiskER residente al 31/12/2015 attraverso un identificativo anonimo associato ad ogni assistito, utilizzato dal sistema informativo regionale quale chiave univoca di *linkage* tra database amministrativi (prog_paz).

Validazione del modello statistico

Nella sua versione originale pubblicata su BMJ Open nel 2014 (Louis *et al.*, 2014), il modello è stato implementato per la stima dei coefficienti (pesi da associare alle variabili predittive) utilizzando dati di esito relativi a un anno precedente a quello effettivamente disponibile (esiti riferiti al 2011 con variabili predittive relative all'anno 2010 e storia del paziente costruita nei cinque anni precedenti - dati 2004-2009). È stata quindi calcolata la statistica C (o statistica *area under the curve* - AUC). Per fare proiezioni sul rischio di ospedalizzazione e decesso realmente osservati nel 2012 sono state utilizzate le variabili predittive relative al 2011 associandole ai pesi (coefficienti) stimati in precedenza.

Anche il modello RiskER, che - come detto - si differenzia dal modello pubblicato su BMJ per l'utilizzo della categoria diagnostica principale e non delle singole patologie classificate secondo il *disease staging*, ha subito una fase di test e validazione. È stato sviluppato sulla popolazione ≥ 14 anni residente in Emilia-Romagna al 31/12/2013 (3.714.371 persone), definita popolazione di sviluppo (esiti riferiti al 2014 con variabili predittive relative all'anno 2013 e storia del paziente costruita nei cinque anni precedenti - dati 2008-2012), e successivamente validato sulla popolazione ≥ 14 anni residente in

regione al 31/12/2014 (3.858.077 persone), definita popolazione di validazione (variabili predittive relative all'anno 2014 e storia del paziente costruita nei cinque anni precedenti - dati 2009-2013).

Applicando alle variabili della popolazione di validazione i coefficienti di regressione del modello stimato sulla popolazione di sviluppo, sono state stimate le probabilità facendo una previsione di rischio per l'anno successivo (anno 2015). La valutazione della *performance* del modello è avvenuta confrontando le probabilità stimate con l'effettivo evento di ospedalizzazione o morte nell'anno 2015.

Bontà di adattamento e *performance* (capacità discriminante) del modello

Perché un modello di previsione sia considerato "buono", le stime ottenute attraverso l'algoritmo devono essere quanto più vicine ai valori osservati della variabile dipendente, ovvero la discrepanza tra valore osservato e valore stimato deve essere più contenuta possibile.

Gli indici che misurano la differenza tra i dati osservati e quelli teorici/stimati associano a valori elevati una bassa qualità del modello, ma valori contenuti non escludono la possibilità che per qualche unità si verifichi un adattamento particolarmente scarso (bassa capacità di discriminazione).

Per questo si ricorre anche a misure che permettano di misurare la *performance* o capacità del modello di individuare correttamente gli eventi.

La *performance* del modello per stimare il rischio di ospedalizzazione è misurata in base alla sua accuratezza nell'identificare i veri positivi/sensibilità (pazienti che si ricoverano o muoiono nell'anno successivo che erano stati classificati a rischio di ospedalizzazione o decesso), i veri negativi/specificità (pazienti che non si ricoverano e non muoiono nell'anno successivo che erano stati classificati non a rischio di ospedalizzazione o decesso) e ridurre la proporzione di falsi positivi/valore predittivo positivo (VPP) (proporzione di pazienti identificati come a rischio di ospedalizzazione o decesso, che effettivamente vengono ospedalizzati o muoiono). Tali misure dipendono dalla soglia scelta per la definizione di rischio. Il metodo di classificazione è tanto migliore quanto più i valori di sensibilità e specificità si avvicinano ad 1.

La statistica C (ovvero *area under the curve* - AUC) è una misura di sintesi della probabilità che il modello usato identifichi in maniera corretta i veri positivi (varia tra 0 e 1). Un valore di statistica C pari a 0.5 identifica che i casi veri sono indistinguibili dai falsi positivi (cioè che il modello predittivo non è migliore del caso); un valore di statistica C di almeno 0.8 è universalmente accettato come soglia per identificare la buona *performance*.

La *performance* viene valutata preferibilmente per i pazienti negli strati a rischio alto o molto alto, perché sono quelli sui quali verranno adottati gli interventi; la si ottiene calcolando la proporzione di pazienti appartenenti a una particolare fascia di rischio che sono stati effettivamente ricoverati o sono morti durante l'anno successivo.

Per valutare la bontà di adattamento del modello si confrontano i valori di probabilità osservati rispetto a quelli stimati dal modello stesso nei gruppi di popolazione suddivisa in decili ordinati in base ai valori del rischio stimato. La significatività statistica è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov che misura l'accuratezza delle stime sulla base del coefficiente di discriminazione (D). Calcolato come la massima differenza che si verifica tra le due distribuzioni cumulate degli eventi e dei non eventi, più alto è il valore del coefficiente D, maggiore è la capacità del modello di distinguere tra eventi e non eventi; in generale valori maggiori di 0,50 indicano modelli con una buona accuratezza.

Lo *score* di Brier è stato utilizzato come misura della *performance* complessiva del modello sulla base della distanza tra l'esito osservato e l'esito stimato. Calcolato come media dei quadrati delle differenze tra le probabilità stimate e quelle effettivamente osservate, lo *score* varia tra 0 e 1, con i valori più bassi indicativi di modello migliore dal punto di vista della calibratura dei dati (Gerds *et al.*, 2008; Hosmer, Lemeshow, 2000; Redelmeier *et al.*, 1991; Tjur, 2009).

Risultati

Distribuzione della popolazione per profilo di rischio

La Tabella 3 descrive il profilo di rischio della popolazione adulta emiliano-romagnola secondo il nuovo modello messo a punto (RiskER). Nelle classi a rischio alto e molto alto sono rappresentate soprattutto le persone nelle fasce di età più elevata, con comorbidità e politerapia.

La distribuzione della popolazione per categorie di rischio è omogenea nelle diverse Aziende sanitarie della regione (Tabella 4).

Tabella 3. Profilo demografico e clinico della popolazione totale e per profilo di rischio alto e molto alto

Anno 2015	Popolazione ≥14 anni N = 3.864.586		Molto alto (≥25%) N=125.958 &		Alto (15-24%) N=139.771 &	
	n	%	n	%	n	%
Sesso						
Maschi	1.856.557	48,04	57.939	46,00	64.158	45,90
Femmine	2.008.029	51,96	68.019	54,00	75.613	54,10
Età						
14-24	409.008	10,58	194	0,15	190	0,14
25-34	450.870	11,67	276	0,22	275	0,20
35-44	673.295	17,42	687	0,55	782	0,56
45-54	722.398	18,69	2.332	1,85	2.287	1,64
55-64	558.981	14,46	4.723	3,75	5.199	3,72
65-74	487.328	12,61	12.010	9,53	15.033	10,76
75-84	384.149	9,94	35.524	28,20	47.211	33,78
85+	178.557	4,62	70.212	55,74	68.794	49,22
Numero di condizioni croniche						
0	2.146.676	55,55	3.178	2,52	8.509	6,09
1	772.010	19,98	7.353	5,84	16.421	11,75
2 o più	945.900	24,47	115.427	91,63	114.841	82,16
5 o più	89.367	2,31	43.118	34,23	18.901	13,52

(continua)

Anno 2015	Popolazione ≥14 anni N = 3.864.586		Molto alto (≥25%) N=125.958 &		Alto (15-24%) N=139.771 &	
	n	%	n	%	n	%
Condizioni croniche						
Cardiovascolari	959.369	24,82	103.845	82,44	107.740	77,08
Endocrine	449.412	11,63	43.622	34,63	41.585	29,75
Respiratorie	176.270	4,56	39.264	31,17	20.800	14,88
Psichiatriche	288.239	7,46	44.952	35,69	33.716	24,12
Muscoloscheletriche	370.684	9,59	44.056	34,98	40.181	28,75
Gastrointestinali	590.825	15,29	81.140	64,42	70.503	50,44
Ematologiche	35.752	0,93	11.852	9,41	4.431	3,17
Neurologiche	161.648	4,18	32.077	25,47	23.256	16,64
Epatiche	18.119	0,47	5.094	4,04	2.951	2,11
Tumorali	75.464	1,95	18.375	14,59	11.302	8,09
Genitourinarie	32.200	0,83	15.436	12,25	5.106	3,65
Ginecologiche	23.858	1,19	452	0,67	454	0,60
Immunologiche	9.400	0,24	3.268	2,59	1.093	0,78
Infettive	6.661	0,17	3.840	3,05	922	0,66
Dermatologiche	36.858	0,95	6.676	5,30	3.648	2,61
Oftalmologiche	110.996	2,87	10.676	8,48	13.534	9,68
Otorinolaringoiatriche	17.656	0,46	965	0,77	775	0,55
Sistema genitale maschile	147.327	7,94	18.223	31,45	19.854	30,95
Politerapia *	642.555	16,63	103.383	82,08	99.111	70,91
Anziani (65 anni e oltre) ai quali è stato prescritto almeno un farmaco potenzialmente inappropriato **	232.400	22,13	50.318	42,73	44.880	34,25

Legenda

& Sono stati definiti come "A rischio molto alto" i pazienti con un rischio predetto di ospedalizzazione o decesso nell'anno successivo pari a $\geq 25\%$; sono stati definiti "Ad alto rischio" i pazienti con un rischio predetto di ospedalizzazione o decesso del 15-24%.

* La politerapia è definita come l'utilizzo simultaneo di 5 o più principi attivi per almeno 15 giorni consecutivi.

** La lista di farmaci potenzialmente inappropriati può essere fornita a richiesta.

Tabella 4. Profili di rischio per Azienda USL di residenza, modello RiskER

AUSL di residenza	Livello di rischio								Totale AUSL	
	Basso (<6%)		Moderato (6-14%)		Alto (15-24%)		Molto alto (≥25%)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
101 - Piacenza	206.292	82,3	26.737	10,7	9.663	3,9	7.925	3,2	250.617	6,5
102 - Parma	324.405	83,2	38.502	9,9	13.947	3,6	13.120	3,4	389.974	10,1
103 - Reggio E	382.982	84,6	41.956	9,3	14.812	3,3	13.125	2,9	452.875	11,7
104 - Modena	506.602	83,8	57.735	9,6	20.602	3,4	19.321	3,2	604.260	15,6
105 - Bologna	624.173	82,5	78.092	10,3	28.368	3,7	25.978	3,4	756.611	19,6
106 - Imola	94.911	82,6	12.084	10,5	4.191	3,6	3.711	3,2	114.897	3,0
109 - Ferrara	251.146	80,8	36.120	11,6	12.586	4,0	11.028	3,5	310.880	8,0
114 - Romagna	816.950	83,0	100.170	10,2	35.602	3,6	31.750	3,2	984.472	25,5
<i>Totale RER</i>	<i>3.207.461</i>	<i>83,0</i>	<i>391.396</i>	<i>10,1</i>	<i>139.771</i>	<i>3,6</i>	<i>125.958</i>	<i>3,3</i>	<i>3.864.586</i>	<i>100,0</i>

Validazione del modello RiskER

L'analisi dell'area sotto la curva ROC (AUC) mostra una buona *performance* predittiva del modello sia nella popolazione di sviluppo sia in quella di validazione, indicando la correttezza nell'utilizzo di questo modello per fare previsioni di rischio sulla popolazione ≥14 anni. Inoltre, l'analisi stratificata per sesso ed età indica una maggiore *performance* proprio nelle fasce di età avanzate dove maggiore è la necessità di intervento.

La sensibilità, il valore predittivo positivo e la statistica AUC del modello di sviluppo e di quello di validazione risultano molto simili. Con riferimento alla soglia di rischio alto e molto alto, i valori risultano rispettivamente pari a 0.462, 0.291 e 0.86 nel modello di sviluppo e a 0.454, 0.293 e 0.85 nel modello di validazione, confermando una *performance* simile al modello con *disease staging* (Louis *et al.*, 2014); sensibilità, valore predittivo positivo e statistica AUC sono rispettivamente pari a 0.47, 0.29 e 0,85.

Valutazione del modello

Nelle Figure 1 e 2 sono riportati, per ciascuna fascia di rischio stimato, i valori attesi e quelli osservati per i due modelli. Si nota una buona *performance* di entrambi: la proporzione di pazienti che ha effettivamente avuto un'ospedalizzazione in ciascuna delle categorie rimane infatti all'interno della banda dei valori attesi per quasi tutte le fasce; tuttavia, per le fasce che superano il 60% di rischio, pur rappresentando solo lo 0,2% della popolazione, si verifica una sovrastima del rischio per entrambi i modelli.

Figura 1. Proporzioni di eventi osservati vs stimati dal modello con *disease staging*

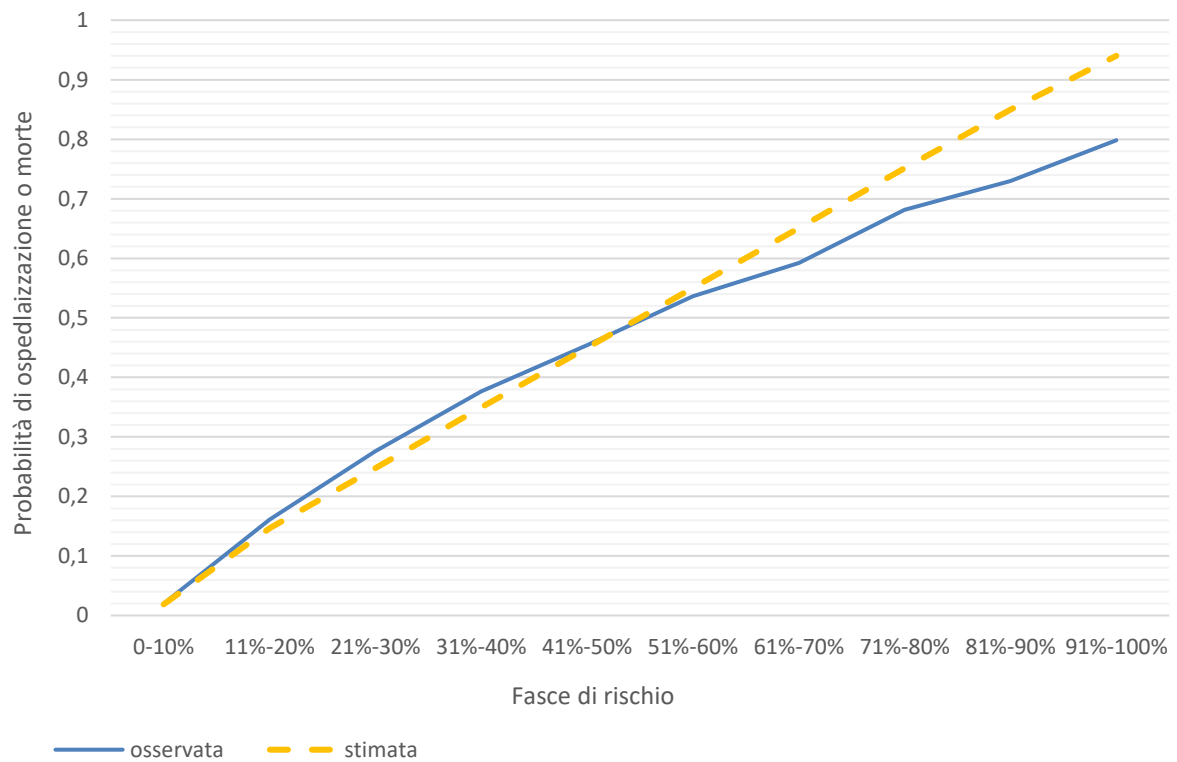
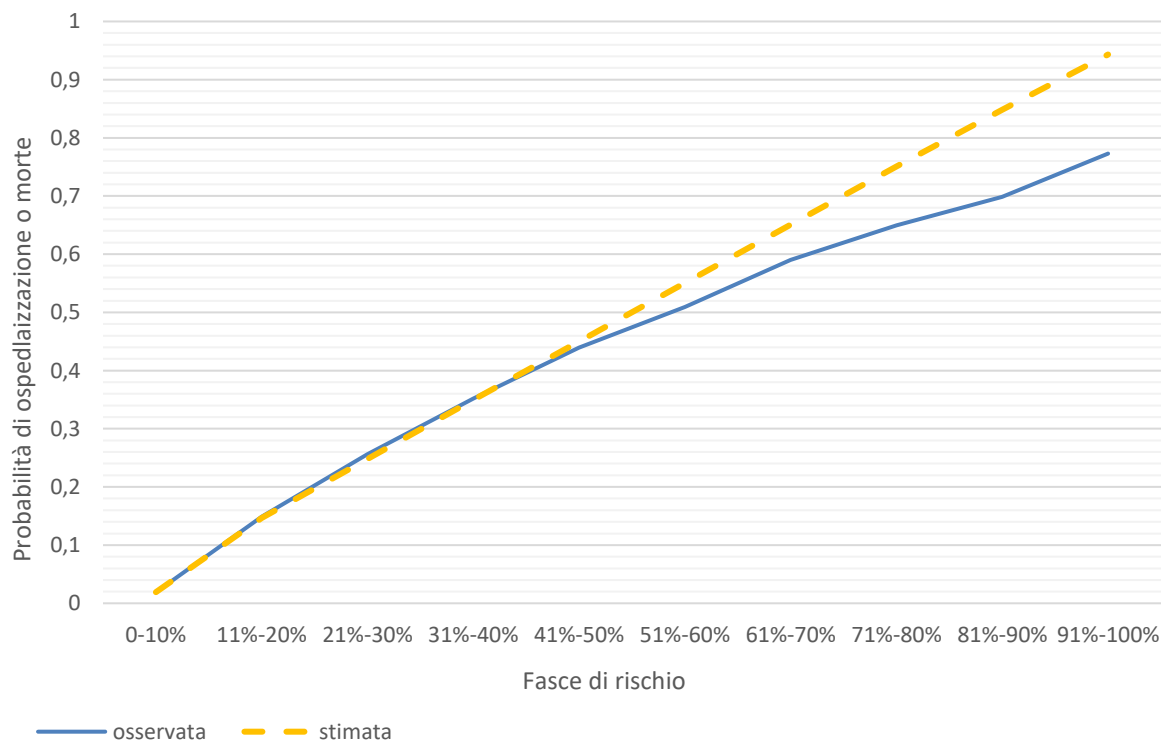


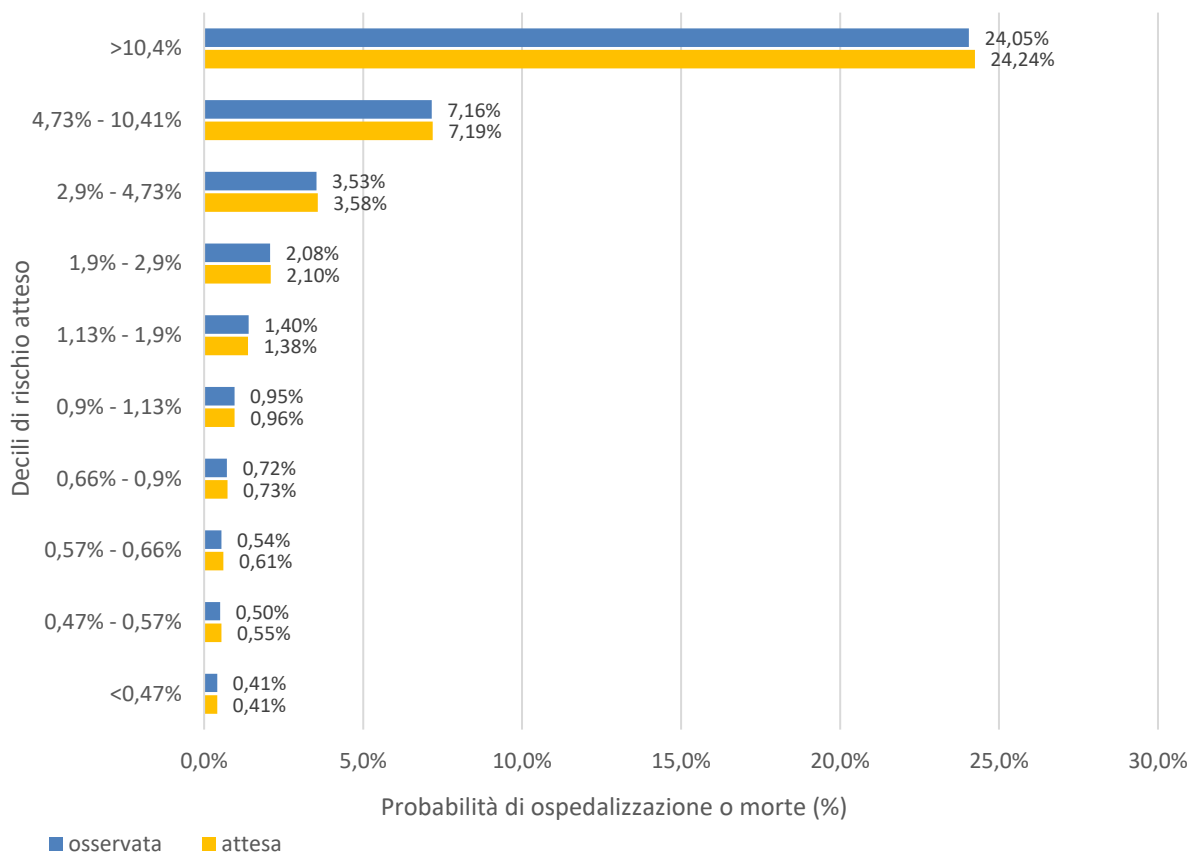
Figura 2. Proporzioni di eventi osservati vs stimati dal modello RiskER



Calibrazione

Il modello dimostra un buon adattamento ai dati (*Figura 3*), lo *score* di Brier corrispondente risulta pari a 0,0016, il test di Kolmogorov-Smirnov risulta significativo ($p < 0.0001$) e il valore della statistica D pari a 0,59.

Figura 3. Calibrazione del modello: rischio atteso e prevalenza di ospedalizzazione o morte osservata nel 2016 per decili di rischio atteso



Discriminazione

La Tabella 5 riporta i dati relativi all'accuratezza del modello con *disease staging* e quello senza (modello RiskER) per i due strati più a rischio. Il modello RiskER presenta valori superiori di sensibilità rispetto al modello con *disease staging*, soprattutto quando si considerano le due classi a rischio assieme (0,491 vs 0,471), con un valore predittivo positivo sostanzialmente sovrapponibile (0,292 vs 0,298).

Il valore di AUC è leggermente superiore per il modello RiskER rispetto a quello con *Disease Staging* (0,864 vs 0,853).

Tabella 5. Accuratezza predittiva entro gli strati più a rischio (alto e molto alto).

		Modello con <i>disease staging</i> (Louis <i>et al.</i> , 2014)	RiskER * (modello <i>senza disease staging</i>)
Rischio alto e molto alto (<i>score</i> ≥15%)	Sensibilità	0,471	0,491
	Specificità	0,951	0,949
	Valore predittivo positivo	0,298	0,292
	Veri positivi	74.196	77.595
Rischio molto alto (<i>score</i> ≥25%)	Sensibilità	0,298	0,313
	Specificità	0,981	0,979
	Valore predittivo positivo	0,411	0,396
	Veri positivi	46.950	49.918
Capacità discriminante dei modelli	AUC	0.853	0.864

Legenda

* Modello stimato su dati 2014/2015, ospedalizzazione o morte anno 2016

Analisi dei pazienti classificati in categorie di rischio diverse dai due modelli

Il grado di concordanza misurato con la statistica kappa pesata, risulta intorno al 90% se calcolato su tutta la popolazione, scende al 70% se esclusi i casi concordi sul rischio basso (3.188.113 residenti) (*Tabella 6*).

Il 95,5% della popolazione viene classificato dai due modelli nella medesima categoria di rischio (*Tabella 7*). Il 4,26% viene classificato in una categoria diversa ma contigua (ad esempio rischio medio invece che basso, o rischio basso o alto invece che medio). Lo 0,47% della popolazione viene classificato in una classe diversa e distante da quella dell'altro modello (ad esempio rischio basso invece che alto o molto alto) (*Tabella 8*).

La Tabella 8 riporta, per i pazienti classificati dai due modelli in categorie diverse e non contigue, la proporzione di quelli che hanno effettivamente avuto un ricovero o sono deceduti l'anno successivo. Per entrambi i modelli si vede come si tratti di pazienti tendenzialmente falsi positivi in ciascuno dei due modelli; la proporzione di ricoveri o decesso è più bassa di quella attesa per quella categoria (retino grigio), ma ciò tendenzialmente avviene in misura minore per il modello RiskER.

Le differenze nelle stime di rischio sono da attribuire ai diversi coefficienti di regressione stimati dai due modelli. In Allegato sono disponibili le tabelle con i coefficienti di regressione stimati dal modello RiskER; in Louis *et al.*, 2014³ sono consultabili quelli relativi al modello con *disease staging*.

La Figura 4 confronta, nelle diverse fasce di rischio, gli esiti osservati e gli eventi attesi per i due modelli sia considerando gli esiti globali, sia osservando separatamente i ricoveri ospedalieri per cause prevenibili e i decessi. Il modello con *disease staging* nelle fasce di rischio più elevate identifica più accuratamente il rischio di decesso; al contrario il modello RiskER identifica più accuratamente il rischio di ricovero ospedaliero.

Tabella 6. Concordeza tra le stime dei due modelli

	Numero di residenti in ogni categoria di rischio	
	Modello con <i>disease staging</i>	Modello RiskER
Basso (<6%)	3.250.946	3.207.461
Medio (6-14%)	373.506	391.396
Alto (15-24%)	130.558	139.771
Molto alto (≥25%)	109.576	125.958

Tabella 7. Concordeza tra le stime dei due modelli nelle diverse categorie di rischio

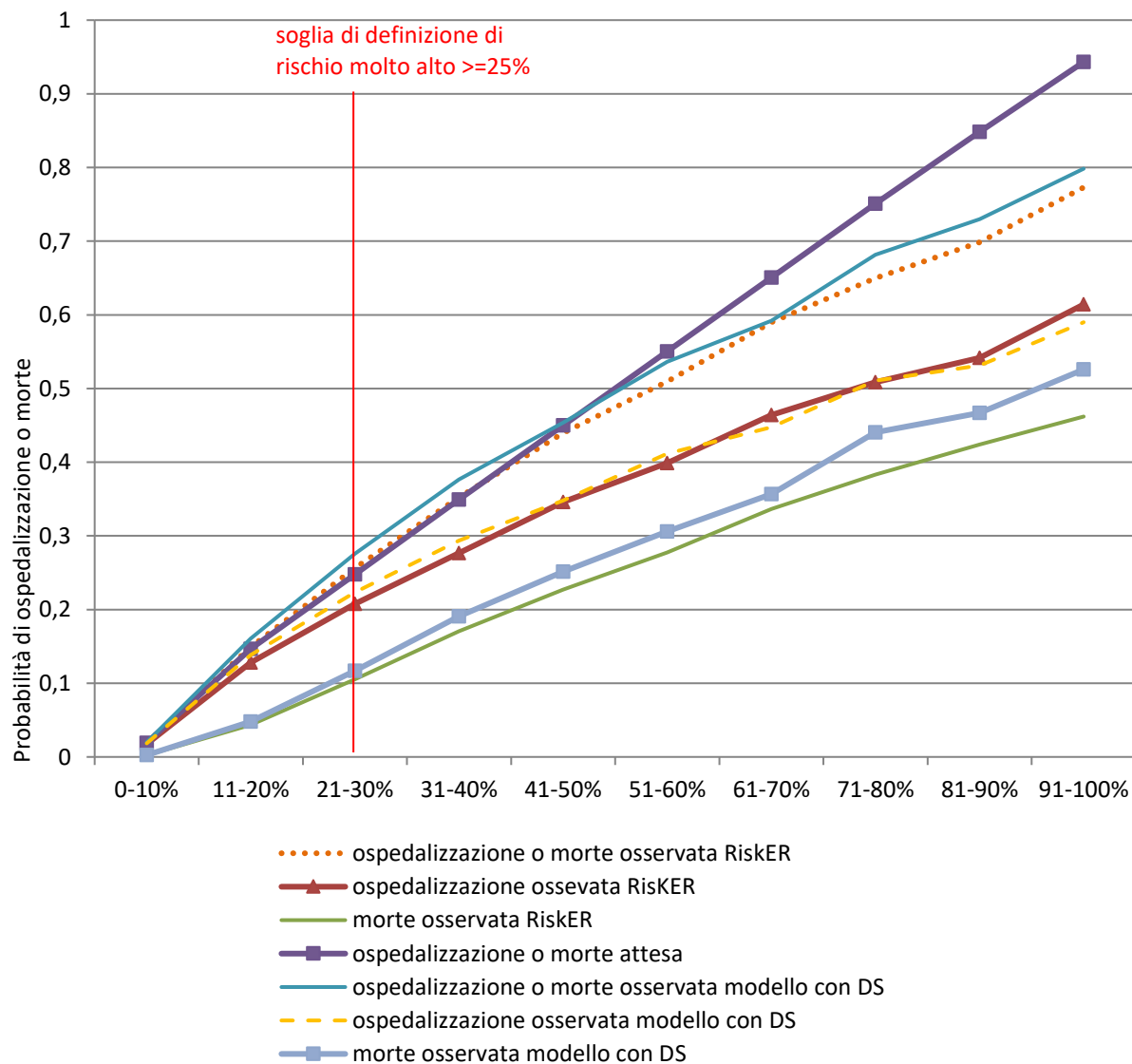
		Modello con <i>disease staging</i>			
		Basso	Medio	Alto	Molto alto
Modello RiskER	Basso	3.188.113 (82,50%)	18.573 (0,48%)	660 (0,02%)	115 (0,00%)
	Medio	61.512 (1,59%)	315.425 (8,16%)	12.933 (0,33%)	1.526 (0,04%)
	Alto	1.094 (0,03%)	35.964 (0,93%)	91.939 (2,38%)	10.774 (0,28%)
	Molto alto	227 (0,01%)	3.544 (0,09%)	25.026 (0,65%)	97.161 (2,51%)

³ Disponibile al link <http://bmjopen.bmj.com/content/4/9/e005223> (ultimo accesso febbraio 2018)

Tabella 8. Proporzione di pazienti classificati dai due modelli in categorie diverse e non contigue e proporzione di ricovero/decesso nell'anno successivo

Categoria di rischio		N. residenti	N. ricovero/ decesso nell'anno successivo	% ricovero/ decesso nell'anno successivo	RiskER			Modello con <i>disease staging</i>		
RiskER	Modello con DS				media	min	max	media	min	max
basso	alto	660	92	13,94	4,37	0,92	6,00	18,42	15,01	24,93
basso	molto alto	115	19	16,52	4,41	1,60	5,92	31,88	25,09	62,13
medio	molto alto	1.526	399	26,15	11,66	6,00	14,99	32,63	25,01	72,26
alto	basso	1.094	136	12,43	18,02	15,00	25,00	4,61	0,87	6,00
molto alto	basso	227	51	22,47	36,95	25,05	99,84	4,29	0,38	5,97
molto alto	medio	3.544	896	25,28	31,50	25,00	99,77	12,05	6,01	15,00

Figura 4. Eventi attesi e osservati nei due modelli RiskER e on *disease staging*



Conclusioni

Il modello RiskER, in tutto analogo al modello originariamente sviluppato in collaborazione con la Jefferson University tranne che per l'utilizzo del *disease staging*, risulta avere una *performance* analoga se non leggermente superiore al modello originario: l'AUC è infatti superiore all'80%, livello che viene considerato come indicativo di una buona *performance* ed è pari a 0,864 in confronto a 0,853 del modello con *disease staging*.

Nelle fasce alte di rischio nel modello con *disease staging* gli eventi osservati si avvicinano di più a quelli attesi rispetto al modello RiskER, ma ciò è da attribuire soprattutto alla maggiore capacità del modello originario di catturare la severità della malattia e, quindi, il rischio di decesso nell'anno successivo. Il modello RiskER al contrario, predice meglio gli esiti di ricovero ospedaliero per cause prevenibili nelle fasce alte di rischio.

In generale i due modelli classificano la popolazione in classi di rischio analoghe: solo lo 0,47% della popolazione è stata infatti classificata in classi di rischio non uguali e neanche contingue.

La possibilità di stratificare la popolazione sulla base dell'algoritmo RiskER, utilizzando quindi informazioni come la categoria diagnostica principale disponibili a tutti, rende questa metodologia potenzialmente utilizzabile per operare confronti tra Regioni e Aziende sanitarie diverse, stratificando la popolazione adulta in ragione del rischio di ricovero o decesso per condizioni prevenibili.

In prospettiva sarà inoltre possibile arricchire ulteriormente l'algoritmo RiskER, integrandolo con variabili in grado di catturare altri determinanti del rischio di ospedalizzazione prevenibile, quali quelli socio-economici.

Riferimenti bibliografici

- Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biometrical Journal*, 50 (4): 457-479, 2008.
- Gonnella JS, Hornbrook MC, Louis DZ. Staging of disease: a case-mix measurement. *JAMA*, 251: 637-644, 1984.
- Gonnella JS, Louis DZ, Gozum ME, *et al.* (eds.) *Clinical Criteria for Disease Staging*. 6th edn. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics, 2012.
- Hibbard JH, Greene J, Sacks R, Overton V, Parrotta C. Improving Population Health Management Strategies: Identifying patients who are more likely to be users of avoidable costly care and those more likely to develop a new chronic disease. *Health Service Research*, 52 (4): 1297-1309, 2017.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Second edition, 2000.
- Louis DZ, Robeson M, McAna J, Maio V, Keith SW, Liu M, Gonnella JS, Grilli R. Predicting risk of hospitalisation or death: a retrospective population-based analysis. *BMJ Open*, 4: e005223, 2014. <http://bmjopen.bmj.com/content/4/9/e005223> (ultimo accesso febbraio 2018)
- Pandolfi P, Collina N, Marzaroli P, Stivanello E, Musti MA, Giansante C, Perlangeli V, Pizzi L, De Lisio S, Francia F. Sviluppo di un modello predittivo di decesso o ricovero d'urgenza per l'individuazione degli anziani fragili. *Epidemiologia e Prevenzione*, 40 (6): 395-403, 2016.
- Redelmeier D, Bloch D, Hickam D. Assessing predictive accuracy: how to compare Brier scores. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44: 1141-1146, 1991.
- Slabaugh L, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among elderly in an outpatient setting. A retrospective cohort study in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Drugs Aging*, 27 (12): 1-10, 2010.
- Tjur T. Coefficients of Determination in Logistic Regression Models — A New Proposal: The Coefficient of Discrimination. *The American Statistician*, 63 (4): 366-372, 2009.
- Wallace E, Smith S, Fahey T, Roland M. Reducing emergency admissions through community based intervention. *BMJ*, 352: h6817, 2016.
- Wallace E, Stuart E, Vaughan N, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Risk prediction models to predict emergency hospital admission in Community-dwelling adults. A systematic review. *Med Care*, 52 (8): 751-765, 2014.

Allegato.

Coefficienti di regressione del modello logistico RiskER per fasce di età e sesso

Males 14-24

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,4483	<.0001
Genitourinary (ccdg)		2,8753	<.0001
History* of drug-drug interaction		2,6499	<.0001
Anti-arrhythmics		2,0449	0,0023
ACE/ARB		1,2422	<.0001
Mental disorders (sdo)		1,235	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	1,1662	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4+	1,0301	0,0093
Respiratory (sdo)		1,0136	<.0001
History* of respiratory (sdo)		1,0134	<.0001
Neurologic (any source)		0,9746	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,788	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,7799	0,0004
Number of chronic diseases (any source)	2	0,7396	0,0002
Day hospitalization (1,0)		0,5327	0,0003
Gastrointestinal (ccdg)		0,5225	0,0023
Number of chronic diseases (any source)	1	0,3955	0,0003
History* of musculoskeletal (sdo)		0,3559	0,0007
Total number of ER visits		0,2591	<.0001
Male genital (any source)		-1,2489	0,0004

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 14-24

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,8318	<.0001
Genitourinary (asa)		1,4999	0,0353
Number of chronic diseases (any source)	4+	1,4562	0,0024
Number of chronic diseases (any source)	3	1,4412	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		1,1947	<.0001
History* of hematological and Immunologic (sdo)		1,0864	0,0002
Hepatobiliary (ccdg)		1,0417	0,0534
Number of chronic diseases (any source)	2	0,998	<.0001
Endocrine (sdo)		0,9725	0,0154
History* of genitourinary (sdo)		0,9546	<.0001
Respiratory (sdo)		0,7836	0,0134
Polypharmacy		0,7402	0,0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,6893	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,6688	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,5954	<.0001
History* of gynecologic (sdo)		0,5133	0,0107
History* of skin (sdo)		0,4887	0,0149
History* of neurologic (sdo)		0,4875	0,0132
History* of endocrine (sdo)		0,4707	0,0382
Number of the other 9 drugs		0,3926	0,016
History* of musculoskeletal (sdo)		0,3716	0,0089
Hematological (any source)		-0,7126	0,0187
Gastrointestinal (ccdg)		-1,3011	0,0448
Endocrine (any source)		-1,5911	0,0306

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 25-34

Variabile	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,5314	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4+	1,4121	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	1,2906	<.0001
Genitourinary (ccdg)		1,2337	0,0052
Ordinary hospitalization (1,0)		1,2009	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	1,0373	<.0001
Hepatobiliary (sdo)		0,8294	0,0053
Neurologic (adi)		0,8167	0,0492
History* of respiratory (sdo)		0,8153	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,7431	<.0001
History* of oral anti-coagulants		0,7228	0,0138
Cancer (ccdg)		0,7191	0,0079
History* of neurologic (sdo)		0,7156	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,6728	0,0004
History* of endocrine (sdo)		0,6335	0,0053
Respiratory (sdo)		0,6132	0,0096
Genitourinary (any source)		0,6042	0,0246
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5772	<.0001
Number of the other 9 drugs		0,5482	<.0001
History* of cancer (ccdg)		0,5457	0,0196
History* of gastrointestinal (sdo)		0,529	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,5048	0,0414
Number of ER visits labeled 'red'		0,4963	0,0052
History* of skin (sdo)		0,4807	0,0018
Number of day hospitalizations		0,4106	0,0006
History* of psychological (ccdg)		0,2956	0,011
History* of musculoskeletal (sdo)		0,2597	0,0044
Number of ordinary hospitalizations		0,178	0,0019
Musculoskeletal (sdo)		-0,397	0,0294
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	-0,4322	0,0607
Ear, nose, throat (any source)		-0,6314	0,0228
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	2+	-0,7409	0,0463
Any of the other 9 single drugs		-0,7792	0,0249
Skin (sdo)		-1,2338	0,0175

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 25-34

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,9593	<.0001
Respiratory (adi)		4,4085	0,0055
Skin (adi)		3,4253	0,0065
Respiratory (ccdg)		2,0781	0,0002
Respiratory (sdo)		1,6949	<.0001
Anti-arrhythmics		1,4313	0,002
History* of drug-drug interaction		1,2248	0,0159
Number of chronic diseases (any source)	4+	1,2214	0,0029
History* of genitourinary (sdo)		0,9814	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,9315	<.0001
Eye (ccdg)		0,9087	0,0144
Number of chronic diseases (any source)	3	0,9039	0,0021
Genitourinary (any source)		0,9024	<.0001
Genitourinary (asa)		0,9022	0,0437
Hepatobiliary (sdo)		0,8946	0,0003
Mental disorders (sdo)		0,8407	0,0006
Number of chronic diseases (any source)	2	0,7716	<.0001
Circulatory (sdo)		0,6845	0,0081
Total number of ER visits		0,6722	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,6338	0,0004
History* of endocrine (sdo)		0,6321	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,6139	0,0003
Neurologic (sdo)		0,6023	0,0205
History* of infectious disease (sdo)		0,5591	0,0233
History* of mental disorders (sdo)		0,5043	0,004
Number of chronic diseases (any source)	1	0,4773	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,4401	0,0012
History* of neurologic (ccdg)		0,4277	0,0006
Musculoskeletal (ccdg)		0,4084	0,0108
Number of day hospitalizations		0,3966	0,0446
History* of gastrointestinal (sdo)		0,3843	0,001
History* of neurologic (sdo)		0,3618	0,0218
History* of skin (sdo)		0,3184	0,0241
Number of the other 9 drugs		0,299	<.0001
History* of gynecologic (sdo)		0,2797	0,0045
Polypharmacy		0,2695	0,0514
Age (continuous variable)		0,0225	0,0113
Gastrointestinal (any source)		-0,2704	0,0336
Number of ER visits labeled 'Yellow'		-0,4058	0,0165
Neurologic (ccdg)		-0,4311	0,0187
Hematological (ccdg)		-0,4998	0,0207

(continua)

Variables	level	Estimate	ProbChiSq
Day hospitalization (1,0)		-0,6543	0,0154
Endocrine (ccdg)		-1,1472	0,021
Respiratory (any source)		-2,2352	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 35-44

Variables	level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-6,3832	<.0001
Respiratory (adi)		2,4546	0,0137
Cancer (adi)		1,9376	<.0001
Skin (adi)		1,5087	0,0018
Cancer (sdo)		1,428	<.0001
Cancer (ccdg)		1,1352	0,0002
Ordinary hospitalization (1,0)		0,93	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,8892	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,7891	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,6967	<.0001
Hepatobiliary (sdo)		0,6688	<.0001
Respiratory (sdo)		0,6557	<.0001
Hepatobiliary (ccdg)		0,6519	0,0111
History* of respiratory (sdo)		0,6433	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,593	0,0191
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,5467	0,0019
Oral anti-coagulants		0,5119	0,0011
Number of chronic diseases (any source)	2	0,4942	<.0001
Total number of ER visits		0,4878	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,472	0,0075
Number of chronic diseases (any source)	1	0,4123	<.0001
Genitourinary (any source)		0,399	0,0084
Number of chronic diseases (any source)	3	0,3793	0,003
Neurologic (any source)		0,3739	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,3581	<.0001
Musculoskeletal (ccdg)		0,3257	0,0001
Polypharmacy		0,3145	0,0002
History* of polypharmacy		0,3103	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,3043	0,0269
History* of musculoskeletal (sdo)		0,2775	<.0001
History* of endocrine (ccdg)		0,241	0,0026
History* of circulatory (sdo)		0,226	0,0188
History* of other CVS drugs		0,1956	0,0186
Number of the other 9 drugs		0,1297	<.0001
Age (continuous variable)		0,0325	<.0001
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,2363	0,0267
Musculoskeletal (sdo)		-0,4488	0,0002
Ear, nose, throat (any source)		-0,4547	0,0131
Cancer (any source)		-0,9834	0,0048

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 35-44

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,1588	<.0001
Infectious disease (adi)		2,0795	0,0012
Cancer (adi)		1,9384	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	3+	1,4391	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	2	1,3822	<.0001
Endocrine (any source)		1,301	0,0007
Number of chronic diseases (any source)	5+	1,248	<.0001
Digitalis glycosides		1,0928	0,0428
Genitourinary (ccdg)		1,0881	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,9713	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,9616	<.0001
Neurologic (adi)		0,7945	0,0347
Number of chronic diseases (any source)	3	0,7869	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,7605	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,747	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,6866	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,6122	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,5403	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,4914	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,4838	<.0001
Cancer (sdo)		0,4656	0,0037
Diuretics		0,4385	0,0002
History* of neurologic (sdo)		0,4322	<.0001
Cancer (asa)		0,4247	0,0326
History* of other CVS drugs		0,408	<.0001
Polypharmacy		0,3133	<.0001
Number of ER visits labeled 'red'		0,2971	0,0162
History* of hepatobiliary (sdo)		0,2861	0,0104
History* of musculoskeletal (sdo)		0,2648	0,0001
History* of skin (sdo)		0,2553	0,0032
Total number of ER visits		0,2473	<.0001
Number of day hospitalizations		0,2382	0,0099
History* of polypharmacy		0,2166	0,0002
History* of cancer (ccdg)		0,2084	0,0308
Number of the other 9 drugs		0,2011	0,0037
History* of gynecologic (sdo)		0,1909	0,0006
Hematological (any source)		-0,3979	0,0017
Musculoskeletal (sdo)		-0,5604	<.0001
Day hospitalization (1,0)		-0,5863	<.0001
Any of the other 9 single drugs		-0,7079	<.0001
Skin (any source)		-0,723	<.0001

(continua)

Variables	level	Estimate	ProbChiSq
Gynecological (any source)		-0,7251	<.0001
Endocrine (sdo)		-0,8876	0,0076
Ear, nose, throat (any source)		-0,9602	<.0001
Alfa-blockers		-1,1809	0,0017
Endocrine (ccdg)		-1,58	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 45-54

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-6,2603	<.0001
Cancer (asa)		1,176	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,8492	<.0001
Genitourinary (asa)		0,824	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,8218	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,7459	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,7193	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	0,7119	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,6982	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5+	0,6275	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,5652	<.0001
Anti-arrhythmics		0,5574	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,5339	<.0001
Cancer (ccdg)		0,4824	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,4688	0,0033
Hepatobiliary (any source)		0,4249	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,3747	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,3477	<.0001
History* of neurologic (sdo)		0,3452	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,3322	0,0067
Number of day hospitalizations		0,3029	<.0001
History* of other CVS drugs		0,2921	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,2863	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,2714	<.0001
Polypharmacy		0,2683	<.0001
History* of cancer (ccdg)		0,2503	0,0034
Beta-blockers		0,2438	<.0001
Total number of ER visits		0,2437	<.0001
History* of polypharmacy		0,2373	<.0001
Diuretics		0,2014	<.0001
History* of neurologic (ccdg)		0,1792	0,0008
History* of endocrine (ccdg)		0,1331	0,0027
Number of ordinary hospitalizations		0,1193	0,0003
Age (continuous variable)		0,0332	<.0001
Cardiovascular (ccdg)		-0,2885	<.0001
Male genital (any source)		-0,3198	0,0005
Gastrointestinal (sdo)		-0,3411	<.0001
Ear, nose, throat (any source)		-0,5394	<.0001
Musculoskeletal (sdo)		-0,704	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 45-54

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,2365	<.0001
Hepatobiliary (sdo)		1,7415	0,0002
Hepatobiliary (ccdg)		1,7181	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	1,2198	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5+	1,1894	0,0009
Number of chronic diseases (any source)	3	1,1583	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	1,0348	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,8837	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,8714	0,0001
Endocrine (any source)		0,8104	0,0025
Cancer (sdo)		0,809	<.0001
Oral anti-coagulants		0,7791	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,7683	<.0001
Genitourinary (asa)		0,7519	0,0014
History* of respiratory (sdo)		0,642	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,6136	<.0001
Respiratory (sdo)		0,6102	0,0048
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5988	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,5306	<.0001
Total number of ER visits		0,4973	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,4813	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,4793	0,0007
History* of gastrointestinal (sdo)		0,4309	<.0001
Number of day hospitalizations		0,4019	<.0001
History* of neurologic (sdo)		0,3534	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,3346	0,0018
Neurologic (sdo)		0,3229	0,0085
Polypharmacy		0,3065	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,2984	0,0161
History* of polypharmacy		0,2596	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,2466	0,0002
History* of musculoskeletal (sdo)		0,2251	<.0001
History* of statins		0,2217	0,0036
Diuretics		0,2206	0,0041
Number of ordinary hospitalizations		0,1915	<.0001
History* of psychological (ccdg)		0,1521	0,0005
Number of the other 9 drugs		0,1452	0,0011
History* of skin (sdo)		0,1345	0,0393
History* of other CVS drugs		0,1268	0,0232
History* of neurologic (ccdg)		0,1031	0,0518
Statins		-0,2075	0,0319

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,2147	0,0301
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,2609	0,0105
Cardiovascular (any source)		-0,2813	0,006
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,3407	0,0449
Musculoskeletal (sdo)		-0,3621	0,0006
Gynecological (any source)		-0,5744	<.0001
Ear, nose, throat (any source)		-0,5849	0,0015
Skin (any source)		-0,671	<.0001
Mental disorders (adi)		-0,9155	0,0357
Endocrine (ccdg)		-1,0976	<.0001
Hepatobiliary (any source)		-1,9141	0,0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 55-64

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-5,7049	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	6+	3,061	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	2,738	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	2,1385	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	1,7827	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	1,321	<.0001
Cancer (ccdg)		0,9038	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,857	<.0001
Respiratory (ccdg)		0,8302	<.0001
Respiratory (sdo)		0,7921	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,7668	<.0001
Cancer (sdo)		0,7651	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,7064	<.0001
Cancer (adi)		0,6566	0,0043
Cancer (asa)		0,6502	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,6498	<.0001
Musculoskeletal (ccdg)		0,5993	0,0002
History* of respiratory (sdo)		0,5766	<.0001
Genitourinary (asa)		0,54	0,0001
Hepatobiliary (ccdg)		0,4475	0,0264
Gastrointestinal (ccdg)		0,4372	0,0005
History* of neurologic (sdo)		0,3747	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,3654	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,3396	<.0001
Nitrates		0,3311	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,2919	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,2875	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,267	0,0071
Number of day hospitalizations		0,2668	<.0001
History* of skin (sdo)		0,2623	<.0001
Oral anti-coagulants		0,2595	<.0001
Anti-arrhythmics		0,2518	0,0005
Total number of ER visits		0,2405	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,2378	0,0272
Polypharmacy		0,2345	<.0001
History* of endocrine (ccdg)		0,2163	<.0001
Anti-platelets		0,2102	<.0001
History* of polypharmacy		0,164	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,1634	0,0181
Diuretics		0,1629	<.0001
Beta-blockers		0,1442	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Number of ordinary hospitalizations		0,135	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,133	<.0001
History* of other CVS drugs		0,0986	0,0062
History* of musculoskeletal (sdo)		0,0943	0,0033
History* of statins		0,0794	0,0359
Age (continuous variable)		0,0313	<.0001
Reside in hill area		-0,1443	0,0032
ACE/ARB		-0,1446	<.0001
Reside in mountain area		-0,1477	0,0014
Statins		-0,1772	<.0001
Psychological (ccdg)		-0,19	0,0474
Genitourinary (any source)		-0,2433	0,0114
Endocrine (sdo)		-0,2747	0,0526
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,315	0,0036
Skin (any source)		-0,4004	0,0045
Male genital (any source)		-0,4073	<.0001
Male genital (sdo)		-0,4451	0,0016
Mental disorders (adi)		-0,4607	0,0596
Eye (any source)		-0,5509	<.0001
Gastrointestinal (any source)		-0,6055	<.0001
Neurologic (adi)		-0,6253	0,0076
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,6505	0,0007
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,8094	0,0031
Musculoskeletal (any source)		-0,8306	<.0001
Cancer (any source)		-0,867	<.0001
Respiratory (any source)		-0,9167	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	4	-0,9765	0,006
Ear, nose, throat (any source)		-0,9796	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	5+	-1,2798	0,0046

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 55-64

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-6,6533	<.0001
Hematological and immunologic (sdo)		3,2703	0,0383
Number of chronic diseases (any source)	6+	2,6769	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	2,317	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	2,2281	<.0001
Skin (adi)		2,1504	0,0133
Number of chronic diseases (any source)	3	1,8834	<.0001
Skin (ccdg)		1,738	0,036
Genitourinary (adi)		1,6127	0,0281
Number of chronic diseases (any source)	2	1,3815	<.0001
Hepatobiliary (ccdg)		1,223	0,0035
Hepatobiliary (sdo)		1,0683	0,0219
Cancer (sdo)		0,9938	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,8843	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,8515	<.0001
Respiratory (sdo)		0,8326	<.0001
Nitrates		0,7399	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,7394	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,6884	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,6449	<.0001
Cancer (adi)		0,6357	0,0039
Total number of ER visits		0,5865	<.0001
Digitalis glycosides		0,5395	0,0018
History* of genitourinary (sdo)		0,524	<.0001
Respiratory (ccdg)		0,5153	0,0031
History* of infectious disease (sdo)		0,5098	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,4975	<.0001
Mental disorders (sdo)		0,415	0,0057
Genitourinary (asa)		0,4142	0,0064
Cancer (asa)		0,414	0,0002
Polypharmacy		0,3714	<.0001
History* of neurologic (sdo)		0,3323	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,3316	0,0032
Ordinary hospitalization (1,0)		0,3314	0,0001
History* of oral anti-coagulants		0,2791	0,0066
Anti-arrhythmics		0,2447	0,0195
Anti-platelets		0,2389	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,2273	0,0005
Circulatory (sdo)		0,2213	0,0365
History* of circulatory (sdo)		0,2211	<.0001
Diuretics		0,2125	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Number of day hospitalizations		0,1937	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,1804	0,0004
History* of polypharmacy		0,1576	<.0001
History* of musculoskeletal (sdo)		0,1545	<.0001
History* of cancer (ccdg)		0,1355	0,0182
History* of neurologic (ccdg)		0,1252	0,019
Number of ordinary hospitalizations		0,1173	0,0011
Beta-blockers		0,0781	0,0321
Age (continuous variable)		0,0352	<.0001
Statins		-0,1139	0,0438
Musculoskeletal (any source)		-0,2628	0,0141
Gastrointestinal (any source)		-0,2925	0,0052
Endocrine (ccdg)		-0,2962	0,0048
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,3317	0,0002
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,3351	0,0017
Neurologic (ccdg)		-0,3561	0,0073
Cancer (any source)		-0,3816	0,0124
Musculoskeletal (sdo)		-0,387	<.0001
Eye (any source)		-0,4508	0,0002
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,4523	0,0105
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,4754	0,0555
Ear, nose, throat (any source)		-0,67	0,0002
Respiratory (any source)		-0,7206	0,0001
Gynecological (any source)		-0,7704	<.0001
Cardiovascular (any source)		-0,7711	0,0002
Infectious disease (adi)		-2,0294	0,0564
Blood diseases (adi)		-2,1986	0,0426
Skin (any source)		-2,2064	0,0092
Immunologic (any source)		-3,5373	0,0262

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 65-74

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-6,0402	<.0001
Cancer (sdo)		1,1233	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	6+	1,0721	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	1,0449	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,9293	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	0,8495	<.0001
Respiratory (sdo)		0,8457	<.0001
Cancer (ccdg)		0,6776	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,6744	<.0001
Hepatobiliary (any source)		0,6645	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,6334	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,6061	<.0001
Cancer (asa)		0,603	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,5552	<.0001
Genitourinary (asa)		0,5207	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5123	<.0001
Respiratory (adi)		0,5002	0,0335
Mental disorders (sdo)		0,4958	0,0011
History* of mental disorders (sdo)		0,4399	<.0001
Respiratory (ccdg)		0,4374	<.0001
Neurologic (sdo)		0,4348	<.0001
Cancer (adi)		0,4338	0,0013
Circulatory (sdo)		0,4229	<.0001
Infectious disease (sdo)		0,3668	0,0011
History* of infectious disease (sdo)		0,3612	<.0001
Total number of ER visits		0,3324	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,3207	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,3054	<.0001
Endocrine (sdo)		0,3015	0,0094
Nitrates		0,2835	<.0001
Hematological and immunologic (sdo)		0,2722	0,0347
History* of neurologic (sdo)		0,2551	<.0001
Oral anti-coagulants		0,2127	<.0001
History* of neurologic (ccdg)		0,2113	<.0001
Genitourinary (sdo)		0,2074	0,0011
History* of endocrine (ccdg)		0,2073	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,1987	<.0001
Polypharmacy		0,1939	<.0001
Digitalis glycosides		0,1765	0,0221
History* of endocrine (sdo)		0,1643	0,0025
History* of polypharmacy		0,1446	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
History* of other CVS drugs		0,1224	<.0001
Anti-platelets		0,1217	<.0001
Number of ordinary hospitalizations		0,1166	<.0001
History* of psychological (ccdg)		0,112	<.0001
History* of skin (sdo)		0,1023	0,027
Potentially inappropriate prescribing - always to be avoided drugs		0,095	0,0022
History* of respiratory (ccdg)		0,0783	0,0064
Diuretics		0,0776	0,0047
Number of the other 9 drugs		0,0654	<.0001
Age (continuous variable)		0,0388	<.0001
Alfa-blockers		-0,0806	0,0347
History* of male genital (sdo)		-0,0936	0,0046
Reside in mountain area		-0,0998	0,0069
Reside in hill area		-0,131	0,0008
Statins		-0,1482	<.0001
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,1583	0,0004
Musculoskeletal (sdo)		-0,1823	0,0031
ACE/ARB		-0,1903	<.0001
Cardiovascular (ccdg)		-0,2149	<.0001
Eye (ccdg)		-0,2382	<.0001
Respiratory (any source)		-0,2394	0,0121
Male genital (any source)		-0,2448	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,3635	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,4191	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	5+	-0,4298	0,0214
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	3	-0,4331	0,0032
Number of chronic diseases (ccdg)	4	-0,4483	0,0033
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,467	0,0002
Cancer (any source)		-0,4679	<.0001
Genitourinary (adi)		-0,7806	0,0199
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	4+	-1,1467	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 65-74

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-7,0468	<.0001
Hepatobiliary (ccdg)		0,8333	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	0,7658	0,0073
Cancer (sdo)		0,7557	<.0001
Cancer (adi)		0,7046	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	0,6682	0,0004
Genitourinary (ccdg)		0,6627	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,6339	0,0073
Hematological (ccdg)		0,6211	0,0044
History* of respiratory (sdo)		0,6073	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,6001	<.0001
Endocrine (adi)		0,5884	0,0002
Skin (adi)		0,579	0,0024
Immunologic (any source)		0,5415	0,0141
History* of genitourinary (sdo)		0,5049	<.0001
Respiratory (sdo)		0,5019	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1+	0,4933	<.0001
Hepatobiliary (sdo)		0,4676	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,4609	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	2	0,4169	0,0001
Genitourinary (asa)		0,4052	0,0011
Infectious disease (sdo)		0,3901	0,0032
Respiratory (ccdg)		0,374	0,0009
Number of chronic diseases (any source)	1	0,3726	0,0001
Nitrates		0,3724	<.0001
Digitalis glycosides		0,3657	<.0001
History* of neurologic (sdo)		0,3495	<.0001
Mental disorders (adi)		0,3376	0,0288
Mental disorders (sdo)		0,3318	0,0095
Neurologic (any source)		0,3305	0,0002
Ordinary hospitalization (1,0)		0,3269	<.0001
Total number of ER visits		0,3063	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,2969	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,2736	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,2679	<.0001
Polypharmacy		0,2645	<.0001
History* of neurologic (ccdg)		0,2599	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,2429	0,0018
History* of oral anti-coagulants		0,2308	<.0001
Cancer (ccdg)		0,2131	0,0338
History* of gastrointestinal (sdo)		0,2006	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
History* of endocrine (sdo)		0,1829	0,0004
History* of infectious disease (sdo)		0,1749	0,0401
History* of cancer (ccdg)		0,1598	<.0001
Number of day hospitalizations		0,1505	0,0001
Anti-platelets		0,1357	<.0001
Diuretics		0,102	0,0014
History* of psychological (ccdg)		0,0924	0,0047
History* of musculoskeletal (sdo)		0,0912	0,0003
History* of endocrine (ccdg)		0,0827	0,0311
Number of ordinary hospitalizations		0,0638	0,0196
Number of the other 9 drugs		0,0606	0,0002
History* of other CVS drugs		0,0605	0,0466
Age (continuous variable)		0,0452	<.0001
ACE/ARB		-0,0855	0,0034
Eye (any source)		-0,1516	0,005
Statins		-0,1742	<.0001
Neurologic (ccdg)		-0,2469	0,0102
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,2709	0,0043
Cardiovascular (ccdg)		-0,3102	0,0232
Musculoskeletal (sdo)		-0,3232	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,4198	0,0035
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,4336	0,0249
Gynecological (any source)		-0,4814	<.0001
Ear, nose, throat (any source)		-0,5005	0,0004
Skin (sdo)		-0,6154	<.0001
Immunologic (ccdg)		-0,835	0,0124

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 75-84

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-7,4276	<.0001
Infectious disease (sdo)		2,7432	0,0209
Hepatobiliary (ccdg)		1,5769	0,0003
Number of chronic diseases (any source)	6+	1,5392	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	1,4476	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	1,2969	<.0001
Hepatobiliary (sdo)		1,277	0,0117
Number of chronic diseases (any source)	3	1,1061	<.0001
Cancer (sdo)		0,897	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,8664	<.0001
Respiratory (sdo)		0,7992	<.0001
Cancer (adi)		0,794	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,6709	<.0001
Cancer (asa)		0,5828	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	2+	0,5381	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5352	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1	0,5303	<.0001
Cancer (ccdg)		0,5185	<.0001
Gastrointestinal (ccdg)		0,4731	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,4448	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,4408	<.0001
Hematological (any source)		0,43	0,0586
Respiratory (ccdg)		0,4259	<.0001
Genitourinary (asa)		0,4248	<.0001
Neurologic (sdo)		0,3842	<.0001
Mental disorders (sdo)		0,3489	0,0077
Circulatory (sdo)		0,3299	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,3214	<.0001
Total number of ER visits		0,2889	<.0001
Endocrine (sdo)		0,287	0,0176
History* of endocrine (sdo)		0,2773	<.0001
Nitrates		0,2697	<.0001
Genitourinary (sdo)		0,2648	0,025
Skin (ccdg)		0,2574	0,0237
Gastrointestinal (sdo)		0,2444	0,002
History* of circulatory (sdo)		0,2416	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,2259	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,2219	0,0001
History* of neurologic (sdo)		0,2064	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,2038	<.0001
History* of neurologic (ccdg)		0,1982	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Diuretics		0,1958	<.0001
History* of other CVS drugs		0,1658	<.0001
Digitalis glycosides		0,1382	0,0032
Polypharmacy		0,1363	<.0001
History* of endocrine (ccdg)		0,1335	<.0001
History* of oral anti-coagulants		0,1216	0,0002
History* of respiratory (ccdg)		0,1202	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,1146	0,0014
History* of statins		0,1139	<.0001
Number of day hospitalizations		0,1105	0,0387
Anti-platelets		0,1089	<.0001
Psychological (any source)		0,0999	0,0126
History* of skin (sdo)		0,0909	0,008
History* of polypharmacy		0,0732	0,0041
Potentially inappropriate prescribing - always to be avoided drugs		0,0654	0,0144
Age (continuous variable)		0,0601	<.0001
Beta-blockers		0,0499	0,0058
History* of gastrointestinal (sdo)		0,0453	0,0264
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,0786	0,0339
History* of male genital (sdo)		-0,0951	0,0009
ACE/ARB		-0,1233	<.0001
Skin (any source)		-0,1815	0,0305
Statins		-0,2115	<.0001
Male genital (any source)		-0,2283	<.0001
Respiratory (any source)		-0,2763	0,0004
Cancer (any source)		-0,3567	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,3993	<.0001
Eye (any source)		-0,4508	0,0151
Gastrointestinal (any source)		-0,5431	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,6228	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	3	-0,6688	0,0017
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,7307	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	4	-0,7643	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	5+	-0,7655	0,0006
Infectious disease (any source)		-2,4801	0,0368

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 75-84

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-8,649	<.0001
Hepatobiliary (ccdg)		1,5621	0,001
Number of chronic diseases (any source)	6+	1,4921	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	1,389	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	1,2609	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	1,0553	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,8274	<.0001
Cancer (sdo)		0,701	<.0001
Skin (adi)		0,6396	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,6375	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5395	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	2+	0,5353	<.0001
Genitourinary (asa)		0,5206	<.0001
Cancer (adi)		0,519	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,4823	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1	0,4798	<.0001
Respiratory (sdo)		0,429	<.0001
Respiratory (adi)		0,4046	0,0016
History* of infectious disease (sdo)		0,395	<.0001
Total number of ER visits		0,3803	<.0001
Respiratory (ccdg)		0,3675	<.0001
Skin (ccdg)		0,3543	0,0087
History* of neurologic (sdo)		0,3252	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,2896	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,2819	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	2	0,2814	0,004
History* of circulatory (sdo)		0,2795	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,2777	<.0001
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,2432	0,0004
History* of genitourinary (sdo)		0,2394	<.0001
Nitrates		0,2231	<.0001
Number of day hospitalizations		0,2157	0,0005
Hematological (any source)		0,2076	<.0001
Circulatory (sdo)		0,1864	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,1817	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,1772	<.0001
History* of oral anti-coagulants		0,161	<.0001
History* of endocrine (ccdg)		0,1562	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,1297	<.0001
Polypharmacy		0,1259	<.0001
History* of other CVS drugs		0,1244	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
History* of neurologic (ccdg)		0,1227	<.0001
History* of polypharmacy		0,0972	<.0001
History* of skin (sdo)		0,0919	0,004
History* of psychological (ccdg)		0,0914	<.0001
Digitalis glycosides		0,0911	0,0293
History* of musculoskeletal (sdo)		0,0864	<.0001
History* of drug-drug interaction		0,0849	0,0055
Potentially inappropriate prescribing - always to be avoided drugs		0,0808	0,0002
Age (continuous variable)		0,0728	<.0001
Number of the other 9 drugs		0,0553	<.0001
History* of respiratory (ccdg)		0,0512	0,0247
Diuretics		0,0503	0,0218
Calcium channel blockers		-0,0449	0,0275
ACE/ARB		-0,1212	<.0001
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,1232	0,0031
Endocrine (any source)		-0,143	0,0002
Musculoskeletal (any source)		-0,1722	<.0001
Statins		-0,1739	<.0001
Eye (ccdg)		-0,2131	<.0001
Day hospitalization (1,0)		-0,2154	0,0173
Gastrointestinal (any source)		-0,2163	0,0081
Respiratory (any source)		-0,2194	0,0053
Cardiovascular (any source)		-0,2894	<.0001
Musculoskeletal (sdo)		-0,3502	<.0001
Ear, nose, throat (any source)		-0,4215	0,0004
Blood diseases (adi)		-0,4225	0,0014
Gynecological (any source)		-0,4595	<.0001
Skin (any source)		-0,528	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,5461	<.0001
Eye (sdo)		-0,5478	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,6915	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	3	-0,7516	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	5+	-0,7868	<.0001
Number of chronic diseases (ccdg)	4	-0,8006	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Males 85+

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-6,8613	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	6+	1,0537	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	5	1,0298	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,9626	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	0,8188	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	2	0,7407	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,5836	<.0001
Cancer (sdo)		0,5334	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	2+	0,4973	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	1	0,4945	<.0001
Cancer (asa)		0,4563	0,002
Genitourinary (asa)		0,4447	0,0112
Total number of ER visits		0,4101	<.0001
Genitourinary (ccdg)		0,3877	<.0001
Ordinary hospitalization (1,0)		0,3809	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,3756	<.0001
Mental disorders (sdo)		0,3656	0,0061
Cancer (adi)		0,3645	0,0002
Respiratory (sdo)		0,3064	<.0001
History* of endocrine (sdo)		0,2825	<.0001
Skin (adi)		0,261	0,0163
History* of circulatory (sdo)		0,2252	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,2093	0,0015
History* of mental disorders (sdo)		0,1992	0,0162
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,198	0,0027
Hematological (any source)		0,1862	0,0006
Circulatory (sdo)		0,1694	0,0001
History* of polypharmacy		0,1638	<.0001
History* of other CVS drugs		0,1565	<.0001
History* of neurologic (sdo)		0,1534	<.0001
Digitalis glycosides		0,1513	0,0019
History* of genitourinary (sdo)		0,1504	<.0001
History* of skin (sdo)		0,1473	0,0002
Diuretics		0,145	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,1083	<.0001
Nitrates		0,0958	0,0027
History* of respiratory (ccdg)		0,0927	0,0004
Polypharmacy		0,0847	0,0106
History* of neurologic (ccdg)		0,0756	0,0169
History* of psychological (ccdg)		0,0713	0,0092
History* of oral anti-coagulants		0,0658	0,0194

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Age (continuous variable)		0,0561	<.0001
Calcium channel blockers		-0,0514	0,0322
Circulatory (adi)		-0,1053	0,0249
Gastrointestinal (any source)		-0,1182	<.0001
Musculoskeletal (any source)		-0,1258	<.0001
ACE/ARB		-0,1316	<.0001
Statins		-0,1487	<.0001
Gastrointestinal (sdo)		-0,1691	0,0044
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,2149	0,0004
Eye (any source)		-0,2201	<.0001
Male genital (ccdg)		-0,2554	<.0001
Skin (sdo)		-0,2738	0,0005
Number of chronic diseases (ccdg)	2	-0,2823	0,0073
Number of chronic diseases (ccdg)	1	-0,2905	0,0005
Cardiovascular (ccdg)		-0,3217	<.0001
Blood diseases (adi)		-0,5728	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

Females 85+

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Intercept		-8,1709	<.0001
Age (continuous variable)		0,0714	<.0001
Cancer (adi)		0,379	0,0027
Endocrine (adi)		0,1438	0,0304
Number of chronic diseases (adi)	1	0,3502	<.0001
Number of chronic diseases (adi)	2+	0,4012	<.0001
Genitourinary (ccdgd)		0,5268	<.0001
Hematological (ccdgd)		0,1899	0,0005
Hepatobiliary (ccdgd)		1,2013	0,0035
Neurologic (ccdgd)		0,1396	0,0139
Respiratory (ccdgd)		0,1419	0,0017
Cardiovascular (ccdgd)		-0,2005	<.0001
Eye (sdo)		-0,3289	0,0154
Respiratory (sdo)		0,1341	0,0038
Circulatory (sdo)		0,1143	0,011
Gastrointestinal (sdo)		-0,1423	0,0134
Musculoskeletal (sdo)		-0,4092	<.0001
Skin (sdo)		-0,4122	<.0001
Endocrine (sdo)		0,1702	0,0541
Cancer (sdo)		0,633	<.0001
Cancer (asa)		0,5757	0,0002
Number of chronic diseases (any source)	2	0,3963	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	6+	0,6271	0,0002
Number of chronic diseases (any source)	5	0,608	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	4	0,5745	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	1	0,2003	<.0001
Number of chronic diseases (any source)	3	0,4679	<.0001
Neurologic (any source)		-0,1112	0,0099
Eye (any source)		-0,1644	0,0003
Ear, nose, throat (any source)		-0,2893	0,0404
Skin (any source)		0,1913	0,0028
Endocrine (any source)		-0,1054	0,0274
Number of chronic diseases (ccdgd)	2	-0,3611	<.0001
Number of chronic diseases (ccdgd)	3	-0,3959	0,0003
Number of chronic diseases (ccdgd)	1	-0,2312	<.0001
Number of chronic diseases (ccdgd)	4	-0,3988	0,0034
Number of chronic diseases (ccdgd)	5+	-0,4238	0,0134
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	3	0,3646	0,0331
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	2	0,3042	0,0124
Number of chronic diseases (sdo predictyear)	1	0,1993	0,0307
Ordinary hospitalization (1,0)		0,4085	<.0001

(continua)

Variables	Level	Estimate	ProbChiSq
Number of ordinary hospitalizations		-0,1091	0,0001
Oral anti-coagulants		-0,0792	0,02
ACE/ARB		-0,1005	<.0001
Calcium channel blockers		-0,0698	0,0006
Digitalis glycosides		0,096	0,0036
Nitrates		0,1651	<.0001
Diuretics		0,0777	0,0005
Statins		-0,1998	<.0001
Number of the other 9 drugs		0,0281	0,0192
Polypharmacy		0,097	<.0001
History* of polypharmacy		0,0445	0,0477
History* of oral anti-coagulants		0,14	<.0001
History* of other CVS drugs		0,1437	<.0001
History* of endocrine (ccdg)		0,1366	<.0001
History* of neurologic (ccdg)		0,0753	0,0038
History* of psychological (ccdg)		0,1168	<.0001
History* of respiratory (ccdg)		0,0488	0,0294
History* of neurologic (sdo)		0,2123	<.0001
History* of respiratory (sdo)		0,3559	<.0001
History* of circulatory (sdo)		0,2302	<.0001
History* of gastrointestinal (sdo)		0,1017	<.0001
History* of hepatobiliary (sdo)		0,1122	0,0032
History* of musculoskeletal (sdo)		0,0618	0,0006
History* of endocrine (sdo)		0,1716	<.0001
History* of genitourinary (sdo)		0,2373	<.0001
History* of hematological and immunologic (sdo)		0,3012	<.0001
History* of infectious disease (sdo)		0,2204	<.0001
History* of mental disorders (sdo)		0,1283	0,0063
Number of ER visits labeled 'yellow'		-0,2205	<.0001
Total number of ER visits		0,5173	<.0001

* History variables are calculated on previous 5 years of exposure data

