

Skattning av skörhet och effekt av kliniska interventioner - en scoping review

Assessment of frailty and effect of clinical interventions - a scoping review

- Mei Li, Rolf Ahlzén, Lars Breimer, Alexandra Snellman, Louise Olsson
HTA - enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Klinisk effekt: Mei Li MD, PhD, Louise Olsson MD, PhD, Lars Breimer MD, PhD, Alexandra Snellman, PhD, Rolf Ahlzén MD, PhD

Etik: Rolf Ahlzén MD, PhD

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Extern granskning

Brynjar Fure, överläkare i geriatrik och neurologi, Centralsjukhuset i Karlstad; Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro Universitet

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvaret för den slutgiltiga utformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: mei.li@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2023-02-20

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
 - Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
 - Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
 - Metaanalys
 - GRADE
- ✓ Etik
 - Hälsoekonomi
 - Pågående studier
 - Expertmedverkan
 - Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Förkortningar

aHR	adjusted Hazard ratio
CI	Confidence interval
FI	Frailty Index
ns	not significant

Innehåll

Abstract.....	6
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	7
Medicinsk faktaruta om begreppet skörhet.....	8
Bakgrund.....	9
Metod.....	10
Resultat.....	12
Diskussion.....	20
Etik.....	24
Bilagor.....	26
Bilaga 1. Litteratursökning.....	26
Bilaga 2. Exkluderade studier.....	27
Bilaga 3. Relevanta studier med reanalys av skörhet.....	39

Abstract

Introduction

Frailty is a clinical condition associated with increased vulnerability, due to the accumulation of deficits. It is a stronger prognostic factor for death than chronological age. A large number of scores, from different perspectives, are available for assessment of frailty.

Decisions on interventions for multimorbid, elderly patients may be challenging and frailty is put forward as a clinical aid in such situations. However, the underpinning evidence whether the effect of an intervention itself is associated with frailty is uncertain. The aim of this scoping review was therefore to identify studies that compared the effect of any intervention between patients with, or without frailty.

Methods

PubMed and Cochrane Library were searched by a librarian for a 5-year period (Jan, 2017 - March, 2022). The selection of studies adhered to the PRISMA guidelines. Only randomised controlled studies presenting a complete assessment of frailty at baseline were eligible. Included studies were assessed for risk of bias, and a narrative synthesis followed.

Results

Out of 1272 initial unique hits, two relevant RCTs were identified.

The first study evaluated the effect of a 12-week physical rehabilitation program in patients who had been hospitalized due to decompensated heart failure. Frail patients allocated to the intervention group had a significant improvement in physical performance compared to those who received usual care, and this difference was not observed among non-frail patients.

The second study evaluated an “integrated care” intervention among community dwellers ≥ 75 years. Health, well-being, self-management and perceived quality of care were appraised. Frail participants reported better quality of care of the intervention compared to non-frail participants.

In addition, four RCT-based reanalyses were identified, involving different populations, interventions and scores for the assessment of frailty. Most of their findings were insignificant or contradictory.

Conclusion

Two heterogeneous RCTs investigating the impact of frailty on the response to an intervention were identified. Based on this finding, there is insufficient data, or evidence, for using frailty assessment as a way of predicting the effect of any intervention.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Skörhet har börjat uppmärksammas allt mer inom sjukvården. Tillståndet innefattar minskade reserver, en ökad sårbarhet och medför en generellt ökad dödlighet. Olika skalor kan användas för att skatta nivån av skörhet. I Sverige används oftast ”Clinical Frailty Scale” .

Beslut om olika behandlingar hos multisjuka äldre kan vara komplexa. I det sammanhanget har bedömning av skörhet föreslagits som ett kompletterande underlag. I vilken utsträckning effekten av själva behandlingen varierar mellan sköra och icke-sköra är dock oklar.

Syftet med denna rapport var därför att kartlägga om det finns studier som jämfört behandlingseffekter mellan deltagare som skattats som sköra och icke-sköra.

Metod

En litteratursökning gjordes av Medicinska biblioteket, Örebro universitet från januari 2017 till mars 2022. Studier som skattat nivån av skörhet bland deltagarna före studiestart och sedan utvärderat behandlingseffekter inkluderades. Studierna granskades och resultaten sammanställdes.

Resultat

Totalt påträffades 1 272 unika publikationer men efter en noggrann urvalsprocess återstod slutligen två randomiserade kontrollerade studier.

Den första studien inkluderade patienter som vårdats på sjukhus på grund av hjärtsvikt. Ett 12-veckors fysiskt rehabiliteringsprogram genomfördes och jämfördes med sedvanlig vård. Bland sköra patienter noterades bättre effekter av rehabiliteringsprogrammet jämfört med sedvanlig vård. En sådan skillnad fanns inte bland icke-sköra patienter.

Den andra studien jämförde effekterna av en ”komplex integrerad vård” med vanlig vård hos hemmaboende personer över 75 år. Deltagare som klassificerats som sköra var mer nöjda med interventionen än de som fått sedvanlig vård. Bland icke-sköra deltagare observerades ingen skillnad.

I tillägg påträffades re-analyser av fyra randomiserade kontrollerade studier där skörhet skattats före studiestart men resultaten inte redovisats tidigare. Dessa fyra re-analyser var sinsemellan mycket olika och resultaten var mestadels osäkra eller motstridiga.

Slutsats

Endast två relevanta men sinsemellan mycket olika studier påträffades. Baserat på dessa två studier bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra några generella slutsatser om att skörhet påverkar själva effekten av en behandling.

Medicinsk faktaruta om begreppet skörhet

Anne Wissendorff Ekdahl, överläkare, docent, Geriatriska Sektionen, Helsingborgs Lasarett

Begreppet skörhet uppmärksammades först i den medicinska litteraturen på 1980-talet av engelska forskare som beskrev hur vissa äldre kunde vara pigga och mobila i kontrast till andra äldre med hjälpbehov, flera kroniska sjukdomar och polyfarmaci.

År 2016 lanserade WHO definitionen ”en progredierande åldersrelaterad försämring av olika kropps-funktioner som resulterar i minskade reserver och som leder till stor sårbarhet vid olika påfrestningar och därmed ökar risken för olika typer av negativa hälsoutfall”. Trots enighet om definitionen är det fortfarande oklart varför skörhet uppkommer och hur man skall mäta detta. Man antar att skörhet är förknippat med livsstil, ärftlighet och omgivningsfaktorer genom hela livet.

Det finns teorier om att kroniska inflammationstillstånd spelar roll. Det leder till dysfunktion i vissa organ och effekter som kognitiv svikt, undernäring och minskad muskelmassa (sarkopeni) beroende på vilka organ som drabbas mest/först. Oavsett uppkomstmekanism medför tillståndet en ökad sårbarhet vid olika påfrestningar med risk för negativa hälsoutfall såsom fall, beroende av andra, behov av hem-sjukvård, särskilt boende eller sjukhusvård samt slutligen en tidigare död än bland icke-sköra jämnåriga.

Det går att förebygga och fördröja utvecklingen av skörhet. Tillståndet är viktigt att identifiera för att möjliggöra beslut om lämpliga åtgärder, t ex multikomponent träning, tillräckligt näringsintag (gärna medelhavskost), optimering av läkemedel och sociala aktiviteter. Äldre personer som har utvecklat skörhet behöver en helhetsbedömning (medicinskt, psykiskt, funktionsmässigt och socialt) inför behandling av underliggande sjukdomar och tillämpande av samma principer som för att förebygga skörhet.

Många screeningsinstrument, åtminstone 50 stycken, för att identifiera skörhet har tagits fram men upprepade guidelines har dragit slutsatsen att det inte finns några som är tydligt överlägsna andra. Avgörande är istället i vilket sammanhang det screenas för skörhet och vilka resurser som finns tillgängliga.

Bakgrund

Begreppet skörhet utvecklades initialt för forskningsändamål men på senare tid har skattning av skörhet också kommit att diskuteras alltmer i kliniska sammanhang. En av de mest välkända skalorna för att skatta skörhet (Clinical Frailty Scale, CFS) togs fram i av geriatrikern Rockwood år 2005 [1]. Det är också den mest använda skalan i Sverige.

På gruppnivå är det klarlagt att skattning av skörhet har en generell prognostisk innebörd [2]. Individer som skattats som sköra har en högre risk för död jämfört med icke-sköra vid samma kronologiska ålder. Skattning av skörhet har även förts fram som ett möjligt kompletterande beslutsunderlag för att kunna prediktera effekten av olika behandlingar, i tillägg till redan kända faktorer som funktion och komorbiditet. I vilken utsträckning det finns ett vetenskapligt underlag för detta är dock oklart.

Syfte

Syftet med detta projekt var att identifiera och kartlägga studier som utvärderat effekten av interventioner bland patienter med skörhet respektive utan skörhet.

Metod

Frågeställning

Finns det studier som jämfört effekter av interventioner (behandlingar) hos sköra och icke-sköra patienter?

Följande PECOS formulerades:

PECOS

- Population Studiedeltagare (≥ 18 år) som skattats avseende skörhet inför studiestart. Ingen begränsning vad gäller diagnos, vårdkontext och typ av intervention.
- Exposure Skörhet, oavsett metod, modell eller skattningsskala.
- Control Icke-skörhet
- Outcome Skillnad i klinisk effekt, biverkningar och livskvalitet mellan sköra och icke- sköra deltagare.
- Study design RCT

Exklusionskriterier

- Studier utan skattning av skörhet vid baslinjen.
- Studier där det var oklart om skattning av skörhet ägt rum vid baslinjen för intervention.
- Studier som endast kartlagt skörhet som utfallsmått.
- Studier som inte använt sig av en skala eller instrument för att skatta skörhet.
- Följande publikationstyper: översikter, systematiska översikter, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.
- Studier publicerade på annat språk än engelska.

Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet från 2017-01-01 till 2022-03-10 i databaserna PubMed och Cochrane Library. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Selektion

I enlighet med PRISMA guidelines [3] bedömdes samtliga träffar av totalt fem oberoende granskare (ML, LO, AS, RA, LB) i två steg. I första omgången valdes de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes återigen en oberoende bedömning av studiens relevans. Eventuella oenigheter löstes slutligen i konsensus.

Eftersom PECOS i detta projekt inte utgjorde någon avgränsning för vare sig diagnos, kontext, typ av intervention eller metod för att skatta skörhet blev selektionsarbetet extra krävande. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Bedömning av risk för bias

Risk för bias i de inkluderade RCTs bedömdes av fyra oberoende granskare (ML, LO, AS, RA) utifrån SBU:s mall (Bedömning av randomiserade studier - effekt av att tilldelas en intervention, ITT, uppdaterad 2020-11-27) [4]. Eventuella skiljaktigheter löstes i konsensus.

För påträffade reanalyser baserat på en tidigare RCT bedömdes och redovisas risken för bias avseende deras huvudpublikation.

Dataextraktion

Relevanta studiedata extraherades av en granskare (ML) och kontrollerades av två (LB, LO). Om data saknades eller var otillräckliga kontaktades aktuella författare per e-mail.

Analys

Projektet var i första hand inriktat på en kartläggning av relevanta studier. I den mån så bedömdes bli aktuellt, planerades för en narrativ analys.

Resultat

Litteratursökningen gav initialt 1 982 träffar, vilket motsvarar 1 272 unika publikationer efter borttagande av dubletter. Totalt 168 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå. Efter fulltextläsning kvarstod två relevanta RCTs (i tre publikationer) där effekten av interventionen redovisas bland sköra och icke-sköra. I tillägg noterades fyra relevanta re-analyser baserade på tidigare publicerade RCT med resultat redovisades i fem-publikationer. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Artiklar exkluderade på fulltextnivå redovisas i Bilaga 2.

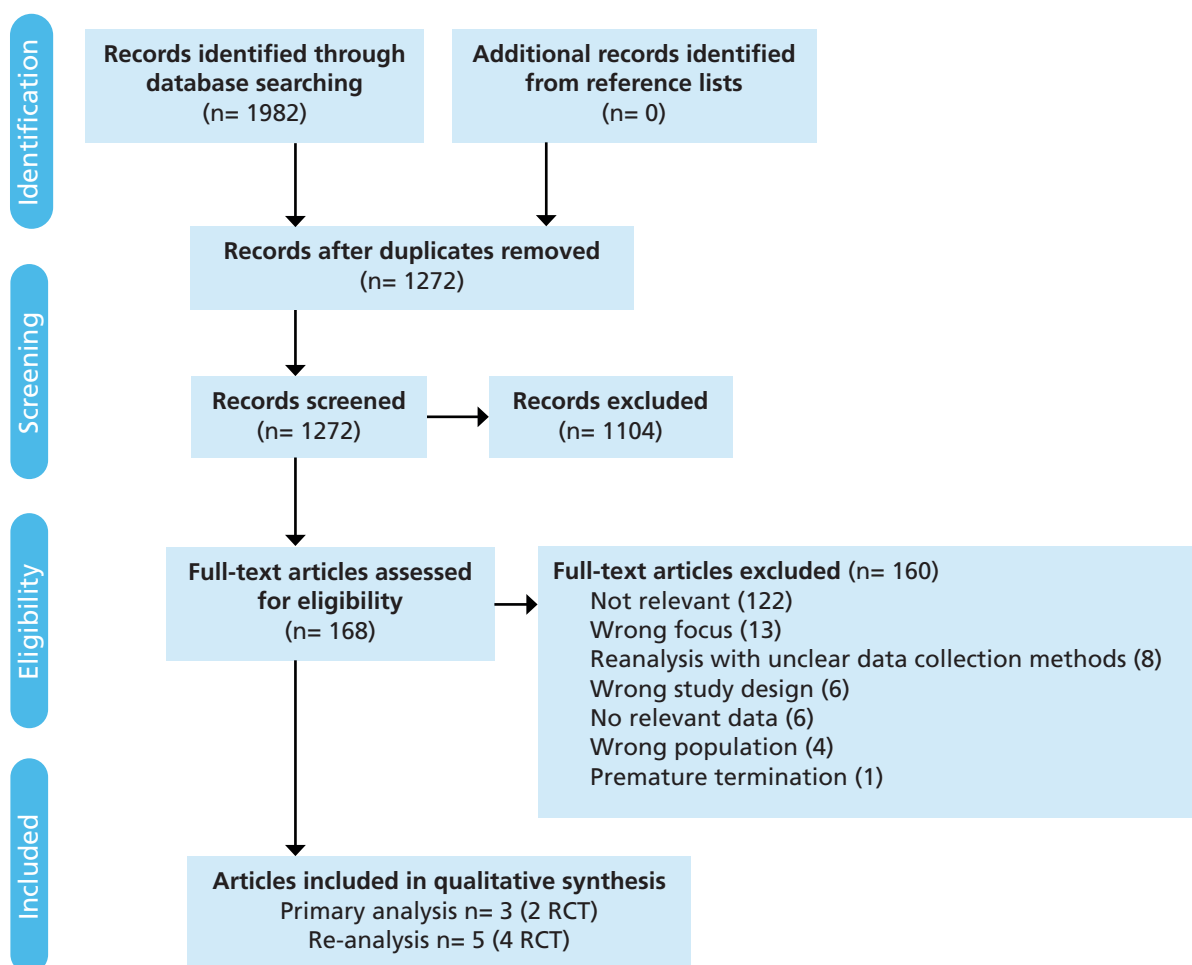


Figure 1. Study Flow Chart

Primärstudier

Två randomiserade kontrollerade studier (publicerade i tre artiklar) som primärt utvärderat effekten av en intervention bland deltagare som vid baslinjen skattas som sköra respektive icke-sköra identifierades [5-7] (Table 1).

Table 1. Basic characteristics of included studies

Author Year Country	Study population	Participants Age (mean, yrs) Sex (female)	Recruitment	Intervention	Control	Follow-up
Kitzman 2021 USA	≥ 60 yrs Hospitalized with acute heart failure	n= 349 Age 73 F 52%	Sept. 2014 - Sept. 2019	Rehabilitation program	Usual care	3, 6 months
Spoorenberg 2018 Uittenbroek 2017 Netherlands	≥ 75 yrs Community living adults	n= 1456 Age 81 F 54%	Jan. 2012 - March 2013	Comprehensive care and support	Usual care	12 months

I den senast publicerade RCT av Kitzman et al från USA, 2021 inkluderades patienter ≥ 60 år inlagda med akut dekompenserad hjärtsvikt [5]. För skattning av skörhet användes modifierade Fried-kriterier, så kallade "phenotype model frailty criteria" [8]. De baseras på en skattning av bl a viktnedgång, trötthet och daglig aktivitet. Skörhet definierades som ≥ 3 poäng. Mer än hälften av de inlagda patienterna bedömdes vara sköra vid baslinjen (Table 2). Interventionen innebar ett individuellt utformat progressivt fysiskt rehabiliterings-program och fokuserade på fyra perspektiv innefattande styrka, balans, rörlighet och uthållighet. Kontrollgruppen fick sedvanlig vård.

Efter 12 veckors behandling utvärderades fysisk funktion med hjälp av Short Physical Performance Battery (SPPB). Bland patienter som bedömdes sköra vid baslinjen hade interventionsgruppen en signifikant högre SPPB-poäng i jämförelse med de som fått sedvanlig vård ($8,1 \pm 0,3$ vs. $6,0 \pm 0,3$; $p < 0,001$). För patienter som bedömts som icke-sköra/pre-sköra vid baslinjen observerades inte någon signifikant skillnad i SPPB-poäng mellan de som fått rehabilitering i jämförelse med sedvanlig vård (Table 3). Det innebär att interventionen endast hade effekt bland sköra patienter.

I en annan RCT publicerad 2018 av Spoorenberg et al från Nederländerna var syftet att utvärdera effekten av 12-månaders specifikt utformad vård bland hemmaboende individer ≥ 75 år [6]. Interventionen, benämnd "Embrace", utgjordes av en integrerad och patientcentrerad vårdtjänst baserad på "Chronic Care Model" och "Population Health Management" för äldre i eget boende. Den genomfördes av ett multidisciplinärt team med familjeläkare, äldrevårdsläkare, distriktssköterska och socialarbetare. Kontrollgruppen fick sedvanlig vård.

För skattning av skörhet användes två skalor. Den ena skalan utgjordes av Groningen Frailty Indicator (GFI) som baseras på 15 variabler utifrån fyra domäner (fysisk, kognitiv, social och psykologisk domän). Den andra skalan utgjordes av INTERMED Elderly Self-Assessment Score (IM-E-SA), vilket är ett frågeformulär baserat på komplexitet och självupplevda vårdbehov [9]. Skörhet definierades som GFI \geq 5 poäng och IM-E-SA $<$ 16 poäng. Vid baslinjen bedömdes 237/1 456 (16 %) av de inkluderade som sköra och 365/1 456 (25 %) ha komplexa vårdbehov (Table 2).

Table 2. Distribution of categories of frailty at baseline

Author Year	Frailty assessment	Categories	Intervention n (%)	Control n (%)
Kitzman 2021 [5]	Modified Frailty criteria (phenotype model)			
	Non-frail: 0	Non-frail	6 (3)	6 (4)
	Prefrail: 2-3	Prefrail	77 (44)	68 (39)
	Frail: \geq 3	Frail	92 (53)	100 (57)
Spoorenberg 2018 [6] Uittenbroek 2017 [7]	Groningen Frailty Indicator (15-items) and INTERMED for the Elderly Self-Assessment score (INTERMED-E-SA)			
	Non-frail: GFI $<$ 5 and INTERMED-E-SA $<$ 16	Non-frail	438 (59)	416 (59)
	Frail: GFI \geq 5 and INTERMED-E-SA $<$ 16	Frail	122 (16)	115 (16)
	Complex care needs: INTERMEDE-SA \geq 16, irrespective of GFI score	Complex care	187 (25)	178 (25)

Tre perspektiv avseende hälsa, välbefinnande och förmåga att ta hand om sig själv kartlades i studien. Resultat baserat på ett urval av de skalor som användes redovisas i Table 3.

För individer som bedömts som icke-sköra observerades inga signifikanta skillnader mellan de som fått ”Embrace” versus sedvanlig vård, förutom en viss förbättring i ADL.

Bland de som skattats som sköra vid baslinjen observerades inga signifikanta skillnader mellan de som fått ”Embrace” versus sedvanlig vård, förutom en viss förbättring vad gäller self-management. De rapporterade också en högre vårdkvalitet med Embrace-interventionen [7].

Studien rapporterade även resultat från de med ”complex care needs”, dvs med risk att behöva sjukhusvård eller institutionsboende. För dessa noterades motsatsen, dvs en sämre effekt av interventionen vad gäller self-management jämfört med de som fått sedvanlig vård. I likhet med bland sköra patienter, rapporterade även de med uttalad skörhet en högre vårdkvalitet med ”Embrace” jämfört med de som fått sedvanlig vård.

Table 3 Outcomes by category of frailty (non-frail, frail, complex care needs)

Author Year	Time- point	Outcome	Non-frail/prefrail			Frail			Complex care needs		
			Inter- vention	Control	Effect size 95% CI or p-value	Inter- vention	Control	Effect size 95% CI or p-value	Inter- vention	Control	p-value
Kitzman 2021 [5]	12 weeks	SPPB	7.9±0.3	7.2±0.3	0.7 (-0.1- 1.5)	8.1±0.3	6.0±0.3	2.1 (1.3-2.8) p< 0.001	-	-	-
Spoorenberg 2018 [6]	12 months	Health									
		EQ-5D-3L	0.01	0.01	ns	-0.02	0	ns	-0.02	-0.01	ns
		ADL (Katz-15)	0.26	0.08	p= 0.035	0.28	0.39	ns	0.58	0.33	ns
		Wellbeing									
		QoL general	0.03	0.08	ns	0.12	0.09	ns	0.17	0.14	ns
		Self-management									
		SMAS-30	-0.9	-1.2	ns	-0.4	-0.7	ns	-2.0	0.2	p= 0.015
		PIH-OA	0.4	0.4	ns	1.7	-0.8	p= 0.02	1.1	1.1	ns
Uittenbroek 2017 [7]	12 months	PAIEC	0.17	0.06	ns	0.69	-0.06	p< 0.001	0.36	-0.19	p= 0.04

Abbreviation:

ADL Activities of Daily Living

EQ-5D-3L EuroQoL-5D three-level version

PIH-OA Partners in Health scale for older adults

PAIEC Patient Assessment of Integrated Elderly Care

SMAS-30 Self-Management Ability Scale version

SPPB Short Physical Performance Battery 0-12, with lower scores indicating more severe physical dysfunction

ns not significant

De båda RCTs använde således olika metoder för att skatta skörhet (Table 2). Den första studien avseende fysisk träning vid hjärtsvikt hade bättre effekt än sedvanlig vård bland sköra, medan bland icke-sköra observerades ingen signifikant skillnad. För den andra studien är det svårt att urskilja något specifikt mönster med en så komplex intervention och med så stort antal undersökta variabler.

Re-analyser

Fyra RCT-baserade re-analyser (i fem publikationer) påträffades där utvärderade om skörhet påverkar effekten av interventionen [10-14]. Studierna beskrivs kortfattat nedan. De redovisas tillsammans med en biasbedömning i Bilaga 3.

Tre studier angav uttryckligen att datainsamlingen avseende skörhet genomförts i samband med grundstudien och därefter inte ändrats [10, 12, 14]. För den fjärde studien bekräftades detta via e-postkorrespondens med studieförfattarna [11]. De fyra studierna fokuserade på olika diagnoser och två olika metoder användes för att skatta skörhet.

I en första studie publicerad 2018 av Said et al från Australien inkluderas 198 deltagare med medelålder 81 år och inlagda på en geriatrisk avdelning till ett rehabiliteringsprogram för att förbättra sin rörlighet [10]. Modifierade Fried-kriterier [8] användes för att skatta skörhet vid baslinjen med 0-5 poäng. Skörhet definierades som ≥ 3 poäng. Det primära utfallsmåttet var gånghastighet vid utskrivning. Efter avslutad intervention skiljde det sig inte åt mellan interventions- och sedvanlig vårdgrupper.

I de övriga tre studierna användes samma metod för skattning av skörhet benämnd ”Cumulative deficit model”, och skörhetpoäng sattes på en skala från 0 till 1 [15, 16]. Denna metod är baserad på flera variabler, inklusive symtom, komorbiditet, laboratorietester och funktionsnedsättning. Antalet variabler i de tre studierna varierade mellan 38 till 40 och gränsvärdet för skörhet varierade mellan $> 0,21$ till $0,24$.

En av dessa tre är studien av Simpson 2021 från USA som kartlade samband mellan skörhet och effekt av interventionen som syftade till att minska risken för hjärt-kärlsjukdom hos överviktiga patienter med typ 2 diabetes [11]. Deltagarna fördelades slumpmässigt antingen till intensiv livsstilsintervention (ILI) eller till diabetesstöd och utbildning (Diabetes support and education, DSE). Efter i genomsnitt tio års hade ILI-gruppen en lägre risk för CVD jämfört med DSE-gruppen hos icke-sköra individer, adjusted HR (aHR) 0,73; 95 % CI 0,55–0,98. Detta samband var starkare bland deltagare 45–59 år. För sköra eller allvarligt sköra individer sågs ingen nytta av ILI-behandling jämfört med DSE-behandling (aHR 0,97; 95 % CI 0,72–1,17, respektive aHR 1,15; 95 % CI 0,94–1,42).

Den amerikanska studien av Wilkenson et al 2020 rapporterade kliniska effekter och biverkningar av oral antikoagulantia med warfarin vs Edoxaban 30 mg eller 60 mg hos patienter med förmaksflimmer [12]. Efter 8 års behandling var effekten på stroke och emboli lika mellan de bägge preparaten oavsett skörhetsnivå. När det gäller biverkningar hade Edoxaban och warfarin en liknande risk för större blödningar hos svårt sköra patienter medan det hos icke-sköra eller mild-måttligt sköra patienter noterades en lägre risk för större blödningar med Edoxaban jämfört med warfarin.

En tredje studie från Kanada kartlade effekten av hög- *vs* standarddos av influensavaccin på immunsvaret i relation till skörhet bland äldre vuxna. Två artiklar publicerades på samma patientmaterial. I studien av Leob et al visades att skörhet var positivt korrelerad med antikroppssvar, dvs, ju högre grad av skörhet, desto högre antikroppstiter [13]. Artikeln av Verschoor et al publicerades senare under år 2021 och utfallsmåttet var då cellmedierat immunsvaret (författarna hänvisar till den första studien) [14]. I

studien observerades en omvänd korrelation mellan skörhet och interferon-gamma (IFN- γ) eller Interleukin-10 (IL-10), dvs, ju högre grad av skörhet, desto sämre cellmedierat svar.

Risk för bias

Risk för systematiska fel (bias) i grundstudierna som dessa reanalyser baseras på bedömdes låg i två studier [12, 14], och måttlig i de övriga två [10, 11] (se bilaga 3).

Sammanfattning av effekter

De huvudsakliga effekterna av de påträffade interventionerna bland patienter med eller utan skörhet vid baslinjen sammanfattades nedan (Figure 3).

Intervention Studies (n), participants (n)	Outcome	Effect estimates of intervention vs control among frail and non-frail patients
Rehabilitation program 1 RCT, n= 349	Physical performance*	Frail p< 0.001 ▲ Non-frail ◆
Comprehensive care and support program 1 RCT, n= 1456	Health**	Frail ◆ Non-frail p= 0.035 ▼
	Wellbeing***	Frail ◆ Non-frail ◆
	Self-management****	Frail p= 0.02 ▲ Non-frail ◆

* Short Physical Performance Battery (SPPB)

** EuroQol-5D three-level version and Limitations in ADL (Katz-15)

***QoL general

**** Self-Management Ability Scale version and Partners in Health scale for older adults

Figure 3-a Effect direction plot primary studies

Intervention Studies (n), participants (n)	Outcome	Effect estimates of intervention vs control among frail and non-frail patients
Rehabilitation program 1 RCT, n= 198	Physical Performance*	Frail p< 0.001 ◆ Non-frail ◆
Intensive lifestyle intervention 1 RCT, n= 4859	Risk of cardiovascular diseases	Frail ◆ Non-frail aHR 0.73 (95% CI 0.55, 0.98) ▲
Oral anticoagulants Edoxaban 30 mg or 60 mg 1 RCT, n= 20867	Time to first stroke or systemic embolism	Severe frail ◆ Mild-moderate frail ◆ Non-frail ◆
	Time to major bleeding	Severe frail ◆ Mild-moderate frail ▲ - Low dose HR 0.47 (95% CI 0.35-0.46) - High dose HR 0.75 (95% CI 0.57-0.98) Non-frail ◆
	Death	Severe frail ◆ Mild-moderate frail ◆ Non-frail ◆
Influenza vaccine 1 RCT, n= 582	Antibody responses **	Frail p< 0.05 ▲ Non-frail ◆
	Cell mediated responses ***	Frail p< 0.05 ▼ Non-frail ◆

* Walking speed

** Antibody titers,

*** interferon (IFN- γ) or Interleukin-10 (IL-10)

Figure 3-b Effect direction plot re-analyses

Diskussion

I denna kartläggning om skörhet som möjlig prediktiv faktor vid interventioner påträffades endast två relevanta RCTs [5, 6]. Studierna skiljer sig åt vad gäller inkluderad population (inlagda patienter med akut hjärtsvikt respektive äldre i hemmet), intervention (rehabilitering program respektive komplex modell för omhändertagande), metod för att skatta skörhet ("Modified Frailty criteria" respektive Groningen Frailty Indicator och INTERMED Elderly Self-Assessment Score), och uppföljningstid (12 veckor respektive 12 månader). Studierna är således heterogena ur alla aspekter och någon sammanfattande slutsats bedöms inte möjlig.

I tillägg är de resultat som redovisas i Kitzman 2021 [5] troligen ej kliniskt relevant då en skillnad på minst 3 poäng bedömts nödvändig för detta och 95 %-igt konfidensintervall låg nedom denna nivå [17]. Studien av Spoorenberg [6] analyserade uttalat sköra för sig (complex care), men inte heller för denna grupp bedöms underlaget tillräckligt för att dra några generella slutsatser. Ur klinisk synvinkel är troligen uttalad skörhet av störst intresse men det återspeglas inte i studierna generellt.

I tillägg påträffades ett anmärkningsvärt stort antal re-analyser, vilket vi inte förväntat oss. Åtta publikationer exkluderas då det inte klart framgick att skattningen av skörhet avslutats före interventionen påbörjades (se Bilaga 2). Även om vi på detta vis gjort en strikt begränsning i vilka studier som redovisas är det en svaghet att själva analyserna av sambandet skörhet - effekt av interventionerna ägt rum post hoc och det påverkar evidensvärdet av dem. Vare sig SBU eller Cochrane har dock några uttalade rekommendationer om att reanalyser ska exkluderas [18, 19].

I likhet med de två primära RCT som inkluderats var även reanalyserna mycket heterogena avseende population, diagnos och typ av intervention. Tre av dem använde dock i stort sett samma metod för skattning av skörhet. Vi bedömer det dock inte heller möjligt att dra någon sammanfattande slutsatser för reanalyserna. För en studie stod det klart att en långvarig intensiv livsstilsintervention hade en gynnsam effekt på kardiovaskulär risk hos icke-sköra deltagarna med övervikt och typ-2 diabetes, men inte hos sköra deltagarna, vilket möjligen inte var helt oväntat [11].

Skörhet är en känd prognostisk faktor för död [2]. Fokus i denna rapport har varit på att söka kartlägga om skörhet som sådan bidrar till att påverka effekten av en behandling. Det innebär en mycket öppen frågeställning och selektionsprocessen förutsågs därmed bli extra krävande. Inklusionsperioden avgränsades därför till publicering under de senaste fem åren. Vi kan inte utesluta att vi därmed missat relevanta studier som publicerats tidigare. Å andra sidan har skörhet kommit att uppmärksammas alltmer under senare år, vilket möjligen talar emot att den korta inklusionsperioden påverkat resultaten i någon större omfattning.

Slutligen noterades att ingen av de identifierade RCT, eller RCT-baserade reanalyserna, hade använt CFS för skattning av skörhet. Det innebär att överförbarheten av studieresultaten till svenska förhållanden minskar.

Referenser

1. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95. Epub 2005/09/01. doi: 10.1503/cmaj.050051. PubMed PMID: 16129869; PubMed Central PMCID: PMCPMC1188185.
2. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(2):193-200. Epub 2017/10/19. doi: 10.1093/ageing/afx162. PubMed PMID: 29040347.
3. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. Epub 2021/03/31. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>. PubMed PMID: 33781993; PubMed Central PMCID: PMCPMC8005925.
4. UTVÄRDERING SBFMOS. SBU-Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention, ITT). 2020. p. 4.
5. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2021;385(3):203-16. doi: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026141>.
6. Spoorenberg SLW, Wynia K, Uittenbroek RJ, Kremer HPH, Reijneveld SA. Effects of a population-based, person-centred and integrated care service on health, wellbeing and self-management of community-living older adults: A randomised controlled trial on Embrace. *PloS one*. 2018;13(1):e0190751. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190751>.
7. Uittenbroek RJ, Kremer HPH, Spoorenberg SLW, Reijneveld SA, Wynia K. Integrated Care for Older Adults Improves Perceived Quality of Care: Results of a Randomized Controlled Trial of Embrace. *Journal of general internal medicine*. 2017;32(5):516-23. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-016-3742-y>.
8. L P Fried CMT, J Walston, A B Newman, C Hirsch, J Gottdiener, T Seeman, R Tracy, W J Kop, G Burke, M A McBurnie, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>. PubMed Central PMCID: PMC11253156.
9. Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JP. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(6):546-51. Epub 2012/05/15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.007>. PubMed PMID: 22579590.

10. Said CM, McGinley JL, Szoeka C, Workman B, Hill KD, Wittwer JE, et al. Factors associated with improved walking in older people during hospital rehabilitation: secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2021;21(1):90. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12877-021-02016-0>.
11. Simpson FR, Pajewski NM, Beavers KM, Kritchevsky S, McCaffery J, Nicklas BJ, et al. Does the Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Cardiovascular Disease Risk Vary According to Frailty as Measured via Deficit Accumulation? *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2021;76(2):339-45. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/geronaglaa153>.
12. Wilkinson C, Wu J, Searle SD, Todd O, Hall M, Kunadian V, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC medicine*. 2020;18(1):401. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01870-w>.
13. Loeb N, Andrew MK, Loeb M, Kuchel GA, Haynes L, McElhaney JE, et al. Frailty Is Associated With Increased Hemagglutination-Inhibition Titers in a 4-Year Randomized Trial Comparing Standard- and High-Dose Influenza Vaccination. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(5):ofaa148. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa148>.
14. Verschoor CP, Haynes L, Pawelec G, Loeb M, Andrew MK, Kuchel GA, et al. Key Determinants of Cell-Mediated Immune Responses: A Randomized Trial of High Dose Vs. Standard Dose Split-Virus Influenza Vaccine in Older Adults. *Frontiers in aging*. 2021;2. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fragi.2021.649110>.
15. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24. Epub 2008/10/02. doi: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/8/24>. PubMed PMID: 18826625; PubMed Central PMCID: PMC2573877.
16. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016;45(3):353-60. Epub 2016/03/06. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afw039>. PubMed PMID: 26944937; PubMed Central PMCID: PMC4846793.
17. Tamura S, Miyata K, Igarashi T, Iizuka T, Otani T, Usuda S. Minimal clinically important difference of the short physical performance battery and comfortable walking speed in old-old adults with acute cardiovascular disease: a multicenter, prospective, observational study. *Disabil Rehabil*. 2022;1-8. Epub 2022/03/29. doi: 10.1080/09638288.2022.2052978. PubMed PMID: 35341435.
18. SBU. SBU:s metodbok [Government website]. <https://www.sbu.se/>: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, Sverige; 2022 [updated 2020-10-15; cited 2022 October 3].

19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM, VA W. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 <https://training.cochrane.org/>: cochrane.org; 2022 [updated 4 August, 2022; cited 2022 October 3].

Etik

Det kännetecknar klinisk etik att den vilar på mer eller mindre uttalad osäkerhet. Principer som att ”göra gott” och ”inte skada” baseras på att vi med hygglig säkerhet kan bedöma vad som kommer att vara gott och vad som kommer att skada en sjuk individ. Rättvisprincipen kräver att inte resurser satsas där de inte gör nytta, och att den intervention som gör mer sammantagen nytta prioriteras före den som gör mindre nytta.

En avgörande del av kliniskt beslutsfattande är bedömningen av utfallet av olika tänkbara medicinska interventioner. I denna process använder läkaren vetenskaplig evidens, klinisk erfarenhet (beprövad erfarenhet) samt inte sällan klinisk intuition. Så långt möjligt är ska åtgärder vila på välgrundad evidens.

Vid flera tillfällen under de senaste åren, inte minst under covid 19-pandemin, har det förslagits att någon form av systematisk bedömning av patientens generella fysiska och mentala status, skörheten, skulle utgöra en viktig prediktiv faktor i relation till olika medicinska åtgärder. Som exempel kan nämnas att NICE använde sig av CFS, Clinical Frailty Scale, i sin algoritm för prioritering till intensivvård under pandemin (ref). Det förefaller som om några regioner i Sverige har gjort detsamma. Om skattningsskalan verkligen kan predicera utfall av intervention vore mycket vunnet ur etisk synpunkt. Risken att skada patienter med onödiga behandlingar minskar, liksom risken att slösa resurser på överksamma behandlingar. Med bättre förmåga att förutsäga utfall av interventioner kan resurser fördelas till de personer som har störst nytta av dem.

Det bör omedelbart understrykas att ett resonemang som ovanstående, utifrån aggregerad patientnytta, vilar på en utilitaristisk grund. Utifrån ett pliktetiskt synsätt kan hävdas att så länge personer har någon grad av nytta av en åtgärd, såsom t ex IVA-vård, skall ingen skillnad göras mellan dem som har mer eller mindre positivt utfall. Denna spänning mellan etiska grundhållningar ställdes i vårt land på sin spets, när Socialstyrelsen i sina riktlinjer för prioritering under pandemins första fas angav förväntad återstående livslängd som avgörande prognostisk faktor, i ett befarat mycket pressat läge för svensk sjukvård [1]. Kritiken blev från vissa håll mycket hård, och det hävdades att detta skulle innebära ett avsteg från den av riksdagen antagna etiska plattformen för prioriteringar i sjukvården, särskilt principen om alla människors lika värde [2].

Denna rapport visar på ett bristande underlag för att skörhet i sig påverkar effekten av interventioner. De relativt få studier som påträffats tillämpar olika skattningsskalor för skörhet, och det rör sig om ett mycket begränsat antal tillstånd för vilka inverkan av skörhet bedömts. Således befinner vi oss i ett läge där förhoppningen om bättre grund för prediktion av utfall vid olika interventioner kommer i konflikt med den ytterst begränsade evidens som finns.

Detta bör ses i ljuset av prioriteringsetikens tre variabler – patientnytta, evidens och kostnad. Patientnytta är alltid en svårbedömd variabel och prediktion baseras på data från stora populationer. Om inte skörhetsskalor kan bidra med större prediktiv säkerhet gör inte dessa prioriteringen säkrare. Fortsatt gäller att det som på populationsnivå ter sig gynnsamt för en viss grupp patienter kanske inte alls är gynnsamt för alla i gruppen, och möjligheten att identifiera dessa individer innan interventionen förblir liten.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella principer för prioritering inom intensivvård under extraordinära förhållanden [Government website]. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/nationella-prioriteringar-intensivvarden.pdf>: Socialstyrelsen, Sverige; 2020 [cited 2022 September 1].
2. Sveriges Riksdag. Regeringens proposition 1996/97:60 Prioriteringar inom hälso- och sjukvården [Government website]. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso--och-sjukvarden_GK0360: Sveriges Riksdag; 1996 [cited 2022 September 1].

Bilagor

Bilaga 1. Litteratursökning

MEDLINE via Ovid 2022-03-10

Söktermer		Antal träffar
Frailty		
1	Frailty/	6,067
2	(Frailties or Frailness or Frailty or Debility or Debilities).ab,kf,ti.	20,933
3	1 or 2	21,423
4	Frail Elderly/	13,621
5	(frail* adj4 (patient* or person* or adult* or elderly or old)).ab,kf,ti.	13,481
6	4 or 5	21,500
7	3 or 6	32,834
Measurements		
8	(score* or scale* or measure* or assess* or index or instrument* or rating* or CSHA-CFS or CFS or "clinical frailty scale").ab,kf,ti.	7,539.668
Combined Sets		
9	7 and 8	18,870
Limits: Studytype*, Languages, Years		
10	(randomi#ed or placebo or randomly).ab.	1,059,647
11	trial.ti.	257924
12	clinical trials as topic.sh.	199440
13	(controlled clinical trial or randomized controlled trial).pt.	650490
14	10 or 11 or 12 or 13	1472998
15	exp animals/ not humans.sh.	4969296
16	14 not 15	1356908
17	9 and 16	2219
18	limit 17 to (english language and yr="2017 - 2022")	1110

Cochrane via Wiley 2022-03-10

Söktermer		Antal träffar
Frailty		
1	MeSH descriptor: [Frailty] explode all trees	249
2	(Frailties or Frailness or Frailty or Debility or Debilities):ti,ab,kw	2,479
3	MeSH descriptor: [Frail Elderly] explode all trees	781
4	((frail* NEAR/4 (patient* or person* or adult* or elderly or old))):ti,ab,kw	2,631
5	#1 or #2 or #3 or #4	4,036
Measurements		
6	((score* or scale* or measure* or assess* or index or instrument* or rating* or CSHA-CFS or CFS or "clinical frailty scale")):ti,ab,kw	1,016,123
Combined Sets		
7	5 and 6	3,200
Limits: Years		
8	7 Publication date Between Jan 2017 and Mar 2022	1,813
Limits: Trials database: Conference Abstracts and studies from Ct.gov and ICTRP* excluded		
9	8	872

Bilaga 2. Exkluderade studier

Studies	Reason for exclusion
A. Takaoka, D. Heels-Ansdell, D. J. Cook, et al. The Association between Frailty and Short-Term Outcomes in an Intensive Care Unit Rehabilitation Trial: An Exploratory Analysis. <i>The Journal of frailty & aging</i> . 2021, 10: 49-55.	No relevant data
FR. Simpson, NM. Pajewski, B. Nicklas, et al. Impact of Multidomain Lifestyle Intervention on Frailty Through the Lens of Deficit Accumulation in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2019, 1921-1927.	No relevant data
S. Suikkanen, P. Soukkio, K. Pitkala, et al. Older persons with signs of frailty in a home-based physical exercise intervention: baseline characteristics of an RCT. <i>Aging clinical and experimental research</i> . 2019, 31: 1419-1427.	No relevant data
A. Rizka, S. Setiati, K. Harimurti, et al. Effect of Alfacalcidol on Inflammatory markers and T Cell Subsets in Elderly with Frailty Syndrome: a Double Blind Randomized Controlled Trial. <i>Indones J Intern Med</i> 2018,50 (3): 215-221.	No relevant data
K. M. Sink, G. W. Evans, R. I. Shorr, et al. Syncope, Hypotension, and Falls in the Treatment of Hypertension: Results from the Randomized Clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2018, 66: 679-686.	No relevant data
M. Tabue-Teguo, P. Barreto de Souza, C. Cantet, et al. Effect of Multidomain Intervention, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation or their Combination on Cognitive Function in Non-Demented Older Adults According to Frail Status: Results from the MAPT Study. <i>The journal of nutrition, health & aging</i> . 2018, 22: 923-927.	No relevant data
S. Abe, O. Ezaki and M. Suzuki. Effects of Timing of Medium-Chain Triglycerides (8:0 and 10:0) Supplementation during the Day on Muscle Mass, Function and Cognition in Frail Elderly Adults. <i>The Journal of frailty & aging</i> . 2022, 11: 100-108.	Not relevant
S Belleville, S Cloutier, S Mellah, et al. Is more always better? Dose effect in a multidomain intervention in older adults at risk of dementia. <i>Alzheimer's Dement</i> . . 2022, 1-11.	Not relevant
M. L. T. Chan and D. S. F. Yu. The effects of low-impact moderate-intensity stepping exercise on fatigue and other functional outcomes in older adults with multimorbidity: A randomized controlled trial. <i>Archives of gerontology and geriatrics</i> . 2022, 98: 104577.	Not relevant
J. Courel-Ibanez, A. Buendia-Romero, J. G. Pallares, et al. Impact of Tailored Multicomponent Exercise for Preventing Weakness and Falls on Nursing Home Residents' Functional Capacity. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2022, 23: 98-104.e3.	Not relevant
N. Gilmore, H. Xu, L. Kehoe, et al. Evaluating the association of frailty with communication about aging-related concerns between older patients with advanced cancer and their oncologists. <i>Cancer</i> . 2022, 128: 1101-1109.	Not relevant
Z. Jiayuan, J. Xiang-Zi, M. Li-Na, et al. Effects of Mindfulness-Based Tai Chi Chuan on Physical Performance and Cognitive Function among Cognitive Frailty Older Adults: A Six-Month Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. <i>The journal of prevention of Alzheimer's disease</i> . 2022, 9: 104-112.	Not relevant
J. Alakare, K. Kemp, T. Strandberg, et al. Systematic geriatric assessment for older patients with frailty in the emergency department: a randomised controlled trial. <i>BMC geriatrics</i> . 2021, 21: 408.	Not relevant
D. Angioni, M. Cesari, J. Raffin, et al. Neuroimaging correlates of persistent fatigue in older adults: A secondary analysis from the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) trial. <i>Aging & mental health</i> . 2021, 1-7.	Not relevant

(continued)

A. Baumgartner, D. Pachnis, L. Parra, et al. The impact of nutritional support on malnourished inpatients with aging-related vulnerability. <i>Nutrition</i> (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 2021, 89: 111279.	Not relevant
A. Beigiene, D. Petruseviciene, V. Barasaite, et al. Frailty and Different Exercise Interventions to Improve Gait Speed in Older Adults after Acute Coronary Syndrome. <i>Medicina</i> (Kaunas, Lithuania). 2021, 57: 1344.	Not relevant
S. Biesek, A. S. Wojciechowski, J. M. Filho, et al. Effects of Exergames and Protein Supplementation on Body Composition and Musculoskeletal Function of Prefrail Community-Dwelling Older Women: A Randomized, Controlled Clinical Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2021, 18: 9324.	Not relevant
J. Bourrelie, L. Fautrelle, E. Haratyk, et al. Enhancement of Anticipatory Postural Adjustments by Virtual Reality in Older Adults with Cognitive and Motor Deficits: A Randomised Trial. <i>Geriatrics</i> (Basel, Switzerland). 2021, 6: 72.	Not relevant
J. Brazo-Sayavera, O. Lopez-Torres, A. Martos-Bermudez, et al. Effects of Power Training on Physical Activity, Sitting Time, Disability, and Quality of Life in Older Patients With Type 2 Diabetes During the COVID-19 Confinement. <i>Journal of physical activity & health</i> . 2021, 18: 660-668.	Not relevant
N. O. d. C. Cezar, I. Aprahamian, J. H. Ansai, et al. Feasibility of reducing frailty components in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial (AD-HOMEX). <i>Experimental gerontology</i> . 2021, 150: 111390.	Not relevant
S. E. Espinoza, R. L. Woods, A. R. M. S. Ekram, et al. The effect of low-dose aspirin on frailty phenotype and frailty index in community-dwelling older adults in the ASPIrin in Reducing Events in the Elderly study. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2021, 1-8.	Not relevant
S. E. Espinoza. The Association of Prior Intensive Lifestyle Intervention and Diabetes Support and Education with Frailty Prevalence at Long-Term Follow-up in the Action for Health in Diabetes Extension Study. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2021, 1-10.	Not relevant
N. Gilmore, L. Kehoe, J. Bauer, et al. The Relationship Between Frailty and Emotional Health in Older Patients with Advanced Cancer. <i>The oncologist</i> . 2021, 26: e2181-e2191.	Not relevant
T. K. Hansen, L. H. Pedersen, S. Shahla, et al. Effects of a new early municipality-based versus a geriatric team-based transitional care intervention on readmission and mortality among frail older patients - a randomised controlled trial. <i>Archives of gerontology and geriatrics</i> . 2021, 97: 104511.	Not relevant
H. P. Hazuda, Q. Pan, H. Florez, et al. Association of Intensive Lifestyle and Metformin Interventions With Frailty in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2021, 76: 929-936.	Not relevant
L. Hersberger, A. Dietz, H. Burgler, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2021, 77: 2307-2319.	Not relevant
A. D. Jadczak, R. Visvanathan, R. Barnard, et al. A Randomized Controlled Pilot Exercise and Protein Effectiveness Supplementation Study (EXPRESS) on Reducing Frailty Risk in Community-Dwelling Older People. <i>Journal of nutrition in gerontology and geriatrics</i> . 2021, 40: 26-45.	Not relevant
E. M. Jang and S. H. Park. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Combined with Exercises versus an Exercise Program on the Physical Characteristics and Functions of the Elderly: A Randomized Controlled Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2021, 18: 2463.	Not relevant

(continued)

N. Kaegi-Braun, P. Tribolet, A. Baumgartner, et al. Value of handgrip strength to predict clinical outcomes and therapeutic response in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized controlled trial. <i>The American journal of clinical nutrition</i> . 2021, 114: 731-740.	Not relevant
R. Y. C. Kwan, J. Y. W. Liu, K. N. K. Fong, et al. Feasibility and Effects of Virtual Reality Motor-Cognitive Training in Community-Dwelling Older People With Cognitive Frailty: Pilot Randomized Controlled Trial. <i>JMIR serious games</i> . 2021, 9: e28400.	Not relevant
X. Lai, L. Bo, H. Zhu, et al. Effects of lower limb resistance exercise on muscle strength, physical fitness, and metabolism in pre-frail elderly patients: a randomized controlled trial. <i>BMC geriatrics</i> . 2021, 21: 447.	Not relevant
C.-K. Liang, W.-J. Lee, A.-C. Hwang, et al. Efficacy of Multidomain Intervention Against Physio-cognitive Decline Syndrome: A Cluster-randomized Trial. <i>Archives of gerontology and geriatrics</i> . 2021, 95: 104392.	Not relevant
Y.-Y. Liao, I. H. Chen, W.-C. Hsu, et al. Effect of exergaming versus combined exercise on cognitive function and brain activation in frail older adults: A randomised controlled trial. <i>Annals of physical and rehabilitation medicine</i> . 2021, 64: 101492.	Not relevant
J. Y. W. Liu, R. Y. C. Kwan, Y.-H. Yin, et al. Enhancing the Physical Activity Levels of Frail Older Adults with a Wearable Activity Tracker-Based Exercise Intervention: A Pilot Cluster Randomized Controlled Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2021, 18: 10344.	Not relevant
Y. Lu, M. Niti, K. B. Yap, et al. Effects of multi-domain lifestyle interventions on sarcopenia measures and blood biomarkers: secondary analysis of a randomized controlled trial of community-dwelling pre-frail and frail older adults. <i>Aging</i> . 2021, 13: 9330-9347.	Not relevant
C. M. Lund, K. K. Vistisen, A. P. Olsen, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). <i>British journal of cancer</i> . 2021, 124: 1949-1958.	Not relevant
S. Y. Lee, A. Goh, K. Tan, et al. Effectiveness of a community-delivered pneumatic machine resistance training programme (Gym Tonic) for older adults at neighbourhood senior centres - a randomized controlled trial. <i>European review of aging and physical activity : official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity</i> . 2021, 18: 21.	Not relevant
R. Boumans, F. van Meulen, W. van Aalst, et al. Quality of Care Perceived by Older Patients and Caregivers in Integrated Care Pathways With Interviewing Assistance From a Social Robot: Noninferiority Randomized Controlled Trial. <i>Journal of medical Internet research</i> . 2020, 22: e18787.	Not relevant
F. Carli, G. Bousquet-Dion, R. Awasthi, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA surgery</i> . 2020, 155: 233-242.	Not relevant
L.-K. Chen, A.-C. Hwang, W.-J. Lee, et al. Efficacy of multidomain interventions to improve physical frailty, depression and cognition: data from cluster-randomized controlled trials. <i>Journal of cachexia, sarcopenia and muscle</i> . 2020, 11: 650-662.	Not relevant
J. Chittrakul, P. Siviroj, S. Sungkarat, et al. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2020, 17: 3102.	Not relevant
D. Curtin, E. Jennings, R. Daunt, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPPFrail Criteria. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2020, 68: 762-769.	Not relevant

(continued)

G. E. Furtado, M. U. Chupel, L. G. Minuzzi, et al. The Mediating Effect of Different Exercise Programs on the Immune Profile of Frail Older Women with Cognitive Impairment. <i>Current pharmaceutical design</i> . 2020, 26: 906-915.	Not relevant
K. Goel, J. M. O'Leary, C. M. Barker, et al. Clinical Implications of Physical Function and Resilience in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2020, 9: e017075.	Not relevant
A. Griffin, A. O'Neill, M. O'Connor, et al. The prevalence of malnutrition and impact on patient outcomes among older adults presenting at an Irish emergency department: a secondary analysis of the OPTI-MEND trial. <i>BMC geriatrics</i> . 2020, 20: 455.	Not relevant
K. Hirai, T. Homma, T. Matsunaga, et al. Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. <i>Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)</i> . 2020, 26: 750-757.	Not relevant
C. H. Huang, H. Umegaki, T. Makino, et al. Effect of various exercises on frailty among older adults with subjective cognitive concerns: a randomised controlled trial. <i>Age and ageing</i> . 2020, 49: 1011-1019.	Not relevant
M. Isanejad, J. Sirola, T. Rikkonen, et al. Higher protein intake is associated with a lower likelihood of frailty among older women, Kuopio OSTPRE-Fracture Prevention Study. <i>European journal of nutrition</i> . 2020, 59: 1181-1189.	Not relevant
K. J. Jacob, V. Sonjak, S. Spendiff, et al. Mitochondrial Content, but Not Function, Is Altered With a Multimodal Resistance Training Protocol and Adequate Protein Intake in Leucine-Supplemented Pre/Frail Women. <i>Frontiers in nutrition</i> . 2020, 7: 619216.	Not relevant
R. Y. Kwan, D. Lee, P. H. Lee, et al. Effects of an mHealth Brisk Walking Intervention on Increasing Physical Activity in Older People With Cognitive Frailty: Pilot Randomized Controlled Trial. <i>JMIR mHealth and uHealth</i> . 2020, 8: e16596.	Not relevant
S. E. Lamb, J. Bruce, A. Hossain, et al. Screening and Intervention to Prevent Falls and Fractures in Older People. <i>The New England journal of medicine</i> . 2020, 383: 1848-1859.	Not relevant
D. W. Lee, D. H. Yoon, J. Y. Lee, et al. Effects of High-Speed Power Training on Neuromuscular and Gait Functions in Frail Elderly with Mild Cognitive Impairment Despite Blunted Executive Functions: A Randomized Controlled Trial. <i>The Journal of frailty & aging</i> . 2020, 9: 179-184.	Not relevant
P. Abdolhosseini, S. Lark, D. Wadsworth, et al. The Effects of Acute Bouts of Whole Body Vibration on Central Hemodynamics in Frail Older Adults: a Pilot Study. <i>Physical & occupational therapy in geriatrics</i> . 2019, 37: 223-233.	Not relevant
S. Abe, O. Ezaki and M. Suzuki. Medium-chain triglycerides (8:0 and 10:0) are promising nutrients for sarcopenia: a randomized controlled trial. <i>The American journal of clinical nutrition</i> . 2019, 110: 652-665.	Not relevant
K. P. Alex, M. A. Brouwer, H. Mulder, et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. <i>American heart journal</i> . 2019, 208: 123-131.	Not relevant
C. Chia-Hui Chen, Y.-T. Yang, I. R. Lai, et al. Three Nurse-administered Protocols Reduce Nutritional Decline and Frailty in Older Gastrointestinal Surgery Patients: A Cluster Randomized Trial. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2019, 20: 524-529.e3.	Not relevant
M. Herr, M. Cesari, B. Landre, et al. Factors associated with changes of the frailty status after age 70: findings in the MAPT study. <i>Annals of epidemiology</i> . 2019, 34: 65-70.e1.	Not relevant

(continued)

E. G. A. Karssemeijer, W. J. R. Bossers, J. A. Aaronson, et al. Exergaming as a Physical Exercise Strategy Reduces Frailty in People With Dementia: A Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2019, 20: 1502-1508.e1.	Not relevant
P. Kaul, K. P. Alexander, E. M. Ohman, et al. Sex And Prognostic Significance of Self-Reported Frailty in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Insights From the TRILOGY ACS Trial. <i>The Canadian journal of cardiology</i> . 2019, 35: 430-437.	Not relevant
M. A. Lembeck, L. C. Thygesen, B. D. Sorensen, et al. Effect of single follow-up home visit on readmission in a group of frail elderly patients - a Danish randomized clinical trial. <i>BMC health services research</i> . 2019, 19: 751.	Not relevant
Y. Y. Liao, I. H. Chen and R. Y. Wang. Effects of Kinect-based exergaming on frailty status and physical performance in prefrail and frail elderly: a randomized controlled trial. <i>Scientific reports</i> . 2019, 9: 9353.	Not relevant
M. R. J. van Lieshout, N. Bleijenberg, M. J. Schuurmans, et al. The Effectiveness of a Proactive Multicomponent Intervention Program on Disability in Independently Living Older People: A Randomized Controlled Trial. <i>The journal of nutrition, health & aging</i> . 2018, 22: 1051-1059.	Not relevant
T. Aparicio, O. Bouche, E. Francois, et al. Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer. <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> . 2018, 97: 16-24.	Not relevant
N. Ekerstad, B. W. Karlson, D. Andersson, et al. Short-term Resource Utilization and Cost-Effectiveness of Comprehensive Geriatric Assessment in Acute Hospital Care for Severely Frail Elderly Patients. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2018, 19: 871-878.e2.	Not relevant
C. B. Ferreira, P. D. S. Teixeira, G. Alves Dos Santos, et al. Effects of a 12-Week Exercise Training Program on Physical Function in Institutionalized Frail Elderly. <i>Journal of aging research</i> . 2018, 2018: 7218102.	Not relevant
S. R. Heller, R. E. Pratley, A. Sinclair, et al. Glycaemic outcomes of an Individualized treatment Approach for older vulnerable patients: a randomized, controlled study in type 2 diabetes Mellitus (IMPERIUM). <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> . 2018, 20: 148-156.	Not relevant
S. S. Jeppesen, L.-E. Matzen, C. Brink, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. <i>Journal of geriatric oncology</i> . 2018, 9: 575-582.	Not relevant
Z. Liu, F.-C. Hsu, A. Trombetti, et al. Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial. <i>BMC medicine</i> . 2018, 16: 185.	Not relevant
K. Ahlund, M. Back, B. Oberg, et al. Effects of comprehensive geriatric assessment on physical fitness in an acute medical setting for frail elderly patients. <i>Clinical interventions in aging</i> . 2017, 12: 1921-1928.	Not relevant
C. W. C. Chan, P. H. Chau, A. Y. M. Leung, et al. Acupressure for frail older people in community dwellings-a randomised controlled trial. <i>Age and ageing</i> . 2017, 46: 957-964.	Not relevant
D.-C. D. Chan, H.-H. Tsou, C.-B. Chang, et al. Integrated care for geriatric frailty and sarcopenia: a randomized control trial. <i>Journal of cachexia, sarcopenia and muscle</i> . 2017, 8: 78-88.	Not relevant
M. Danilovich, D. Corcos, A. Eisenstein, et al. The Impact of Strong for Life on the Physical Functioning and Health of Older Adults Receiving Home and Community-Based Services. <i>Aging and society : an interdisciplinary journal</i> . 2017, 7: 1-10.	Not relevant

(continued)

N. Ekerstad, B. W. Karlson, S. Dahlin Ivanoff, et al. Is the acute care of frail elderly patients in a comprehensive geriatric assessment unit superior to conventional acute medical care? Clinical interventions in aging. 2017, 12: 1-9.	Not relevant
N. Fairhall, C. Sherrington, I. D. Cameron, et al. A multifactorial intervention for frail older people is more than twice as effective among those who are compliant: complier average causal effect analysis of a randomised trial. Journal of physiotherapy. 2017, 63: 40-44.	Not relevant
D. Georgiannos, V. Lampridis and I. Bisbinas. Fragility fractures of the ankle in the elderly: Open reduction and internal fixation versus tibio-talo-calcaneal nailing: Short-term results of a prospective randomized-controlled study. Injury. 2017, 48: 519-524.	Not relevant
S. Haider, T. E. Dorner, E. Luger, et al. Impact of a Home-Based Physical and Nutritional Intervention Program Conducted by Lay-Volunteers on Handgrip Strength in Prefrail and Frail Older Adults: a Randomized Control Trial. PloS one. 2017, 12: e0169613.	Not relevant
P. S. Hall, S. R. Lord, M. Collinson, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). British journal of cancer. 2017, 116: 472-478.	Not relevant
E. M. Murray, D. J. Whellan, H. Chen, et al. Physical Rehabilitation in Older Patients Hospitalized with Acute Heart Failure and Diabetes: Insights from REHAB-HF. The American journal of medicine. 2022, 135: 82-90.	Not relevant Frailty as outcome
M. U. Perez-Zepeda, N. Martinez-Velilla, D. S. Kehler, et al. The impact of an exercise intervention on frailty levels in hospitalised older adults: secondary analysis of a randomised controlled trial. Age and ageing. 2022, 51: 1-9.	Not relevant Frailty as outcome
S. Sahin, F. Senuzun Aykar, Y. Yildirim, et al. The Impact of the Otago Exercise Program on Frailty and Empowerment in Older Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. Annals of geriatric medicine and research. 2022, 26(1):25-32.	Not relevant Frailty as outcome
M. Serra-Prat, M. Terradellas, I. Lorenzo, et al. Effectiveness of a Weight-Loss Intervention in Preventing Frailty and Functional Decline in Community-Dwelling Obese Older People. A Randomized Controlled Trial. The Journal of frailty & aging. 2022, 11: 91-99.	Not relevant Frailty as outcome
M. Amasene, C. Cadenas-Sanchez, I. Echeverria, et al. Effects of Resistance Training Intervention along with Leucine-Enriched Whey Protein Supplementation on Sarcopenia and Frailty in Post-Hospitalized Older Adults: Preliminary Findings of a Randomized Controlled Trial. Journal of clinical medicine. 2021, 11: 97.	Not relevant Frailty as outcome
O. Beauchet, L. A. Cooper-Brown, Y. Hayashi, et al. Health benefits of "Thursdays at the Montreal Museum of Fine Arts": Results of a randomized clinical trial. Maturitas. 2021, 153: 26-32.	Not relevant Frailty as outcome
E. Chong, B. Zhu, H. Tan, et al. Emergency Department Interventions for Frailty (EDIFY): front-Door Geriatric Care Can Reduce Acute Admissions. Journal of the American Medical Directors Association. 2021, 923-928.	Not relevant Frailty as outcome
H. J. Coelho-Junior and M. C. Uchida. Effects of Low-Speed and High-Speed Resistance Training Programs on Frailty Status, Physical Performance, Cognitive Function, and Blood Pressure in Prefrail and Frail Older Adults. Frontiers in medicine. 2021, 8: 702436.	Not relevant Frailty as outcome
A. Kojajie-Bidgoli, F. Sharifi, F. Maghsoud, et al. The Modified Hospital Elder Life Program (HELP) in geriatric hospitalized patients in internal wards: A double-blind randomized control trial. BMC geriatrics. 2021, 21: 599.	Not relevant Frailty as outcome
A. M. Mudge, A. Pelecanos and J. A. Adsett. Frailty implications for exercise participation and outcomes in patients with heart failure. Journal of the American Geriatrics Society. 2021, 69: 2476-2485.	Not relevant Frailty as outcome

(continued)

J. Sanchis, C. Sastre, A. Ruescas, et al. Randomized Comparison of Exercise Intervention Versus Usual Care in Older Adult Patients with Frailty After Acute Myocardial Infarction. <i>The American journal of medicine</i> . 2021, 134: 383-390.e2.	Not relevant Frailty as outcome
S. Suikkanen, P. Soukkio, E. Aartolahti, et al. Effect of 12-Month Supervised, Home-Based Physical Exercise on Functioning Among Persons With Signs of Frailty: A Randomized Controlled Trial. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> . 2021, 102: 2283-2290.	Not relevant Frailty as outcome
E. Tamuleviciute-Prasciene, A. Beigiene, M. J. Thompson, et al. The impact of additional resistance and balance training in exercise-based cardiac rehabilitation in older patients after valve surgery or intervention: randomized control trial. <i>BMC geriatrics</i> . 2021, 21: 23.	Not relevant Frailty as outcome
R. Yu, G. Leung and J. Woo. Randomized Controlled Trial on the Effects of a Combined Intervention of Computerized Cognitive Training Preceded by Physical Exercise for Improving Frailty Status and Cognitive Function in Older Adults. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2021, 18(4):1-14.	Not relevant Frailty as outcome
R. Chen, Q. Wu, D. Wang, et al. Effects of elastic band exercise on the frailty states in pre-frail elderly people. <i>Physiotherapy theory and practice</i> . 2020, 36: 1000-1008.	Not relevant Frailty as outcome
J. Ha and Y. H. Park. Effects of a person-centered nursing intervention for frailty among pre-frail community-dwelling older adults. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2020, 17: 1-19.	Not relevant Frailty as outcome
N.-H. Meng, C.-I. Li, C.-S. Liu, et al. Effects of concurrent aerobic and resistance exercise in frail and pre-frail older adults: A randomized trial of supervised versus home-based programs. <i>Medicine</i> . 2020, 99: e21187.	Not relevant Frailty as outcome
P. Otones, E. Garcia, T. Sanz, et al. A physical activity program versus usual care in the management of quality of life for pre-frail older adults with chronic pain: randomized controlled trial. <i>BMC geriatrics</i> . 2020, 20: 396.	Not relevant Frailty as outcome
U. Sadjapong, S. Yodkeeree, S. Sungkarat, et al. Multicomponent Exercise Program Reduces Frailty and Inflammatory Biomarkers and Improves Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2020, 17: 3760.	Not relevant Frailty as outcome
R. Yu, C. Tong and J. Woo. Effect of an integrated care model for pre-frail and frail older people living in community. <i>Age and ageing</i> . 2020,	Not relevant Frailty as outcome
R. Yu, C. Tong, F. Ho, et al. Effects of a Multicomponent Frailty Prevention Program in Pre frail Community-Dwelling Older Persons: A Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2020, 21: 294.e1-294.e10.	Not relevant Frailty as outcome
H. Arrieta, C. Rezola-Pardo, S. M. Gil, et al. Effects of Multicomponent Exercise on Frailty in Long-Term Nursing Homes: A Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2019, 67: 1145-1151.	Not relevant Frailty as outcome
F. Guerville, P. de Souto Barreto, K. V. Giudici, et al. Association of 3-Year Multidomain Intervention and Omega-3 Supplementation with Frailty Incidence. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2019, 67: 1700-1706.	Not relevant Frailty as outcome
T.-J. Hsieh, S.-C. Su, C.-W. Chen, et al. Individualized home-based exercise and nutrition interventions improve frailty in older adults: a randomized controlled trial. <i>The international journal of behavioral nutrition and physical activity</i> . 2019, 16: 119.	Not relevant Frailty as outcome
A. L. Mazya, P. Garvin and A. W. Ekdahl. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization. <i>Aging clinical and experimental research</i> . 2019, 31: 519-525.	Not relevant Frailty as outcome

(continued)

I. Mugueta-Aguinaga and B. Garcia-Zapirain. Frailty Level Monitoring and Analysis after a Pilot Six-Week Randomized Controlled Clinical Trial Using the FRED Exergame Including Bio-feedback Supervision in an Elderly Day Care Centre. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2019, 16: 729.	Not relevant Frailty as outcome
L. Munguia, I. Rubio-Gayosso, I. Ramirez-Sanchez, et al. High Flavonoid Cocoa Supplement Ameliorates Plasma Oxidative Stress and Inflammation Levels While Improving Mobility and Quality of Life in Older Subjects: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2019, 74: 1620-1627.	Not relevant Frailty as outcome
C. Rezola-Pardo, H. Arrieta, S. M. Gil, et al. Comparison between multicomponent and simultaneous dual-task exercise interventions in long-term nursing home residents: the Ageing-ONDUAL-TASK randomized controlled study. <i>Age and ageing</i> . 2019, 48: 817-823.	Not relevant Frailty as outcome
O. Theou, K. Jayanama, J. Fernandez-Garrido, et al. Can a Prebiotic Formulation Reduce Frailty Levels in Older People? <i>The Journal of frailty & aging</i> . 2019, 8: 48-52.	Not relevant Frailty as outcome
K. Nagai, T. Miyamoto, A. Okamae, et al. Physical activity combined with resistance training reduces symptoms of frailty in older adults: A randomized controlled trial. <i>Archives of gerontology and geriatrics</i> . 2018, 76: 41-47.	Not relevant Frailty as outcome
Y. Park, J.-E. Choi and H.-S. Hwang. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The American journal of clinical nutrition</i> . 2018, 108: 1026-1033.	Not relevant Frailty as outcome
A. Trombetti, M. Hars, F.-C. Hsu, et al. Effect of Physical Activity on Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. <i>Annals of internal medicine</i> . 2018, 168: 309-316.	Not relevant Frailty as outcome
D. H. Yoon, J. Y. Lee and W. Song. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. <i>The journal of nutrition, health & aging</i> . 2018, 22: 944-951.	Not relevant Frailty as outcome
S. Seino, M. Nishi, H. Murayama, et al. Effects of a multifactorial intervention comprising resistance exercise, nutritional and psychosocial programs on frailty and functional health in community-dwelling older adults: A randomized, controlled, cross-over trial. <i>Geriatrics & gerontology international</i> . 2017, 17: 2034-2045.	Not relevant Frailty as outcome
M. Schapira, M. B. Outumuro, F. Giber, et al. Geriatric co-management and interdisciplinary transitional care reduced hospital readmissions in frail older patients in Argentina: results from a randomized controlled trial. <i>Aging clinical and experimental research</i> . 2022, 34: 85-93.	Not relevant No frailty assessment
V. Milos Nymberg, C. Lenander and B. Borgstrom Bolmsjo. The Impact of Medication Reviews Conducted in Primary Care on Hospital Admissions and Mortality: An Observational Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. <i>Drug, healthcare and patient safety</i> . 2021, 13: 1-9.	Not relevant No frailty assessment
R. R. Murukesu, D. K. A. Singh, S. Shahar, et al. Physical Activity Patterns, Psychosocial Well-Being and Coping Strategies Among Older Persons with Cognitive Frailty of the "WE-RISE" Trial Throughout the COVID-19 Movement Control Order. <i>Clinical interventions in aging</i> . 2021, 16: 415-429.	Not relevant No frailty assessment
M. Orum, S. V. Eriksen, M. Gregersen, et al. The impact of a tailored follow-up intervention on comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer - a randomised controlled trial. <i>Journal of geriatric oncology</i> . 2021, 12: 41-48.	Not relevant No frailty assessment
C. M. Xiao, J. J. Li, Y. Kang, et al. Follow-up of a Wuqinxi exercise at home programme to reduce pain and improve function for knee osteoarthritis in older people: a randomised controlled trial. <i>Age and ageing</i> . 2021, 50: 570-575.	Not relevant No frailty assessment

(continued)

J. V. Papathanasiou. Are the group-based interventions improving the functional exercise capacity and quality of life of frail subjects with chronic heart failure? <i>Journal of frailty, sarcopenia and falls</i> . 2020, 5: 102-108.	Not relevant No frailty assessment
P. Schuetz, R. Fehr, V. Baechli, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. <i>Lancet (London, England)</i> . 2019, 393: 2312-2321.	Not relevant No frailty assessment
T. P. Ng, L. H. A. Ling, L. Feng, et al. Cognitive Effects of Multi-Domain Interventions Among Pre-Frail and Frail Community-Living Older Persons: Randomized Controlled Trial. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2018, 73: 806-812.	Not relevant No frailty assessment
N. Ommundsen, T. B. Wyller, A. Nesbakken, et al. Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. <i>Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland</i> . 2018, 20: 16-25.	Not relevant No frailty assessment
L. Romera-Liebana, F. Orfila, J. M. Segura, et al. Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial. <i>The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 2018, 73: 1688-1674.	Not relevant No frailty assessment
P. de Souto Barreto, Y. Rolland, M. Maltais, et al. Associations of Multidomain Lifestyle Intervention with Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. <i>The American journal of medicine</i> . 2018, 131: 1382.e7-1382.e13.	Not relevant No frailty assessment
H. G. Wirsching, G. Tabatabai, U. Roelcke, et al. Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: the randomized, open-label, phase II ARTE trial. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> . 2018, 29: 1423-1430.	Not relevant No frailty assessment
T. P. Ng, M. S. Z. Nyunt, L. Feng, et al. Multi-Domains Lifestyle Interventions Reduces Depressive Symptoms among Frail and Pre-Frail Older Persons: Randomized Controlled Trial. <i>The journal of nutrition, health & aging</i> . 2017, 21: 918-926.	Not relevant No frailty assessment
S. Niccoli, A. Kolobov, T. Bon, et al. Whey Protein Supplementation Improves Rehabilitation Outcomes in Hospitalized Geriatric Patients: A Double Blinded, Randomized Controlled Trial. <i>Journal of nutrition in gerontology and geriatrics</i> . 2017, 36: 149-165.	Not relevant No frailty assessment
K. Ozaki, I. Kondo, S. Hirano, et al. Training with a balance exercise assist robot is more effective than conventional training for frail older adults. <i>Geriatrics & gerontology international</i> . 2017, 17: 1982-1990.	Not relevant No frailty assessment
M. Parsons, H. Senior, N. Kerse, et al. Randomised trial of restorative home care for frail older people in New Zealand. <i>Nursing older people</i> . 2017, 29: 27-33.	Not relevant No frailty assessment
M. J. Sweeting, R. Patel, J. T. Powell, et al. Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients Physically Ineligible for Open Repair: Very Long-term Follow-up in the EVAR-2 Randomized Controlled Trial. <i>Annals of surgery</i> . 2017, 266: 713-719.	Not relevant No frailty assessment
A. Brioli, K. Manz, M. Pfirrmann, et al. Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN). <i>Journal of cancer research and clinical oncology</i> . 2020, 146: 749-759.	Premature termination
Facon, T., Cook, G., Usmani, S. Z., et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. <i>Leukemia</i> . 2022, 36,1066 – 1077.	Unclear data collection methods

(continued)

Mateos, M.-V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> . 2021, 21,785-798.	Unclear data collection methods
Tu N. Nguyen, Harris, K., Woodward, M., et al. The Impact of Frailty on the Effectiveness and Safety of Intensive Glucose Control and Blood Pressure-Lowering Therapy for People With Type 2 Diabetes: Results From the ADVANCE Trial. <i>Diabetes care</i> . 2021, 44,1622-1629.	Unclear data collection methods
Bringhen, S., D'Agostino, M., Paris, L., et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. <i>Haematologica</i> . 2020, 105,1937-1947.	Unclear data collection methods
Facon, T., Dimopoulos, M. A., Meuleman, N., et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. <i>Leukemia</i> . 2020, 34,224-233.	Unclear data collection methods
Park, J., Sherman, D. G., Agogo, G., et al. Frailty modifies the intervention effect of chair yoga on pain among older adults with lower extremity osteoarthritis: Secondary analysis of a nonpharmacological intervention trial. <i>Experimental gerontology</i> . 2020, 134,110886.	Unclear data collection methods
Sanders, N. A., Supiano, M. A., Lewis, E. F., et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. <i>European journal of heart failure</i> . 2018, 20,1570-1577.	Unclear data collection methods
Saxer, F., Studer, P., Jakob, M., et al. Minimally invasive anterior muscle-sparing versus a transgluteal approach for hemiarthroplasty in femoral neck fractures-a prospective randomized controlled trial including 190 elderly patients. <i>BMC geriatrics</i> . 2018, 18,222.	Unclear data collection methods
K. Wilhelmson, I. Andersson Hammar, T. Westgard, et al. Positive effects on activities of daily living one year after receiving comprehensive geriatric assessment - results from the randomised controlled study CGA-Swed. <i>BMC geriatrics</i> . 2022, 22: 180.	Wrong focus
P. S. Hall, D. Swinson, D. A. Cairns, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA oncology</i> . 2021, 7: 869-877.	Wrong focus
Y. Nakaya, M. Akamatsu, A. Ogimoto, et al. Early cardiac rehabilitation for acute decompensated heart failure safely improves physical function (PEARL study): a randomized controlled trial. <i>European journal of physical and rehabilitation medicine</i> . 2021, 57: 985-993.	Wrong focus
H. Roschel, A. P. Hayashi, A. L. Fernandes, et al. Supplement-based nutritional strategies to tackle frailty: A multifactorial, double-blind, randomized placebo-controlled trial. <i>Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)</i> . 2021, 40: 4849-4858.	Wrong focus
S. A. Suikkanen, P. K. Soukkio, E. M. Aartolahti, et al. Effects of Home-Based Physical Exercise on Days at Home and Cost-Effectiveness in Pre-Frail and Frail Persons: Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> . 2021, 22: 773-779.	Wrong focus
F. C. Tosi, S. M. Lin, G. C. Gomes, et al. A multidimensional program including standing exercises, health education, and telephone support to reduce sedentary behavior in frail older adults: Randomized clinical trial. <i>Experimental gerontology</i> . 2021, 153: 111472.	Wrong focus
D. Wadsworth, J. Turnbull and S. Lark. Psychological Effects of Whole-Body Vibration Training in Frail Older Adults: an Open, Randomized Control Trial. <i>Journal of aging and physical activity</i> . 2021, 1-11.	Wrong focus

(continued)

A. J. Timmer, C. A. Unsworth and M. Browne. Occupational therapy and activity pacing with hospital-associated deconditioned older adults: a randomised controlled trial. <i>Disability and rehabilitation</i> . 2020, 42: 1727-1735.	Wrong focus
H. M. L. Young, D. S. March, P. J. Highton, et al. Exercise for people living with frailty and receiving haemodialysis: a mixed-methods randomised controlled feasibility study. <i>BMJ open</i> . 2020, 10: e041227.	Wrong focus
S. J. Wherry, C. D. Ananian and P. D. Swan. Feasibility of a Home-Based Balance Intervention in Middle-Aged Women Using Wii Fit Plus R. <i>Journal of physical activity & health</i> . 2019, 16: 736-744.	Wrong focus
A. C. Fanaroff, D. Cyr, M. L. Neely, et al. Days Alive and Out of Hospital: exploring a Patient-Centered, Pragmatic Outcome in a Clinical Trial of Patients With Acute Coronary Syndromes. <i>Circulation. Cardiovascular quality and outcomes</i> . 2018, 11: e004755.	Wrong focus
H. Wildiers, K. Tryfonidis, L. Dal Lago, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/ Breast Cancer Group. <i>The Lancet. Oncology</i> . 2018, 19: 323-336.	Wrong focus
K. M. C. Talley, J. F. Wyman, U. Bronas, et al. Defeating Urinary Incontinence with Exercise Training: Results of a Pilot Study in Frail Older Women. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2017, 65: 1321-1327.	Wrong focus
N. X. Tou, S.-L. Wee, W. T. Seah, et al. Effectiveness of Community-Delivered Functional Power Training Program for Frail and Pre-frail Community-Dwelling Older Adults: a Randomized Controlled Study. <i>Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research</i> . 2021, 22: 1048-1059.	Wrong population
L. N. Peng, Y. C. Cheng, P. C. Yu, et al. Oral Nutritional Supplement with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. <i>The journal of nutrition, health & aging</i> . 2021, 25: 767-773.	Wrong population
S.-Y. Wu, L.-L. Hsu, C.-C. Hsu, et al. Dietary education with customised dishware and food supplements can reduce frailty and improve mental well-being in elderly people: A single-blind randomized controlled study. <i>Asia Pacific journal of clinical nutrition</i> . 2018, 27: 1018-1030.	Wrong population
M. Serra-Prat, X. Sist, R. Domenich, et al. Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. <i>Age and ageing</i> . 2017, 46: 401-407.	Wrong population
G. Oh, H. Lee, C. M. Park, et al. Long-term effect of a 24-week multicomponent intervention on physical performance and frailty in community-dwelling older adults. <i>Age and ageing</i> . 2021, 50: 2157-2166.	Wrong study design
M. Yamamoto, T. Otsuka, T. Shimura, et al. Clinical risk model for predicting 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. <i>Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions</i> . 2021, 97: E544-E551.	Wrong study design
J. M. Weiss, N. Pennell, A. M. Deal, et al. Nab-paclitaxel in older patients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy. <i>Cancer</i> . 2020, 126: 1060-1067.	Wrong study design
J. M. Bauer, A. De Castro, N. Bosco, et al. Influenza vaccine response in community-dwelling German prefrail and frail individuals. <i>Immunity & ageing : I & A</i> . 2017, 14: 17.	Wrong study design

(continued)

H. A. Leitch, A. Parmar, R. A. Wells, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *British journal of haematology*. 2017, 179: 83-97.

Wrong study design

B. M. Meyers, H. O. Al-Shamsi, S. Rask, et al. Utility of the Edmonton Frail Scale in identifying frail elderly patients during treatment of colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017, 8: 32-38.

Wrong study design

Bilaga 3. Relevanta studier med reanalys av skörhet

3-a Basic characteristics of reanalysis studies (grouped by disease and year of publication)

Author Year Country	Population Age(median), sex	Number of partici- pants (n)	Intervention	Control	Frailty assessment	Follow-up median (IQR)
Said 2021 Australia [10]	Patients at geriatric wards 81 yrs, 57% females	198	Enhanced physical activity	Additional social acti- vities	Modified Fried FI FI score 0-5, cut point for frailty >3	Baseline, discharge, 6 months
Simpson 2021 USA [11]	Type 2 diabetes mellitus with over- weight 59 yrs (mean), 59% females	4859	Intensive lifestyle intervention	Diabetes support and education	Cumulative deficit model (38-items) FI value 0-1, cut point for frailty > 0.21	8-11 years
Wilkinson 2020 UK [12]	Atrial fibrillation 72 yrs (mean), 38% females	20867	1) 30 mg Edoxaban 2) 60 mg Edoxaban	Warfarin	Cumulative deficit model (40-items) FI value 0-1, cut point for frailty > 0.24	2.8 years
Verschoor 2021 [14] Leob 2020 [13] Canada, USA	Community-dwel- ling adults 74 yrs, 68% females	582	High-dose influenza vaccine	Standard dose influ- enza vaccine	Cumulative deficit model (40-items) FI value 0-1, cut point for frailty > 0.21	0, 4, 10, 20 weeks

Abbreviation: FI Frailty Index, yrs years

3-b Risk of bias assessment of the basic study of four reanalysis studies

Author year of reanalysis study	RCT registra- tion number	Author year of pri- mary analy- sis study	Randomi- zation	Deviations from plan- ned inter- ventions	Missing data	Outcome measure- ment	Out- come report	Overall risk of bias
Verschoor, 2021 [14] Loeb, 2020 [13]	NCT02297542	Merani, 2018	●	●	●	●	●	●
Said, 2021 [10]	NCT01910740 Said, 2015	Said, 2018	●	●	●	●	●	●
Simpson, 2021 [11]	NCT00017953 The Look AHEAD Resear- ch Group, 2003	The Look AHEAD Rese- arch Group, 2013	●	●	●	●	●	●
Wilkinson, 2020 [12]	NCT00781391 Ruff, 2010	Giugliano, 2013	●	●	●	●	●	●

● Hög ● Måttlig ● Låg

