Alkoholisk leversygdom i Region Midtjylland og Region Nordjylland, 2007–2011

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

2012

Rapport nr. 70

Resumé

Alkoholisk leversygdom omfatter tre sygdomme: alkoholisk steatose (fedtlever), akut alkoholisk hepatitis (leverbetændelse) og alkoholisk cirrose (skrumpelever). På baggrund af det store antal danskere med et skadeligt alkoholforbrug kan sygdommene være udbredte i befolkningen, og de er alle er forbundet med øget syge- og dødelighed. Derfor er detaljeret viden om deres forekomst væsentlig. Denne rapport beskriver forekomsten af alkoholisk leversygdom i Region Midtjylland og Region Nordjylland i perioden 2007–2011 på baggrund af data fra Landspatientregisteret.

Den samlede incidens[1] af alkoholisk leversygdom i Region Midtjylland og Region Nordjylland i 2007–2011 var 243 per mio. indbyggere per år svarende til ca. 450 nye patienter per år. Sygdommen sås omtrent dobbelt så hyppigt blandt mænd som blandt kvinder. Der var en svag stigning i incidensen i løbet af studieperioden, primært forklaret ved en stigning blandt de 55- til 69-årige. Til gengæld faldt incidensen blandt 40- til 49-årige mænd. Af de i alt 2.202 nydiagnosticerede patienter i 2007–2011 havde 65% alkoholisk cirrose, 9% akut alkoholisk hepatitis, 14% alkoholisk steatose og 12% uspecificeret alkoholisk leversygdom.

Den 31. december 2011 havde 0,17% af alle indbyggere i Region Midtjylland og Region Nordjylland fået diagnosticeret en alkoholisk leversygdom. Patienter med alkoholisk leversygdom var i løbet af 2011 i gennemsnit indlagt 1,51 gange, oftest i medicinsk regi, og denne indlæggelsesfrekvens var steget fra 1,42 i 2007. Til gengæld faldt det årlige antal sengedage per patient med alkoholisk leversygdom fra 8,9 i 2007 til 7,7 i 2011.

Patienter diagnosticeret med alkoholisk leversygdom i 2011 havde mindre svær leversygdom og færre sygdomskomplikationer end patienter diagnosticeret i 2007; til gengæld havde de flere komorbide sygdomme. Det er uvist, om de også havde større alkoholforbrug, for kun 10% af alle patienter med alkoholisk leversygdom havde fået deres alkoholindtag registreret i Landspatientregisteret. Samlet set var overlevelsen for patienter med alkoholisk leversygdom uændret gennem studieperioden: 87% af patienterne overlevede den første måned efter diagnosen, 72% af patienterne overlevede det første år, og 55% af patienterne overlevede de første tre år. Overlevelsen var bedst for patienter med alkoholisk steatose og værst for patienter med alkoholisk cirrose.

[1] Antal nye tilfælde. Her udtrykt som antallet af nye tilfælde per mio. indbyggere per år.

Indhold

1 Baggrund **1**

2 Formål **2**

3 Materiale og metoder **2**
3.1 Datakilder og definitioner 2
3.1.1 Komplikationer 2
3.1.2 Leversygdommens sværhedsgrad 3
3.1.3 Alkoholindtag 4
3.1.4 Komorbiditet 4
3.2 Analyser 5
3.2.1 Incidens 5
3.2.2 Prævalens 5
3.2.3 Indlæggelser 6
3.2.4 Overlevelse 7

4 Resultater **8**
4.1 Incidens 8
4.2 Prævalens 12
4.3 Indlæggelser 14
4.4 Overlevelse 16
4.5 Komplikationer 19
4.6 Leversygdommens sværhedsgrad 21
4.7 Alkoholindtag 23
4.8 Komorbiditet 24

5 Diskussion **27**
5.1 Sammenligning med tidligere studier 27
5.2 Pålidelighed af diagnoserne for alkoholisk leversygdom 27
5.3 Pålidelighed af diagnoserne for cirrosekomplikationer 28
5.4 Etablering af en klinisk database 28

6 Konklusion **29**

1 Baggrund

Skønsmæssigt 860.000 danskere har et alkoholforbrug, der overstiger Sundhedsstyrelsens anbefalinger,[2] og dermed risikerer de at udvikle alkoholisk leversygdom. Alkoholisk leversygdom er en fællesbetegnelse for tre diagnoser: alkoholisk steatose (fedtlever), akut alkoholisk hepatitis (leverbetændelse) og alkoholisk cirrose (skrumpelever).

Alkoholisk steatose er defineret ved fedtophobning i leveren. Hvis patienten holder op med at drikke alkohol, kan tilstanden gå i sig selv igen, og den er derfor forbundet med en forholdsvis favorabel prognose. Hvis der i tilslutning til fedtophobning ses inflammation (betændelsesreaktion) og evt. fibrose (bindevævsdannelse) i leveren, er prognosen dårligere.[3] Denne tilstand kaldes alkoholisk steatohepatitis, men kan kun skelnes fra alkoholisk steatose ved hjælp af en leverbiopsi.

Akut alkoholisk hepatitis omtales almindeligvis som alkoholisk hepatitis. Dette er en livstruende tilstand med en høj dødelighed.[4] Mange patienter med alkoholisk hepatitis vil udvikle cirrose, hvis ikke de holder op med at drikke alkohol.

Alkoholisk cirrose er en kronisk tilstand, som kun kan helbredes med levertransplantation. Dødeligheden er høj og afhænger bl.a. af forekomsten af komplikationer.[5] Behandlingen af patienter med alkoholisk cirrose fokuserer på at sikre alkoholabstinens og på at forebygge og behandle disse komplikationer.

Den regionale monitorering af akutte og kroniske sygdomme støttes af Region Midtjylland og Region Nordjylland. Denne rapport er udfærdiget af læge, ph.d. Peter Jepsen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afd. V, Aarhus Universitetshospital, med hjælp fra professor Hendrik Vilstrup, Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afd. V, Aarhus Universitetshospital, og professor Henrik Toft Sørensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Rapporten er sprogrevideret af projektkoordinator Tina Christensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

---

2 Hvidtfeldt UA, Hansen ABG, Grønbæk M, Tolstrup JS. Alkoholforbrug i Danmark. Statens Institut for Folkesundhed, 2008.

3 Deleuran T, Grønbæk H, Vilstrup H, Jepsen P. Prognosis of alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide biopsy- and registry-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;35:1336-42.

4 Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: A nationwide population based cohort study. *Journal of Hepatology* 2011;54:760-4.

5 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.

2 Formål

Alkoholisk leversygdom er forbundet med øget syge- og dødelighed, men kan forebygges ved at reducere alkoholforbruget. Formålet med denne rapport er at beskrive forekomst og konsekvenser af alkoholisk leversygdom i Region Midtjylland og Region Nordjylland i perioden 2007–2011. Disse oplysninger er væsentlige for at kunne forstå og forbedre sundheden for regionernes ca. 1,8 mio. indbyggere.

3 Materiale og metoder

3.1 Datakilder og definitioner

Analyserne er baseret på indberetninger til Landspatientregisteret fra sygehusene i Region Midtjylland og Region Nordjylland i perioden 2007–2011. Sådanne indberetninger inkluderer udskrivningsdiagnoser angivet af udskrivende læge, procedurekoder angivet af de læger, der udfører procedurerne, samt behandlingskoder. Alkoholisk leversygdom blev defineret ved udskrivningsdiagnose DK70.x med følgende underkategorier:

- Alkoholisk steatose
  (DK70.0)
- Alkoholisk hepatitis
  (DK70.1)
- Alkoholisk cirrose
  (DK70.2, DK70.3 eller DK70.4)
- Alkoholisk leversygdom uden specifikation
  (DK70.9)

Patienterne blev alene kategoriseret på baggrund af koder registreret i forbindelse med diagnosticeringen af alkoholisk leversygdom. Hvis der på diagnosetidspunktet blev registreret koder for flere alkoholiske leversygdomme, var prioriteringen således: cirrose > hepatitis > steatose > uden specifikation. Altså, patienter med udskrivningsdiagnoserne DK70.3 og DK70.1 blev kategoriseret som havende alkoholisk cirrose (med komplikation i form af alkoholisk hepatitis jf. nedenfor).

3.1.1 Komplikationer

Prognosen for patienter med cirrose afhænger i høj grad af tilstedeværelsen af komplikationer,[6] og det er derfor vigtigt at beskrive forekomsten af de

[6] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.

hyppigste og farligste af dem. De kan registreres på baggrund af følgende udskrivningsdiagnoser, procedurekoder og behandlingskoder:

- Ascites[7]
  (DR18.9, DK65.8I eller KTJA10)
- Spontan bakteriel peritonitis[8]
  (DK65.8I)
- Gastroøsofageale varicer[9] uden blødning
  (DI85.9, DI86.4 eller DI98.2)
- Gastroøsofageale varicer med blødning
  (DI85.0, DI86.4A, KJCA22, KJCA32, KJDA22, KJDA32 eller DK92.x i fravær af DK25.x–DK27.x)
- Hepatisk encefalopati[10]
  (DK70.4 eller DK72.x)
- Alkoholisk hepatitis
  (DK70.1)
- Leverkræft
  (DC22.0)
- Fejlernæring
  (DE63.1, DE63.8, DE63.9, BUAJ, BUAL)

3.1.2 Leversygdommens sværhedsgrad

Det er internationalt accepteret, at *the Model for End-stage Liver Disease* (MELD) er et velegnet mål for sværhedsgraden af cirrose,[11] og den har også vist sig velegnet som mål for sværhedsgraden af alkoholisk hepatitis.[12] MELD-scoren er et heltal mellem 6 og 40 beregnet på baggrund af blodprøver (INR, bilirubin, og kreatinin); jo højere score, jo værre prognose. På baggrund af LABKA-data beregnede vi MELD-scoren på indlæggelsesdagen for patienter med alkoholisk cirrose eller alkoholisk hepatitis.[13] Hvis

[7] Væske i bughulen.

[8] Inficeret ascitesvæske.

[9] Åreknuder, der dannes i spiserørets eller mavesækkens væg pga. forøget modstand mod blodets passage gennem leveren.

[10] Et neuropsykiatrisk fænomen, der spænder fra diskret forvirring over bizar adfærd til koma og er forbundet med høj dødelighed.

[11] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2008;48:214-20.

[12] Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011;46:1127-32.

[13] Grann AF, Erichsen R, Nielsen AG, Frøslev T, Thomsen RW. Existing data sources for clinical epidemiology: The clinical laboratory information system (LABKA) research database at Aarhus University, Denmark. *Clinical Epidemiology* 2011;3:133-8.

en patient ikke havde fået taget de relevante blodprøver på indlæggelsesdagen, anvendtes dem, der var taget tættest på indlæggelsesdagen (dog højst en uge før/efter denne). Hvis flere blodprøver lå lige tæt herpå, anvendtes gennemsnittet af dem.

3.1.3 Alkoholindtag

Patienter med alkoholisk leversygdom har per definition på et tidspunkt haft et skadeligt alkoholforbrug, og fortsat alkoholindtag forværrer prognosen. Løbende registrering af patienternes alkoholindtag er således vigtig og kan baseres på følgende koder:

- Kvantificering af alkoholindtag
  (DVRB50 eller DVRB51 med tillægskode VPHxxxx)
- Fortsat alkoholindtag
  (DF10.0, DF10.1, DF10.2.4, DF10.2.5, DF10.2.6, DF10.3, DF10.4, DF10.5 eller DZ72.1)
- Afholdende fra alkohol
  (DF10.2.0, DF10.2.1, DF10.2.2 eller DF10.2.3)
- Behandling med midler mod alkoholafhængighed
  (BRHE2, BRHE20, BRHE20A, BRHE20B, BRHE20C, BRHE20D eller BRHE21)

3.1.4 Komorbiditet

Komorbiditet er defineret som tilstedeværelse af sygdomme, som hverken er årsag til eller forårsagede af alkoholisk leversygdom.[14] Komorbiditet forværrer prognosen for patienter med leversygdom,[15] og Klinisk Epidemiologisk Afdeling har derfor udviklet et værktøj til at identificere og vægte dem, der optræder hos netop denne patientgruppe, efter deres betydning for patienternes overlevelse. Følgende sygdomme indgår: skizofreni (1 point), kronisk betændelse i bugspytkirtlen (1 point), diabetes med komplikationer (1 point), perforeret eller blødende mavesår (1 point), blodprop i lungen eller i de dybe vener (1 point), kronisk obstruktiv lungesygdom (1 point), akut myokardieinfarkt (2 point), sygdom i perifere pulsårer eller legemspulsåren (2 point), epilepsi (2 point), misbrug ud over alkoholisme (3 point), hjertesvigt (3 point), uforklaret vægttab (3 point), blodkræft eller kræftsygdom uden metastaser (3 point), kronisk nyresygdom (6 point), kræftsygdom med

[14] Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* 1970;23:455-68.

[15] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214-20.

metastaser (7 point). På den baggrund inddelte vi patienterne i følgende grupper:

- Ingen komorbiditet
- Én mild komorbiditet
  (kun én af ovennævnte sygdomme og ikke kronisk nyresygdom eller kræftsygdom med metastaser)
- Flere milde komorbiditeter
  (mindst to af ovennævnte sygdomme, men ikke kronisk nyresygdom eller kræftsygdom med metastaser)
- Svær komorbiditet
  (kronisk nyresygdom eller kræftsygdom med metastaser)

3.2 Analyser

3.2.1 Incidens

Incidensen angiver antallet af personer med nykonstateret alkoholisk leversygdom. Til disse beregninger anvendte vi udskrivningsdiagnoser fra Landspatientregisteret for perioden 1977–2011. Dermed kunne patienter diagnosticeret med alkoholisk leversygdom i perioden 1977–2006 korrekt ekskluderes fra beregningerne. Incidensraten af alkoholisk leversygdom blev beregnet som antallet af patienter med nydiagnosticeret alkoholisk leversygdom divideret med befolkningstallet i Region Midtjylland og Region Nordjylland. I beregningerne brugte vi direkte standardisering til at korrigere tallene for ændringer i befolkningens køns- og alderssammensætning.

3.2.2 Prævalens

Prævalensen angiver hvor stor en andel af indbyggerne i Region Midtjylland og Region Nordjylland, der på et givet tidspunkt har alkoholisk leversygdom. Nogle indbyggere fik diagnosticeret alkoholisk leversygdom før 2007, og derfor blev beregningerne baseret på alle udskrivningsdiagnoser fra Landspatientregisteret for perioden 1977–2011. Alle danskere, der fik diagnosticeret en alkoholisk leversygdom efter 1. januar 1977 indgik i beregningerne i de perioder, da de var bosat i Region Midtjylland eller Region Nordjylland. Prævalensen blev beregnet som antallet af patienter med alkoholisk leversygdom divideret med befolkningstallet i Region Midtjylland og Region Nordjylland og korrigeret for ændringer i befolkningens køns- og alderssammensætning.

3.2.3 Indlæggelser

Patienter med alkoholisk leversygdom er ofte indlagt.[16] For at give en bedre forståelse af alkoholisk leversygdoms konsekvenser for patienter og samfund identificerede vi samtlige indlæggelser for patienter med alkoholisk leversygdom bosiddende i Region Midtjylland eller Region Nordjylland i 2007–2011. Vi inddelte de hospitalsafdelinger, som patienterne blev indlagt på, efter speciale iht. Sundhedsstyrelsens klassifikation.[17] Dog blev specialerne inddelt i færre kategorier:

- Intern medicin
  (blandet medicin og kirurgi, dermato-venerologi, fysio- og ergoterapi, geriatri, hospice, hæmatologi, infektionsmedicin, intern medicin, kardiologi, medicinsk endokrinologi, medicinsk gastroenterologi, medicinsk lungesygdom, nefrologi, pædiatri og reumatologi)
- Abdominalkirurgi
  (gynækologi og obstetrik, karkirurgi, kirurgi, kirurgisk gastroenterologi, plastikkirurgi, thoraxkirurgi og urologi)
- CNS-speciale
  (neurokirurgi og neurologi)
- Ortopædkirurgi
- Anæstesiologi
- Andet speciale
  (almen medicin, hospitalsodontologi, oftalmologi, oto-, rhino-, laryngologi og ikke klassificeret speciale).

Hvis en patient blev overflyttet mellem to afdelinger inden for samme specialekategori, talte forløbet som én indlæggelse, uanset om afdelingerne var på forskellige sygehuse. Ambulatorie-, daghospitals- og skadestuekontakter indgik ikke i analysen.

For hver indlæggelse inden for et speciale beregnede vi antallet af *sengedage* defineret som antallet af dage fra indlæggelse til udskrivning, dog mindst én. *Indlæggelsesraten* blev beregnet som antallet af indlæggelser for patienter med alkoholisk leversygdom divideret med befolkningstallet i Region Midtjylland og Region Nordjylland korrigeret for ændringer i befolkningens køns- og alderssammensætning.

[16] Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterology* 2008;8:3.

[17] "Sygehus-afdelingsklassifikation SHAK pr. 21. november 2011", Sundhedsstyrelsen. Downloadet via http://www.sst.dk/

3.2.4 Overlevelse

Patienternes overlevelsessandsynlighed mht. tid efter diagnosticering af alkoholisk leversygdom blev beregnet på baggrund af oplysninger om evt. dødsdato indhentet via Det Centrale Personregister (CPR). Overlevelsesanalysen baseredes på Kaplan-Meier metoden.

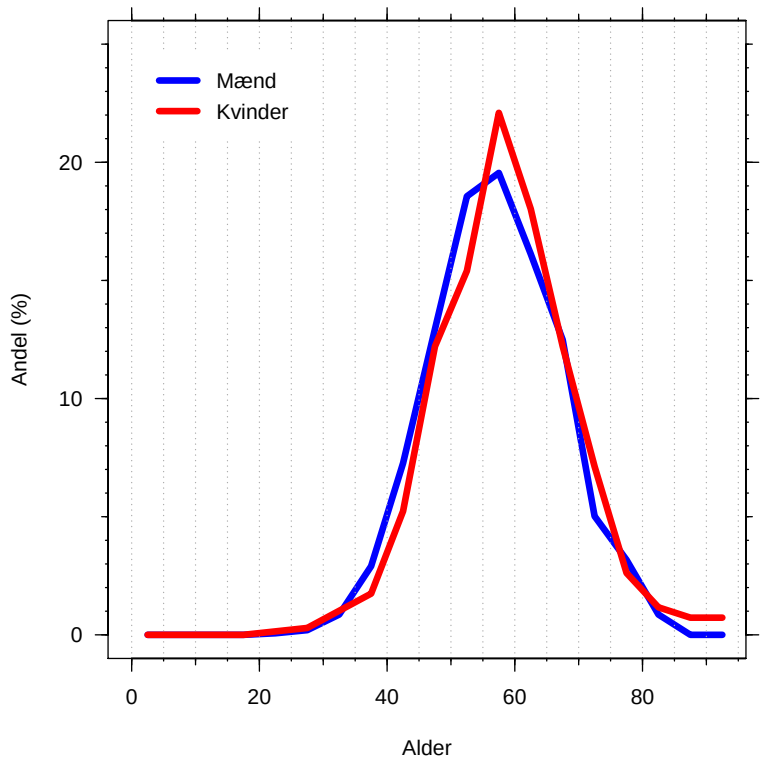
4 Resultater

I perioden 2007–2011 fik 2.202 indbyggere i Region Midtjylland og Region Nordjylland diagnosticeret en alkoholisk leversygdom. Blandt dem var 1.514 (69%) mænd. Størstedelen af de nydiagnosticerede var mellem 55 og 60 år (19,6% af mændene og 22,1% af kvinderne) (Figur 1, side 9), og medianalderen for mænd og kvinder var hhv. 57 og 58 år. Af de 2.202 patienter havde 1.427 (65%) cirrose, mens 194 patienter (9%) havde alkoholisk hepatitis, 317 patienter (14%) havde steatose, og 264 patienter (12%) havde uspecificeret alkoholisk leversygdom.

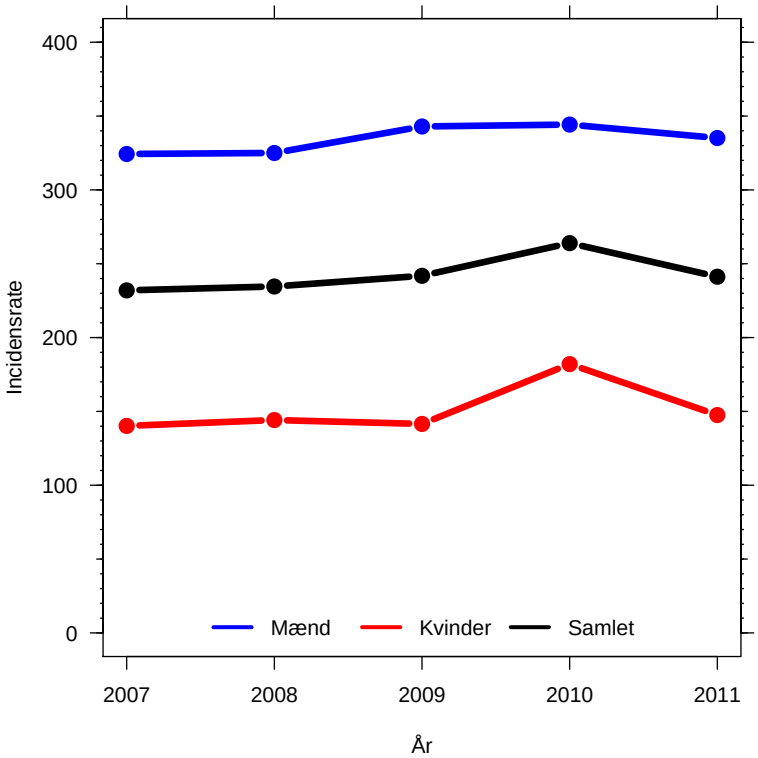
4.1 Incidens

Den totale incidensrate af alkoholisk leversygdom i perioden 2007–2011 var 243 per mio. indbyggere per år svarende til ca. 450 nye patienter med alkoholisk leversygdom per år i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Incidensraten var betydeligt højere blandt mænd end blandt kvinder, hhv. 334 per mio. mænd og 151 per mio. kvinder per år. Incidensen var svagt stigende: Blandt mænd steg den fra 324 per mio. i 2007 til 335 per mio. i 2011, og blandt kvinder steg den fra 140 per mio. i 2007 til 148 per mio. i 2011 (Figur 2, side 10).

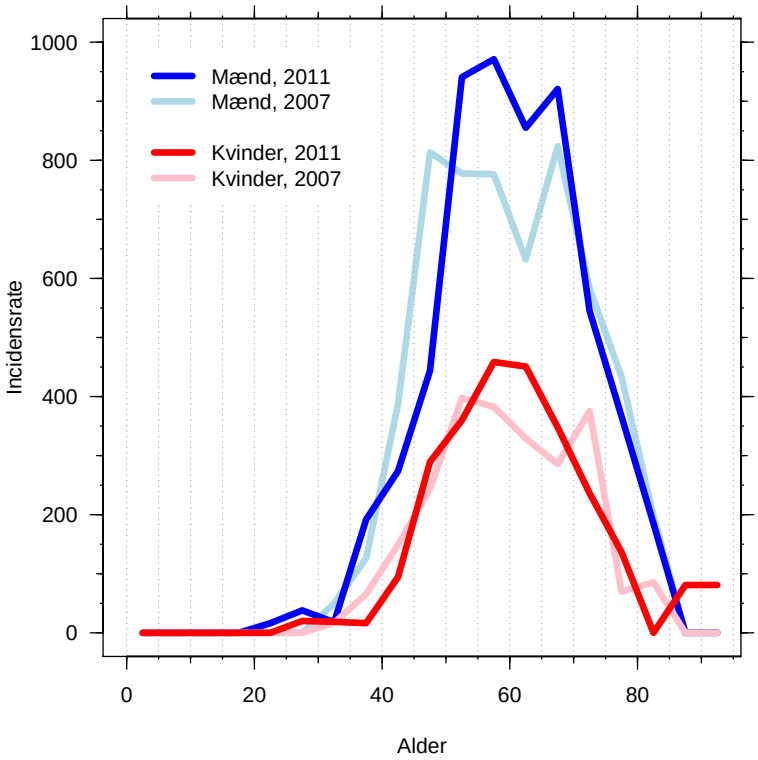
Incidensraten toppede i 2011 blandt de 55- til 59-årige, og både blandt mænd og kvinder sås en stigning i incidensen i denne aldersgruppe samt i gruppen af 60- til 69-årige. Til gengæld faldt incidensen blandt 40- til 49-årige mænd (Figur 3, side 11).



Figur 1: Aldersfordeling (i femårs-intervaller) for mænd og kvinder med nydiagnosticeret alkoholisk leversygdom.



Figur 2: Incidensrate af alkoholisk leversygdom per mio. indbyggere per år.

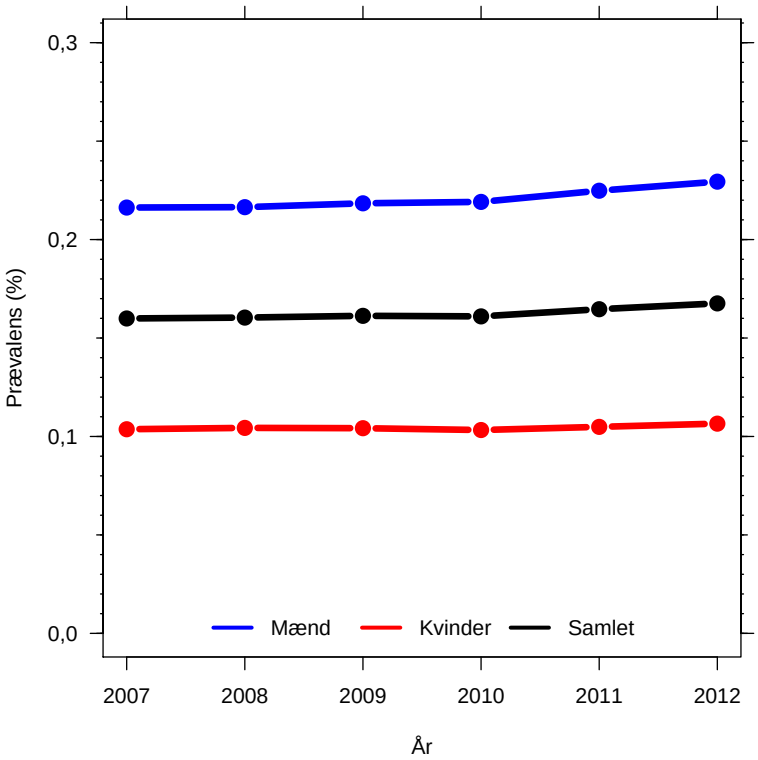


Figur 3: Aldersspecifikke incidensrater (i femårs-intervaller) af alkoholisk leversygdom per mio. mænd og per mio. kvinder i 2007 og 2011.

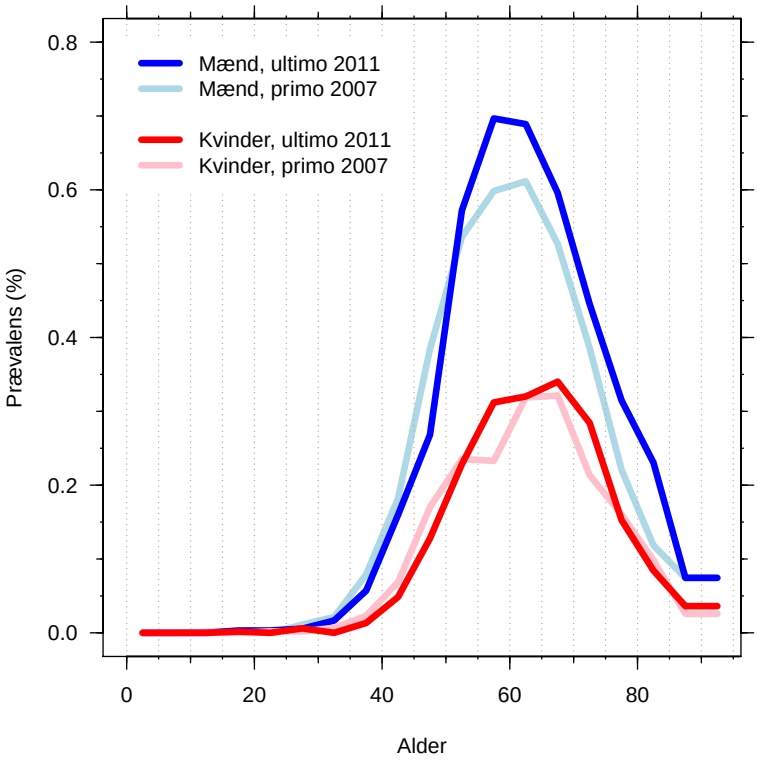
4.2 Prævalens

Den 31. december 2011 havde 2.826 (0,17%) af alle indbyggere i Region Midtjylland og Region Nordjylland fået diagnosticeret en alkoholisk leversygdom, og prævalensen var omtrent dobbelt så høj blandt mænd som blandt kvinder (hhv. 0,23% og 0,11%). Prævalensen blandt mænd steg svagt i løbet af studieperioden (Figur 4).

Prævalensen den 31. december 2011 var højest blandt de 60- til 64-årige (0,51%). I løbet af studieperioden steg prævalensen blandt mænd over 50 år, mens prævalensen blandt kvinder var stort set uændret (Figur 5, side 13).



Figur 4: Prævalens af alkoholisk leversygdom i procent af befolkningen.



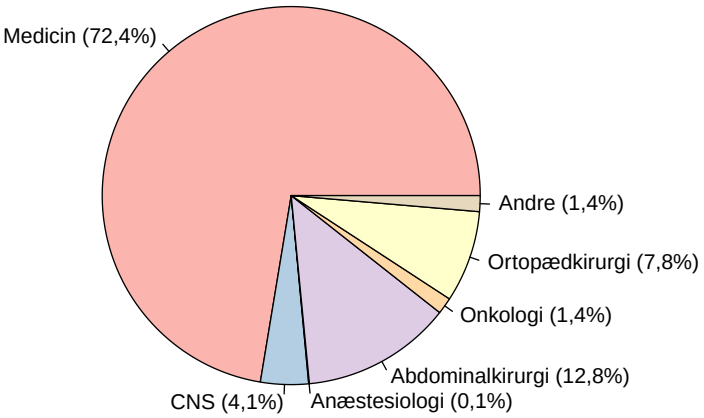
Figur 5: Aldersspecifik prævalens (i femårs-intervaller) af alkoholisk leversygdom for mænd og kvinder 1. januar 2007 og 31. december 2011.

4.3 Indlæggelser

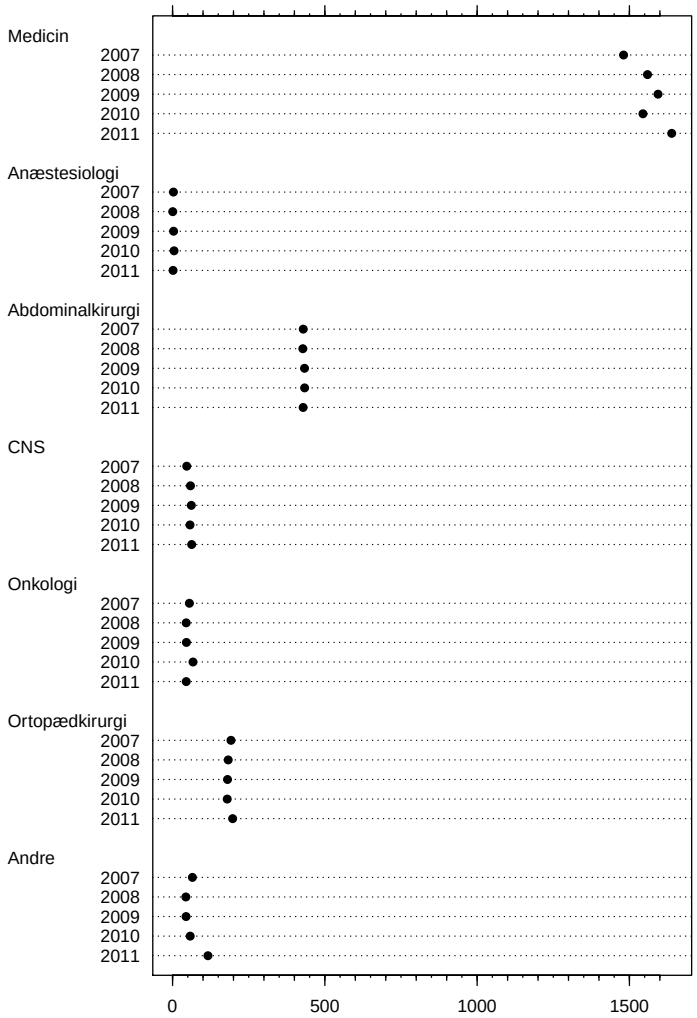
Den 1. januar 2007 havde 2.826 indbyggere i Region Midtjylland og Region Nordjylland fået diagnosticeret en alkoholisk leversygdom, og de var i løbet af 2007 sammenlagt indlagt 4.016 gange. Dermed var hver patient i gennemsnit indlagt 1,42 gange i løbet af blot ét år. Dette tal steg i løbet af studieperioden og nåede 1,51 i 2011. Antallet af indlæggelser per patient per år var større for mænd end for kvinder (hhv. 1,57 og 1,39 i 2011).

Det årlige antal *sengedage* per patient med alkoholisk leversygdom faldt fra 8,9 i 2007 til 7,7 i 2011, og langt de fleste af de i alt 123.372 sengedage i perioden 2007–2011 (svarende til 24.674 per år) var på medicinske afdelinger (Figur 6).

Den gennemsnitlige *indlæggelsesrate* over hele studieperioden og alle specialer var 2.357 indlæggelser per mio. indbyggere per år. Det øgede antal indlæggelser i løbet af studieperioden var fortrinsvis på medicinske afdelinger (Figur 7, side 15).



Figur 6: Fordeling af sengedage på specialer.

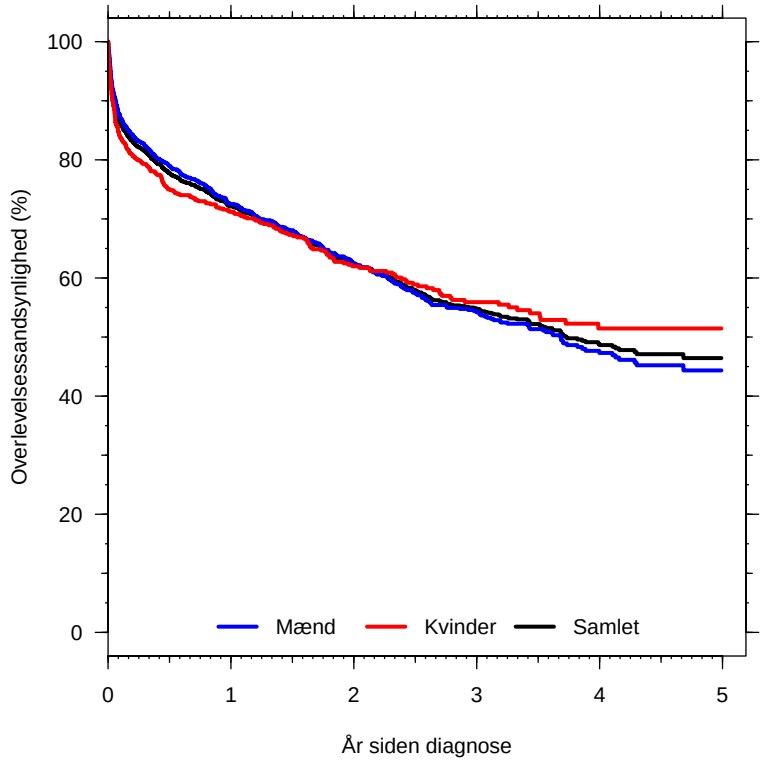


Figur 7: Årlig indlæggelsesrate for patienter med alkoholisk leversygdom per mio. indbyggere per år.

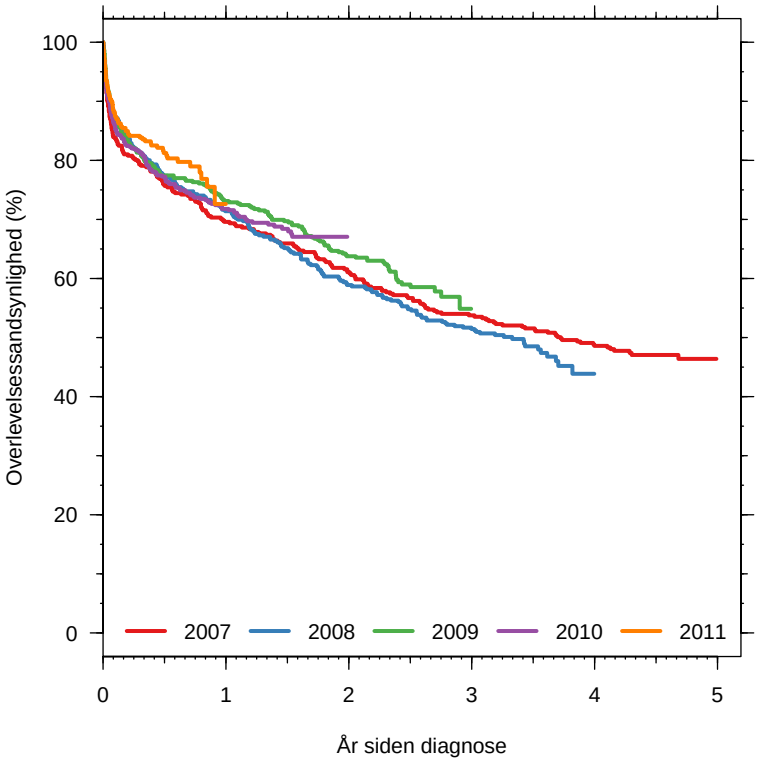
4.4 Overlevelse

Af de 2.202 patienter, der fik diagnosticeret alkoholisk leversygdom i perioden 2007–2011, døde 849 (38,6%) inden 31. december 2011, mens 18 patienter (0,8%) fraflyttede Region Midtjylland og Region Nordjylland. Sammenlagt var 1-måneds-overlevelsen 87%, mens 3-måneders-overlevelsen var 82%, 1-års-overlevelsen var 72% og 3-års-overlevelsen var 55%. Kvinder havde dårligere korttidsoverlevelse end mænd, men bedre langtidsoverlevelse (Figur 8).

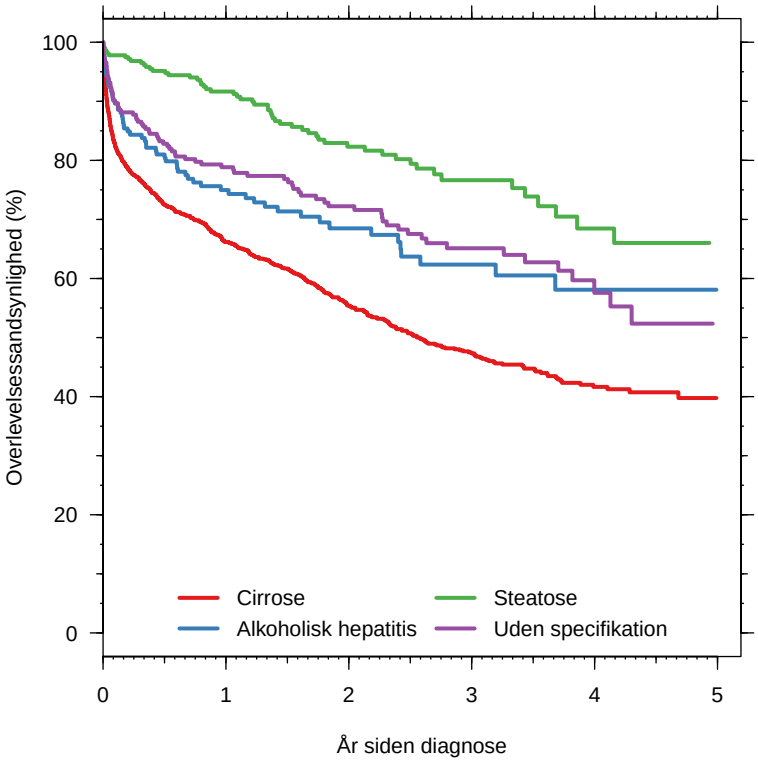
Overlevelsen for patienter med alkoholisk leversygdom var i det væsentligste uændret gennem studieperioden (Figur 9, side 17), men afhang af typen af alkoholisk leversygdom: Prognosen var værst for patienter med cirrose, hvoraf blot 66% var i live ét år efter, at diagnosen blev stillet. Patienter med alkoholisk steatose havde den bedste prognose med en 1-års-overlevelse på 92%. Overlevelsen var stort set identisk for patienter med alkoholisk hepatitis og patienter med uspecificeret alkoholisk leversygdom (1-års-overlevelse på hhv. 75% og 79%) (Figur 10, side 18).



Figur 8: Overlevelsessandsynlighed for patienter med alkoholisk leversygdom diagnosticeret i 2007–2011.



Figur 9: Overlevelsessandsynlighed for hvert diagnose-år.

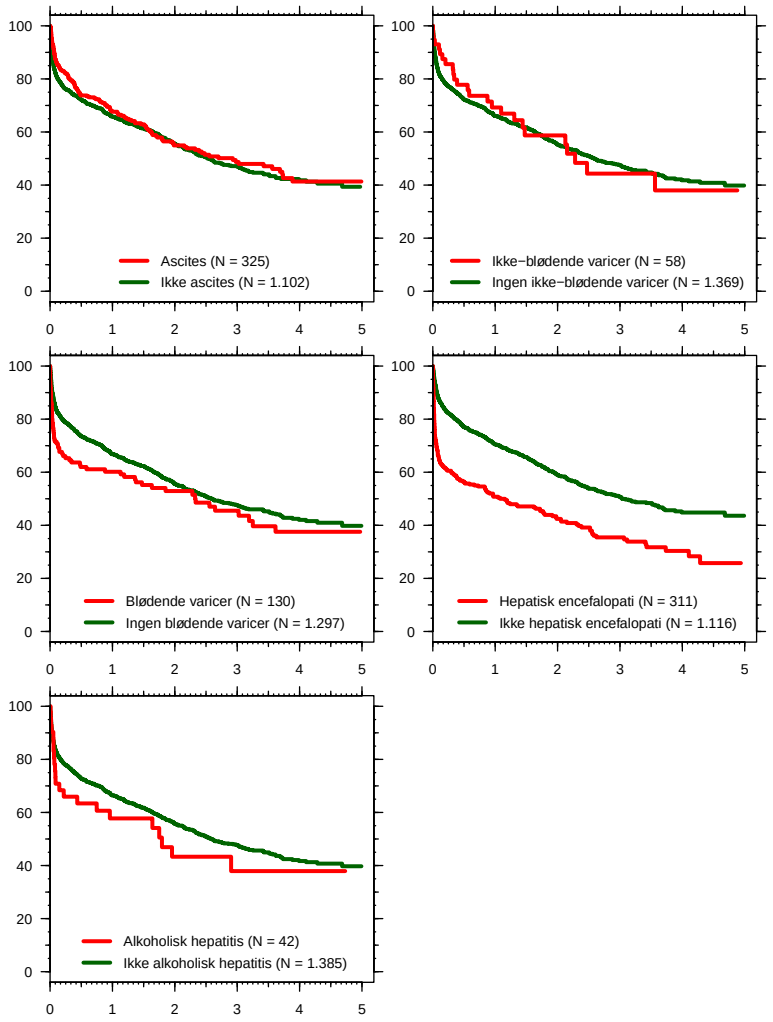


Figur 10: Overlevelsessandsynlighed for hver type alkoholisk leversygdom.

4.5 Komplikationer

Af de 1.427 patienter, som fik diagnosticeret alkoholisk cirrose i 2007–2011, havde 325 (22,8%) samtidig ascites. Endvidere havde 6 patienter (0,4% af alle og 1,8% af patienter med ascites) spontan bakteriel peritonitis, 58 patienter (4,1%) havde ikke-blødende gastroøsofageale varicer, 130 patienter (9,1%) havde blødende gastroøsofageale varicer, 311 patienter (21,8%) havde hepatisk encefalopati, 42 patienter (2,9%) havde alkoholisk hepatitis, 18 patienter (1,3%) havde leverkræft, og 5 patienter (0,4%) var fejlernærede. I alt 728 cirrosepatienter (51,0%) havde komplikationer, men denne andel faldt fra 52,5% i 2007 til 47,8% i 2011.

Komplikationerne hepatisk encefalopati, alkoholisk hepatitis og variceblødning var som ventet forbundet med en dårlig overlevelse. Ascites og gastroøsofageale varicer uden blødning havde derimod kun beskeden indflydelse på overlevelsen (Figur 11, side 20).



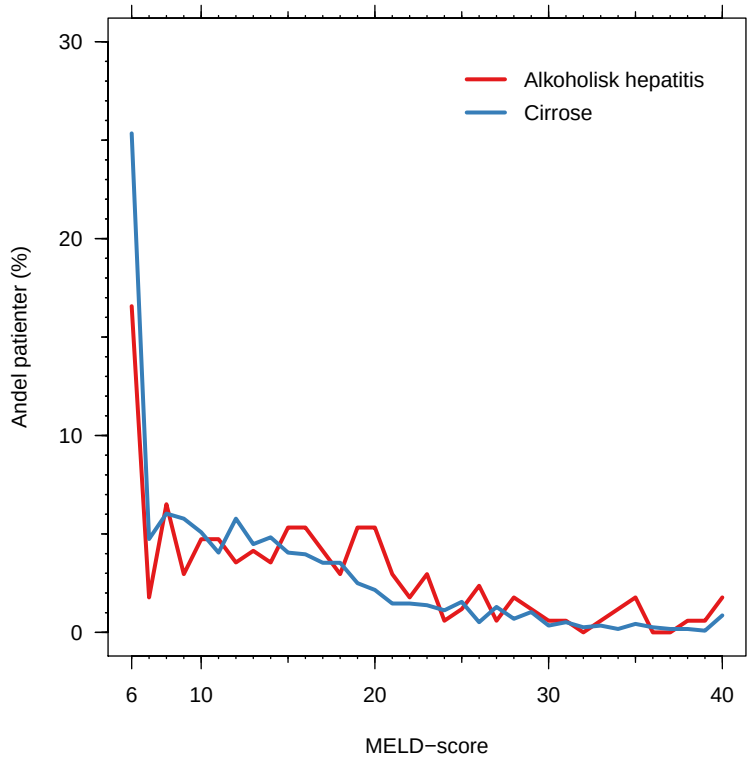
Figur 11: Overlevelsessandsynlighed for cirrosepatienter med og uden komplikationer; x-aksen angiver antal år siden alkoholisk cirrose-diagnose, y-aksen overlevelsessandsynligheden i procent.

4.6 Leversygdommens sværhedsgrad

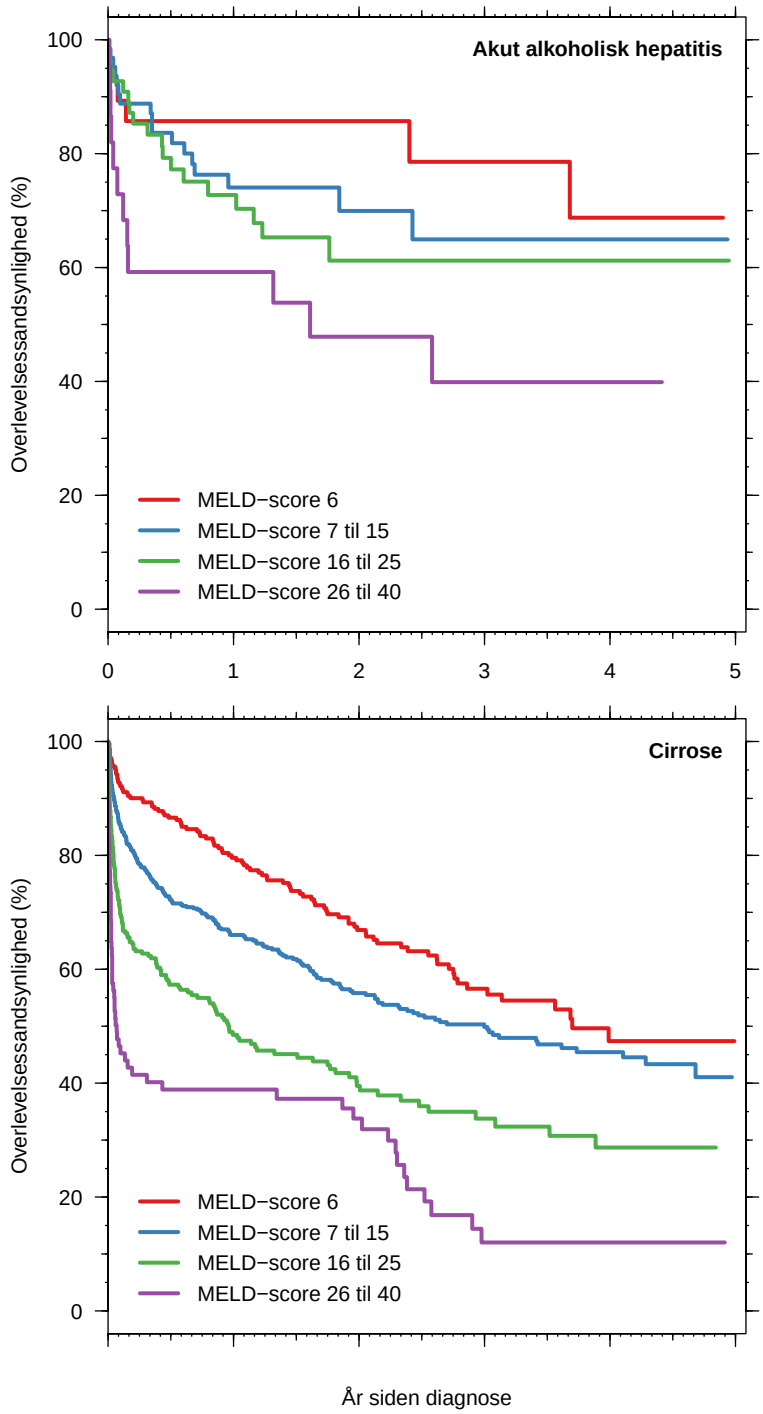
MELD-scoren var tilgængelig for 169 patienter med alkoholisk hepatitis (87% af alle inkluderede) og 1.160 patienter med alkoholisk cirrose (81%). MELD-score-fordelingen var omtrent den samme i de to patientgrupper. Blandt patienterne med alkoholisk hepatitis havde 17% en MELD-score på 6, 37% havde en MELD-score på 7–15, 31% havde en MELD-score på 16–25, og 15% havde en MELD-score over 25. Blandt cirrosepatienterne var de tilsvarende procentsatser 25%, 45%, 21% og 9% (Figur 12).

Blandt patienter med alkoholisk hepatitis var der ingen forskydninger i MELD-score-fordelingen gennem studieperioden, men blandt patienter med alkoholisk cirrose faldt den mediane MELD-score fra 12 i 2007 til 10 i 2011. Dette stemmer overens med den lavere prævalens af cirrosekomplikationer i 2011.

Som forventet havde patienter med høj MELD-score dårligere overlevelse end patienter med lav MELD-score, og sammenhængen var især tydelig blandt cirrosepatienter (Figur 13, side 22).



Figur 12: MELD-score-fordeling blandt patienter med akut alkoholisk hepatitis og alkoholisk cirrose diagnosticeret i 2007–2011.



Figur 13: MELD-score og overlevelsessandsynlighed for patienter med akut alkoholisk hepatitis (øverst) og alkoholisk cirrose (nederst) diagnosticeret i 2007–2011.

4.7 Alkoholindtag

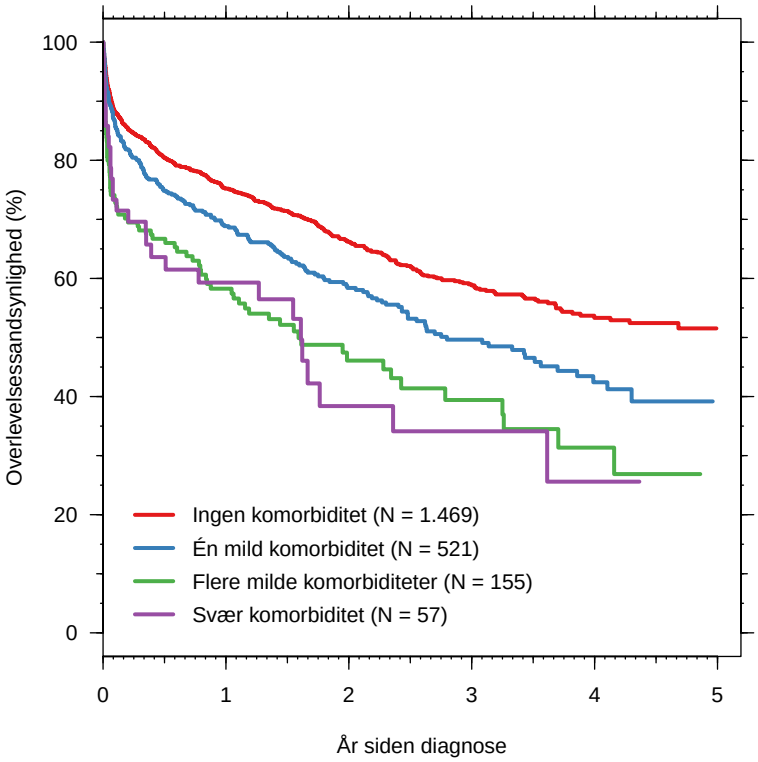
Af de 2.202 patienter, der fik konstateret alkoholisk leversygdom i 2007–2011, blev det aktuelle alkoholforbrug kvantificeret for én patient. For 226 patienter (10%), blev det registreret, hvorvidt de var aktivt drikkende eller afholdende, og heraf var 224 (99,1%) patienter aktivt drikkende. Der var ingen bedring i andelen af patienter, der fik registreret deres alkoholindtag, i løbet af studieperioden. Ingen patienter blev registreret som værende i behandling med midler mod alkoholafhængighed.

4.8 Komorbiditet

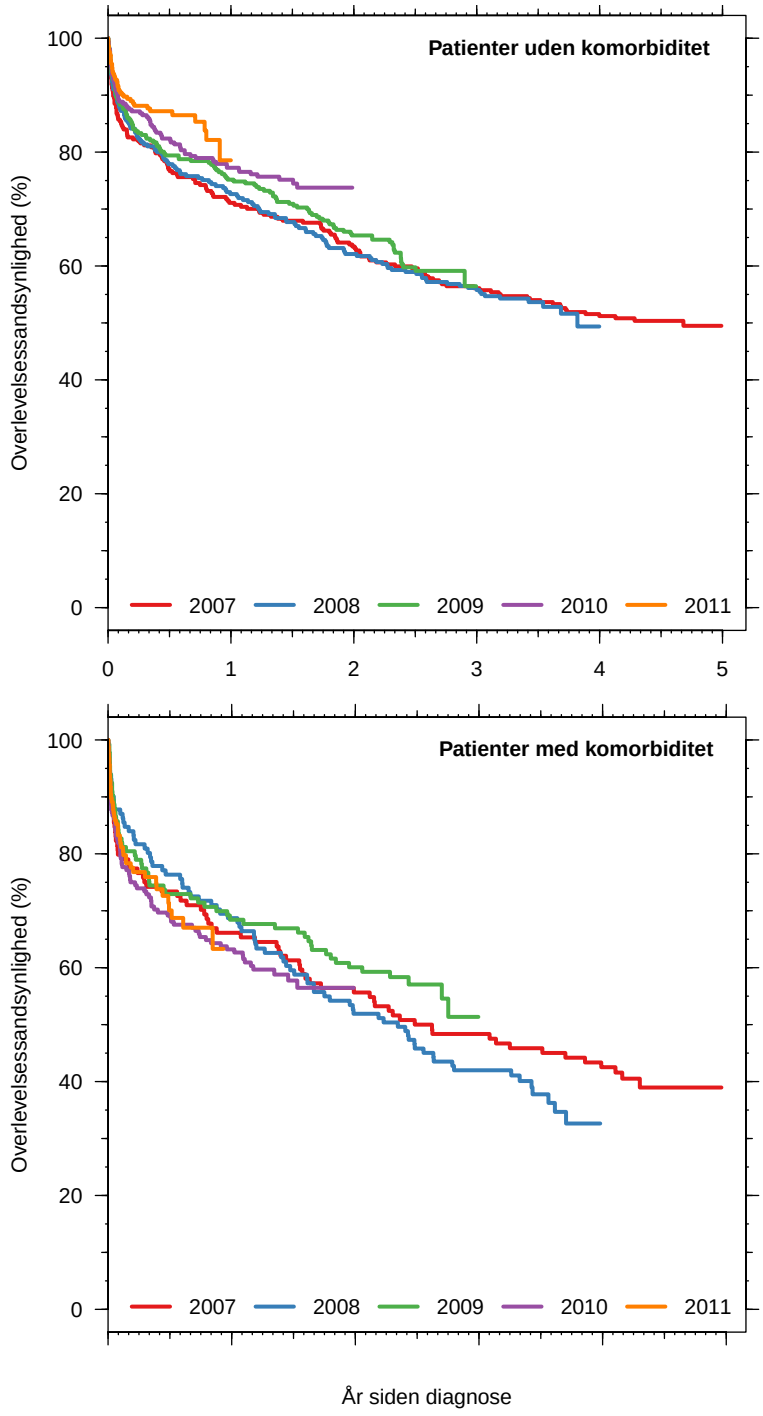
Af de 2.202 patienter, som fik diagnosticeret en alkoholisk leversygdom i 2007–2011, havde 733 (33,3%) en eller flere relevante komorbide sygdomme: 521 patienter (23,7%) havde én mild komorbiditet, 155 patienter (7,0%) havde flere milde komorbiditeter, og 57 patienter (2,6%) havde svær komorbiditet. Den hyppigste komorbide sygdom var kronisk obstruktiv lungesygdom, som havde en prævalens på 6,9%.

De forskellige typer alkoholisk leversygdom havde stort set samme fordeling af komorbiditet, omend patienter med alkoholisk hepatitis havde lidt lavere prævalens af komorbiditet end patienter med anden alkoholisk leversygdom (hhv. 27,8% og 33,8%). I hele gruppen af patienter, som fik diagnosticeret alkoholisk leversygdom i 2007–2011, havde komorbiditet en klart negativ indflydelse på overlevelsen, men der var tilsyneladende ingen væsentlig forskel på at have flere milde eller én svær komorbiditet (Figur 14, side 25).

Prævalensen af komorbiditet steg i løbet af studieperioden: I 2007 var den 30,2%, og 6,6% af patienterne havde flere milde komorbiditeter eller svær komorbiditet. De tilsvarende tal var steget til hhv. 35,1% og 11,0% i 2011, men toppede året før med hhv. 38,8% og 13,2%. Disse ændringer i prævalensen af komorbiditet kan være med til at forklare den manglende bedring i overlevelsen for patienter med alkoholisk leversygdom (jf. Figur 9, side 17). Endvidere ser det ud til, at overlevelsen for patienter med alkoholisk leversygdom *uden* komorbiditet er bedret i løbet af studieperioden, mens der fortsat ikke ser ud til at være sket nogen væsentlig ændring i overlevelsen for patienter med alkoholisk leversygdom *med* komorbiditet (Figur 15, side 26).



Figur 14: Overlevelsessandsynlighed for patienter med alkoholisk leversygdom med og uden komorbiditet.



Figur 15: Overlevelsessandsynlighed for hvert diagnose-år for patienter med alkoholisk leversygdom uden (øverst) og med (nederst) komorbiditet.

5 Diskussion

5.1 Sammenligning med tidligere studier

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, har gennem en årrække publiceret rapporter og videnskabelige artikler om sygdommes epidemiologi baseret på data fra regionale patientadministrative systemer (PAS) og Landspatientregisteret. Inden for denne rapports emne foreligger således landsdækkende undersøgelser af incidensen af alkoholisk hepatitis 1999–2008[18] og alkoholisk cirrose 1988–2005,[19] og begge er publiceret i internationale peer-reviewede tidsskrifter. Deres resultater ligger i tråd med resultaterne fra denne rapport, omend forekomsten af alkoholisk leversygdom dog må formodes at være lavere i Region Midtjylland og Region Nordjylland end i de andre regioner (Figur 16, s. 30).

5.2 Pålidelighed af diagnoserne for alkoholisk leversygdom

Pålideligheden af estimaterne i denne rapport afhænger af pålideligheden af diagnosekoderne i Landspatientregisteret. Kun alkoholisk cirrose-diagnoser er blevet systematisk valideret ved at undersøge, hvor mange af diagnoserne i Landspatientregisteret der opfylder de gængse kriterier for diagnosen. Man fandt, at 92,4% af diagnoserne registreret i Århus Amt i 1985–1989 var korrekte.[20] En senere undersøgelse baseret på samkøring af Landspatientregisteret og Patobanken—som indeholder oplysninger om histologiske undersøgelser inkl. leverbiopsier—viste, at kun 78% af de patienter, der havde fået diagnosen alkoholisk cirrose efter at have fået lavet en leverbiopsi, faktisk havde cirrose ifølge leverbiopsien.[19] Denne lave andel kan forklares med, at leverbiopsi kun tages i tvivlstilfælde, og at leverbiopsien kan være falsknegativ hos en patient med cirrose, som opfylder kliniske, radiologiske og biokemiske kriterier for cirrosediagnosen. Alt i alt vurderes det, at oplysninger fra Landspatientregisteret er tilstrækkeligt pålidelige til at give en nøjagtig og præcis beskrivelse af forekomsten af alkoholisk cirrose.

Pålideligheden af alkoholisk steatose- og alkoholisk hepatitis-diagnoserne i Landspatientregisteret er ukendt. Det er dog sandsynligt, at den er lavere end for alkoholisk cirrose, fordi patienternes udseende og symptomer ikke er så karakteristiske som cirrosepatienternes, og fordi kun en lille andel af de diagnosticerede patienter får taget en leverbiopsi, som kan bekræfte diagno-

[18] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: A nationwide population based cohort study. *Journal of Hepatology* 2011;54:760-4.

[19] Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterology* 2008;8:3.

[20] Vestberg K, Thulstrup AM, Sørensen HT, Ottesen P, Sabroe S, Vilstrup H. Data quality of administratively collected hospital discharge data for liver cirrhosis epidemiology. *Journal of Medical Systems* 1997;21:11-20.

sen. Det kan betyde, at incidensen og prævalensen af alkoholisk steatose og alkoholisk hepatitis er højere end beskrevet i denne rapport.

5.3 Pålidelighed af diagnoserne for cirrosekomplikationer

Sammenlignet med et studie baseret på gennemgang af journalerne på 466 århusianske patienter med alkoholisk cirrose undervurderer Landspatientregisteret prævalensen af ascites, som faktisk ses hos ca. 60% af patienter med nykonstateret alkoholisk cirrose.[21] Denne markante undervurdering af ascites-prævalensen kan antageligt forklare, hvorfor overlevelsen tilsyneladende var den samme for patienter med og uden ascites: Mange af dem, der iflg. Landspatientregisteret ikke havde ascites, havde det faktisk alligevel. Prævalensen af spontan bakteriel peritonitis undervurderes også markant i Landspatientregisteret, idet en tidligere dansk undersøgelse viste, at 27% af patienter med ascites havde spontan bakteriel peritonitis.[22] Prævalensen af hepatisk encefalopati synes derimod at blive overvurderet i Landspatientregisteret, idet ovennævnte århusianske journalbaserede studie fandt, at prævalensen af hepatisk encefalopati blot var 11%. Samme studie fandt en prævalens af variceblødning på 10%, og dette estimat er i god overensstemmelse med prævalensen baseret på Landspatientregisteret.

Samlet vurderes det, at registreringen af cirrosekomplikationer i Landspatientregisteret er upålidelig. Derfor bør undersøgelser baseres på deres tilstedeværelse eller fravær afvente en egentlig undersøgelse af, om de registrerede komplikationer opfylder diagnostiske kriterier, og om registreringen af komplikationer er komplet.

5.4 Etablering af en klinisk database

Landspatientregisteret giver mulighed for at registrere relevante kliniske oplysninger om patienter med alkoholisk leversygdom, og en prospektiv klinisk database kan således baseres på data fra Landspatientregisteret og andre offentlige registre. En sådan database, som beskriver forløbet af alkoholisk leversygdom fra diagnose til død, vil være et stærkt redskab, når patienter skal informeres om deres prognose og motiveres til sundhedsfremmende tiltag. Den vil samtidig kunne dokumentere effekten af forebyggende tiltag til at nedbringe incidensen af alkoholisk leversygdom og tiltag til at forbedre prognosen for dem, der *har* udviklet alkoholisk leversygdom. En veldokumenteret kohorte af patienter med alkoholisk leversygdom vil også være et værdifuldt værktøj til at belyse andre problemstillinger, fx risikoen for komplikationer efter kirurgiske indgreb på patienter med alkoholisk leversygdom.

[21] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.

[22] Jepsen P, Vilstrup H, Møller JK, Sørensen HT. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2133-6.

Denne er vist at være stærkt afhængig af typen og sværhedsgraden af alkoholisk leversygdom.[23] I Danmark er der pga. de offentlige sundhedsregistre, hvis data kan sammenkobles via CPR-nummeret, en unik mulighed for at etablere en sådan klinisk database.

Denne rapport har imidlertid påpeget mangler i registreringen af cirrosekomplikationer og alkoholvaner for patienter med alkoholisk leversygdom. En levedygtig klinisk database fordrer, at de behandlende læger ved hver indlæggelse og ved hvert ambulant besøg registrerer patientens type af alkoholisk leversygdom samt aktuelle sygdomskomplikationer og alkoholvaner. Det er muligt, at registreringskompletheden kan øges alene ved, at lægerne får kendskab til oplysningernes relevans og anvendelse, men opbakning fra Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi—fx i form af en støtteerklæring og en kodevejledning—vil antageligt øge kompletheden. Desuden må det overvejes, om DRG-systemet, som er baseret på patienternes diagnose- og procedurekoder,[24] kan ændres, så der bliver et økonomisk incitament til at registrere patienternes komplikationer. Aktuelt honoreres den udskrivende afdeling ikke for at stille diagnosen ascites, men for at fjerne eller tage en prøve fra ascitesvæsken, og det samme gør sig gældende for variceblødning: Diagnosekoden udløser ikke forhøjet DRG-takst, men procedurekoderne for at behandle variceblødning gør. Komplikationerne spontan bakteriel peritonitis, hepatisk encefalopati og alkoholisk hepatitis udløser forhøjet DRG-takst, hvis de anføres som aktionsdiagnose, mens registrering af leverkræft og fejlernæring ikke honoreres.[25]

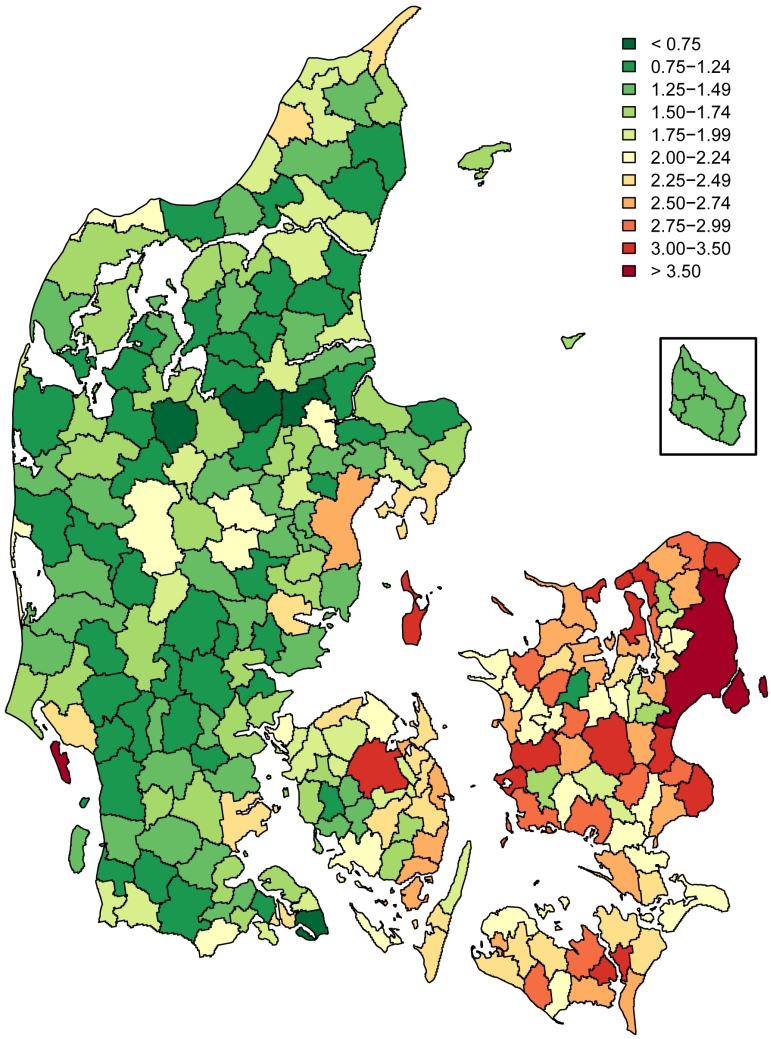
6 Konklusion

Denne rapport demonstrerer, at data fra Landspatientregisteret kan anvendes til at beskrive forekomsten af alkoholisk leversygdom i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Det væsentligste resultat er, at et stigende antal 55- til 69-årige indbyggere udvikler alkoholisk leversygdom, som medfører høj sygelighed og dødelighed. De, der fik diagnosticeret en alkoholisk leversygdom i 2011, havde lidt bedre leverfunktion, men flere komorbide sygdomme end dem, der blev diagnosticeret i 2007, og samlet set var der ingen ændring i patienternes overlevelse. Det er principielt muligt at etablere en videnskabeligt stærk klinisk database om alkoholisk leversygdom på baggrund af Landspatientregisteret og andre offentlige registre, men man må overveje tiltag til at forbedre registreringen af sygdomskomplikationer og alkoholvaner.

[23] Jepsen P, Sørensen HT, Vilstrup H, Ott P. Operativ risiko for patienter med leversygdom. *Ugeskrift for Læger* 2006;168:4299-302.

[24] DRG er en forkortelse for Diagnosis Related Groups, et internationalt casemix-system til at inddele patienter i klinisk meningsfulde grupper, inden for hvilke sygehusenes udgifter til behandling er ens. Danske sygehuse honoreres til dels efter, hvilke DRG-grupper deres patienter tilhører.

[25] Interaktiv DRG, adgang via http://www.drg.dk/



Figur 16: Incidensrate af levercirrose—på alkoholisk eller andet grundlag—i de danske kommuner i perioden 1981–2006. Incidensraten er angivet per 10.000 indbyggere per år, og der er taget højde for forskelle i kommunernes køns- og alderssammensætning.

Reports/PhD theses from Department of Clinical Epidemiology

1. Ane Marie Thulstrup: Mortality, infections and operative risk in patients with liver cirrhosis in Denmark. Clinical epidemiological studies. *2000*.

2. Nana Thrane: Prescription of systemic antibiotics for Danish children. *2000*.

3. Charlotte Søndergaard. Follow-up studies of prenatal, perinatal and postnatal risk factors in infantile colic. *2001*.

4. Charlotte Olesen: Use of the North Jutland Prescription Database in epidemiological studies of drug use and drug safety during pregnancy. *2001*.

5. Yuan Wei: The impact of fetal growth on the subsequent risk of infectious disease and asthma in childhood. *2001*.

6. Gitte Pedersen. Bacteremia: treatment and prognosis. *2001*.

7. Henrik Gregersen: The prognosis of Danish patients with monoclonal gammopathy of undertermined significance: register-based studies. *2002*.

8. Bente Nørgård: Colitis ulcerosa, coeliaki og graviditet; en oversigt med speciel reference til forløb og sikkerhed af medicinsk behandling. *2002*.

9. Søren Paaske Johnsen: Risk factors for stroke with special reference to diet, Chlamydia pneumoniae, infection, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *2002*.

10. Elise Snitker Jensen: Seasonal variation of meningococcal disease and factors associated with its outcome. *2003*.

11. Andrea Floyd: Drug-associated acute pancreatitis. Clinical epidemiological studies of selected drugs. *2004*.

12. Pia Wogelius: Aspects of dental health in children with asthma. Epidemiological studies of dental anxiety and caries among children in North Jutland County, Denmark. *2004*.

13. Kort-og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1985-2003. *2004*.

14. Reimar W. Thomsen: Diabetes mellitus and community-acquired bacteremia: risk and prognosis. *2004*.

15. Kronisk obstruktiv lungesygdom i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1994-2004. Forekomst og prognose. Et pilotprojekt. *2005*.

16. Lungebetændelse i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1994-2004. Forekomst og prognose. Et pilotprojekt. *2005*.

17. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for nyre-, bugspytkirtel- og leverkræft i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1985-2004. *2005*.

18. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1995-2005. *2005*.

19. Mette Nørgaard: Haematological malignancies: Risk and prognosis. *2006*.

20. Alma Becic Pedersen: Studies based on the Danish Hip Arthroplastry Registry. *2006*.

    Særtryk: Klinisk Epidemiologisk Afdeling - De første 5 år. *2006*.

21. Blindtarmsbetændelse i Vejle, Ringkjøbing, Viborg, Nordjyllands og Århus Amter. *2006*.

22. Andre sygdommes betydning for overlevelse efter indlæggelse for seks kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkjøbing og Århus amter 1995-2005. *2006*.

23. Ambulante besøg og indlæggelser for udvalgte kroniske sygdomme på somatiske hospitaler i Århus, Ringkjøbing, Viborg, og Nordjyllands amter. *2006*.

24. Ellen M Mikkelsen: Impact of genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer disposition on psychosocial outcomes and risk perception: A population-based follow-up study. *2006*.

25. Forbruget af lægemidler mod kroniske sygdomme i Århus, Viborg og Nordjyllands amter 2004-2005. *2006*.

26. Tilbagelægning af kolostomi og ileostomi i Vejle, Ringkjøbing, Viborg, Nordjyllands og Århus Amter. *2006*.

27. Rune Erichsen: Time trend in incidence and prognosis of primary liver cancer and liver cancer of unknown origin in a Danish region, 1985-2004. *2007*.

28. Vivian Langagergaard: Birth outcome in Danish women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma, and Hodgkin's disease. *2007*.

29. Cynthia de Luise: The relationship between chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity and mortality following hip fracture. *2007*.

30. Kirstine Kobberøe Søgaard: Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: A nationwide population-based case-control study. *2007*.

31. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Region Midtjylland og Region Nordjylland 1995-2006. *2007*.

32. Mette Skytte Tetsche: Prognosis for ovarian cancer in Denmark 1980-2005: Studies of use of hospital discharge data to monitor and study prognosis and impact of comorbidity and venous thromboembolism on survival. *2007*.

33. Estrid Muff Munk: Clinical epidemiological studies in patients with unexplained chest and/or epigastric pain. *2007*.

34. Sygehuskontakter og lægemiddelforbrug for udvalgte kroniske sygdomme i Region Nordjylland. *2007*.

35. Vera Ehrenstein: Association of Apgar score and postterm delivery with neurologic morbidity: Cohort studies using data from Danish population registries. *2007*.

36. Annette Østergaard Jensen: Chronic diseases and non-melanoma skin cancer. The impact on risk and prognosis. *2008*.

37. Use of medical databases in clinical epidemiology. *2008*.

38. Majken Karoline Jensen: Genetic variation related to high-density lipoprotein metabolism and risk of coronary heart disease. *2008*.

39. Blodprop i hjertet - forekomst og prognose. En undersøgelse af førstegangsindlæggelser i Region Nordjylland og Region Midtjylland. *2008*.

40. Asbestose og kræft i lungehinderne. Danmark 1977-2005. *2008*.

41. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Region Midtjylland og Region Nordjylland 1996-2007. *2008*.

42. Akutte indlæggelsesforløb og skadestuebesøg på hospiter i Region Midtjylland og Region Nordjylland 2003-2007. Et pilotprojekt. *Not published*.

43. Peter Jepsen: Prognosis for Danish patients with liver cirrhosis. *2009*.

44. Lars Pedersen: Use of Danish health registries to study drug-induced birth defects – A review with special reference to methodological issues and maternal use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and Loratadine. *2009*.

45. Steffen Christensen: Prognosis of Danish patients in intensive care. Clinical epidemiological studies on the impact of preadmission cardiovascular drug use on mortality. *2009*.

46. Morten Schmidt: Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of cardiovascular events and death after intracoronary stenting. *2009*.

47. Jette Bromman Kornum: Obesity, diabetes and hospitalization with pneumonia. *2009*.

48. Theis Thilemann: Medication use and risk of revision after primary total hip arthroplasty. *2009*.

49. Operativ fjernelse af galdeblæren. Region Midtjylland & Region Nordjylland. 1998-2008. *2009*.

50. Mette Søgaard: Diagnosis and prognosis of patients with community-acquired bacteremia. *2009*.

51. Marianne Tang Severinsen. Risk factors for venous thromboembolism: Smoking, anthropometry and genetic susceptibility. *2010*.

52. Henriette Thisted: Antidiabetic Treatments and ischemic cardiovascular disease in Denmark: Risk and outcome. *2010*.

53. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme. Region Midtjylland og Region Nordjylland 1997-2008. *2010*.

54. Prognosen efter akut indlæggelse på Medicinsk Visitationsafsnit på Nørrebrogade, Århus Sygehus. *2010*.

55. Kaare Haurvig Palnum: Implementation of clinical guidelines regarding acute treatment and secondary medical prophylaxis among patients with acute stroke in Denmark. *2010*.

56. Thomas Patrick Ahern: Estimating the impact of molecular profiles and prescription drugs on breast cancer outcomes. *2010*.

57. Annette Ingeman: Medical complications in patients with stroke: Data validity, processes of care, and clinical outcome. *2010*.

58. Knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser blandt patienter med prostatakræft i Danmark. Forekomst og prognose 1999-2007. *2010*.

59. Morten Olsen: Prognosis for Danish patients with congenital heart defects - Mortality, psychiatric morbidity, and educational achievement. *2010*.

60. Knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser blandt kvinder med brystkræft i Danmark. Forekomst og prognose 1999-2007. *2010*.

61. Kort- og langtidsoverlevelse efter hospitalsbehandlet kræft. Region Midtjylland og Region Nordjylland 1998-2009. *2010*.

62. Anna Lei Lamberg: The use of new and existing data sources in non-melanoma skin cancer research. *2011*.

63. Sigrún Alba Jóhannesdóttir: Mortality in cancer patients following a history of squamous cell skin cancer – A nationwide population-based cohort study. *2011*.

64. Martin Majlund Mikkelsen: Risk prediction and prognosis following cardiac surgery: the EuroSCORE and new potential prognostic factors. *2011*.

65. Gitte Vrelits Sørensen: Use of glucocorticoids and risk of breast cancer: a Danish population-based case-control study. *2011*.

66. Anne-Mette Bay Bjørn: Use of corticosteroids in pregnancy. With special focus on the relation to congenital malformations in offspring and miscarriage. *2012*.

67. Marie Louise Overgaard Svendsen: Early stroke care: studies on structure, process, and outcome. *2012*.

68. Christian Fynbo Christiansen: Diabetes, preadmission morbidity, and intensive care: population-based Danish studies of prognosis. *2012*.

69. Jennie Maria Christin Strid: Hospitalization rate and 30-day mortality of patients with status asthmaticus in Denmark – A 16-year nationwide population-based cohort study. *2012*.