

# **Knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser blandt kvinder med brystkræft i Danmark**

## **Forekomst og prognose 1999-2007**

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Rapport nr. 60



# INDHOLDSFORTEGNELSE

<b>FORORD .....</b>	<b>1</b>
<b>BAGGRUND .....</b>	<b>2</b>
<b>MATERIALE OG METODE .....</b>	<b>3</b>
<b>Identifikation af patienter med brystkræft .....</b>	<b>3</b>
<b>Knoglemetastaser og SRH .....</b>	<b>3</b>
<b>Stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet .....</b>	<b>3</b>
<b>Andre sygdomme (komorbiditet) .....</b>	<b>4</b>
<b>Vitalstatus .....</b>	<b>4</b>
<b>Validering af kræftpatienters diagnoser for knoglemetastaser og SRH .....</b>	<b>4</b>
<b>STATISTISK ANALYSE .....</b>	<b>5</b>
<b>Forekomst .....</b>	<b>5</b>
<b>Prognose .....</b>	<b>5</b>
<b>Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH .....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTATER .....</b>	<b>9</b>
<b>Forekomst af knoglemetastaser og SRH .....</b>	<b>11</b>
<b>Overlevelse .....</b>	<b>17</b>
<b>Dødelighed .....</b>	<b>19</b>
<b>Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH .....</b>	<b>23</b>
<b>KOMMENTARER .....</b>	<b>24</b>
<b>Fortolkning af analyserne .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCER .....</b>	<b>28</b>



## FORORD

Knoglemetastaser forekommer hos over halvdelen af patienter med udbredt kræftsygdom og giver anledning til betydelig morbiditet. Nærværende rapport fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling omhandler forekomsten af knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser (SRH) hos patienter med brystkræft. Endvidere beskriver rapporten overlevelsen hos denne patientgruppe, afhængig af om patienterne udvikler knoglemetastaser og SRH eller ej. Undersøgelsen dækker Danmark i perioden 1999-2007. Rapporten er et led i at muliggøre løbende monitorering og dokumentation af overlevelsen efter indlæggelse for kræftsygdomme på de kliniske hospitalsafdelinger.

**Styregruppen** for projektet består af overlæge, dr.med. Tove Nilsson (Klinisk Epidemiologisk Afdeling), cheflæge Paul Bartels (Region Midtjylland) og professor, overlæge, dr.med. Hendrik Vilstrup (Aarhus Universitet).

Analyser og rapport er udarbejdet af læge, ph.d. Jette B. Kornum, biostatistiker, ekstern lektor Jacob B. Jacobsen, samt overlæge, ph.d. Mette Nørgaard. Rapporten er sprogrevideret af projektkoordinator Tina Christensen.

Projektet er godkendt af Datatilsynet, journal nr. 2006-41-6387.

Den 15. november, 2010

Else Tønnesen  
Professor, overlæge, dr.med.  
Formand for bestyrelsen for  
Klinisk Epidemiologisk Afdeling  
Århus Universitetshospital

Henrik Toft Sørensen  
Professor, overlæge, dr.med., ph.d.  
Klinisk Epidemiologisk Afdeling  
Århus Universitetshospital

## **BAGGRUND**

Brystkræft er med cirka 4.700 nye tilfælde per år den hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark (1). Antallet af nye brystkræfttilfælde har været stigende siden 1940'erne, men de seneste år er stigningen tildækket, hvilket især kan tilskrives øget brug af mammografiscreening. På diagnosetidspunktet for brystkræft har 5-6% af kvinderne fjernmetastaser (2,3).

Knoglemetastaser kan forekomme ved næsten alle kræfttyper, men ses især ved prostata-, lunge- og brystkræft (4). Knoglemetastaser kan medføre særdeles svære smerter, hyperkalcæmi og SRH i form af patologisk fraktur og kompression af rygmarven. Strålebehandling og/eller kirurgisk behandling af knoglemetastaser kan således være nødvendig. Kompressionsbrud kan udløse lammelser, føleforstyrrelser samt sphincterparese med manglende kontrol over vandladning og afføring. Sådanne komplikationer fører ofte til hospitalsindlæggelse og forringelse af patientens funktionsniveau og livskvalitet (5). Tilstedeværelsen af SRH har muligvis også betydning for overlevelsen hos patienter med knoglemetastaser (6), men litteraturen inden for dette område er begrænset. Forekomsten af knoglemetastaser og SRH hos patienter med brystkræft i Danmark er ligeledes sparsomt belyst.

Med henblik på at kunne vurdere det fremtidige behandlingsbehov blandt patienter med brystkræft samt for at fremme vores viden om det kliniske forløb ved denne sygdom, har Klinisk Epidemiologisk Afdeling fundet det relevant:

1. At beskrive forekomsten af knoglemetastaser og SRH hos patienter med brystkræft i Danmark i perioden 1999-2007.
2. At beskrive overlevelsen hos patienter med brystkræft afhængig af forekomsten af knoglemetastaser og SRH og at sammenligne dødeligheden hos tre grupper af brystkræftpatienter hhv. uden knoglemetastaser, med knoglemetastaser men uden SRH samt med knoglemetastaser og SRH .
3. At vurdere datakvaliteten af brystkræftpatienternes diagnoser for knoglemetastaser og SRH i Landspatientregisteret (LPR).

Nærværende rapport er baseret på resultater, som også vil blive publiceret i tre artikler i internationale tidsskrifter (7-9).

## **MATERIALE OG METODE**

Undersøgelsen er baseret på alle kvinder, der i løbet af perioden 1. januar 1999 til og med 31. december 2007 har været bosiddende i Danmark.

### **Identifikation af patienter med brystkræft**

Patienter med brystkræft blev identificeret i LPR, som indeholder oplysninger om alle indlæggelser på landets sygehuse siden 1977 samt ambulante kontakter siden 1995. Den udskrivende afdeling indberetter data til LPR umiddelbart efter udskrivning af en patient. Der indgår data om indlæggelsestidspunkt, indlæggelsesafdeling, aktions- og bidiagnoser ved udskrivning samt udførte kirurgiske procedurer. Patienter er registreret med CPR-numre, og udskrivningsdiagnoser er registreret med koder baseret på 8. udgave af International Classification of Diseases (ICD-8) frem til udgangen af 1993 og på 10. udgave (ICD-10) derefter. Kirurgiske procedurer er kodet ved hjælp af den danske version af the Nordic Classification of Surgical Procedures (NCSP). I den aktuelle undersøgelse anvendte vi ICD-10 koden C50.x til identifikation af patienter med en førstegangsd diagnose (indlæggelsesdiagnose eller ambulante diagnose) for brystkræft.

### **Knoglemetastaser og SRH**

Fra LPR indhentede vi endvidere oplysninger om diagnosen knoglemetastaser (ICD-10 kode C79.5) og om alle SRH identificeret via registreringer af strålebehandling på knogle (NCSP-kode BWGC1), patologiske eller osteoporotiske frakturer (se tabel 1 for relevante ICD-10 koder) og knoglekirurgi (NCSP-kode KNAGxx). Vi inkluderede kun SRH registreret i forbindelse med eller efter en diagnose for knoglemetastaser.

### **Stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet**

Oplysninger om kræftstadie (udbredelse af kræftsygdommen) på diagnosetidspunktet blev indhentet fra Cancerregisteret. Dette register indeholder data om alle nye cancertilfælde i Danmark siden 1943, inklusiv oplysninger om diagnosetidspunkt, den anatomiske lokalisering, kræfttype, stadie, behandling samt hvorledes kræftdiagnosen blev verificeret. Patienter er registreret med CPR-numre, og kræftdiagnoserne er registreret med koder baseret på ICD-10. For kræftsygdomme registreret til og med 2003, er stadie inddelt i: lokaliseret kræftsygdom, regional spredning og fjernmetastaser. Fra 2003-2006 er stadieinddelingen baseret på TNM (et internationalt anvendt system til klassifikation og stadieinddeling af kræft). I denne rapport er lokaliseret kræft defineret som: T1-4,

N0 og M0; regional spredning som T1-4, N1-3 samt M0 og fjernmetastaser som T1-4, N1-3 og M1. For patienter diagnosticeret efter 2006 har vi ikke haft adgang til Cancerregister data. Derfor er analyser, hvor der indgår stadie, udført på den gruppe af kvinder, som blev diagnosticeret i perioden 1999-2006.

### **Andre sygdomme (komorbiditet)**

Komorbiditet angiver tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme udover den aktuelle kræftsygdom. For at kunne inddrage komorbiditet i analyserne anvendte vi Charlsons komorbiditetsindeks (10). Dette er et internationalt anerkendt klassifikationsindeks, der inkluderer 19 forskellige kroniske sygdomme, som har betydning for patienters overlevelse. Hver sygdom er tildelt en værdi i forhold til dens prognostiske betydning (se tabel 2). Ved at lægge de forskellige værdier sammen kan man opnå en samlet score for patienterne. Indekset er valideret og anvendt i en lang række studier.

I beregninger baseret på Charlsons komorbiditetsindeks anvendte vi alle diagnosekoder registreret forud for det tidspunkt, hvor en patient første gang blev diagnosticeret med brystkræft.

### **Vitalstatus**

Oplysninger om hver enkelt kræftpatients vitalstatus, dvs. om patienterne var i live, tidspunkt for evt. død samt tidspunkt for evt. flytning ud af landet, blev indhentet fra Det Centrale Personregister (CPR). Dette register indeholder bl.a. dagligt opdaterede informationer om bopæl og vitalstatus for alle borgere i Danmark siden 1968. Vi fulgte alle patienter fra de fik deres kræftdiagnose og indtil datoen for død, emigration eller 1. april 2008, afhængig af hvad der kom først.

### **Validering af kræftpatients diagnoser for knoglemetastaser og SRH**

Med henblik på at validere datakvaliteten af ICD-koderne for knoglemetastaser og SRH blandt patienter med brystkræft, blev en stikprøve nærmere undersøgt. Blandt brystkræftpatienter i det tidligere Nordjyllands Amt udtrak vi tilfældigt 100 patienter med en førstegangsdiagnose for brystkræft i perioden 1. januar 2000 til 31. december 2000. For hver patient identificerede vi alle diagnoser og diagnosedatoer for knoglemetastaser og SRH registreret i LPR inden for fem år efter diagnosen for brystkræft. De elektroniske registreringer i LPR blev herefter sammenholdt med oplysninger fra patienternes journaler.



## STATISTISK ANALYSE

### Forekomst

Vi beregnede den andel af brystkræftpatienter, der udviklede knoglemetastaser i opfølgningstiden. Disse estimater er afbildet som funktion af tiden efter første diagnose for brystkræft. Desuden er angivet den procentdel af patienterne, som havde udviklet knoglemetastaser hhv. 1 og 5 år efter datoen for deres kræftdiagnose.

Hos brystkræftpatienter diagnosticeret med knoglemetastaser, beregnede vi den andel, der efterfølgende fik SRH i opfølgningstiden. Disse estimater er afbildet som funktion af tiden efter første diagnose for knoglemetastaser. Endvidere er angivet den procentdel af patienterne, som fik SRH hhv. inden for 1 og 5 år efter datoen for deres første diagnose for knoglemetastaser.

Endelig beregnede vi incidensraten (IR) (antallet af nye tilfælde per tidsenhed) af knoglemetastaser blandt kvinder med brystkræft samt IR af SRH blandt brystkræftpatienter med knoglemetastaser.

Ovenstående analyser er lavet for alle brystkræftpatienter samlet samt opdelt efter stadie på diagnosetidspunktet.

### Prognose

I forbindelse med analyser af overlevelse og dødelighed inddelte vi brystkræftpatienterne i følgende tre brystkræft-grupper:

- 1) patienter uden knoglemetastaser
- 2) patienter med knoglemetastaser men uden SRH
- 3) patienter med knoglemetastaser og SRH

Dernæst konstruerede vi overlevelseskurver for ovenstående tre grupper. Opfølgningstiden begyndte ved datoen for kræftdiagnosen, og patienterne bidrog med risikotid i gruppen ”uden metastaser” indtil de evt. fik en knoglemetastase og evt. en efterfølgende SRH. Fra tidspunktet for første metastase og evt. første SRH bidrog patienterne med tid i den nye gruppe. For hver gruppe er 1- og 5-års overlevelse angivet, dvs. den procentdel af patienterne der var i live efter hhv. 1 og 5 år,

samt dødeligheden beregnet som antal dødsfald per 1.000 person-år. Hos de patienter, hvor oplysninger om kræftstadium på diagnosetidspunktet var tilgængelige (1999-2006), er mortalitetsraten desuden opdelt efter kræftstadium.

Til sammenligning af dødeligheden i de tre grupper har vi, ved brug af Cox regressionsanalyse, angivet den relative dødelighed for grupperne med hhv. knoglemetastaser samt knoglemetastaser og SRH i forhold til gruppen uden knoglemetastaser. Denne analyse sammenligner de tre grupper med hensyn til, hvor hurtigt efter diagnosetidspunktet kræftpatienterne døde. Hvis dødeligheden er lavere end i gruppen uden knoglemetastaser, vil resultatet af analysen være mindre end 1. Hvis dødeligheden er højere, vil resultatet af analysen være større end 1. Den første analyse ("Relativ dødelighed") tager ikke højde for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet, mens den anden analyse ("Justeret relativ dødelighed") tager højde for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet. Hos de patienter, hvor oplysninger om kræftstadium på diagnosetidspunktet var tilgængelige (1999-2006), har vi angivet den relative dødelighed opdelt efter kræftstadium.

For specifikt at kunne bestemme den risiko for død, der er forbundet med forekomsten af SRH, fulgte vi patienter med brystkræft og knoglemetastaser, opdelt efter om de fik SRH eller ej. Opfølgningstiden begyndte ved datoen for første knoglemetastasediagnose, og patienterne bidrog med risikotid i gruppen "knoglemetastaser uden SRH", indtil de evt. fik SRH. Herefter bidrog de med tid i den nye gruppe. Til sammenligning af dødeligheden hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser hhv. med og uden SRH brugte vi Cox regressionsanalyse. Den relative dødelighed for gruppen med SRH er angivet i forhold til gruppen uden SRH. Denne analyse er lavet for alle patienter samlet samt for følgende aldersgrupper: <60 år, 60-69 år, og  $\geq 70$  år. I analysen er der taget højde for forskelle i komorbiditet.

I alle analyser er den statistiske sikkerhed angivet ved hjælp af et 95% konfidensinterval (KI). Et 95% KI betyder, at den "sande værdi" med 95% sandsynlighed ligger inden for dette interval, hvis data er valide. Alle analyser er beregnet i SAS.

### **Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH**

Sensitiviteten (evnen til at klassificere alle syge korrekt) af ICD-10 kodningen for hhv. knoglemetastaser og/eller SRH er beregnet, som andelen af patienter der er registreret i LPR med

koder for knoglemetastaser og/eller SRH blandt alle de patienter, som har knoglemetastaser og/eller SRH ifølge journalgennemgangen. Specificiteten (evnen til at klassificere de ikke-syge korrekt) er beregnet, som andelen af patienter der ikke er registreret i LPR med koder for knoglemetastaser og/eller SRH blandt alle de patienter, som ikke har knoglemetastaser og/eller SRH ifølge journalgennemgangen.

”Rigtigheden” af kodningen af knoglemetastaser og SRH i LPR er endvidere estimeret ved hjælp af den positive prædiktive værdi (PPV) og den negative prædiktive værdi (NPV). PPV er beregnet som den andel af patienter, der havde en knoglemetastase og/eller SRH registreret i LPR, som også kunne bekræftes ved journalgennemgangen. NPV er beregnet som den andel af patienter, der ikke havde en knoglemetastase og/eller SRH registreret i LPR, og som heller ikke havde dette ved journalgennemgangen.

**Tabel 1** Anvendte koder for patologiske eller osteoporotiske frakturer

Frakturtype	ICD-10 koder
Fraktur af ryghvirvler, ribben, bækken, lårknogle og distale dele af underarmsknogle	M80.0, M84.4, M90.7, S12.0-12.9, S22.0, S22.1, S32.0-S32.8, S72.0-S72.9, S52.5-S.52.6
Kompression af rygmær	M43.9, M48.5, M54.5, M54.6, M54.9, G95.2, og G95.8

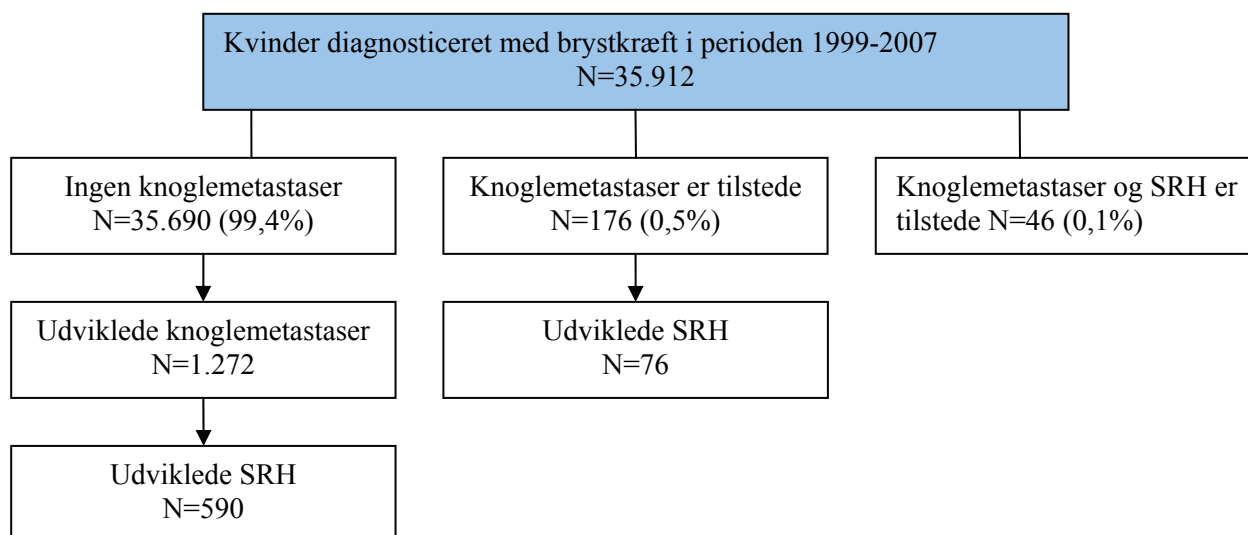
**Tabel 2** Oversigt over sygdomsgrupper i Charlsons komorbiditetsindeks (10) samt de tilhørende værdier og diagnosekoder

Sygdom	Værdi	ICD-8	ICD-10
Akut myokardieinfarkt	1	410	I21;I22;I23
Hjerteinsufficiens	1	427.09; 427.10; 427.11; 427.19; 428.99; 782.49	I50; I11.0; I13.0; I13.2
Karsygdomme	1	440; 441; 442; 443; 444; 445	I70; I71; I72; I73; I74; I77
Cerebrovaskulære sygdomme	1	430-438	I60-I69; G45; G46
Demens	1	290.09-290.19; 293.09	F00-F03; F05.1; G30
Kroniske lungesygdomme	1	490-493; 515-518	J40-J47; J60-J67; J68.4; J70.1; J70.3; J84.1; J92.0; J96.1; J98.2; J98.3
Bindevævssygdomme	1	712; 716; 734; 446; 135.99	M05; M06; M08; M09;M30;M31; M32; M33; M34; M35; M36; D86
Ulcussygdomme	1	530.91; 530.98; 531-534	K22.1; K25-K28
Milde leversygdomme	1	571; 573.01; 573.04	B18; K70.0-K70.3; K70.9; K71; K73; K74; K76.0
Diabetes type1	1	249.00; 249.06; 249.07; 249.09	E10.0, E10.1; E10.9
Diabetes type2	1	250.00; 250.06; 250.07; 250.09	E11.0; E11.1; E11.9
Hemiplegi	2	344	G81; G82
Nyresygdomme	2	403; 404; 580-583; 584; 590.09; 593.19; 753.10-753.19; 792	I12; I13; N00-N05; N07; N11; N14; N17-N19; Q61
Diabetes med komplikationer			
type1	2	249.01-249.05; 249.08	E10.2-E10.8
type2	2	250.01-250.05; 250.08	E11.2-E11.8
Solide kræftformer	2	140-194	C00-C75
Leukæmi	2	204-207	C91-C95
Lymfomer	2	200-203; 275.59	C81-C85; C88; C90; C96
Moderate til svære lever-sygdomme	3	070.00; 070.02; 070.04; 070.06; 070.08; 573.00; 456.00-456.09	B15.0; B16.0; B16.2; B19.0; K70.4; K72; K76.6; I85
Metastaserende kræft	6	195-198; 199	C76-C80
AIDS	6	079.83	B21-B24

## RESULTATER

I alt 35.912 patienter fik diagnosticeret brystkræft i perioden 1999-2007. Median opfølgningstid var 3,5 år og medianalderen på diagnosetidspunktet var 62,3 år. På diagnosetidspunktet havde 35.690 patienter (99,4%) ingen knoglemetastaser, 176 (0,5%) havde knoglemetastaser, og 46 (0,1%) havde både knoglemetastaser samt haft SRH (figur 1). I den gruppe af brystkræftpatienter, hvor information om kræftstadium på diagnosetidspunktet var tilgængelig (perioden 1999-2006) (n=31.761), havde 13.515 (43%) patienter lokaliseret kræft, 12.452 (39%) havde regional spredning, 1.557 (5%) havde metastaser, mens data vedrørende stadium manglede for 4.237 (13%) patienter.

**Figur 1** Kvinder med brystkræft opdelt i forhold til forekomsten af knoglemetastaser og SRH



Tabel 3 viser fordelingen af alder og komorbiditet hos patienter med nydiagnosticeret brystkræft.

**Tabel 3** Fordelingen af alder og komorbiditet på tidspunktet for brystkræftdiagnose hos kvinder diagnosticeret i perioden 1999-2007

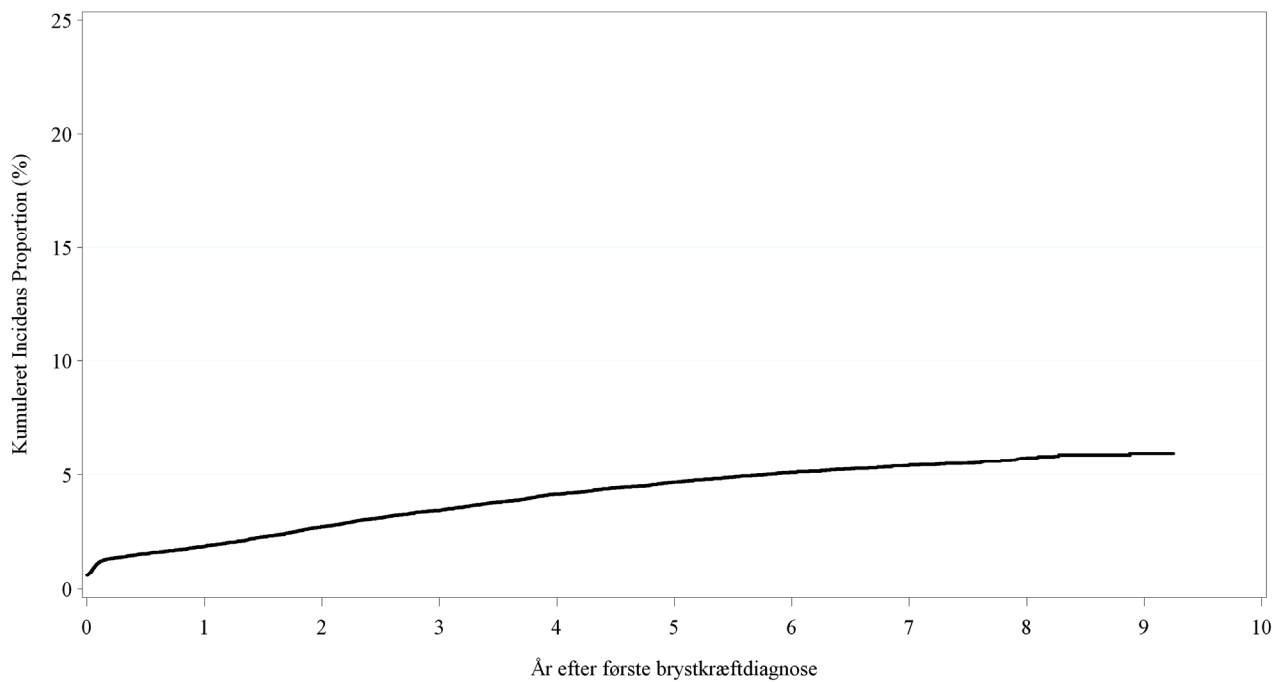
	Alle		Knoglemetastaser		Knoglemetastaser + SHR	
	N		N		N	
	35.912		1.494		712	
Medianalder (range)	62 (18-104)		61 (25-95)		62 (25-95)	
Komorbiditet						
Akut myokardieinfarkt	574	1,6 %	24	1,6 %	8	1,1 %
Hjerteinsufficiens	884	2,5 %	28	1,9 %	8	1,1 %
Karsygdomme	739	2,1 %	26	1,7 %	13	1,8 %
Cerebrovaskulære sygdomme	1.615	4,5 %	58	3,9 %	26	3,7 %
Demens	269	0,7 %	6	0,4 %	3	0,4 %
Kroniske lungesygdomme	1.794	5,0 %	72	4,8 %	38	5,3 %
Bindevævssygdomme	853	2,4 %	38	2,5 %	16	2,2 %
Ulcussygdomme	727	2,0 %	26	1,7 %	12	1,7 %
Milde leversygdomme	214	0,6 %	8	0,5 %	3	0,4 %
Diabetes type 1 og 2	1.060	3,0 %	43	2,9 %	21	2,9 %
Hemiplegi	50	0,1 %	6	0,4 %	4	0,6 %
Nyresygdomme	257	0,7 %	11	0,7 %	5	0,7 %
Diabetes med komplikationer	468	1,3 %	19	1,3 %	10	1,4 %
Solide kræftformer	1.644	4,6 %	76	5,1 %	42	5,9 %
Leukæmi	39	0,1 %	3	0,2 %	0	0,0 %
Lymfomer	115	0,3 %	9	0,6 %	5	0,7 %
Moderate til svære leversygdomme	49	0,1 %	3	0,2 %	2	0,3 %
AIDS	5	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Som det fremgår af tabel 3, var der ikke nogen væsentlige forskelle i alder og komorbiditet blandt brystkræftpatienter med knoglemetastaser og brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH i forhold til gruppen af alle brystkræftpatienter.

## Forekomst af knoglemetastaser og SRH

Figur 2 viser andelen af kvinder med brystkræft, der udviklede knoglemetastaser.

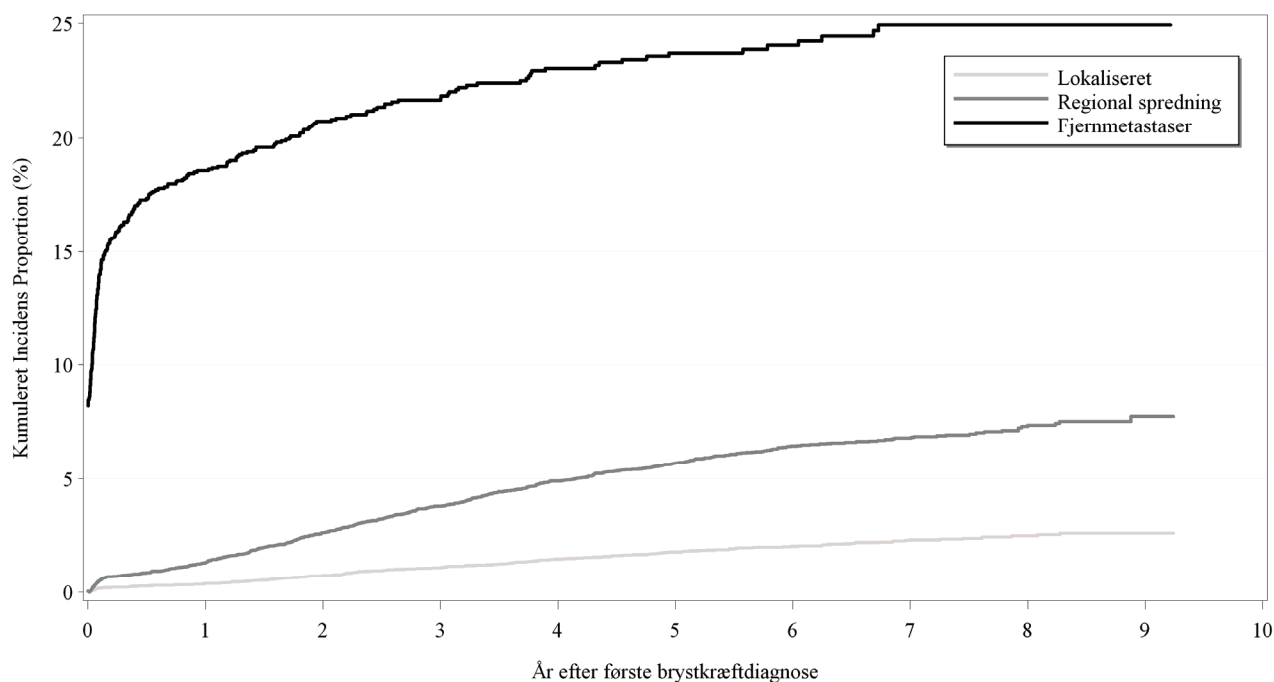
**Figur 2** Andelen af kvinder, der udviklede knoglemetastaser, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for brystkræft



1 og 5 år efter første diagnose for brystkræft havde hhv. 1,9% (95% KI 1,7-2,0) og 4,7% (95% KI 4,4-4,9) af patienterne udviklet knoglemetastaser.

I figur 3 er patienterne inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet.

**Figur 3** Andelen af brystkræftpatienter, der udviklede knoglemetastaser, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for brystkræft og inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet



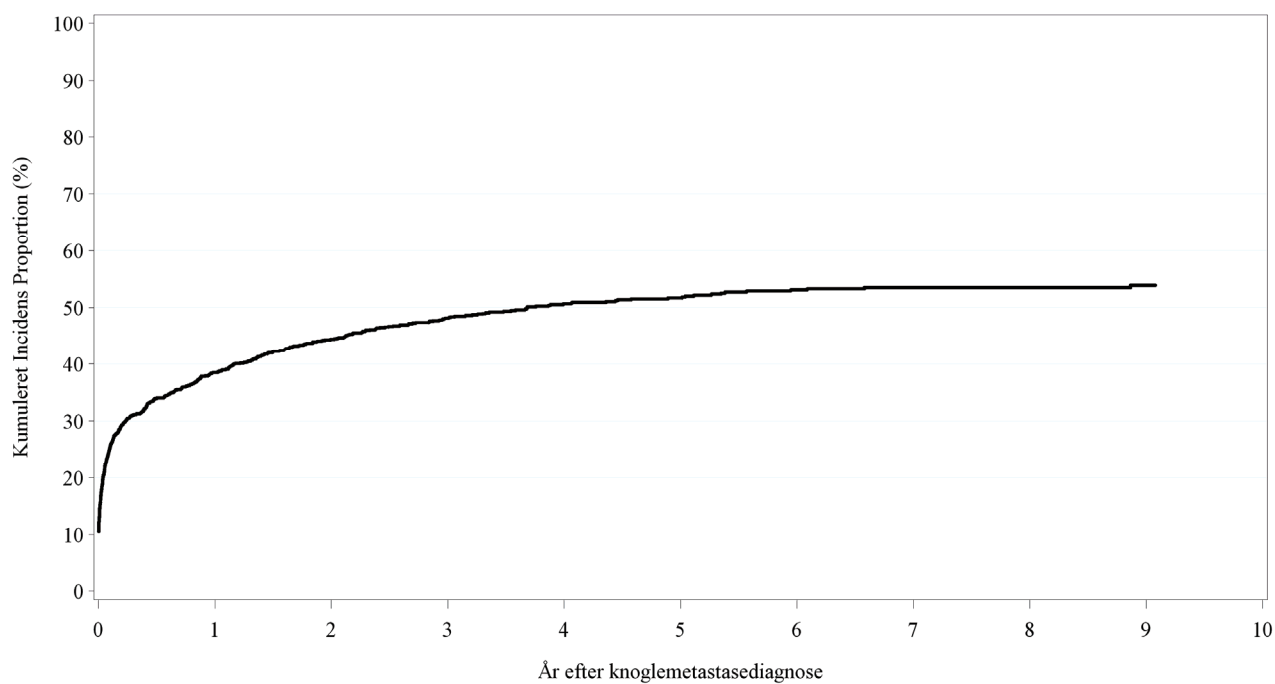
Den højeste forekomst af knoglemetastaser fandtes hos kvinder med fremskreden brystkræft på diagnosetidspunktet.

Efter 1 og 5 år havde hhv. 0,4% (95% KI: 0,3-0,5) og 1,8% (95% KI: 1,5-2,0) af patienter med lokaliseret kræftsygdom udviklet knoglemetastaser. Blandt patienter med regional spredning på diagnosetidspunktet havde 1,3% (95% KI: 1,1-1,5) og 5,7% (95% KI: 5,3-6,2) udviklet knoglemetastaser efter hhv. 1 og 5 år. For patienter med fjernmetastaser gjaldt det for 18,6% (95% KI: 16,7-20,5) efter 1 år og 23,7% (95% KI: 21,5-26,0) efter 5 år.



Figur 4 viser andelen af kvinder med brystkræft og knoglemetastaser, der udviklede SRH.

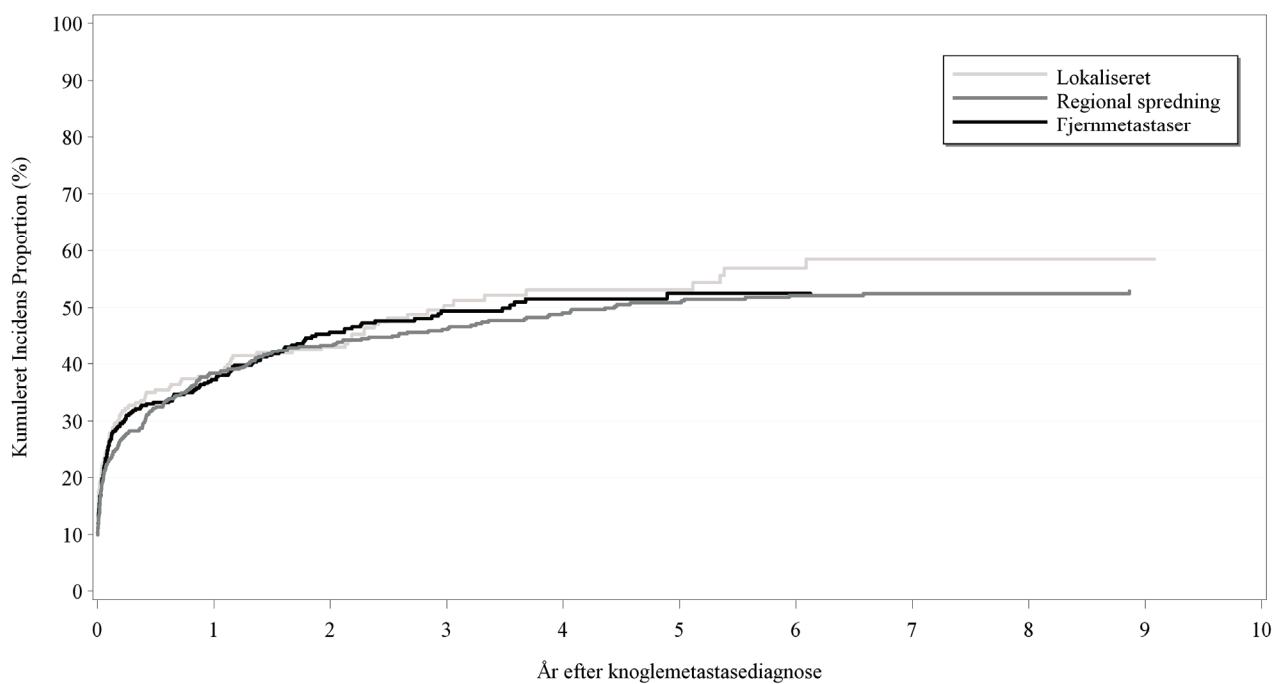
**Figur 4** Andelen af kvinder med brystkræft og knoglemetastaser, der udviklede SRH, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for knoglemetastaser



I alt havde 38,5% (95% KI: 36,0-41,0) og 51,7% (95% KI: 48,9-54,4) haft SRH hhv. 1 og 5 år efter første knoglemetastasediagnose.

I figur 5 er brystkræftpatienterne inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet.

**Figur 5** Andelen af kvinder med brystkræft og knoglemetastaser, der udviklede SRH, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for knoglemetastaser og inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet



Som det fremgår af figur 5, var forekomsten af SRH uafhængig af stadie på tidspunktet for brystkræftdiagnosen.

Tabel 4 viser IR (antallet af nye tilfælde per tidsenhed) af knoglemetastaser blandt kvinder med brystkræft samt IR af SRH blandt brystkræftpatienter med knoglemetastaser.

**Tabel 4** IR (antallet af nye tilfælde per tidsenhed) af knoglemetastaser blandt kvinder med brystkræft samt IR af SRH blandt brystkræftpatienter med knoglemetastaser. Opgjort i forhold til tid efter brystkræftdiagnosen samlet for alle patienter og opdelt efter stadie på diagnosetidspunktet.

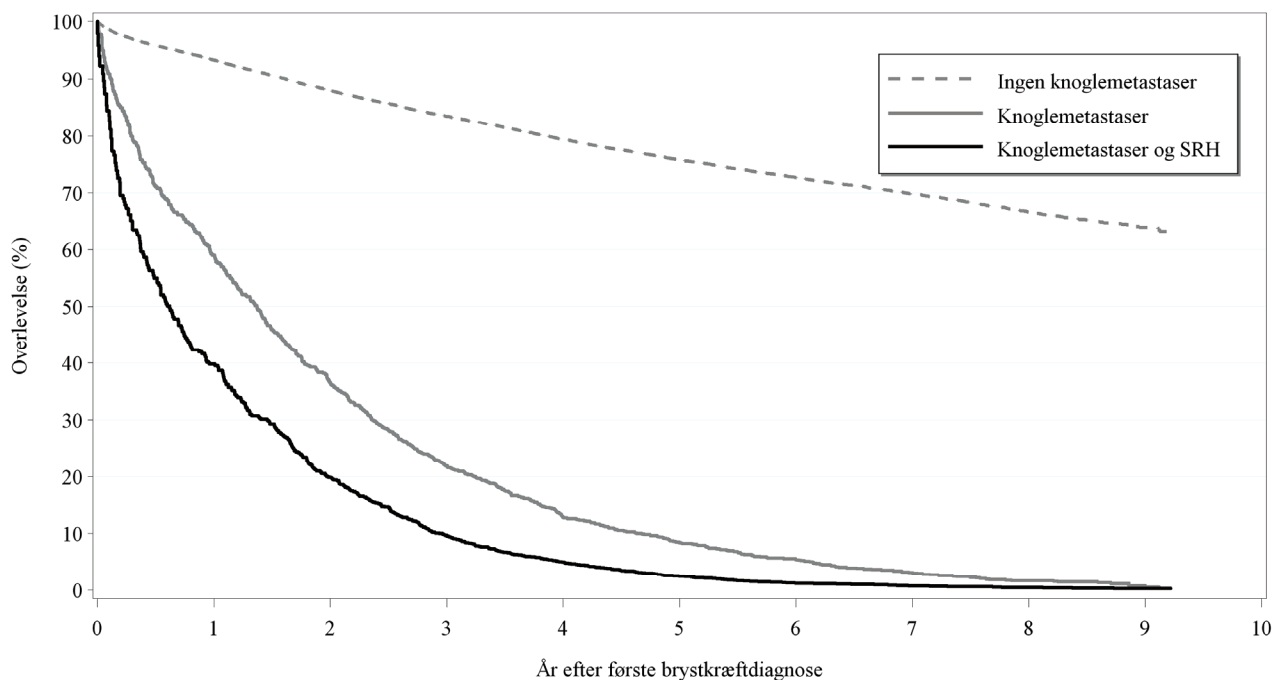
<b>Kræftstadie</b>	<b>N</b>	<b>Første år</b> Antal per 1.000 person-år (95% KI)	<b>Andet til femte år</b> Antal per 1.000 person-år (95% KI)	<b>Første fem år</b> Antal per 1.000 person-år (95% KI)
<b>ALLE</b>				
Knoglemetastaser	1.272	13,6 (12,4-14,9)	8,8 (8,2-9,5)	10,2 (9,6 – 10,8)
Første SRH	712	759,2 (662,0-870,5)	513,8 (465,4-567,3)	578,0 (533,4 – 626,2)
<b>LOKALISERET</b>				
Knoglemetastaser	237	3,3 (2,5-4,4)	3,9 (3,3 – 4,5)	3,7 (3,2-4,3)
Første SRH	117	503,1 (285,7-885,9)	574,7 (462,8-713,5)	564,4 (461,1-690,9)
<b>REGIONAL</b>				
Knoglemetastaser	663	12,9 (11,1-15,1)	13,5 (12,3-14,8)	13,3 (12,3-14,5)
Første SRH	310	774,6 (596,1-1006,5)	560,7 (490,7-640,6)	594,5 (527,8-669,5)
<b>FJERNMETASTASER</b>				
Knoglemetastaser	358	172,5 (147,9-201,4)	49,7 (38,8-63,6)	101,8 (89,3-116,0)
Første SRH	176	760,1 (620,9-930,4)	421,5 (329,9-538,5)	573,5 (490,7-670,2)

I alt fik 1.494 (4%) af brystkræftpatienterne diagnosticeret knoglemetastaser enten på tidspunktet for brystkræftdiagnose eller i opfølgningsstiden. IR var højest i det første år efter den primære brystkræftdiagnose, hvor den var 13,6 (95% KI: 12,4-14,9) per 1.000 person-år. Denne rate faldt til 8,8 (95% KI: 8,2-9,5) per 1.000 person-år fra det andet til femte år efter første brystkræftdiagnose. I alt blev 712 (47,6%) brystkræftpatienter med knoglemetastaser diagnosticeret med SRH enten på tidspunktet for brystkræftdiagnosen eller i opfølgningsstiden. Ligesom IR af knoglemetastaser efter den første brystkræftdiagnose, var IR af SRH højest det første år efter den primære knoglemetastasediagnose, hvor IR var 759,2 (95% KI: 662,0-870,5) per 1.000 person-år. Denne rate faldt til 513,8 (95% KI: 465,4-567,3) per 1.000 person-år fra det andet til femte år efter første knoglemetastasediagnose.

Incidensen af knoglemetastaser var højere efter det første år, jo mere fremskreden brystkræften var på diagnosetidspunktet. For patienter med lokaliseret kræft var IR 3,3 (95% KI: 2,5-4,4) per 1.000 person-år, mens den var 12,9 (95% KI: 11,1-15,1) per 1.000 person-år for patienter med regional spredning og 172,5 (95% KI: 147,9-201,4) per 1.000 person-år for patienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (tabel 4). Der var til gengæld ingen forskel i IR af SRH efter første knoglemetastasediagnose, når denne rate blev inddelt efter kræftstadiet på diagnosetidspunktet.

## Overlevelse

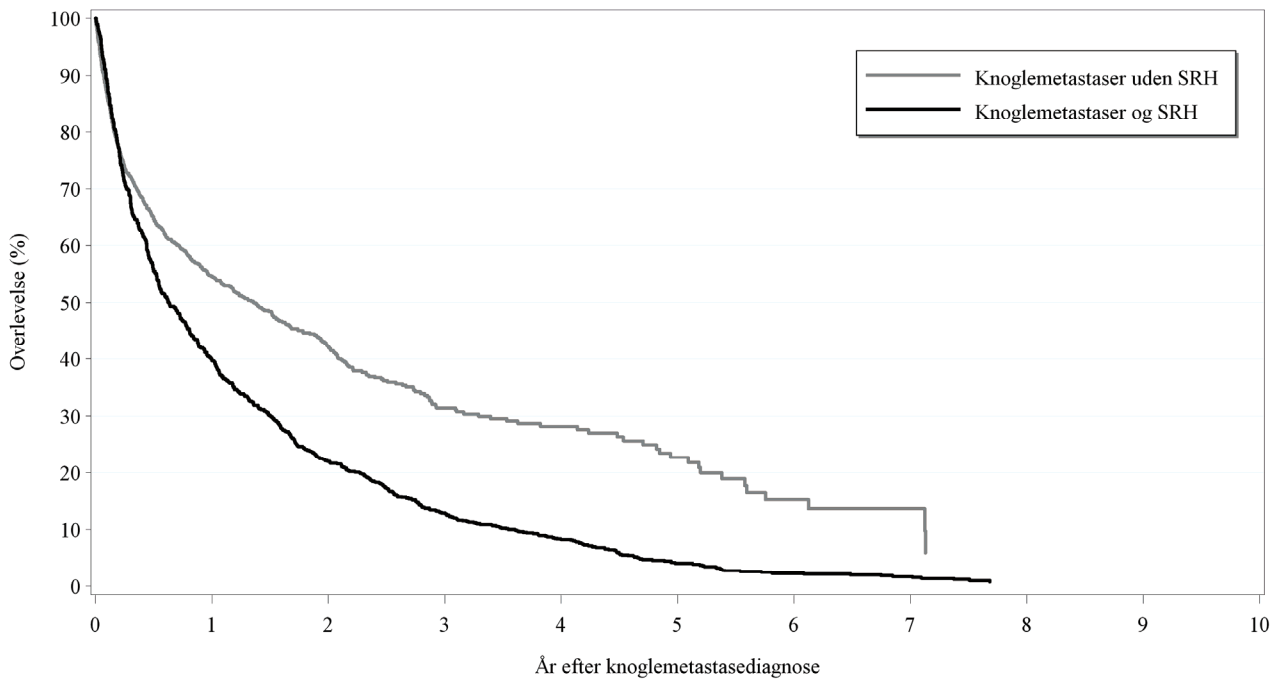
**Figur 6** Overlevelse fra diagnosetidspunktet for kvinder med brystkræft inddelt efter forekomsten af knoglemetastaser og SRH



Figur 6 viser overlevelseskurver for hhv. brystkræftpatienter uden knoglemetastaser, brystkræftpatienter med knoglemetastaser og brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH. Både 1- og 5-års overlevelsen var lav hos patienter med knoglemetastaser og SRH, hvor 1-års overlevelsen var 39,8% (95% KI: 32,4-47,1) og 5-års overlevelsen var 2,5% (95% KI: 1,7-3,4). For brystkræftpatienter med knoglemetastaser uden SRH var 1-års overlevelsen 59,0% (95% KI: 53,6-64,0), og 5-års overlevelsen var 8,4% (95% KI: 6,6-10,4), mens brystkræftpatienter uden knoglemetastaser havde en 1-års overlevelse på 93,3% (95% KI: 93,0-93,6) og en 5-års overlevelse på 75,8% (95% KI: 75,3-76,3).

Figur 7 viser overlevelseskurver for brystkræftpatienter med knoglemetastaser uden SRH og for brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH.

**Figur 7** Brystkræftpatienters overlevelse i forhold til tid efter første knoglemetastasediagnose, inddelt efter forekomsten af SRH



Middelooverlevelsen hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser var 16 måneder, mens den var 7 måneder hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH (data er ikke vist).

## Dødelighed

Tabel 5 viser dødeligheden hos patienter med brystkræft samlet for alle samt inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet.

**Tabel 5** Dødeligheden hos patienter med brystkræft totalt samt inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet

Kræft- stadie	Gruppe	Dødelighed per 1.000 person-år (95% KI)		
		Første år efter brystkræftdiagnose	Andet til femte år efter brystkræftdiagnose	Første fem år efter brystkræftdiagnose
Alle	Ingen knoglemetastaser	70,4 (67,6-73,4)	53,0 (51,4-54,6)	58,0 (56,7-59,5)
	Knoglemetastaser	522,2 (442,7-615,9)	488,9 (441,7-541,1)	497,6 (456,4-542,5)
	Knoglemetastaser +SRH	854,9 (704,1-1.037,9)	692,7 (625,7-766,9)	722,3 (660,0-790,4)
Lokaliseret	Ingen knoglemetastaser	21,1 (18,7-23,7)	31,0 (29,3-32,8)	28,4 (27,0-29,9)
	Knoglemetastaser	251,6 (113,0-559,9)	364,4 (277,7-478,2)	348,3 (269,2-450,5)
	Knoglemetastaser +SRH	585,7 (219,8-1.560,5)	503,3 (381,4-664,0)	508,6 (389,5-664,1)
Regional	Ingen knoglemetastaser	37,5 (34,2-41,1)	56,3 (53,8-59,0)	51,1 (49,1-53,3)
	Knoglemetastaser	304,3 (200,4-462,2)	534,7 (466,4-612,9)	498,3 (437,6-567,4)
	Knoglemetastaser +SRH	321,0 (160,5-641,9)	715,4 (619,4-826,3)	680,7 (591,1-783,8)
Fjern- metastaser	Ingen knoglemetastaser	569,1 (522,7-619,6)	279,2 (251,6-309,9)	402,1 (376,5-429,5)
	Knoglemetastaser	598,3 (476,4-751,5)	474,1 (376,4-597,4)	529,9 (450,6-623,2)
	Knoglemetastaser +SRH	960,0 (733,4-1.256,6)	805,4 (659,4-983,8)	854,3 (727,6-1.003,1)

Dødeligheden beregnet som antal dødsfald per 1.000 person-år var lavest hos brystkræftpatienter uden knoglemetastaser, hvor 5-års dødeligheden var 58,0 (95% KI: 56,7-59,5) per 1.000 person-år. Dødeligheden var højere hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser, som havde en 5-års dødelighed på 497,6 (95% KI: 456,4-542,5) per 1.000 person-år og endnu højere hos patienter med knoglemetastaser og SRH, hvor 5-års dødeligheden var 722,3 (95% KI: 660,0-790,4) per 1.000

person-år. Som det fremgår af tabellen havde kræftstadiet på diagnosetidspunktet betydning for disse estimater. Brystkræftpatienter med lokaliseret kræft på diagnosetidspunktet, som efterfølgende udviklede knoglemetastaser og SRH, havde en 5-års dødelighed på 508,6 per 1.000 person-år (95% KI: 389,5-664,1). Patienter med fjerne metastaser på diagnosetidspunktet, der udviklede knoglemetastaser og SRH, havde en 5-års dødelighed på 854,3 (95% KI: 727,6-1.003,1) per 1.000 person-år.



Tabel 6 viser 1-års relativ dødelighed og >1-års relativ dødelighed hos brystkræftpatienter samlet set og inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet. Resultater både med og uden justering for evt. forskelle i alder og forekomst af komorbiditet er inkluderet.

**Tabel 6** Relativ dødelighed hos patienter med brystkræft inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet

Kræftstadie	1-års relativ dødelighed (95% KI)	Justeret 1-års relativ dødelighed* (95% KI)	>1-års relativ dødelighed (95% KI)	Justeret >1-års relativ dødelighed* (95% KI)
<b>ALLE</b>				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	7,6 (6,4-9,0)	7,2 (6,0-8,6)	9,6 (8,7-10,6)	10,6 (9,6-11,7)
Knoglemetastaser + SRH	13,0 (10,7-15,9)	10,9 (9,0-13,3)	13,3 (12,1-14,6)	14,3 (13,0-15,7)
<b>LOKALISERET</b>				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	11,9 (5,3-26,7)	10,0 (4,4-22,4)	12,2 (9,7-15,5)	12,5 (9,9-15,8)
Knoglemetastaser + SRH	27,8 (10,3-74,6)	22,4 (8,3-60,2)	14,2 (11,3-17,9)	15,5 (12,3-19,5)
<b>REGIONAL SPREDNING</b>				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	7,9 (5,1-12,1)	7,8 (5,1-12,0)	9,6 (8,4-11,0)	10,5 (9,2-12,0)
Knoglemetastaser +SRH	7,3 (3,6-14,8)	6,0 (3,0-12,1)	13,8 (12,1-15,7)	14,3 (12,5-16,2)
<b>FJERNMETASTASER</b>				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,5)	1,8 (1,4-2,3)	2,0 (1,6-2,5)
Knoglemetastaser +SRH	1,9 (1,4-2,5)	2,0 (1,5-2,6)	2,9 (2,3-3,6)	3,0 (2,4-3,8)

\*Justeret for alder og komorbiditet

Efter justering for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet var den relative dødelighed højere hos patienter med knoglemetastaser sammenlignet med patienter uden knoglemetastaser både i det første år efter kræftdiagnosen (justeret 1-års relativ dødelighed: 7,2 (95% KI: 6,0-8,6)) og mere end et år efter kræftdiagnosen (justeret >1-års relativ dødelighed: 10,6 (95% KI: 9,6-11,7)).

Dødeligheden var endnu højere hos patienter med knoglemetastaser og SRH (justeret 1-års relativ dødelighed: 10,9 (95% KI 9,0-13,3) og justeret >1-års relativ dødelighed 14,3 (95% KI: 13,0-15,7)).

Vi fandt det samme mønster, når analyserne blev inddelt efter stadie.

Tabel 7 viser den relative dødelighed hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH, opgjort i forhold til om de dør hhv. i løbet af eller senere end et år efter første knoglemetastasediagnose. Patienter med knoglemetastaser uden SRH er anvendt som referencegruppe. Analyserne er inddelt i aldersgrupper, og alle estimater er justeret for evt. forskelle i forekomst af komorbiditet.

**Tabel 7** Justeret relativ dødelighed hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH sammenholdt med samme patientgruppe uden SRH. Resultaterne er opdelt efter alder på tidspunktet for brystkræftdiagnosen

Aldersgruppe	1-års relativ dødelighed (95% KI)	Justeret 1-års relativ dødelighed* (95% KI)	>1-års relativ dødelighed (95% KI)	Justeret >1-års relativ dødelighed* (95% KI)
Alle	1,5 (1,3-1,7)	1,4 (1,2-1,7)	2,2 (1,8-2,7)	2,2 (1,8-2,7)
<60 år	1,6 (1,2-2,0)	1,5 (1,2-2,0)	2,4 (1,7-3,2)	2,4 (1,8-3,3)
60-69 år	1,4 (1,1-1,9)	1,4 (1,1-1,9)	2,1 (1,5-3,1)	2,2 (1,5-3,1)
70+ år	1,4 (1,1-1,7)	1,3 (1,0-1,7)	2,0 (1,4-3,0)	2,1 (1,4-3,1)

\*Patienter med knoglemetastaser uden SRH er anvendt som reference. Justeret for forskelle i komorbiditet

Af tabel 7 fremgår det, at dødeligheden både inden for det første år og efter det første år efter knoglemetastasediagnosen var højere hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH end hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser uden SRH - uanset alder. For brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH var dødeligheden mere end et år efter brystkræftdiagnosen cirka dobbelt så stor som blandt patienter med knoglemetastaser uden SRH.

### **Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH**

For brystkræftpatienter var sensitiviteten af en registreret ICD-10 diagnose for knoglemetastaser eller SRH i LPR 0,58 (95% KI: 0,34-0,80), og specificiteten var 0,95 (95% KI: 0,88-0,99). PPV og NPV for en registreret diagnose for knoglemetastaser eller SRH i LPR var hhv. 0,73 (95% KI 0,45-0,92) og 0,91 (95% KI: 0,82-0,96).

## KOMMENTARER

På baggrund af data fra LPR, CPR samt Cancerregisteret har Klinisk Epidemiologisk Afdeling beskrevet forekomsten af knoglemetastaser og SRH blandt patienter med brystkræft i Danmark. Endvidere indeholder denne rapport data om knoglemetastaser og SRHs betydning for overlevelsen efter brystkræft.

Sammenfattende viser undersøgelsen:

- At blandt patienter med brystkræft fik knap 2% diagnosticeret knoglemetastaser inden for et år efter den primære brystkræftdiagnose.
- At SRH forekommer relativt hyppigt hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser. Knap 39% fik SRH inden for et år efter første knoglemetastasediagnose.
- At forekomsten af nye tilfælde af knoglemetastaser var højest det første år efter den primære brystkræftdiagnose og højere, hvis patienten havde fremskreden kræft på diagnosetidspunktet.
- At forekomsten af nye tilfælde af SRH var højest det første år efter første knoglemetastasediagnose og var uafhængig af kræftstadiet på tidspunktet for kræftdiagnosen.
- At knoglemetastaser prædikerer en dårlig prognose, og at overlevelsen yderligere forringes, hvis patienten efterfølgende får SRH – uanset kræftstadiet på diagnosetidspunktet. Mindre end 3% af brystkræftpatienter med knoglemetastaser og SRH overlevede fem år efter kræftdiagnosen.
- At ICD-10 kodningen af knoglemetastaser og SRH i LPR har tilfredsstillende sensitivitet og høj specificitet. LPR kan således anvendes til epidemiologiske undersøgelser af knoglemetastaser og SRH.

### Fortolkning af analyserne

Man må være opmærksom på en række forhold ved fortolkning af resultaterne. Registreringen af knoglemetastaser og SRH sekundært til brystkræft har en sensitivitet på knap 60%. Det er således sandsynligt, at forekomsten af knoglemetastaser og SRH reelt er højere, end hvad vi fandt i denne undersøgelse. Oplysninger om dødsfald er i nærværende analyser indhentet fra CPR, og grundet den høje kvalitet af dette register er disse informationer ikke behæftede med fejl.

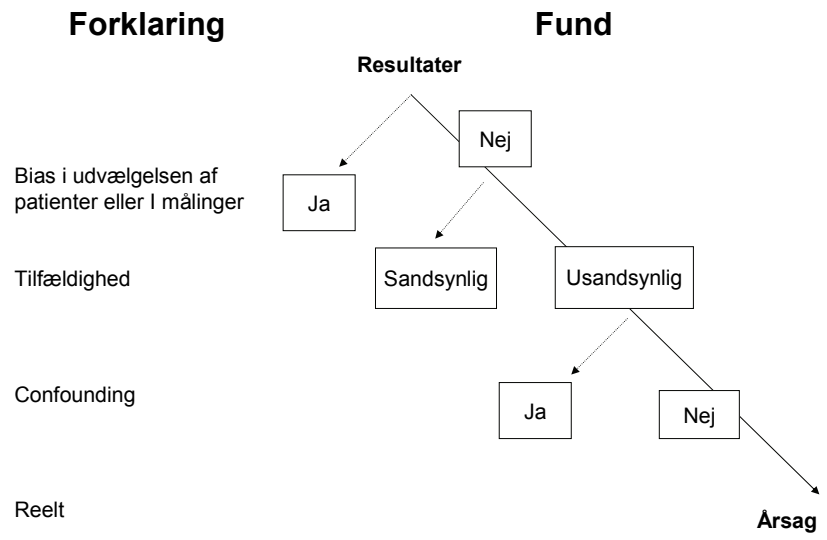
Selv om der tages højde for forskelle i alder og tilstedeværelsen af andre sygdomme hos kræftpatienterne, og selv om analyserne inddeles efter spredning af kræftsygdommen på diagnosetidspunktet, kan der være andre forhold, der gør, at patienter ikke er umiddelbart sammenlignelige. Der kan således være forskelle i screening, diagnostik og behandling af patienterne samt i kodning af sygdomme. I nærværende rapport har det ikke været muligt at tage højde for disse forhold i analyserne. De epidemiologiske begreber, som dækker disse forhold, kaldes hhv. bias og confounding (11,12) (se Figur 6). Figur 7 viser nogle overordnede faktorer, der har betydning for forløbet af en kræftsygdom (13). De aktuelle analyser giver ikke mulighed for at differentiere mellem disse overordnede faktorer.

I rapporten er Charlsons komorbiditetsindeks (10) brugt til at kategorisere patienternes andre sygdomme. Dette indeks er internationalt udbredt og er tidligere anvendt til analyser af ICD-baserede registerdata (14). Det er vist, at dette indeks er velegnet til at identificere alle patienter uden andre sygdomme (høj specificitet), hvorimod evnen til at identificere alle patienter med andre sygdomme er mere varierende (varierende sensitivitet) (15). Flere studier har dog vist, at Charlson-scoren er velegnet til at måle graden af komorbiditet hos kræftpatienter (16-19). Charlsons komorbiditetsindeks er desuden fundet validt til at forudsige risikoen for død over en periode, der går fra få uger til 10 år, blandt forskellige patientpopulationer inklusiv kræftpatienter (20).

Der kan være flere årsager til, at SRH er associeret med en dårligere overlevelse hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser. SRH kan afspejle en mere fremskreden eller aggressiv sygdom. Andre årsager kan være en øget dødelighed som følge af det kirurgiske indgreb ved en patologisk fraktur eller immobilisering (21).

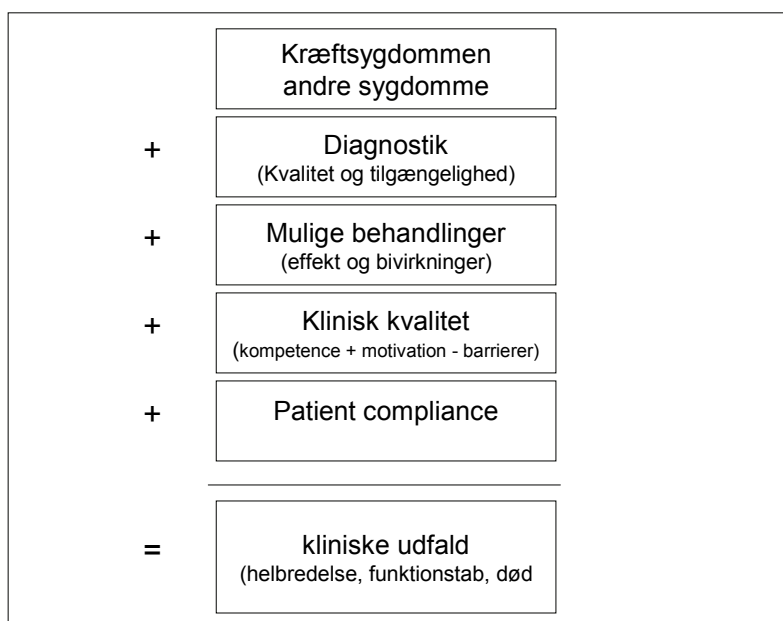
På baggrund af rapporten kan vi konkludere, at SRH forekommer relativt hyppigt hos brystkræftpatienter med knoglemetastaser, og at SHR prædikterer en dårlig prognose hos denne patientgruppe uanset kræftstadiet på diagnosetidspunktet.

**Figur 6** Principielle fortolkningsmuligheder for de opnåede resultater.



**Figur 7**

**Faktorer af betydning for udfaldet af en kræftsygdom**



## REFERENCER

1. [http://www.sst.dk/publ/Publ2009/DOKU/cancerreg/cancerregisteret\\_2008.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2009/DOKU/cancerreg/cancerregisteret_2008.pdf). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2009: 5: Cancerregisteret 2008.
2. Søgaard KK, Cronin-Fenton DP, Pedersen L, Sørensen HT, Lash TL. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:519-25.
3. Louwman WJ, Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*. 2008;19:97-106.
4. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:365-78.
5. Jensen AB, Kamby C, Hansen B, Keller J. [Bone metastases]. *Ugeskr Laeger*. 2007;169:3753-6.
6. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-7.
7. Jensen AO, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Validity of the recorded International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition diagnoses codes of bone metastases and skeletal-related events in breast and prostate cancer patients in the Danish National Registry of Patients. *Clinical Epidemiol*. 2009;1 101-8.
8. Jensen AO, Jacobsen JB, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark (unpublished).
9. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, Nørgaard M, Fryzek JP, Sørensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: A population-based cohort study in Denmark (1999-2007) (unpublished).
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
11. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
12. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology/The Essentials*. Third Edition. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996.
13. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston/Toronto/London: Library of Congress Card, 1991.



14. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:221-9.
15. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:131-41.
16. Nutall M, van der Meulen J, Emberton M. Charlson scores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:265-73.
17. Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Hogel J. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;387:72-6.
18. West DW, Satariano WA, Ragland DR, Hiatt RA. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. *Ann Epidemiol.* 1996;6:413-9.
19. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of longterm outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:759-62.
20. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;35:181-200.
21. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;168:1005-7.



## **Rapporter og ph.d.-afhandlinger fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling**

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 Arthroplasty Registry. *2006.*  
Særtryk: Klinisk Epidemiologisk Afdeling - De første 5 år. *2006.*
21. Blindtarmsbetændelse i Vejle, Ringkøbing, Viborg, Nordjyllands og Århus Amter. *2006.*
22. Andre sygdommes betydning for overlevelse efter indlæggelse for seks kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1995-2005. *2006.*
23. Ambulante besøg og indlæggelser for udvalgte kroniske sygdomme på somatiske hospitaler i Århus, Ringkøbing, 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, Ringkøbing, 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 førstegangsinlæggelser 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. *2009.*
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 prostatakraft 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.*