

Komorbiditet ved brystkræft

Et registerstudie om konkurrerende sygdom før og efter
brystkræftdiagnose med fokus på hjerte-kar-sygdom



Marie Jakobsen, Morten Sall Jensen & Christophe Kolodziejczyk

Komorbiditet ved brystkræft – Et registerstudie om konkurrerende sygdom før og efter brystkræftdiagnose med fokus på hjerte-kar-sygdom

Følgegruppe:

Michael Andersson, MD, DMSci, Onkologisk Klinik, Center for Kræft og Organsygdomme, Rigshospitalet

Thomas Kümler, MD, PhD, Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Peter Bo Poulsen, MSc, PhD, Pfizer Danmark

Humma Khan, MSc, MD, Pfizer Danmark

© VIVE og forfatterne, 2020

e-ISBN: 978-87-7119-759-4

Modelfoto: Ricky John Molloy/VIVE

Projekt: 301110

VIVE – Viden til Velfærd

Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd

Herluf Trolles Gade 11, 1052 København K

www.vive.dk

VIVEs publikationer kan frit citeres med tydelig kildeangivelse.

Forord

Brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder. Cirka 4.700 kvinder får hvert år stillet diagnosen i Danmark svarende til omkring 25 % af alle nye kræfttilfælde blandt kvinder.

Komorbiditet blandt kræftpatienter forekommer ofte, dvs. tilstedeværelse af en eller flere andre sygdomme end kræft, særligt blandt ældre kræftpatienter. Samtidig peger flere studier på, at der er en øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter visse former for kræftbehandling.

Formålet med dette registerstudie er at undersøge forekomst og konsekvenser af komorbiditet med fokus på hjerte-kar-sygdom blandt kvinder, som er diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden 2003-2007, og som ikke har haft kræft tidligere.

Studiet er finansieret af Pfizer Danmark. To repræsentanter fra Pfizer Danmark har – sammen med to kliniske eksperter med speciale inden for brystkræft og hjerte-kar-sygdom – deltaget i en følgegruppe for studiet og haft mulighed for at kommentere på udkast til denne rapport. Den endelige rapport er kvalitetssikret gennem internt review ved forsknings- og analysechef Pia Kürstein Kjellberg samt eksternt review ved to uafhængige forskere med ekspertise inden for registerstudier.

Pia Kürstein Kjellberg

Forsknings- og analysechef for VIVE Sundhed

2020

Indhold

Sammenfatning.....	5
1 Introduktion.....	9
1.1 Baggrund.....	9
1.2 Formål.....	10
2 Metode.....	11
2.1 Studiepopulation.....	11
2.2 Datagrundlag.....	13
2.3 Statistiske analyser.....	16
3 Beskrivelse af studiepopulationen.....	19
4 Komorbiditet før brystkræftdiagnosen (delanalyse 1 – prævalens).....	22
4.1 Hele studiepopulationen.....	22
4.2 Subgruppeanalyser.....	27
4.3 Delkonklusion.....	30
5 Komorbiditet efter brystkræftdiagnosen (delanalyse 1 – incidens).....	31
5.1 Hele studiepopulationen.....	31
5.2 Subgruppeanalyser.....	42
5.3 Delkonklusion.....	48
6 Dødelighed (delanalyse 2).....	49
6.1 Hele studiepopulationen.....	49
6.2 Subgruppeanalyser.....	50
6.3 Dødsårsager.....	57
6.4 Delkonklusion.....	58
7 Risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft (delanalyse 3).....	59
7.1 Typer af behandling.....	59
7.2 Risiko for hjerte-kar-sygdom afhængig af type af behandling.....	60
7.3 Delkonklusion.....	63
8 Diskussion.....	64
8.1 Sammenligning med andre studier.....	64
8.2 Styrker og svagheder.....	66
8.3 Konklusion.....	67
Litteratur.....	68
Bilag 1 Charlson komorbiditetsindeks.....	71

Sammenfatning

Baggrund og formål

Tidligere studier viser, at 20-35 % af brystkræftpatienter har mindst en anden sygdom end kræft, når de diagnosticeres (1), og at det kan påvirke behandlingsmuligheder, prognose og dødelighed (1-10).

Formålet med dette studie er at undersøge forekomsten af et bredt spektrum af forskellige sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom, før og efter brystkræftdiagnose (delanalyse 1). Endvidere undersøges konsekvenser af hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet for dødelighed (delanalyse 2) samt risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft (delanalyse 3). Studiet skal bidrage med viden i forhold til rådgivning og valg af behandling til individuelle patienter.

Metode

Studiet er et registerbaseret kohortestudie af kvinder, som er diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden 2003-2007, og som ikke har haft kræft tidligere.

Gruppen af brystkræftpatienter sammenlignes med en matchet kontrolgruppe uden brystkræft udvalgt blandt den generelle befolkning af kvinder i Danmark. For hver brystkræftpatient er der udvalgt 10 kvinder til kontrolgruppen ved brug af eksakt matching med følgende matchingkriterier:

- Alder (<30, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+)
- Bopælsregion (Region Hovedstaden, Region Sjælland, Region Syddanmark, Region Midtjylland og Region Nordjylland)
- Højest fuldførte uddannelse (kort, mellemlang, lang, ukendt).

Der er gennemført en følsomhedsanalyse, hvor der – ud over alder, bopælsregion og uddannelsesniveau – også matches på Charlson komorbiditetsindeks, jf. Bilag 1.

I delanalyse 1 opgøres prævalens og incidens af forskellige sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom. Prævalensen angiver antallet af personer med en given sygdom på indeksdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen) pr. 1.000 personer, mens incidensen angiver antallet af nye sygdomstilfælde efter indeksdatoen pr. 1.000 personår under risiko. Opgørelsen er baseret på registreringer af diagnosekoder (aktions- eller bidiagnoser) i Landspatientregisteret op til 5 år før indeksdatoen (prævalens) og op til 10 år efter indeksdatoen (incidens). Oplysninger om forbrug af receptpligtig medicin i Lægemedeldatabasen, som er Danmarks Statistiks version af Lægemedelstatistikregisteret, inddrages ved opgørelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdom.

I delanalyse 2 opgøres dødeligheden i brystkræft- og kontrolgruppen over den 10-årige opfølgingsperiode ved brug af Kaplan-Meiers metode. Risikoen for død i brystkræft- og kontrolgruppen ved hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen undersøges ved brug af Cox regression.

I delanalyse 3 undersøges det ved brug af Cox regression, hvordan risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom påvirkes af forskellige behandlinger for brystkræft (kemoterapi, strålebehandling, antistof og hormonel terapi).

Beskrivelse af studiepopulationen

Studiepopulationen omfatter 16.505 brystkræftpatienter og 165.042 personer i kontrolgruppen. Kontrolgruppen er eksakt matchet 1:10 til brystkræftgruppen med hensyn til køn, alder, bopælsregion og uddannelse.

Omkring 30 % af brystkræftpatienterne i studiet diagnosticeres, når de er 55-64 år, omkring 20 % diagnosticeres, når de er henholdsvis 45-54 år, 65-74 år og 75+ år, mens de resterende 10 % diagnosticeres, når de er under 45 år. I alt 21 % af brystkræftpatienterne i studiet har et Charlson komorbiditetsindeks på 1 eller derover, da de diagnosticeres med brystkræft. Andelen er 18 % i kontrolgruppen. Charlson komorbiditetsindeks er baseret på 19 alvorlige somatiske sygdomme, jf. Bilag 1. I alt 6 % af brystkræftpatienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Denne gruppe er i gennemsnit ældre end resten af brystkræftpatienterne og er desuden kendetegnet ved et lavere gennemsnitligt uddannelsesniveau og højere Charlson komorbiditetsindeks.

Komorbiditet før brystkræftdiagnose (delanalyse 1 – prævalens)

Hjerte-kar-sygdom er den mest hyppige komorbiditet blandt brystkræftpatienter, når de diagnosticeres med brystkræft blandt de sygdomsgrupper, som indgår i studiet. Prævalensen af hjerte-kar-sygdom er 156 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. 16 %) baseret på registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret op til 5 år før diagnosetidspunktet. Det dækker over en bred vifte af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom – fra forhøjet blodtryk til iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom (AKS).

Efter hjerte-kar-sygdom er slidgigt, grå stær, lungesygdom og diabetes de mest hyppige konkurrerende sygdomme blandt brystkræftpatienter med en prævalens på 30-65 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. 3-7 %).

Ifølge oplysninger fra Lægemedieldatabasen har 447 brystkræftpatienter pr. 1.000 personer (dvs. 45 %) været i behandling i primærsektoren med receptpligtige lægemidler mod hjerte-kar-sygdom i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen. Da flere receptpligtige lægemidler mod hjerte-kar-sygdom også bruges ved behandling af andre sygdomme, vil det ikke være alle disse personer, som har en hjerte-kar-sygdom. Tallet illustrerer dog, at der kan være et stort antal personer med hjerte-kar-sygdom, som udelukkende behandles i primærsektoren, og som ikke tæller med i opgørelsen baseret på diagnosekoder i Landspatientregisteret, der alene omfatter personer med kontakt til sygehus.

Der er ikke statistisk signifikant forskel i prævalensen af konkurrerende sygdomme blandt brystkræftpatienter sammenlignet med kontrolgruppen på indekssdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen) undtagen for lungesygdom, diabetes samt nyresygdom. Forskellen er grænse-signifikant for hjerte-kar-sygdom. Inden for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom er der statistisk signifikant forskel for atrieflimren. For alle de nævnte sygdomme er forekomsten højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen.

Komorbiditet efter brystkræftdiagnose (delanalyse 1 – incidens)

Incidensen måler antallet af nye sygdomstilfælde efter indekssdatoen. Kun personer, som *ikke* indgår i antallet af prævalente tilfælde, tæller med i opgørelsen af incidens. Det vil sige, at der er tale om personer, som er registreret med en given sygdom (diagnose) for første gang i den 10-årige opfølgingsperiode.

Den gennemsnitlige årlige incidensrate af hjerte-kar-sygdom i brystkræftgruppen er 43,9 tilfælde pr. 1.000 personår under risiko (dvs. 4 %). Det er den højeste incidensrate blandt de sygdomsgrupper, som indgår i studiet, og dækker over en bred vifte af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom. Forhøjet blodtryk, karsygdom i hjernen, iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom, atrieflimren samt hjertesvigt er de hyppigste typer af hjerte-kar-sygdom.

Efter hjerte-kar-sygdom er metastaser (kræft, som har spredt sig), osteoporose, infektionssygdom og anden primær kræft end brystkræft de hyppigste former for nyopstået sygdom blandt brystkræftpatienter med gennemsnitlige årlige incidensrater på 16,6-30,8 tilfælde pr. 1.000 personår under risiko (2-3 %).

Incidensen af nye sygdomstilfælde efter indeksdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen) er statistisk signifikant højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen for hjerte-kar-sygdom, diabetes, anden primærkræft end brystkræft, metastaser (kræft, som har spredt sig), grå stær, infektionssygdom, osteoporose og lignende sygdomme, affektive lidelser (depression, angst og stressrelaterede tilstande) samt lungesygdom.

Dødelighed (delanalyse 2)

10 år efter indeksdatoen er 61 % af brystkræftpatienterne i live sammenlignet med 79 % i kontrolgruppen. Dødeligheden er markant højere for de brystkræftpatienter, som diagnosticeres med fjernmetastaser. Her er andelen i live kun 13 % efter 10 år.

Dødeligheden stiger ikke overraskende med alderen på diagnosetidspunktet. Blandt brystkræftpatienter under 45 år på diagnosetidspunktet er 78 % i live 10 år efter, mens andelen er henholdsvis 69 % og 21 % blandt brystkræftpatienter, som er 45-74 år og 75 år eller derover på diagnosetidspunktet.

Dødeligheden er højere blandt personer i både brystkræft- og kontrolgruppen, som har hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen. Det er som forventet. Mere overaskende viser analysen, at risikoen for at dø med hjerte-kar-sygdom er lavere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen. Dette resultat bør undersøges nærmere. Det kan muligvis skyldes en tættere monitorering af brystkræftpatienter i sundhedsvæsenet og som følge heraf en mere optimeret behandling af andre lidelser.

Risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft (delanalyse 3)

Over 90 % af brystkræftpatienterne opereres. Herudover får godt 40 % af brystkræftpatienterne strålebehandling, godt 30 % modtager kemoterapi, 25 % modtager hormonel terapi, og 2 % modtager antistof terapi inden for 9 måneder efter diagnosetidspunktet ifølge registreringer i Landspatientregisteret.

Analysen viser en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi. Resultatet gælder uanset, om hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret eller indløste recepter på hjertemedicin ifølge Lægemedieldatabasen. Den øgede risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi er statistisk signifikant for hjerte-kar-sygdom under ét og for diagnoserne hjertesvigt og årebetændelse. Vores resultat er i overensstemmelse med tidligere studier, som viser en øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter antracyclin-baseret kemoterapi (11-13).

Endvidere viser vores analyse en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved indløste recepter på hjerte-

medicin i Lægemiddeldatabasen, men ikke, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret. Tidligere studier viser en øget risiko for hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling (13,14).

Herudover viser analysen en tendens til lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter hormonal terapi samt tendens til øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter antistof terapi, men disse resultater er ikke statistisk signifikante.

Konklusion

Brystkræftpatienter er typisk ikke mere syge end den generelle befolkning, før de diagnosticeres med brystkræft, men har efterfølgende en øget risiko for at udvikle forskellige sygdomme. Den øgede risiko ses især for hjerte-kar-sygdom, anden primærkræft end brystkræft, metastaser (kræft, som har spredt sig), infektionssygdom, osteoporose og lignende sygdomme samt affektive lidelser (depression, angst og stressrelaterede tilstande).

Hjerte-kar-sygdom er den mest hyppige komorbiditet hos brystkræftpatienter, når hjerte-kar-sygdom defineres bredt – det gælder uanset, om komorbiditeten opgøres før eller efter diagnosetidspunktet. Vores studie viser, at 16 % af brystkræftpatienterne har hjerte-kar-sygdom, når de diagnosticeres med brystkræft, og 4 % om året udvikler hjerte-kar-sygdom efter brystkræftdiagnosen.

Vores resultater sætter fokus på vigtigheden af, at klinikere i sundhedsvæsenet er opmærksomme på risikoen for hjerte-kar-sygdom og andre sygdomme hos brystkræftpatienter med henblik på at sikre en optimeret rådgivning og behandling.

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder. Omkring 4.700 kvinder får hvert år stillet diagnosen i Danmark ifølge Nordcan (kræftstatistik for de nordiske lande) baseret på data fra Cancerregisteret for perioden 2012-2016 (15). Det svarer til 25 % af alle nye kræfttilfælde blandt kvinder (ibid.).

Flere overlever brystkræft sammenlignet med tidligere. Set over de seneste 10 år er 5-års-overlevelsen (relativ overlevelse) efter brystkræft i Danmark steget fra 82 % til 87 % (16), og risikoen for tilbagefald af brystkræft er også faldet (17).

Komorbidity blandt kræftpatienter forekommer ofte, dvs. tilstedeværelse af en eller flere andre sygdomme end kræft på diagnosetidspunktet, særligt blandt ældre kræftpatienter (18). Tidligere studier viser, at 20-35 % af brystkræftpatienter har mindst en anden sygdom end kræft, når de diagnosticeres (1).

Flere danske og internationale studier har påvist en højere dødelighed blandt kræftpatienter med komorbidity (1-6). Kohortestudier viser 1-6 gange højere dødelighed blandt brystkræftpatienter med komorbidity sammenlignet med brystkræftpatienter uden komorbidity (1). Det vides ikke med sikkerhed, i hvilket omfang den højere dødelighed skyldes øget risiko for at dø af andre sygdomme end kræft, eller om komorbidity øger risikoen for at dø af kræft. Danske studier peger på, at både dødelighed som følge af brystkræft og dødelighed af andre årsager stiger ved komorbidity (3,4).

Komorbidity kan påvirke prognosen efter brystkræft gennem konsekvenser for stadie af kræft på diagnosetidspunktet. Komorbidity kan have negative konsekvenser ved at forsinke udredning, fordi tidlige symptomer på kræft antages at skyldes andre sygdomme. Omvendt kan komorbidity, der indebærer jævnlige lægebesøg og tættere klinisk monitorering, også medføre tidligere diagnosticering. Studier af brystkræftpatienter viser blandede resultater med hensyn til sammenhæng mellem komorbidity og stadie af kræft på diagnosetidspunktet – sammenhængen synes at afhænge af type af komorbidity (1). Visse former for hjerte-kar-sygdom kan fx være forbundet med en lavere risiko for at blive diagnosticeret med fremskreden brystkræft (7), mens psykisk sygdom som fx svær depression kan være forbundet med øget risiko for sen diagnosticering (8).

Komorbidity kan også påvirke prognosen efter brystkræft gennem konsekvenser for valg af behandling. Studier viser, at 24-70 % af kræftpatienter med komorbidity ikke behandles i henhold til kliniske retningslinjer (1). Det er påvist, at sandsynligheden for kirurgi falder med stigende komorbidity uafhængig af stadie af kræft og placering af tumor ved diagnosticering, og at sandsynligheden for komplikationer efter kirurgi øges (ibid.). Det er også påvist, at sandsynligheden for at få og gennemføre kemoterapi falder ved komorbidity (1,9,10). Dette kan muligvis skyldes, at kræftpatienter med komorbidity har flere bivirkninger ved behandlingen, men kan også være udtryk for andre patientpræferencer, lavere kvalitet af behandling eller dårligere compliance.

Statens Serum Institut offentliggjorde i 2015 en analyse af sammenhængen mellem komorbidity og overholdelse af såkaldte "standardforløbstider" i pakkeforløb for kræft (19). Analysen

er afgrænset til patienter diagnosticeret med kræft i perioden 2013-2014, som samtidig er registreret med et pakkeforløb for den pågældende kræftform resulterende i en behandling. Analysen finder en negativ sammenhæng mellem komorbiditet og overholdelse af standardforløbstider i pakkeforløb for kræft, men forskellen er ikke statistisk signifikant for brystkræft.

De fleste tidligere studier undersøger komorbiditet blandt brystkræftpatienter baseret på et aggregeret mål som fx Charlson komorbiditetsindeks. Charlson komorbiditetsindeks er baseret på 19 alvorlige somatiske sygdomme, som hver er tildelt en vægt på 1, 2, 3 eller 6 ud fra den relative risiko for at dø inden for et år. Indeksscoren er lig summen af vægtene.

Der mangler fortsat viden om forekomsten af specifikke sygdomme blandt brystkræftpatienter. Samtidig er der en stigende bekymring for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft, idet eksisterende studier peger på, at strålebehandling, antracyclin-baseret kemoterapi og antistof terapi kan øge risikoen for hjerte-kar-sygdom (11-14,20). De fleste studier på området har fokuseret på risikoen for hjertesvigt (12). Der mangler studier, som dækker et bredt spektrum af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom.

1.2 Formål

Formålet med dette studie er at undersøge forekomsten af et bredt spektrum af forskellige sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom, før og efter brystkræftdiagnose blandt kvinder diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden 2003-2007, som ikke har haft kræft tidligere. Forekomsten af sygdomme i gruppen af brystkræftpatienter sammenlignes med en matchet kontrolgruppe uden brystkræft. Endvidere undersøges konsekvenser af hjerte-kar-sygdom for dødelighed samt risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft. Studiet skal bidrage med viden i forhold til rådgivning og valg af behandling til individuelle patienter.

Studiet er opdelt i tre delanalyser, som besvarer følgende spørgsmål:

1. Hvad er prævalensen og incidensen af forskellige sygdomme blandt brystkræftpatienter og i den matchede kontrolgruppe? Der gennemføres subgruppeanalyser for (a) brystkræftpatienter i forskellige aldersgrupper på diagnosetidspunktet og (b) brystkræftpatienter, der diagnosticeres med brystkræft med og uden fjernmetastaser.
2. Hvad er dødeligheden blandt brystkræftpatienter og i den matchede kontrolgruppe? Der gennemføres subgruppeanalyser for (a) brystkræftpatienter i forskellige aldersgrupper på diagnosetidspunktet, (b) brystkræftpatienter, der diagnosticeres med brystkræft med og uden fjernmetastaser, samt (c) brystkræftpatienter, der diagnosticeres med brystkræft, og som har hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet. Dødsårsager belyses også.
3. Hvad er risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter, som modtager forskellige typer af behandling mod brystkræft (kemoterapi, strålebehandling, antistof eller hormonel terapi)?

2 Metode

Studiet er et registerbaseret kohortestudie af kvinder, som er diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden 2003-2007. Gruppen af brystkræftpatienter sammenlignes med en kontrolgruppe, der omfatter kvinder uden brystkræft med samme alder, bopælsregion og uddannelsesniveau som brystkræftpatienterne.

2.1 Studiepopulation

Brystkræftpatienter i studiet omfatter alle kvinder over 18 år, som ifølge Cancerregisteret er diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden fra og med 1. januar 2003 til og med 31. december 2007, som ikke har haft kræft tidligere. Cancerregisteret er et forskningsregister, som indeholder oplysninger om nye kræfttilfælde i Danmark siden 1943 (21). Brystkræftpatienterne er opdelt i fem kohorter efter diagnoseår (kvinder diagnosticeret med brystkræft i henholdsvis 2003, 2004, 2005, 2006 og 2007). De fem kohorter følges 5 år før og op til 10 år efter diagnosetidspunktet og sammenlignes med en statistisk konstrueret kontrolgruppe bestående af kvinder uden brystkræft eller anden kræft op til og med diagnoseåret for den brystkræftpatient, som de er kontrolperson for.

2.1.1 Grundpopulation

Både brystkræftpatienter og kontrolpersoner i studiet er udtrukket fra en grundpopulation, som ifølge CPR¹:

- Er kvinder
- Er født før 1990, dvs. er 18 år eller derover på et tidspunkt i perioden 2003-2007
- Har haft adresse i en dansk kommune på et tidspunkt i perioden 2003-2007
- Ikke er registreret uden dansk adresse i længere tid end en sammenhængende periode på 365 dage, efter at de er fyldt 18 år.²

2.1.2 Brystkræftpatienter

Brystkræftpatienter i studiet omfatter personer i grundpopulationen, som:

- Er registreret med ICD-10³-diagnosen C50* i Cancerregisteret i perioden fra og med 1. januar 2003 til og med 31. december 2007
- Var 18 år eller derover på diagnosedatoen.

Kvinder, som er registreret i Cancerregisteret med en ICD-10-diagnose i intervallet C00*-C97* eller ICD-7-diagnose i intervallet 140*-207* før diagnosedatoen for brystkræft, er ekskluderet. Oplysninger om diagnosekoder i Cancerregisteret er baseret på ICD-7 frem til og med 1977 og på ICD-10 fra 1978 og frem (21).

¹ CPR: Det Centrale Personregister.

² Kvinder, som har boet i udlandet i mere end et år, efter at de er fyldt 18 år, ekskluderes (uanset om de har boet i udlandet i perioden 2003-2007 eller ej), da der er en risiko for, at disse kvinder kan være diagnosticeret med kræft i udlandet.

³ ICD: International Classification of Diseases (Klassifikation af sygdomme og andre helbredsrelaterede tilstande udformet af World Health Organization (WHO)). ICD-10 er seneste version.

Indeksdatoen for brystkræftpatienter er diagnosedatoen i Cancerregisteret, og der er defineret følgende subgrupper af brystkræftpatienter:

- Brystkræftpatienter, som er yngre end 45 år, mellem 45 og 74 år samt 75 år og derover på diagnosedatoen for brystkræft
- Brystkræftpatienter med og uden fjernmetastaser, da de blev diagnosticeret med brystkræft, baseret på oplysninger fra Cancerregisteret, jf. definition i afsnit 2.2
- Brystkræftpatienter med og uden hjerte-kar-sygdom, da de blev diagnosticeret med brystkræft, baseret på oplysninger fra Landspatientregisteret, jf. definition i afsnit 2.2.

2.1.3 Kontrolgruppe

Gruppen af potentielle kontrolpersoner i studiet omfatter alle kvinder i grundpopulationen, som:

- Ikke er registreret i Cancerregisteret med en ICD-10-diagnose i intervallet C00*-C97* eller ICD-7-diagnose i intervallet 140*-207* før 1. januar 2003.

Gruppen af potentielle kontrolpersoner for de fem kohorter af brystkræftpatienter er yderligere afgrænset, sådan at der ikke indgår kvinder i kontrolgruppen, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med brystkræft eller anden kræft op til og med diagnoseåret for den pågældende kohorte af brystkræftpatienter:

- I gruppen af potentielle kontrolpersoner for 2003-kohorten er kvinder, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med kræft i 2003 (ICD-10 C00*-C97*), ekskluderet
- I gruppen af potentielle kontrolpersoner for 2004-kohorten er kvinder, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med kræft i 2003 eller 2004 (ICD-10 C00*-C97*), ekskluderet
- I gruppen af potentielle kontrolpersoner for 2005-kohorten er kvinder, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med kræft i 2003, 2004 eller 2005 (ICD-10 C00*-C97*), ekskluderet
- I gruppen af potentielle kontrolpersoner for 2006-kohorten er kvinder, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med kræft i 2003, 2004, 2005 eller 2006 (ICD-10 C00*-C97*), ekskluderet
- I gruppen af potentielle kontrolpersoner for 2007-kohorten er kvinder, som ifølge Cancerregisteret diagnosticeres med kræft i 2003, 2004, 2005, 2006 eller 2007 (ICD-10 C00*-C97*), ekskluderet.

Gruppen af potentielle kontrolpersoner for hver brystkræftkohorte tildeles en tilfældig indeksdato inden for det pågældende diagnoseår.⁴

Matchede kontrolgrupper for hver kohorte af brystkræftpatienter udvælges efterfølgende ved eksakt matching. For hver brystkræftpatient er der udvalgt 10 kvinder fra gruppen af potentielle kontrolpersoner ved brug af følgende matchingkriterier:

- Alder (<30, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+)
- Bopælsregion (Region Hovedstaden, Region Sjælland, Region Syddanmark, Region Midtjylland og Region Nordjylland)

⁴ På dette tidspunkt vides det ikke, hvilke personer i gruppen af potentielle kontrolpersoner der udvælges til kontrolgruppen, og hvilken brystkræftpatient, de er kontrol for.

- Højest fuldførte uddannelse (kort, mellemlang, lang, ukendt), jf. definition i afsnit 2.2.

Der er gennemført en følsomhedsanalyse, hvor der – ud over alder, bopælsregion og uddannelsesniveau – også matches på Charlson komorbiditetsindeks, jf. definition i afsnit 2.2 og Bilag 1.

2.2 Datagrundlag

2.2.1 Anvendte registre

Cancerregisteret anvendes til at identificere studiepopulationen, diagnosedato for brystkræft samt tilstedeværelse af fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Komorbiditet opgøres på grundlag af diagnosekoder ved sygehuskontakt suppleret med oplysninger om forbrug af receptpligtig medicin i primærsektoren. Diagnosekoder er baseret på data fra Landspatientregisteret, som indeholder oplysninger om alle sygehuskontakter i Danmark (både det somatiske og psykiatriske område indgår). Forbrug af receptpligtig medicin i primærsektoren er opgjort på grundlag af data fra Lægemiddeldatabasen. Lægemiddeldatabasen er Danmarks Statistiks version af Lægemiddelstatistikregisteret, som indeholder oplysninger om salg af receptpligtige lægemidler til privatpersoner på apotek i primærsektoren. Herudover anvendes data fra Dødsårsagsregisteret, Uddannelsesregisteret og Befolkningsregisteret/CPR fra Danmarks Statistik.

2.2.2 Definition af variable

Komorbiditet

Komorbiditet opgøres for forskellige sygdomme (se boks 2.1), herunder forskellige typer af hjerte-kar-sygdom (se boks 2.2).

2.1 Generelle sygdomsgrupper defineret ved ICD-10 koder

- Hjerte-kar-sygdom (ICD-10: Se boks 2.2)
- Demens (ICD-10: F00-F02, F05.1)
- Lungesygdom, inkl. KOL og astma (ICD-10: J40-J42, J44-J47, J60-J67)
- Mavesår (ICD-10: K25-K28)
- Leversygdom (ICD-10: K70.2-K70.3, K71.7, K73, K74.0, K74.2-K74.6, K72.1, K72.9, K76.6-K76.7)
- Diabetes (ICD-10: E10.I, E10.5, E10.9, E11.1, E11.5, E11.9, E13.1, E13.5, E13.9, E14.1, E14.5, E14.9)
- Hemiplegi (halvsidig lammelse) og paraplegi (lammelser i ben og underkrop) (ICD-10: G04.1, G81, G82.0-G82.2)
- Nyresygdom (ICD-10: N01, N03, N05.2-N05.6, N07.2-N07.4, N18-N19, N25)
- Primær kræft (ICD-10: C00-C75 ekskl. brystkræft (C50), C81-C96) – kun relevant ved opgørelse af incidens
- Metastatisk kræft (ICD-10: C76-C80) – kun relevant ved opgørelse af incidens
- Infektionssygdom mv. (ICD-10: A00-B99)
- Grå stær (ICD-10: H25-H28)
- Leddegigt (ICD-10: M05-M06)
- Slidgigt (ICD-10: M15-M19)
- Osteoporose (ICD-10: M81-M83)
- Andre forstyrrelser i knogletæthed og knoglestruktur (ud over osteoporose) (ICD-10: M84-M94)
- Affektive sindslidelser og stressrelaterede tilstande mv. (ICD-10: F30-F48)
- Fertilitet (ICD-10: O00-O99)

Anm.: ICD: International Classification of Diseases (klassifikation af sygdomme og andre helbredsrelaterede tilstande udformet af World Health Organization (WHO)). ICD-10 er seneste version.

Sygdomsgrupperne er defineret i samarbejde med kliniske eksperter. Sygdomsgrupperne i boks 2.1 er udvalgt med udgangspunkt i listen af sygdomme, der indgår i Charlson komorbiditetsindeks med tilpasninger. Charlson komorbiditetsindeks anvendes ofte i registerbaserede videnskabelige studier – også på kræftområdet (22). Indekset er udviklet af Charlson et al. i 1987 (23) og er baseret på 19 alvorlige somatiske sygdomme, som hver er tildelt en vægt på 1, 2, 3 eller 6 ud fra den relative risiko for at dø inden for et år, jf. Bilag 1. I boks 2.2 er forskellige typer af hjerte-kar-sygdom samlet i en kategori og udvidet med flere diagnosekoder end dem, der indgår i Charlson komorbiditetsindeks. Andre sygdomme som diabetes og leversygdom er også samlet i en kategori, hvor der i Charlson komorbiditetsindeks skelnes mellem leversygdom i let grad og moderat/svær leversygdom samt diabetes med og uden komplikationer. Leddegigt optræder som selvstændig kategori i stedet for at indgå under generaliserede bindevævssygdomme som i Charlson komorbiditetsindeks. Herudover er der medtaget en række sygdomme, som ikke indgår i Charlson komorbiditetsindeks: infektionssygdom, grå stær, slidgigt, osteoporose og lignende sygdomme, affektive lidelser og fertilitet. HIV/AIDS, som indgår i Charlson komorbiditetsindeks, er til gengæld ikke medtaget.

2.2 Hjerte-kar-sygdom defineret ved ICD-10 koder

- Hjerteklapsygdom (ICD-10: I05.0-I05.1, I34.0-I34.2, I34.9-I35.1, I35.9)
- Forhøjet blodtryk (ICD-10: I10-I15 ekskl. I11.0, I13.0, I13.2)
- Iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom (AKS)
 - o Hjertekrampe (ICD-10: I20)
 - o Akut myocardiinfarkt (ICD-10: I21-I22, I25.2)
 - o Kronisk iskæmisk hjertesygdom (ICD-10: I25 ekskl. I25.2)
- Blodprop i lunge mv. (ICD-10: I26-I28)
- Atrieflimren (ICD-10: I48)
- Andre hjerterytmeforstyrrelser (ud over atrieflimren) (ICD-10: I49)
- Hjertesvigt (ICD-10: I50, I42.0, I42.6-I42.7, I42.9, I11.0, I13.0, I13.2)
- Karsygdom i hjernen (ICD-10: I60-I69, G45-G46)
- Perifer arteriesygdom (ICD-10: I71, I79.0, I73.9, R02, Z95.8-Z95.9)
- Årebetændelse mv. (ICD-10: I80-I82)

Anm.: ICD: International Classification of Diseases (klassifikation af sygdomme og andre helbredsrelaterede tilstande udformet af World Health Organization (WHO)). ICD-10 er seneste version.

Komorbiditet før indeksdatoen (diagnosedatoen for brystkræft) defineres som mindst en kontakt i Landspatientregisteret med den pågældende diagnosekode (aktions- eller bidiagnose) op til 5 år før indeksdatoen. Alle typer af somatiske og psykiatriske sygehuskontakter indgår, herunder både ambulante kontakter og indlæggelser.

Hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen angiver således, om den pågældende person er registreret i Landspatientregisteret med mindst en diagnosekode for hjerte-kar-sygdom (aktions- eller bidiagnose) ved kontakt til sygehus op til 5 år før indeksdatoen. Tilsvarende gælder for andre sygdomme.

Komorbiditet før indeksdatoen opgøres også ved Charlson komorbiditetsindeks beregnet ud fra diagnosekoder i Landspatientregisteret (aktions- og tillægsdiagnoser) registreret ved kontakt til sygehus op til 5 år før indeksdatoen, jf. Bilag 1. Studiepopulationen er inddelt i tre grupper: 0, 1 og 2, hvor gruppe 0 har en Charlson indeksscore på nul (ingen komorbiditet), gruppe 1 har en Charlson indeksscore på 1, og gruppe 2 har en Charlson indeksscore på 2 eller derover.

Komorbiditet efter indeksdatoen defineres som mindst en kontakt i Landspatientregisteret med en given diagnosekode (aktions- eller bidiagnose) i perioden op til 10 år efter indeksdatoen,

forudsat at personen *ikke* var registreret i Landspatientregisteret med den pågældende diagnosekode op til 5 år før indeksdatoen.

Som et supplement til opgørelsen af komorbiditet af hjerte-kar-sygdom baseret på data om diagnosekoder i Landspatientregisteret opgøres forbrug af hjertemedicin i primærsektoren for 10 typer af receptpligtige lægemidler/ATC⁵-grupper (se boks 2.3) baseret på data fra Lægemiddeldatabasen. ATC-grupperne er udvalgt i samarbejde med kliniske eksperter. Der stilles krav om mindst to recepter inden for en given ATC-gruppe inden for ét år med henblik på kun at inkludere personer, som har fået hjertemedicin over en længere sammenhængende periode. Herudover følger opgørelsen samme principper som opgørelsen baseret på data fra Landspatientregisteret.

2.3 Receptpligtig medicin mod hjerte-kar-sygdom (ATC-kode i parentes)

- Anti-thrombosemidler (B01)
- Anti-arytmica (C01B)
- Anti-hypertensiva (C02)
- Diuretica (C03)
- Perifere vasodilatorer (C04)
- Vasoprotectiva (C05)
- Beta-blokerende midler (C07)
- Calciumantagonister (C08)
- Midler med virkning på renin-angiotensin systemet (C09)
- Lipid-modificerende midler (C10)

Anm.: ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (system til klassifikation af lægemidler efter indholdsstof og virkemåde udviklet af World Health Organization (WHO)).

Fjernmetastaser på diagnosetidspunktet

Identifikation af fjernmetastaser på diagnosetidspunktet er baseret på variablen C_udbred i 2003 og variablen TNM_M i 2004-2007 fra Cancerregisteret.

Variablen C_udbred angiver tumorens udbredelse og findes i Cancerregisteret frem til og med 2003. Variablen kan antage følgende værdier: 0 = stadium 0, 1 = stadium I, 2 = stadium II, 3 = stadium III, 4 = stadium IV, 5 = lokaliseret, 6 = regional spredning, 7 = fjernmetastaser og 9 = uoplyst.

Variablen TNM_M angiver, hvorvidt der er fundet fjernmetastaser i forbindelse med diagnostisering, dvs. metastaser i andre organer, og findes i Cancerregisteret fra 2004 og frem. Variablen kan antage følgende værdier: 0 = ingen fjernmetastaser (relevante undersøgelser foretaget), 1 = fjernmetastaser til stede (i organer eller ikke-regionale lymfeknuder), X = oplysning om fjernmetastaser findes ikke i afdelingen.

Behandling for brystkræft

Forskellige kræftbehandlinger identificeres ved følgende procedurekoder i Landspatientregisteret:

- Kirurgi: Operationsprocedure med aktionsdiagnose C50*
- Kemoterapi: Behandlingskode BWHA
- Strålebehandling: Behandlingskode BWG
- Antistof terapi: Behandlingskode BOHJI

⁵ ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (system til klassifikation af lægemidler efter indholdsstof og virkemåde udviklet af World Health Organization (WHO)).

- Hormonel terapi: Behandlingskode BWHC.

Død og dødsårsager

Dødsdato er baseret på udtræk fra Befolkningsregisteret hos Danmarks Statistik, og dødsårsager beskrives på baggrund af udtræk fra Dødsårsagsregisteret. Dødsårsagsregisteret indeholder oplysninger om dødsårsager i Danmark fra 1970 og frem baseret på dødsattester udfyldt af læge. Både den direkte og underliggende dødsårsag registreres samt evt. medvirkende dødsårsager (24). Den direkte dødsårsag er den sygdom/tilstand, som direkte forårsagede død (ibid.). Den underliggende dødsårsag er den sygdom/tilstand, som startede processen, der førte til død (ibid.). Dødsårsager er klassificeret i henhold til ICD-10 siden 1994 (ibid.).

Andre variable

Oplysninger om alder og bopælsregion er hentet fra Befolkningsregisteret hos Danmarks Statistik. Alder og bopælsregion opgøres primo indeksåret.

Uddannelsesoplysninger angiver højest fuldførte uddannelse i året før indeksåret og er hentet fra Uddannelsesregisteret hos Danmarks Statistik. Uddannelse er opdelt i følgende kategorier:

- Kort: Grundskole
- Mellemlang: Gymnasiale og erhvervsfaglige uddannelser samt korte videregående uddannelser
- Lang: Mellemlange og lange videregående uddannelser, inkl. ph.d. og forskeruddannelser
- 'Missing' (ukendt).

2.3 Statistiske analyser

De statistiske analyser er gennemført i Stata 14 (StataCorp, College Station, TX) på Danmarks Statistiks forskermaskine.

2.3.1 Delanalyse 1

I delanalyse 1 beregnes prævalens og incidens af komorbiditet for forskellige sygdomme, herunder forskellige typer af hjerte-kar-sygdom (se boks 2.1 og 2.2).⁶

Prævalens og incidens opgøres som antal personer med sygdommen baseret på registreringer af diagnosekoder (aktions- eller bidiagnoser) i Landspatientregisteret pr. 1.000 personer eller 1.000 personår under risiko (promille):

- Prævalens opgøres som antal personer i brystkræft- og kontrolgruppen, som er registreret i Landspatientregisteret med mindst en kontakt til sygehus med den pågældende diagnosekode (aktions- eller bidiagnose) op til 5 år før indeksdatoen, pr. 1.000 personer i henholdsvis brystkræft- og kontrolgruppen.
- Incidens opgøres som antal personer i brystkræft- og kontrolgruppen, som er registreret i Landspatientregisteret med mindst en kontakt til sygehus med den pågældende diagnosekode (aktions- eller bidiagnose) i perioden op til 10 år efter indeksdatoen, og som ikke var

⁶ Punkt 11 og 12 i boks 2.1 (anden primær kræft end brystkræft og metastaser (kræft, som har spredt sig)) indgår kun i opgørelsen af incidens, da prævalensen pr. definition er lig nul, jf. at personer, som har haft kræft tidligere, er ekskluderet i både brystkræft- og kontrolgruppen.

registreret med den pågældende diagnosekode op til fem før indeksdatoen, pr. 1.000 personer under risiko i henholdsvis brystkræft- og kontrolgruppen. Der er anvendt kommandoen 'stir' i Stata. Personer censureres, når de registreres med den pågældende diagnosekode eller dør, dvs. herefter tæller de ikke med i opgørelsen af risikotid.

Der gennemføres subgruppeanalyser med hensyn til alder på indeksdatoen (< 45 år, 45-74 år, 75+ år) og stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet (med og uden fjernmetastaser).

Der skal være mindst tre personer i en given gruppe, før prævalens og incidens afrapporteres. Det er standard ved afrapportering af analyseresultater baseret på individdata for at undgå mulighed for direkte eller indirekte identifikation af personer.

2.3.2 Delanalyse 2

I delanalyse 2 opgøres dødeligheden i brystkræft- og kontrolgruppen set over den 10-årige opfølgingsperiode ved brug af Kaplan-Meiers metode. Ved Kaplan-Meiers metode tilstræbes en eksakt beskrivelse af overlevelsesforløbet i en kohorte (25). Princippet er, at på et tidspunkt t , hvor der dør en af de resterende n personer, er dødshyppigheden $1/n$. Overlevelsesfunktionen er initialt 1 svarende til, at alle er i live ved periodens start. For hvert dødsfald reduceres overlevelsesfunktionen med dødshyppigheden.

Der gennemføres subgruppeanalyser afhængig af alder på indeksdatoen (< 45 år, 45-74 år, 75+ år), stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet (med og uden fjernmetastaser) og hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (ja/nej).

Herudover analyseres forskelle i dødelighed i brystkræft- og kontrolgruppen med hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen ved brug af Cox regression. Cox regression er en almindelig metode til at analysere forskelle i risiko i follow-up undersøgelser med varierende observationstid (25). Associationsmålet betegnes hazard ratio og kan fortolkes som forholdet mellem risikoen i den eksponerede gruppe sammenlignet med referencegruppen (ibid.). I dette studie undersøger vi forskellen i dødelighed mellem kvinder i brystkræft- og kontrolgruppen med og uden hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (uden hjerte-kar-sygdom anvendes reference). Der er kontrolleret for alder, bopælsregion, uddannelse og kohorte (diagnoseår) samt fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Analysen gennemføres for død af alle årsager (model 1) og død af alle årsager ekskl. kræft registreret som enten direkte, underliggende eller medvirkende dødsårsag (model 2).

2.3.3 Delanalyse 3

I delanalyse 3 undersøges risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter forskellige typer af behandling for brystkræft (kemoterapi, strålebehandling, antistof terapi og hormonel terapi). Populationen i denne analyse er afgrænset til brystkræftpatienter, som *ikke* har hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen.

Analysen gennemføres ved brug af Cox regression, hvor vi undersøger forskellen i incidensrater for hjerte-kar-sygdom afhængig af, om man har modtaget en given type af behandling (brystkræftpatienter, som ikke har modtaget en given behandling, anvendes som reference). De forskellige typer af behandlinger er lagt ind som dummy-variable i samme model. Brystkræftpatienter, som har modtaget fx kemoterapi, sammenlignes med brystkræftpatienter, som ikke har modtaget kemoterapi. Begge grupper kan have modtaget andre former for behandling, fx strålebehandling. Interaktioner mellem behandlinger er ikke undersøgt. Incidensrater for hjerte-kar-sygdom opgøres ud fra enten diagnosekoder i Landspatientregisteret (model 3) eller

indløste recepter på hjertemedicin i Lægemiddeldatabasen (model 4). Der er kontrolleret for alder, bopælsregion, uddannelse og kohorte (diagnoseår) foruden fjernmetastaser og komorbiditet på diagnosetidspunktet (Charlson indeks, diabetes og hjerte-kar-sygdom defineret ved enten diagnosekoder i Landspatientsregisteret (model 4) eller brug af hjertemedicin i Lægemiddeldatabasen (model 3)).

Der er defineret indikatorer for starten af hver type af behandling ved at registrere datoen for første forekomst af den pågældende behandling (procedurekode) i Landspatientregisteret efter diagnosetidspunktet. Analysen er gennemført for behandlinger med starttidspunkt senest 9 måneder efter diagnosetidspunktet. Risikotiden opgøres som tiden efter behandlingsstart. For patienter, der dør, stoppes (højrecensureres) risikotiden på dødstidspunktet.

3 Beskrivelse af studiepopulationen

Studiepopulationen omfatter 16.505 brystkræftpatienter og 165.042 kontrolpersoner, jf. Tabel 3.1. Kontrolgruppen er eksakt matchet 1:10 til brystkræftgruppen med hensyn til køn, alder, bopælsregion og uddannelse.

Populationen af brystkræftpatienter i studiet er fordelt med ca. 3.300 personer i hver af de fem kohorter defineret efter diagnoseår. Ifølge Nordcan var der omkring 4.000 nye tilfælde af brystkræft blandt kvinder i Danmark hvert år i perioden 2003-2007 (15). Populationen af brystkræftpatienter i dette studie er mindre. Det skyldes, at studiet er afgrænset til kvinder, som ikke har haft kræft tidligere⁷, samt kvinder, (1) der var 18 år eller derover på et tidspunkt i perioden 2003-07, (2) der havde haft adresse i en dansk kommune på et tidspunkt i perioden 2003-07, og (3) der ikke var registreret uden dansk adresse i længere tid end en sammenhængende periode på 365 dage, efter at de var fyldt 18 år⁸. Kontrolgruppen er afgrænset på samme måde.

Tabel 3.1 Baselinekarakteristika ved brystkræftpatienter og kontrolgruppe i studiet sammenlignet med den generelle population af kvinder i Danmark, procent

	Brystkræftpatienter					Alle kohorter	Kontrolgruppe	Den generelle befolkning af kvinder i Danmark pr. 1/1 2007
	2003	2004	2005	2006	2007			
	N = 3.303	N = 3.236	N = 3.291	N = 3.325	N = 3.350	N = 16.505	N = 165.042	N = 2.190.102
<i>Aldersgrupper</i>								
18-44	10	11	11	10	10	10	10	45
45-54	21	21	19	19	20	20	20	17
55-64	28	29	29	30	30	29	29	17
65-74	21	20	22	22	22	21	21	11
75+	19	19	20	20	19	19	19	11
<i>Bopælsregion</i>								
Nord	10	9	10	10	11	10	10	10
Midtjylland	21	20	20	20	21	20	20	22
Syddanmark	23	23	22	23	23	23	23	22
Hovedstaden	32	32	30	29	29	30	30	31
Sjælland	15	16	18	17	15	16	16	15
<i>Uddannelse</i>								
Kort	39	38	38	39	38	38	38	33
Mellemlang	36	37	37	36	40	37	37	41
Lang	16	18	18	19	19	18	18	21
Ukendt	9	7	7	5	4	6	6	5

⁷ I alt 2.073 brystkræftpatienter er ekskluderet (i gennemsnit 415 personer pr. kohorte), fordi de har haft kræft tidligere. Dette omfatter alle former for kræfttilfælde registreret i Cancerregisteret med ICD-10 kode C00*-C97* eller ICD-7 kode 140*-207*, herunder også hudkræft.

⁸ Det er ikke muligt at opgøre, hvor mange brystkræftpatienter der ekskluderes som følge af de øvrige tre kriterier, da vores udtræk fra Cancerregisteret er afgrænset med hensyn til disse kriterier.

	Brystkræftpatienter					Alle kohorter	Kontrolgruppe	Den generelle befolkning af kvinder i Danmark pr. 1/1 2007
	2003	2004	2005	2006	2007			

Charlson komorbiditetsindeks

0	82	76	76	79	79	79	82	88
1	11	12	14	13	12	12	11	8
2	6	12	10	8	9	9	7	4

Omkring 30 % af brystkræftpatienterne i studiet diagnosticeres, når de er 55-64 år, omkring 20 % diagnosticeres, når de er henholdsvis 45-54 år, 65-74 år og 75+ år, mens de resterende 10 % diagnosticeres, når de er under 45 år, jf. Tabel 3.1. Fordelingen af brystkræftpatienter efter bopælsregion svarer til fordelingen i den generelle befolkning af kvinder i Danmark, jf. Tabel 3.1.

Der er en højere andel med kort uddannelse og en lavere andel med mellemlang og lang uddannelse blandt brystkræftpatienter i studiet sammenlignet med den generelle befolkning, jf. Tabel 3.1. Det skyldes, at den gennemsnitlige alder blandt brystkræftpatienterne er højere end i den generelle befolkning, da det gennemsnitlige uddannelsesniveau falder med stigende alder. Hvis der standardiseres med hensyn til alder, er det gennemsnitlige uddannelsesniveau en anelse højere blandt brystkræftpatienterne end i den generelle befolkning, jf. Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Uddannelsesniveau og Charlson komorbiditetsindeks blandt brystkræftpatienter i studiet sammenlignet med den generelle befolkning af kvinder i Danmark – aldersstandardiseret, procent

	Brystkræftpatienter, alle kohorter – aldersstandardiseret	Den generelle befolkning af kvinder i Danmark pr. 1/1 2007 – aldersstandardiseret
<i>Uddannelse</i>		
Kort	38	40
Mellemlang	37	36
Lang	18	18
Ukendt	6	6
<i>Charlson komorbiditetsindeks</i>		
0	79	82
1	12	11
2	9	7

I alt 21 % af brystkræftpatienterne i studiet har et Charlson komorbiditetsindeks på 1 eller derover, når de diagnosticeres med brystkræft. Andelen er 18 % i kontrolgruppen. I den generelle befolkning af kvinder i Danmark er andelen 12 % uden aldersstandardisering, jf. Tabel 3.1. Hvis der aldersstandardiseres, er andelen 18 % i den generelle befolkning ligesom i kontrolgruppen, jf. Tabel 3.2.

Ifølge Cancerregisteret har 6 % af brystkræftpatienterne i studiet fjerne metastaser på diagnose-tidspunktet, jf. Tabel 3.3. Andelen er nogenlunde konstant over perioden 2003-2007.

Tabel 3.3 Fjernmetastaser på diagnosetidspunktet blandt brystkræftpatienter i studiet, procent

	2003	2004	2005	2006	2007	Alle kohorter
	N = 3.303	N = 3.236	N = 3.291	N = 3.325	N = 3.350	N = 16.505
Uden fjernmetastaser eller uoplyst	95	93	94	94	94	94
Med fjernmetastaser	5	7	6	6	6	6
Total	100	100	100	100	100	100

Anm.: Opgørelsen for 2003 er baseret på variabelen C_udbred i Cancerregisteret, som angiver tumorens udbredelse. Variablen kan antage følgende værdier: 0 = stadium 0, 1 = stadium I, 2 = stadium II, 3 = stadium III, 4 = stadium IV, 5 = lokaliseret, 6 = regional spredning, 7 = fjernmetastaser, 9 = uoplyst. I tabellen indgår observationer med værdien 7 i opgørelsen af patienter med fjernmetastaser. Variablen C_udbred findes i Cancerregisteret frem til og med 2003.

Opgørelsen for 2004-2007 er baseret på variabelen TNM_M i Cancerregisteret, som angiver, hvorvidt der er fundet fjernmetastaser, dvs. metastaser i andre organer. Variablen kan antage følgende værdier: 0 = ingen fjernmetastaser (relevante undersøgelser foretaget), 1 = fjernmetastaser til stede (i organer eller ikke-regionale lymfeknuder), X = oplysning om fjernmetastaser findes ikke i afdelingen. I tabellen indgår observationer med værdien 1 i opgørelsen af patienter med fjernmetastaser. Variablen TNM_M findes i Cancerregisteret fra 2004 og frem.

Gruppen med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet er i gennemsnit ældre end resten af brystkræftpatienterne, jf. Tabel 3.4. Den del af brystkræftpatienterne i studiet, som har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, er desuden kendetegnet ved et lavere gennemsnitligt uddannelsesniveau og højere Charlson komorbiditetsindeks, hvilket skal ses i lyset af højere alder.

Tabel 3.4 Baselinekarakteristika ved brystkræftpatienter i studiet med og uden fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, procent

	Uden fjernmetastaser eller uoplyst	Med fjernmetastaser	I alt
	N = 15.111	N = 994	N = 16.505
<i>Alder</i>			
18-44		11	7
45-54		21	12
55-64		29	25
65-74		21	27
75+		19	29
<i>Bopælsregion</i>			
Region Nord		10	10
Region Midt		20	22
Region Syddanmark		23	19
Region Hovedstaden		30	29
Region Sjælland		16	20
<i>Uddannelse</i>			
Kort		38	48
Mellemlang		38	31
Lang		18	11
Ukendt		6	10
<i>Charlson komorbiditetsindeks</i>			
0		79	65
1		12	13
2		8	22

4 Komorbiditet før brystkræftdiagnosen (delanalyse 1 – prævalens)

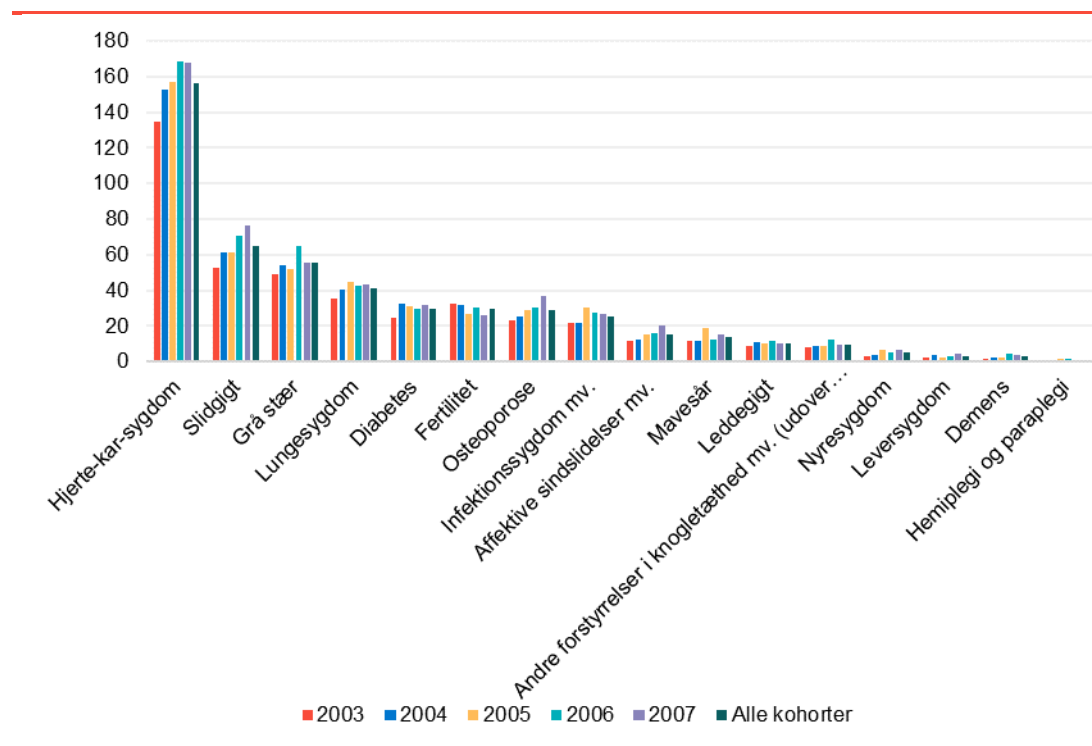
I dette kapitel præsenteres resultaterne af delanalyse 1 med hensyn til forekomst af konkurrerende sygdom (komorbiditet) op til 5 år før brystkræftdiagnosen (prævalens). Først præsenteres resultater for brystkræftpatienterne, som efterfølgende sammenlignes med resultater for kontrolgruppen. Herefter sammenlignes prævalensen af komorbiditet afhængig af alder og stadium af brystkræft på diagnosetidspunktet.

Resultater af delanalyse 1 med hensyn til forekomst af sygdom, som opstår efter brystkræftdiagnosen (incidens), følger i kapitel 5.

4.1 Hele studiepopulationen

Figur 4.1 viser prævalensen af komorbiditet hos brystkræftpatienter i studiet (for hver kohorte defineret ved diagnoseår og alle kohorter samlet) baseret på oplysninger fra Landspatientregisteret om aktions- og bidiagnoser ved kontakt til sygehus op til 5 år før indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

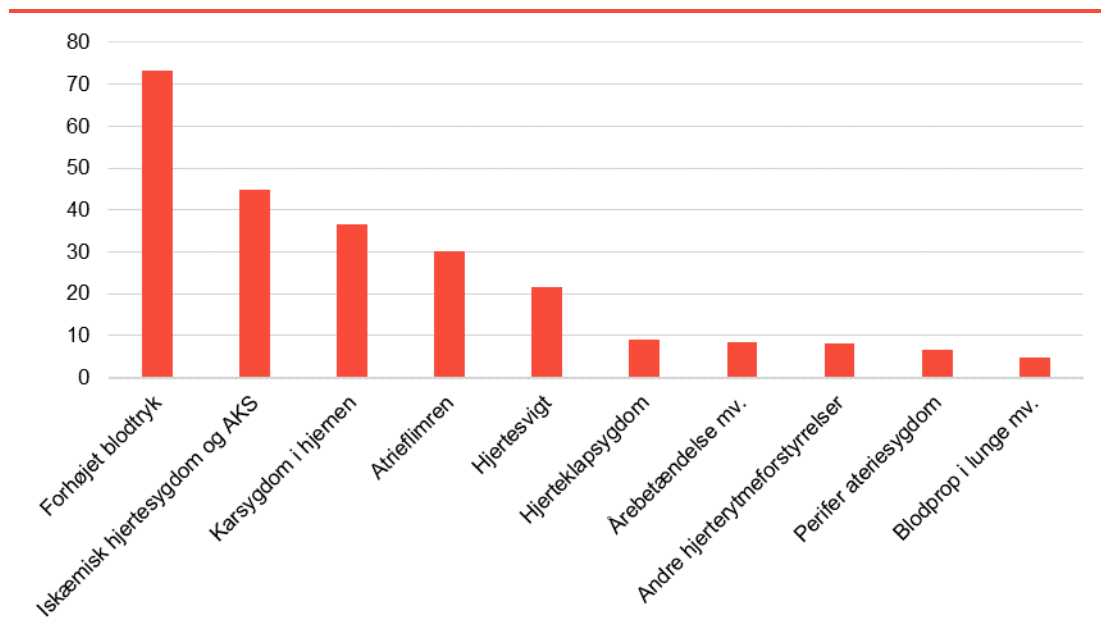
Figur 4.1 Prævalens af komorbiditet blandt brystkræftpatienter i studiet: Antal personer med diagnose op til 5 år før diagnosdatoen pr. 1.000 personer



Hjerte-kar-sygdom er den mest hyppige komorbiditet hos brystkræftpatienterne med en prævalens på 156 tilfælde pr. 1.000 personer for alle kohorter samlet (dvs. 16 %). Dette tal dækker over en bred vifte af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom, jf. Figur 4.2. Forhøjet blodtryk er den hyppigste hjerte-kar-sygdom med en prævalens på 73 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. 7 %). Herefter følger iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom (AKS) med en prævalens

på 45 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. 5 %) samt karsygdom i hjernen, atrieflimren og hjertesvigt med en prævalens på henholdsvis 37, 30 og 21 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. henholdsvis 4 %, 3 % og 2 %). Nogle brystkræftpatienter har mere end en hjerte-kar-sygdom.

Figur 4.2 Prævalens af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter i studiet (alle kohorter): Antal personer med diagnose op til 5 år før diagnosedatoen pr. 1.000 personer

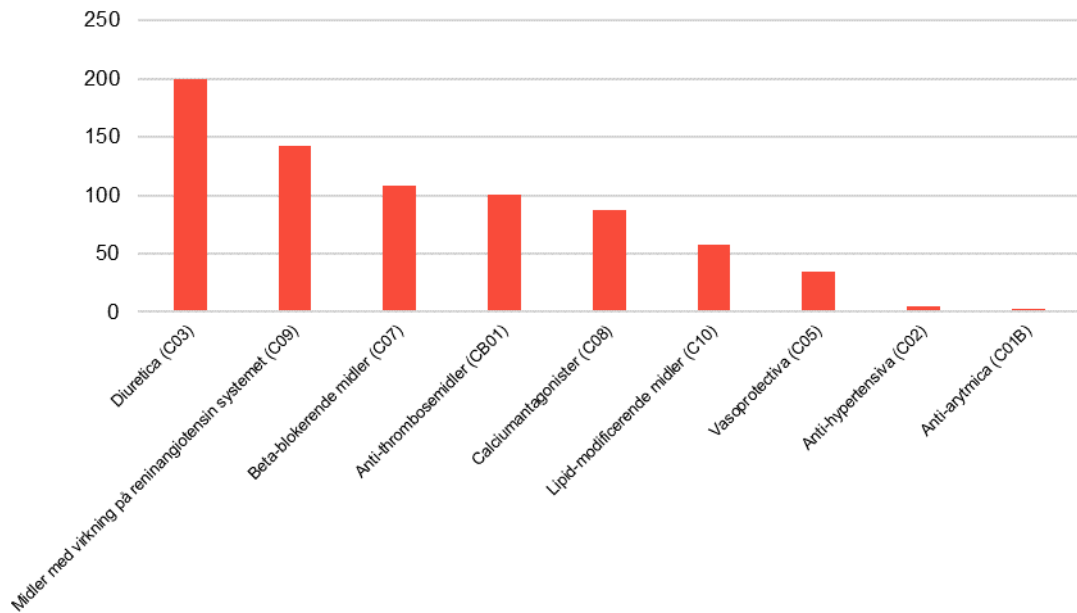


I Figur 4.1 og Figur 4.2 er prævalensen af sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom, defineret ud fra registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret. Det vil sige, at det er personer, som har været i kontakt med sygehus op til 5 år før indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft), som i den forbindelse er registreret i Landspatientregisteret med en given sygdom som aktions- eller bidiagnose, der tæller med i opgørelsen. Mange personer med fx hjerte-kar-sygdom behandles udelukkende i primærsektoren og indgår således ikke.

Figur 4.3 viser antallet af brystkræftpatienter pr. 1.000 personer, som har indløst mindst to recepter på lægemidler, som anvendes ved behandling af hjerte-kar-sygdom, inden for et givent år i perioden op til 5 år før indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Lægemidler inden for gruppen af diuretica er de mest brugte. I alt 200 brystkræftpatienter pr. 1.000 personer (dvs. 20 %) har indløst recept på lægemidler inden for denne gruppe i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen. Diuretica er vanddrivende lægemidler, der anvendes ved behandling af bl.a. forhøjet blodtryk og hjertesvigt, men også ved behandling af fx ødemer (væskeophobning). Den anden mest brugte gruppe af lægemidler blandt brystkræftpatienterne er midler med virkning på renin-angiotensin systemet (C09). Dette omfatter ACE-hæmmere⁹, som bl.a. virker mod forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom og hjertesvigt. Personer med fx diabetes eller kronisk nyresygdom kan dog også være i behandling med en ACE-hæmmer. I alt 143 brystkræftpatienter pr. 1.000 personer (dvs. 14 %) har indløst recept på lægemidler inden for denne gruppe i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen.

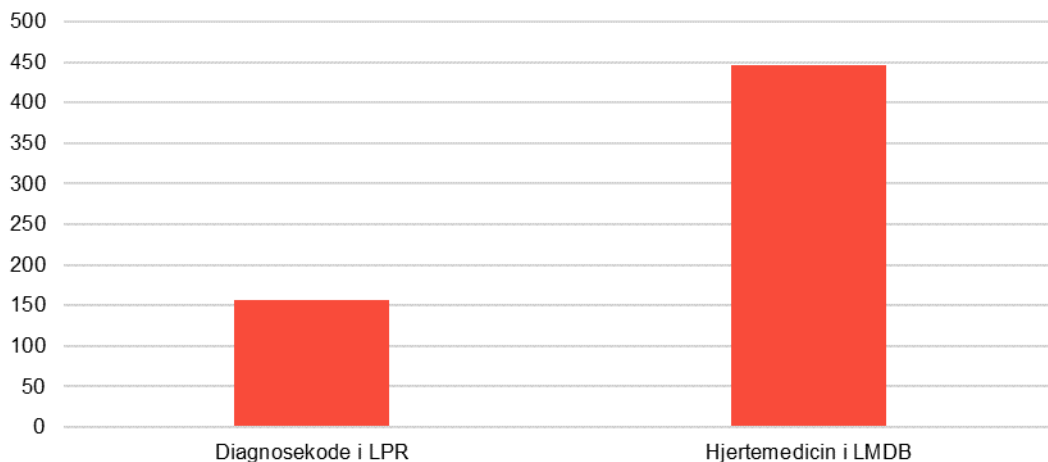
⁹ ACE er en forkortelse for 'Angiotensin Converting Enzyme'.

Figur 4.3 Brug af receptpligtige lægemidler, som anvendes ved behandling af hjerte-kar-sygdom: Antal brystkræftpatienter i studiet med mindst to indløste recepter inden for et givent år i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen pr. 1.000 personer



Samlet set har 447 brystkræftpatienter i studiet pr. 1.000 personer (dvs. 45 %) indløst recept på lægemidler, som anvendes ved behandling af hjerte-kar-sygdom, i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen, jf. Figur 4.4. Ikke alle disse personer formodes at have hjerte-kar-sygdom, da den pågældende medicin ikke udelukkende bruges mod hjerte-kar-sygdom, men tallet illustrerer, at der kan være et stort antal tilfælde af hjerte-kar-sygdom, som udelukkende behandles i primærsektoren, og som ikke tæller med i opgørelsen baseret på diagnosekoder i Landspatientregisteret, der alene dækker sygehussektoren.

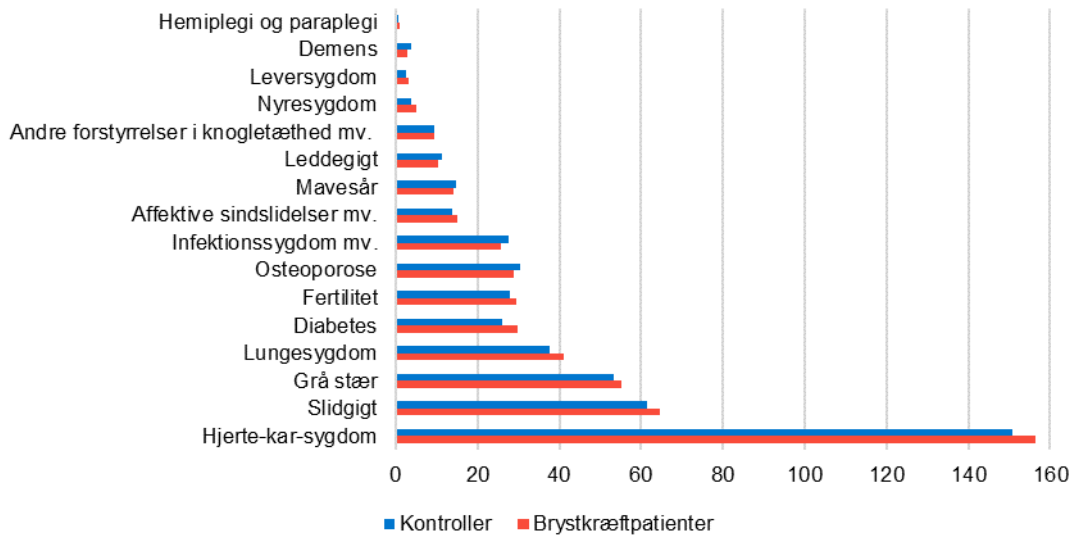
Figur 4.4 Prævalens af hjerte-kar-sygdom opgjort efter forskellige metoder: Antal tilfælde blandt brystkræftpatienter i studiet (alle kohorter) pr. 1.000 personer



Anm.: LPR: Landspatientregisteret, LMDB: Lægemiddeldatabasen.

Brystkræftpatienter har i gennemsnit mere komorbiditet end kontrolgruppen på indeksdatoen, når komorbiditet måles ved Charlson komorbiditetsindeks, jf. Tabel 3.4. Når man ser på prævalensen af forskellige sygdomme, er der kun små forskelle mellem brystkræft- og kontrolgruppen, jf. Figur 4.5.

Figur 4.5 Prævalens af komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer



Der er statistisk signifikante forskelle mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner med hensyn til prævalensen af lungesygdom, diabetes samt nyresygdom, jf. Tabel 4.1. Forskellen er grænsesignifikant for hjerte-kar-sygdom. Inden for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom er der statistisk signifikant forskel for atrieflimren. For alle de nævnte sygdomme er prævalensen højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen.

Tabel 4.1 Prævalens af komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer

	Brystkræft-patienter	Kontrol-personer	Forskel	P-værdi
Hjerte-kar-sygdom	156,3	150,7	5,6	0,0546
Forhøjet blodtryk	73,4	69,6	3,8	0,0687
Iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom	44,9	47,3	-2,4	0,1659
Karsygdom i hjernen	36,5	36,4	0,1	0,9409
Atrieflimren**	30,2	26,1	4,1	0,0019
Hjertesvigt	21,4	20,1	1,4	0,2251
Hjerteklapsygdom	9,0	9,1	0,0	0,9745
Årebetændelse mv.	8,5	7,6	0,9	0,2017
Andre hjerterytmeforstyrrelser	8,2	7,3	0,9	0,2189
Perifer arteriesygdom	6,7	7,7	-1,1	0,1272
Blodprop i lunge mv.	4,7	4,0	0,7	0,1907
Slidgigt	64,6	61,3	3,3	0,0959
Grå stær	55,3	53,3	2,0	0,2768
Lungesygdom*	41,1	37,5	3,7	0,0186
Diabetes**	29,9	26,0	3,8	0,0033
Fertilitet	29,5	27,8	1,7	0,2113
Osteoporose	28,9	30,2	-1,3	0,3410
Infektionssygdom mv.	25,6	27,6	-2,1	0,1201
Affektive sindslidelser mv.	15,0	13,7	1,3	0,1681
Mavesår	14,0	14,6	-0,6	0,5349
Leddegigt	10,2	11,2	-1,0	0,2601
Andre forstyrrelser i knogletæthed og knoglestruktur (ud over osteoporose)	9,4	9,4	0,0	0,9689
Nyresygdom*	4,8	3,7	1,1	0,0236
Leversygdom	3,1	2,3	0,8	0,0604
Demens	2,9	3,9	-1,0	0,0532
Hemiplegi og paraplegi	1,0	0,7	0,3	0,1906

Anm.: Forskelle i prævalens mellem brystkræftpatienter og kontrolgruppen er testet ved to-sidet t-test. Fed skrift angiver, at der er statistisk signifikant forskel. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

4.1.1 Følsomhedsanalyse

Hvis der – ud over køn, alder, bopælsregion og uddannelsesniveau – også matches på Charlson komorbiditetsindeks ved udvælgelse af kontrolgruppen, er prævalensen af forskellige sygdomme generelt højere i kontrolgruppen end i brystkræftgruppen, jf. Tabel 4.2. Det har således væsentlig betydning, om Charlson komorbiditetsindekset indgår som matchingkriterium. Charlson komorbiditetsindeks er ikke medtaget som matchingkriterium i basisanalysen på grund af risiko for overmatching.

Tabel 4.2 Prævalens af komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), hvor Charlson komorbiditetsindeks indgår som matchingkriterium: Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer

	Brystkræft-patienter	Kontrol-personer	Forskel	P-værdi
Hjerte-kar-sygdom***	156,3	173,3	-17,0	0,0000
Forhøjet blodtryk**	73,4	79,9	-6,5	0,0032
Iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom***	44,9	55,6	-10,7	0,0000
Karsygdom i hjernen***	36,5	46,4	-9,9	0,0000
Atrieflimren	30,2	28,9	1,3	0,3402
Hjertesvigt***	21,4	26,7	-5,3	0,0001
Hjerteklapsygdom*	9,0	10,9	-1,8	0,0297
Årebetændelse mv.	8,5	8,5	0,0	0,9613
Andre hjerterytmeforstyrrelser	8,2	8,4	-0,3	0,7269
Perifer arteriesygdom***	6,7	11,0	-4,4	0,0000
Blodprop i lunge mv.	4,7	5,3	-0,7	0,2694
Slidgigt	64,6	61,7	2,9	0,1474
Grå stær	55,3	55,3	-0,1	0,9676
Lungesygdom***	41,1	48,2	-7,1	0,0000
Diabetes***	29,9	36,1	-6,2	0,0000
Fertilitet	29,5	27,9	1,6	0,2341
Osteoporose**	28,9	32,8	-3,9	0,0068
Infektionssygdom mv.***	25,6	31,7	-6,1	0,0000
Affektive sindslidelser mv.	15,0	15,9	-0,9	0,3826
Mavesår***	14,0	19,4	-5,4	0,0000
Leddegigt***	10,2	14,9	-4,7	0,0000
Andre forstyrrelser i knogletæthed og knoglestruktur (ud over osteoporose)	9,4	10,8	-1,4	0,1002
Nyresygdom**	4,8	6,7	-1,8	0,0058
Leversygdom	3,1	4,0	-0,9	0,0829
Demens**	2,9	4,5	-1,6	0,0035
Hemiplegi og paraplegi	1,0	1,6	-0,6	0,0628

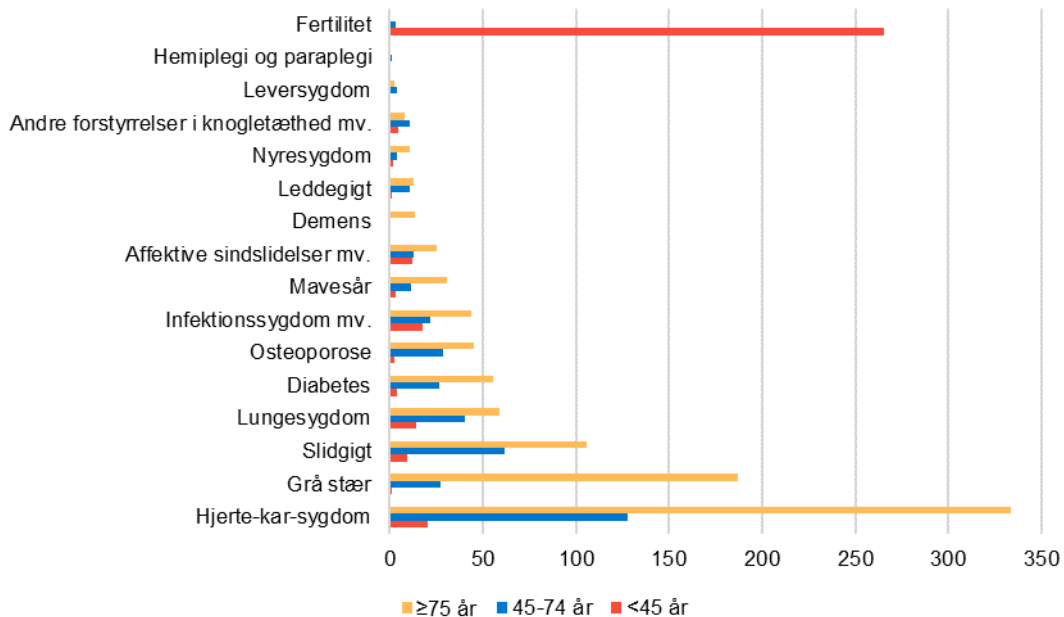
Anm.: Forskelle i prævalens mellem brystkræftpatienter og kontrolgruppen er testet ved to-sidet t-test. Fed skrift angiver, at der er statistisk signifikant forskel. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

4.2 Subgruppeanalyser

4.2.1 Alder på diagnosetidspunktet

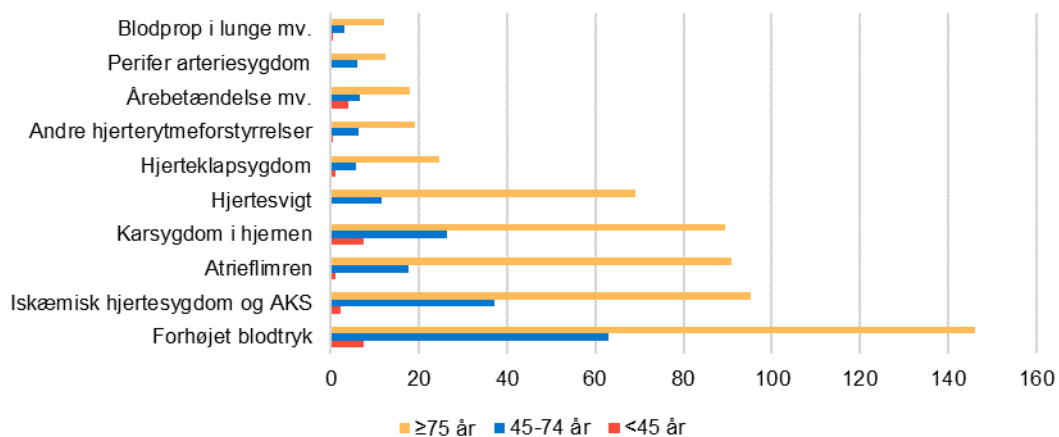
Prævalensen af komorbiditet stiger ikke overaskende med alderen på diagnosetidspunktet, jf. Figur 4.6. Dog er kontakter til sygehus vedrørende fertilitet, herunder graviditet, højest i den yngste aldersgruppe, hvilket også er som forventet.

Figur 4.6 Prævalens af komorbiditet hos brystkræftpatienter i studiet fordelt efter alder på diagnosetidspunktet (alle kohorter): Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer



Stigningen i komorbiditet med alderen på diagnosetidspunktet er mest markant for hjerte-kar-sygdom. Blandt forskellige typer af hjerte-kar-sygdom er stigningen størst for forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom, atrieflimren, karsygdom i hjernen og hjertesvigt, jf. Figur 4.7.

Figur 4.7 Prævalens af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter i studiet fordelt efter alder på diagnosetidspunktet (alle kohorter): Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer

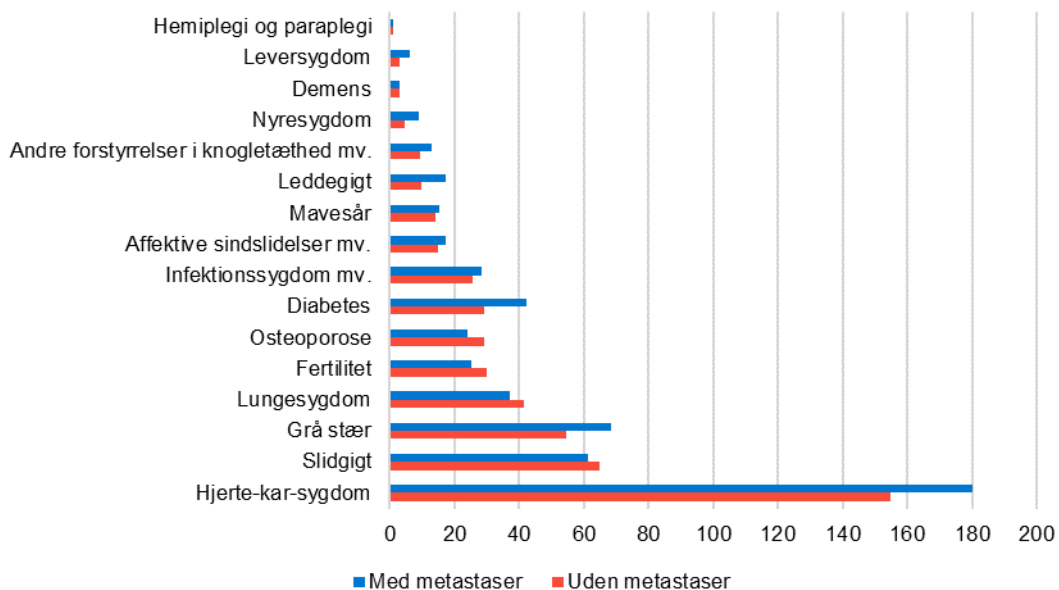


4.2.2 Stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet

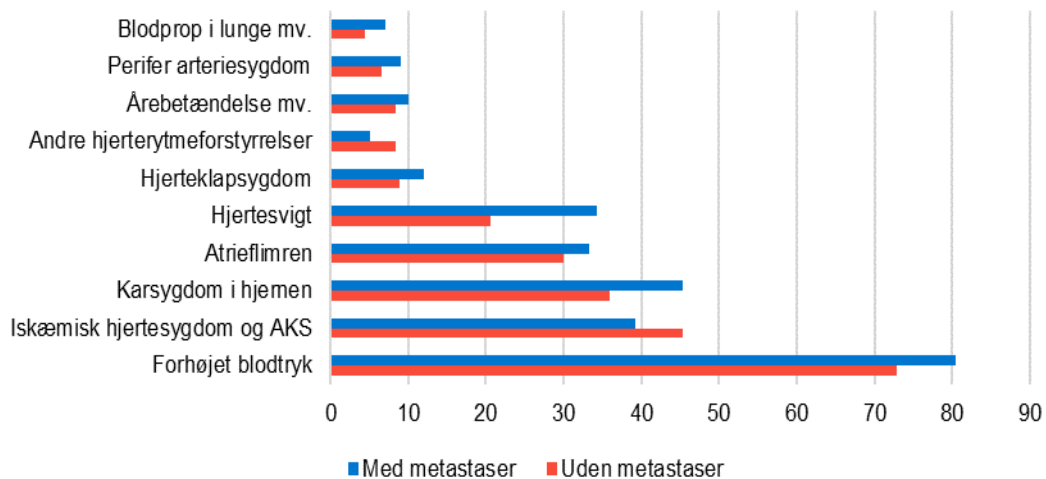
Brystkræftpatienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet har i gennemsnit mere komorbiditet end brystkræftpatienter uden fjernmetastaser, når komorbiditet måles ved Charlson komorbiditetsindeks, jf. Tabel 3.4. Når man ser på forskellige sygdomme, er billedet mere blandet.

Prævalensen af hjerte-kar-sygdom under ét er højere i subgruppen med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, jf. Figur 4.8. Det samme mønster ses for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom på nær iskæmisk hjerte-kar-sygdom og akut koronart syndrom samt andre hjerterytmeforstyrrelser, hvor prævalensen er højere i subgruppen, der diagnosticeres uden fjernmetastaser, jf. Figur 4.9. For andre sygdomme er der ikke noget klart mønster. Prævalensen af fx grå stær og diabetes er højere i subgruppen med fjernmetastaser, mens prævalensen af fx slidgigt og lungesygdom er højere i subgruppen uden fjernmetastaser, jf. Figur 4.8. Der kan være tale om tilfældige variationer.

Figur 4.8 Prævalens af komorbiditet blandt brystkræftpatienter i studiet fordelt efter stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet (alle kohorter): Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer



Figur 4.9 Prævalens af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter fordelt efter stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet: Antal personer med diagnose 5 år før indeksdatoen pr. 1.000 personer



4.3 Delkonklusion

Hjerte-kar-sygdom er den mest hyppige komorbiditet hos brystkræftpatienter i studiet med en prævalens på 156 tilfælde pr. 1.000 personer (dvs. 16 %). Herefter følger slidgigt, grå stær, lungesygdom og diabetes.

Prævalensen af hjerte-kar-sygdom på 156 tilfælde pr. 1.000 personer dækker over en bred vifte af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom – fra forhøjet blodtryk til iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom – og er defineret ud fra registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret op til 5 år før brystkræftdiagnosen. Personer med hjerte-kar-sygdom, som udelukkende behandles i primærsektoren, indgår således ikke.

Ifølge oplysninger fra Lægemiddeldatabasen har 447 brystkræftpatienter pr. 1.000 personer (dvs. 45 %) været i behandling i primærsektoren med receptpligtige lægemidler, som anvendes ved behandling af hjerte-kar-sygdom, i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen. Da flere receptpligtige lægemidler mod hjerte-kar-sygdom også bruges ved behandling af andre sygdomme, vil det ikke være alle disse personer, som har en hjerte-kar-sygdom. Tallet illustrerer dog, at der kan være et stort antal tilfælde af hjerte-kar-sygdom, som udelukkende behandles i primærsektoren, og som ikke tæller med i opgørelsen baseret på diagnosekoder i Landspatientregisteret, der alene dækker sygehussektoren.

Prævalensen af komorbiditet stiger ikke overraskende med alderen på diagnosetidspunktet. Der er ikke et klart mønster med hensyn til prævalensen af komorbiditet afhængig af stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet: Prævalensen af nogle sygdomme (som fx hjerte-kar-sygdom, grå stær og diabetes) er højere blandt brystkræftpatienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, mens det omvendte er tilfældet med fx slidgigt og lungesygdom. Der kan være tale om tilfældige variationer.

Kontrolgruppen er perfekt matchet 1:10 til brystkræftpatienterne i studiet med hensyn til køn, alder, bopælsregion og uddannelse. Der er ikke statistisk signifikant forskel i prævalensen af andre sygdomme end kræft blandt brystkræftpatienterne i studiet sammenlignet med kontrolgruppen undtagen for lungesygdom, diabetes samt nyresygdom. Forskellen er grænsesignifikant for hjerte-kar-sygdom. Inden for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom er der statistisk signifikant forskel for atrieflimren. For alle de nævnte sygdomme er prævalensen højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen.

Der er gennemført en følsomhedsanalyse, hvor Charlson komorbiditetsindeks indgår som matchingkriterium ved udvælgelse af kontrolgruppen. Når Charlson komorbiditetsindekset indgår som matchingkriterium, er prævalensen af andre sygdomme end kræft generelt højere i kontrolgruppen end blandt brystkræftpatienterne. Charlson komorbiditetsindeks er ikke medtaget som matchingkriterium i basisanalysen på grund af risiko for overmatching.

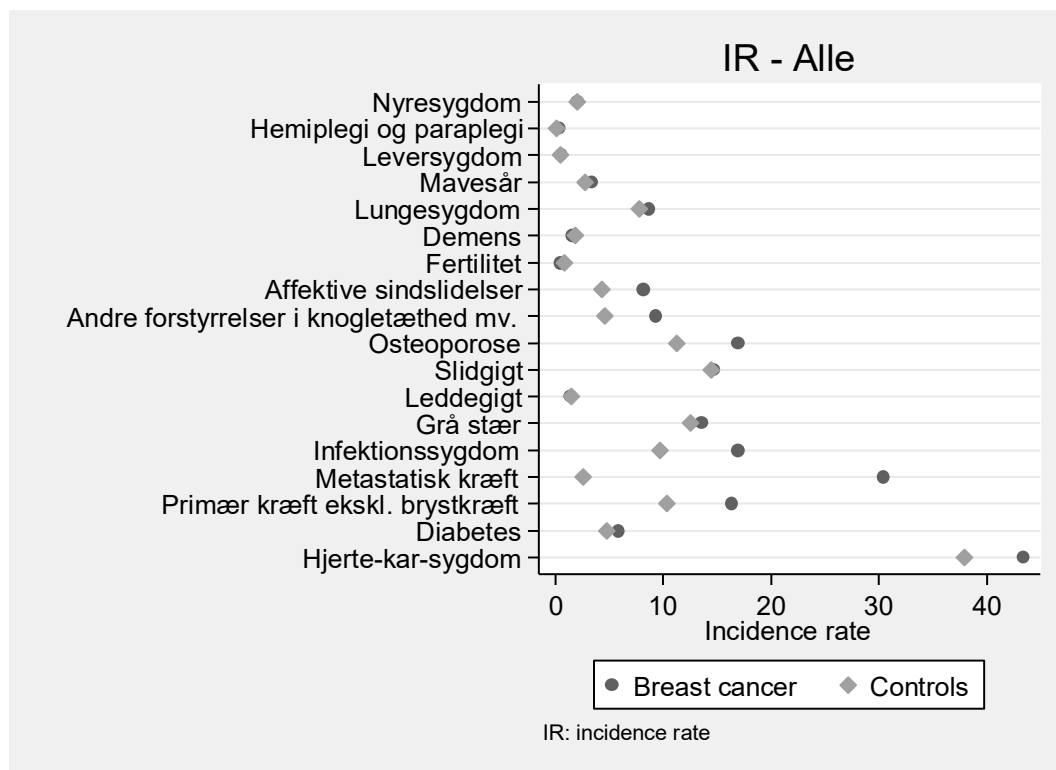
5 Komorbiditet efter brystkræftdiagnosen (delanalyse 1 – incidens)

I dette kapitel præsenteres resultaterne af delanalyse 1 med hensyn til incidens af komorbiditet, dvs. konkurrerende sygdom, som opstår efter brystkræftdiagnosen. Først sammenlignes incidensen af forskellige sygdomme blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner over den 10-årige opfølgingsperiode. Herefter undersøges forskelle i incidensen af forskellige sygdomme afhængig af alder og stadie af brystkræft på diagnostidspunktet.

5.1 Hele studiepopulationen

Figur 5.1 viser gennemsnitlige årlige incidensrater for forekomst af konkurrerende sygdom efter indekstdatoen (diagnostidspunktet for brystkræft) blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter samlet). Opgørelsen er baseret på oplysninger fra Landspatientregisteret om aktions- og bidiagnoser ved kontakt til sygehus. Kun personer, som *ikke* indgår i antallet af prævalente tilfælde, indgår i opgørelsen af incidens. Det vil sige, at der er tale om personer, som er registreret med diagnosen i opfølgingsperioden, men ikke i perioden op til 5 år før indekstdatoen.

Figur 5.1 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko

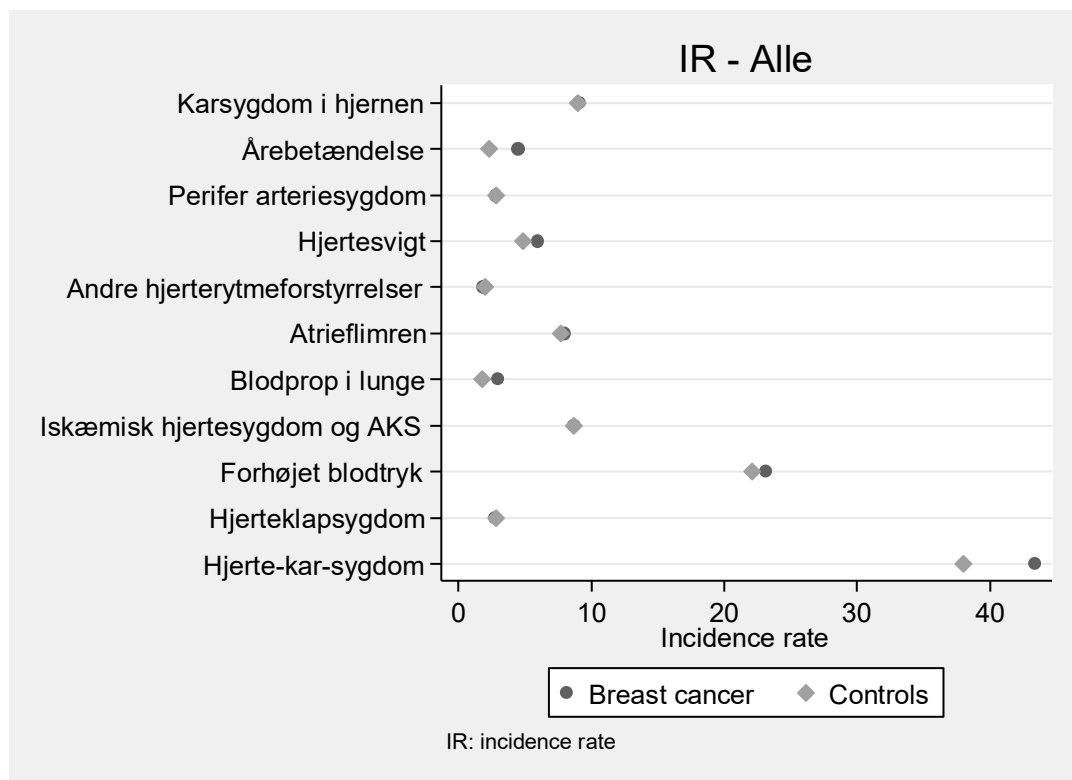


Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

Igen er hjerte-kar-sygdom den mest hyppige komorbiditet blandt brystkræftpatienter i studiet med en incidensrate på 44 tilfælde pr. 1.000 personår under risiko (dvs. 4 %). Herefter følger metastaser (kræft, som har spredt sig), osteoporose, infektionssygdom og anden primærkræft end brystkræft med incidensrater på 31 tilfælde pr. 1.000 personår (dvs. 3 %) for metastaser og 17 tilfælde pr. 1.000 personår (2 %) for øvrige nævnte sygdomme.

Figur 5.2 viser gennemsnitlige årlige incidensrater for forekomst af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom efter indekstdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Forhøjet blodtryk, karsygdom i hjernen, iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom, atrieflimren og hjertesvigt er de hyppigste typer af hjerte-kar-sygdom blandt både brystkræftpatienter og kontrolpersoner.

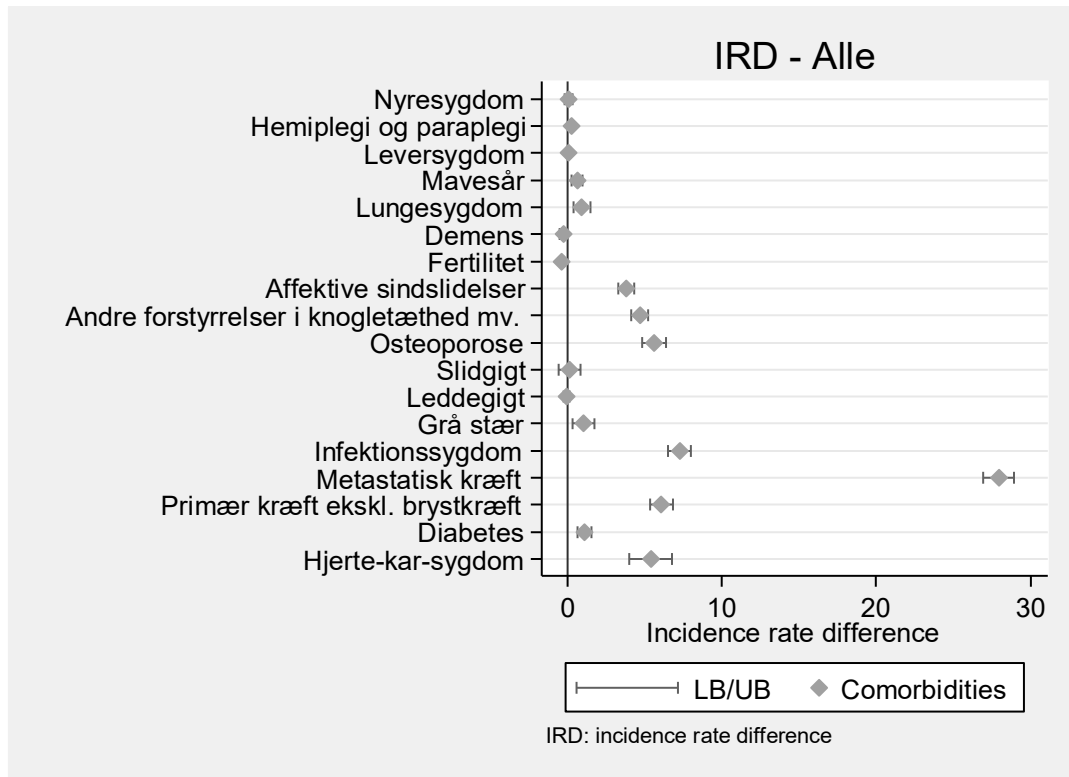
Figur 5.2 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

Forekomst af konkurrerende sygdom efter indekstdatoen er generelt højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen, jf. Figur 5.3. Incidensraterne for hjerte-kar-sygdom, diabetes, anden primærkræft end brystkræft, metastaser (kræft, som har spredt sig), infektionssygdom, grå stær, osteoporose og lignende sygdomme, affektive lidelser mv. samt lungesygdom er alle statistisk signifikant højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen.

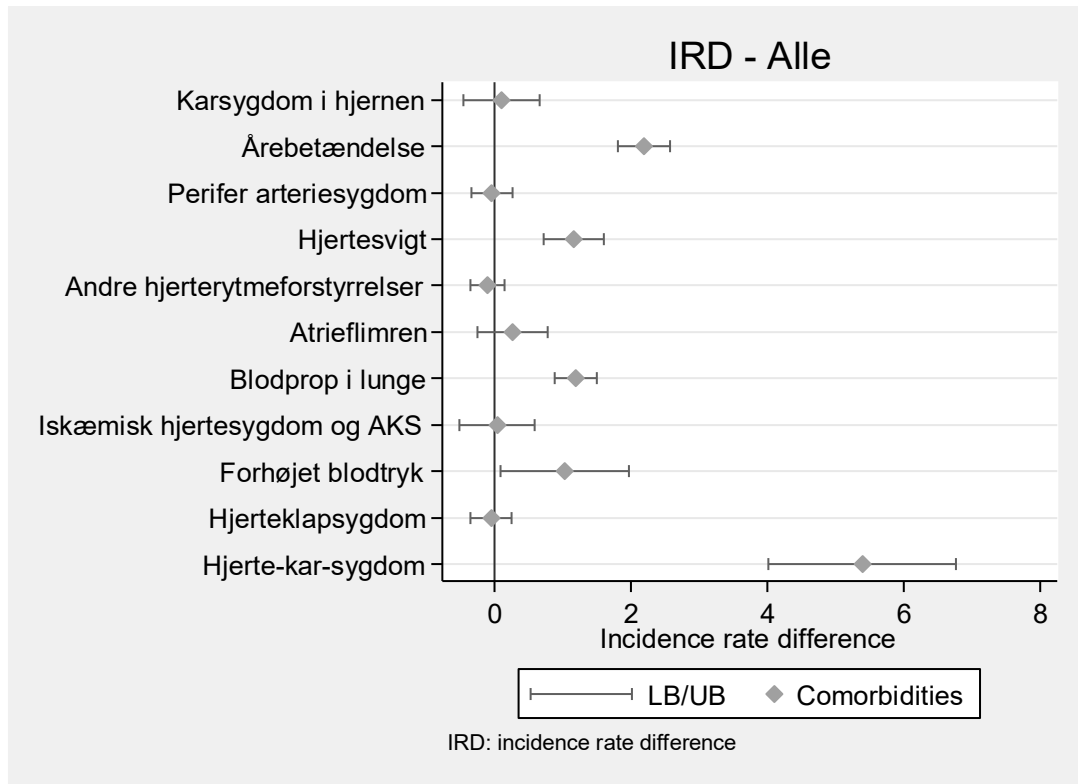
Figur 5.3 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskelle i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

Forekomsten af forskellige typer af hjerte-kar-sygdom er også generelt højere i brystkræftgruppen sammenlignet med kontrolgruppen, og forskellen er statistisk signifikant for forhøjet blodtryk, hjertesvigt, årebetændelse og blodprop i lunge, jf. Figur 5.4.

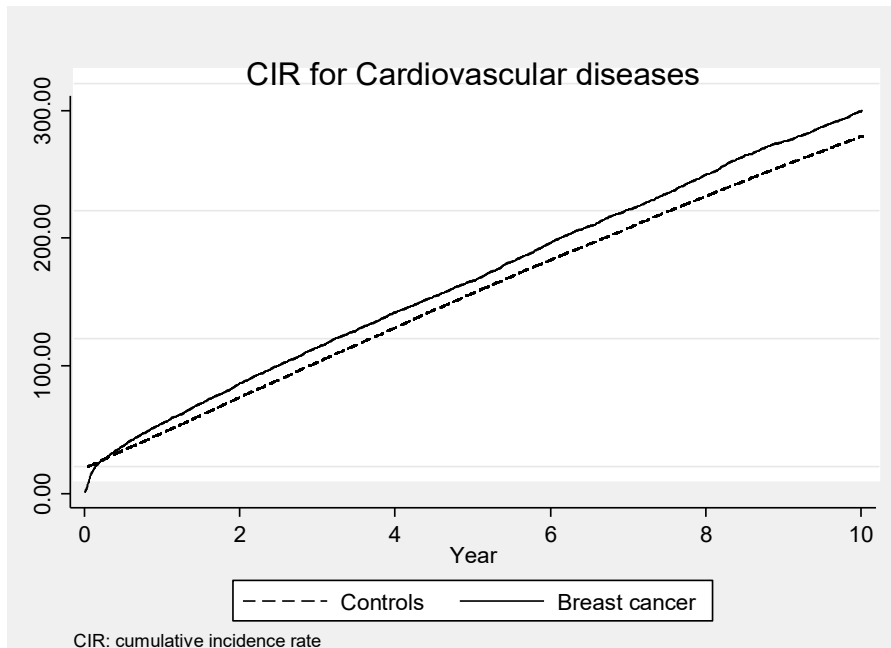
Figur 5.4 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for hjerte-kar-sygdom mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskell i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

Figurerne nedenfor viser den kumulerede incidensrate for konkurrerende sygdomme, hvor der er signifikante forskelle i den gennemsnitlige årlige incidensrate mellem brystkræft- og kontrolgruppen, jf. Figur 5.3. For hjerte-kar-sygdom samt lungesygdom skyldes forskellen en højere incidens i brystkræftgruppen relativt kort tid efter diagnose-/indeksdatoen, hvorefter incidensen er nogenlunde den samme i brystkræft- og kontrolgruppen. For anden primær kræft end brystkræft og metastaser (kræft, som har spredt sig), diabetes, grå stær, infektionssygdom, osteoporose og lignende sygdomme samt affektive lidelser skyldes forskellen en højere incidens i brystkræftgruppen over en længere periode.

Figur 5.5 Kumuleret incidensrate (CIR) for hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko

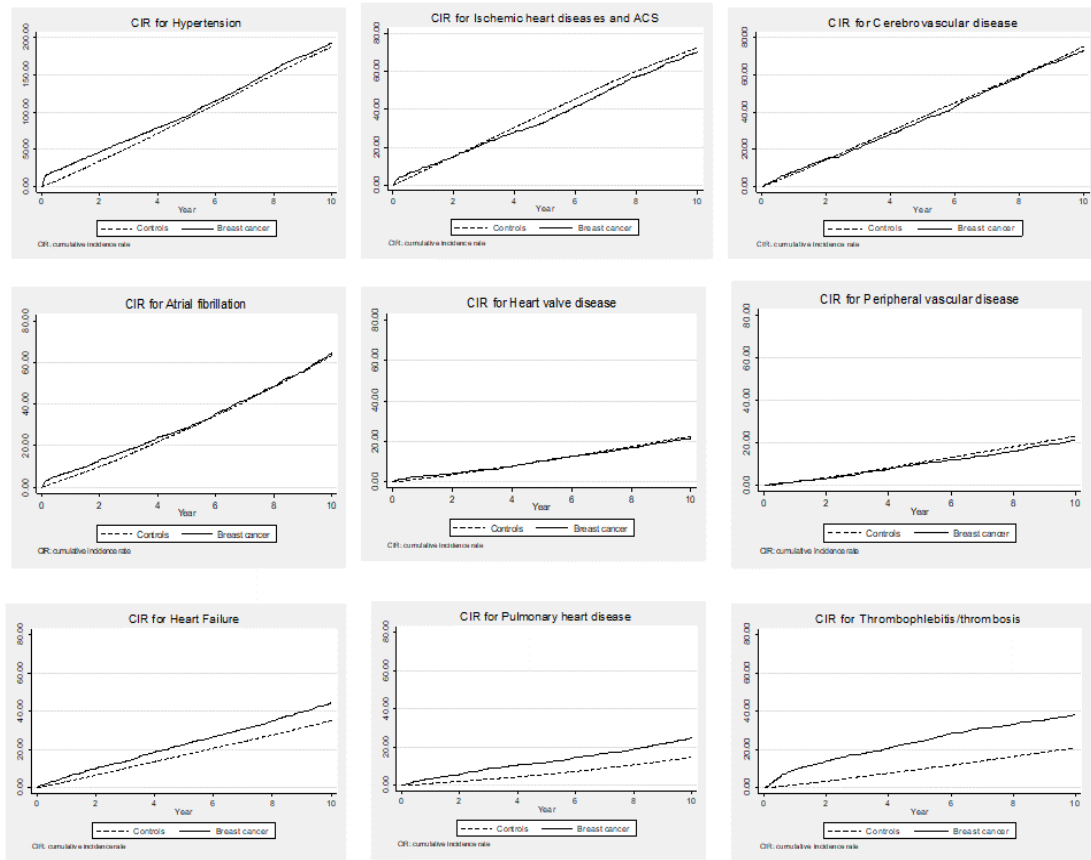


Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Cardiovascular diseases: Hjerte-kar-sygdom, Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Incidensen af hjerte-kar-sygdom samlet set stiger i brystkræftgruppen kort efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft), jf. Figur 5.5. Herefter er forskellen i den kumulerede incidensrate (CIR) mellem brystkræft- og kontrolgruppen nogenlunde konstant.

Billedet er mere nuanceret, når man sonder mellem forskellige typer af hjerte-kar-sygdom, jf. Figur 5.6. Der ses således en stigende forskel i den kumulerede incidensrate (CIR) af hjertesvigt, årebetændelse og blodprop i lunge mellem brystkræft- og kontrolgruppen over den 10-årige opfølgingsperiode. For forhøjet blodtryk, iskæmisk hjertesygdom/AKS og atrieflimren mindskes forskellen i den kumulerede incidensrate mellem brystkræft- og kontrolgruppen over perioden, og for iskæmisk hjertesygdom er den kumulerede incidensrate højest i kontrolgruppen 10 år efter indeksdatoen. For de resterende typer af hjerte-kar-sygdom er der ikke nævneværdig forskel i den kumulerede incidensrate mellem brystkræft- og kontrolgruppen.

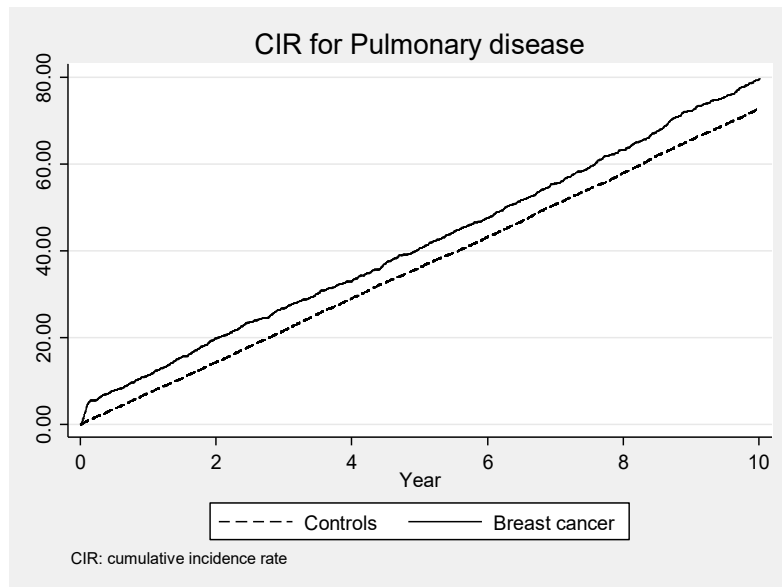
Figur 5.6 Kumuleret incidensrate (CIR) for forskellige hjerte-kar-sygdom blandt brystkræft-patienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Hypertension: Forhøjet blodtryk. Ischemic heart disease and ACS: Iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom. Cerebrovascular disease: Karsygdom i hjernen. Atrial fibrillation: Aterieflimren. Heart valve disease: Hjerteklapsygdom. Peripheral vascular disease: Perifer arteriesygdom. Heart failure: Hjertesvigt. Pulmonary heart disease: Blodprop i lunge mv. Thrombophlebitis/thrombosis: Årebetændelse mv. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Ligesom for hjerte-kar-sygdom samlet set stiger incidensen af lungesygdom i brystkræftgruppen kort efter diagnosetidspunktet, hvorefter forskellen mellem brystkræft- og kontrolgruppen er nogenlunde konstant, jf. Figur 5.7.

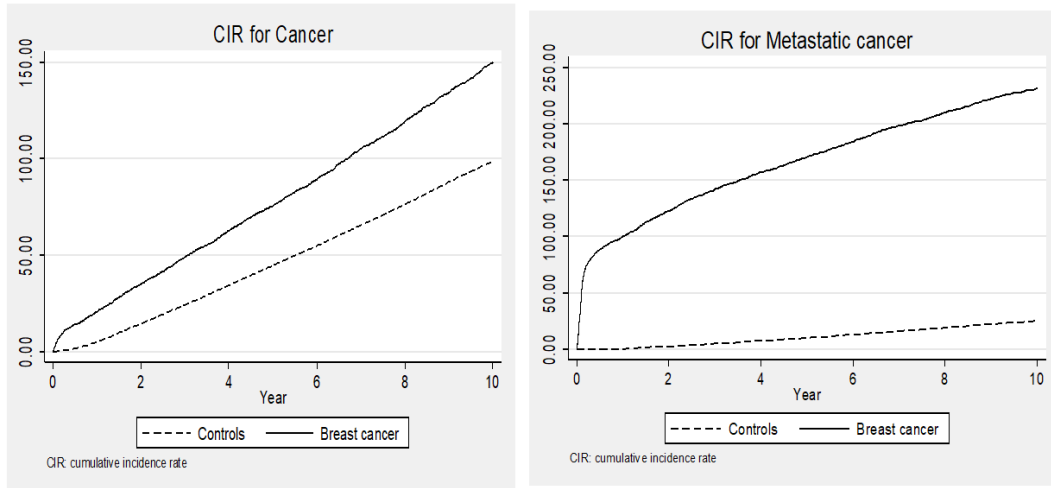
Figur 5.7 Kumuleret incidensrate (CIR) for lungesygdning blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Pulmonary disease: Lungesygdning. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Ikke overraskende er incidensen af metastaser (kræft, som har spredt sig) væsentlig højere i brystkræftgruppen sammenlignet med kontrolgruppen over hele opfølgingsperioden, jf. Figur 5.8. At incidensen af anden primær kræft end brystkræft også er højere blandt brystkræftpatienter kan skyldes dels misklassifikation af metastase som ny primær kræft, dels fælles ætiologi for visse kræftformer (fx brystkræft og kræft i underlivet) samt muligvis behandlingsinduceret kræft (fx leukæmi fremkaldt af kemoterapi).

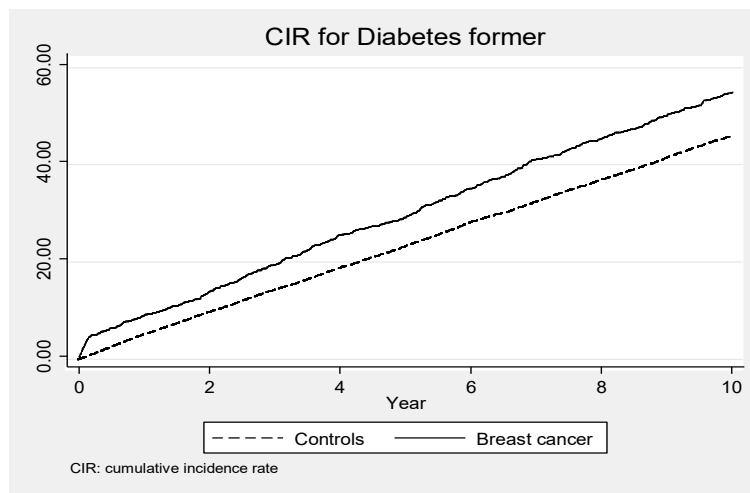
Figur 5.8 Kumuleret incidensrate (CIR) for metastaser (kræft, som har spredt sig) og anden primærkræft end brystkræft blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Cancer: Anden primær kræft end brystkræft. Metastatic cancer: Metastaser (kræft, som har spredt sig). Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Incidensen af diabetes i brystkræftgruppen stiger umiddelbart efter indeksdatoen, og forskellen i den kumulerede incidensrate (CIR) mellem brystkræft- og kontrolgruppen øges over opfølgingsperioden, jf. Figur 5.9.

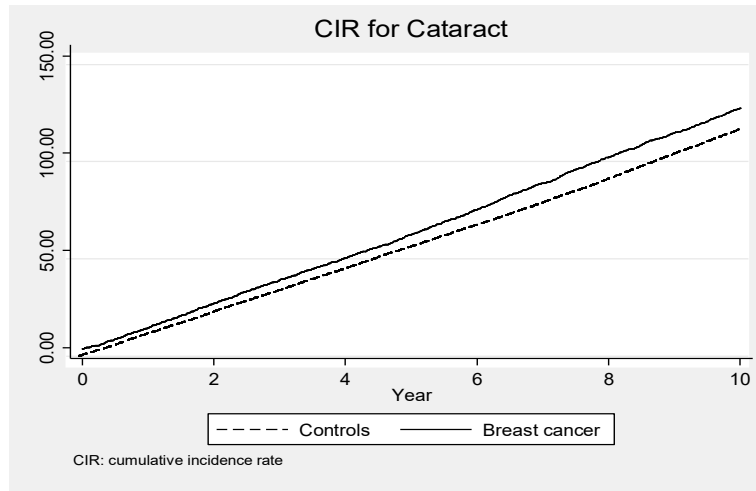
Figur 5.9 Kumuleret incidensrate (CIR) for diabetes blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Diabetes former: Diabetes. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

For grå stær ses også en højere incidens i brystkræftgruppen i opfølgingsperioden, men her er forskellen i den kumulerede incidensrate (CIR) mellem brystkræft- og kontrolgruppen først synlig nogle år efter indeksdatoen, jf. Figur 5.10.

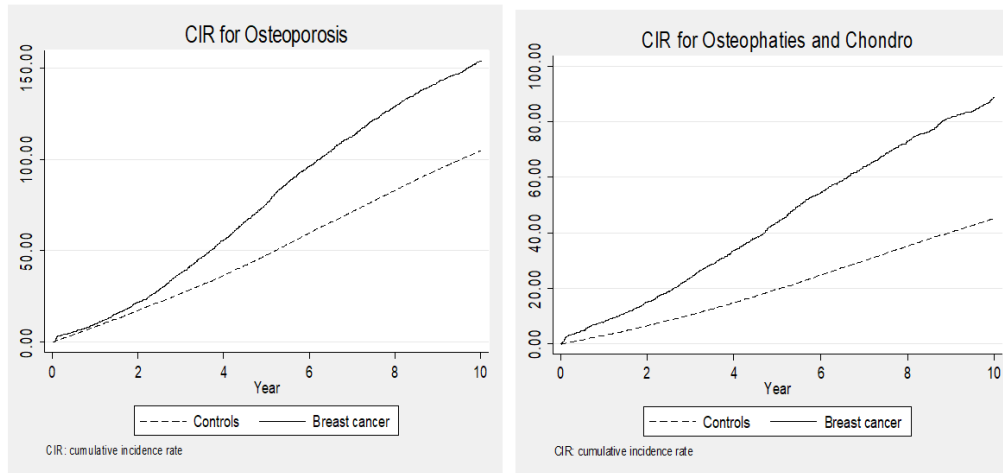
Figur 5.10 Kumuleret incidensrate (CIR) for grå stær blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Cataract: Grå stær. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Forskellen i incidensen af osteoporose og lignende sygdomme mellem brystkræft- og kontrolgruppen er støt stigende over opfølgingsperioden, jf. Figur 5.11. Det kan skyldes aromatasehæmmerbehandling, behandling med steroid og tidlig menopause.

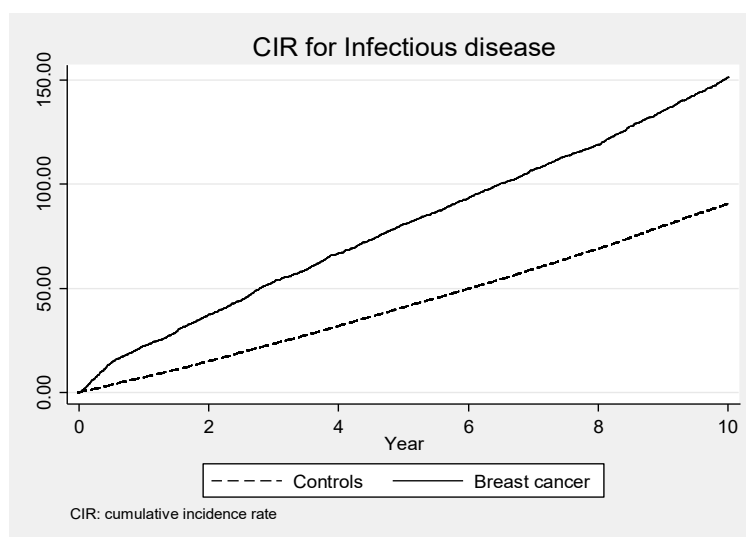
Figur 5.11 Kumuleret incidensrate (CIR) for osteoporose og lignende sygdomme blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Osteoporosis: Osteoporose. Osteopathies and Chondro. Andre forstyrrelser i knogletæthed og knoglestruktur. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Forskellen i den kumulerede incidensrate (CIR) af infektionssygdom er også stigende over opfølgingsperioden, jf. Figur 5.12. Det kan måske skyldes kemoterapiinduceret infektion.

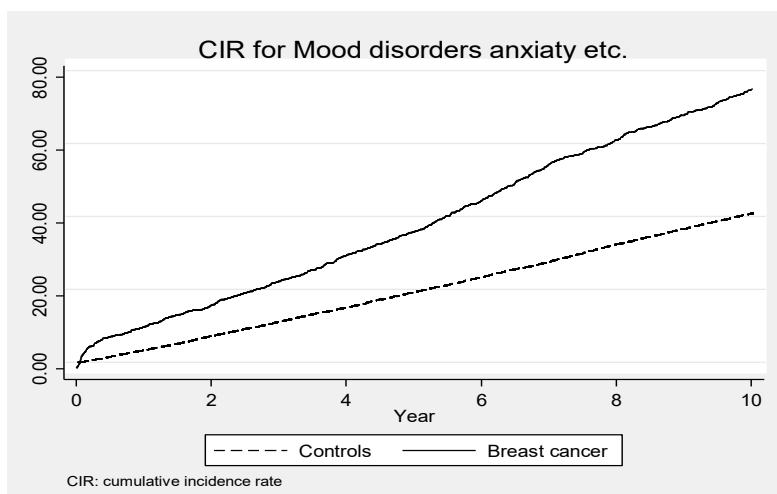
Figur 5.12 Kumuleret incidensrate (CIR) for infektionssygdom mv. blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Infectious disease: Infektionssygdom. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Ligeledes er forskellen i den kumulerede incidensrate (CIR) af affektive lidelser som fx depression og angst stigende over opfølgingsperioden, jf. Figur 5.13. Det er velkendt, at depression og angst forekommer hyppigere blandt brystkræftpatienter.

Figur 5.13 Kumuleret incidensrate (CIR) for affektive lidelser blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: CIR: Cumulative Incidence Rate (kumuleret incidensrate). Mood disorders anxiety etc.: Affektive lidelser og stressrelaterede tilstande mv. Breast cancer: Brystkræftpatienter. Controls: Kontrolpersoner. Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

5.1.1 Følsomhedsanalyse

Forskellen i incidens af konkurrerende sygdom mellem brystkræft- og kontrolgruppen mindskes en smule, hvis der – ud over alder, bopælsregion og uddannelsesniveau – også matches på Charlson komorbiditetsindeks ved udvælgelse af kontrolgruppen, jf. Tabel 5.1. Det overordnede billede er dog det samme – dvs. at incidensen af konkurrerende sygdom er højere i brystkræftgruppen end i kontrolgruppen.

Tabel 5.1 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner afhængig af, om der matches på Charlson komorbiditetsindeks (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko

	Brystkræftpatienter		Kontrolpersoner	
		Uden matching på Charlson komorbiditetsindeks	Med matching på Charlson komorbiditetsindeks	
Hjerte-kar-sygdom	43,9	38,0	39,3	
Metastatisk kræft	30,8	2,5	2,6	
Osteoporose	17,2	11,3	12,0	
Infektionssygdom mv.	17,2	9,7	10,8	
Anden primærkræft end brystkræft	16,6	10,3	10,8	
Slidgigt	14,8	14,5	15,5	
Grå stær	13,7	12,5	13,2	
Andre forstyrrelser i knogletæthed og knoglestruktur (ud over osteoporose)	9,5	4,6	5,0	
Lungesygdom	8,8	7,8	8,2	

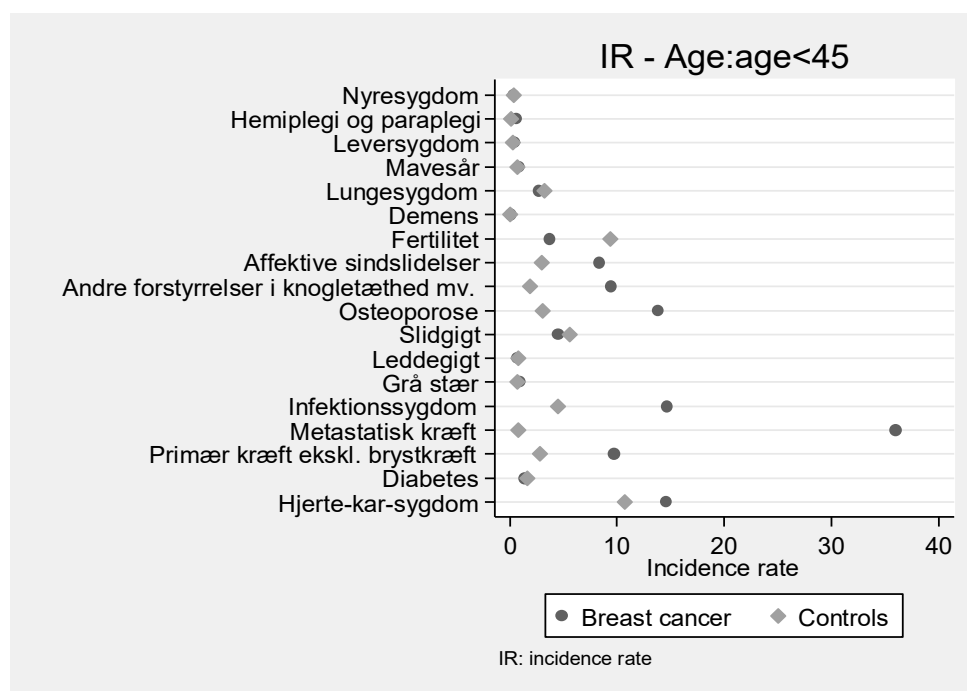
	Brystkræftpatienter		Kontrolpersoner	
		Uden matching på Charlson komorbidi- tetsindeks	Med matching på Charlson komorbidi- tetsindeks	
Affektive sindslidelser mv.	8,3	4,3	4,7	
Diabetes	5,9	4,8	5,2	
Mavesår	3,4	2,8	3,1	
Nyresygdom	2,1	2,0	2,3	
Demens	1,6	1,8	1,9	
Leddegigt	1,4	1,5	1,6	
Leversygdom	0,5	0,5	0,6	
Fertilitet	0,4	0,8	0,8	
Hemiplegi og paraplegi	0,4	0,1	0,2	

5.2 Subgruppeanalyser

5.2.1 Alder på diagnosetidspunktet

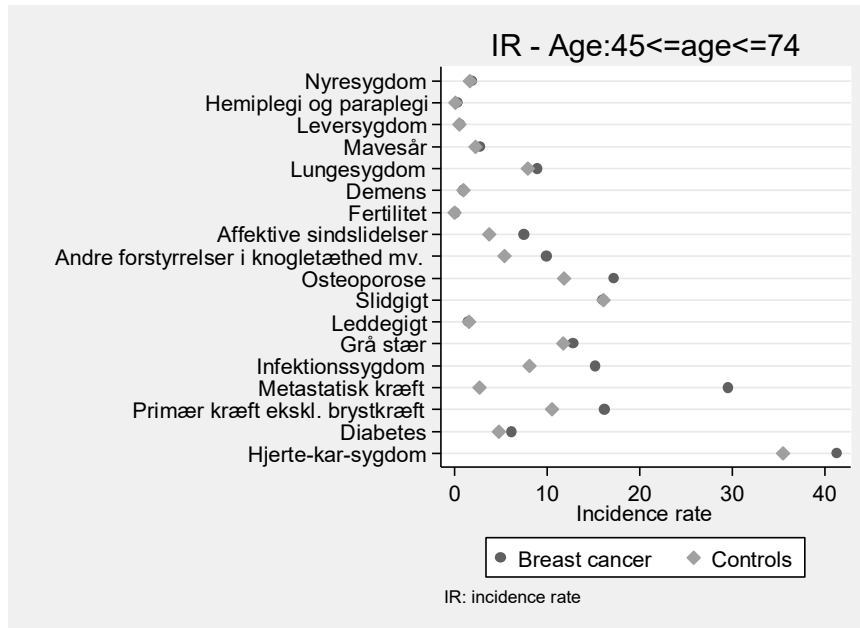
Incidensen af konkurrerende sygdom stiger generelt med alderen, jf. Figur 5.14-Figur 5.16. Det gælder særligt hjerte-kar-sygdom, som stiger fra en årlig incidensrate på 15 tilfælde pr. 1.000 personår (dvs. 2 %) blandt brystkræftpatienter under 45 år på diagnosetidspunktet til 110 tilfælde pr. 1.000 personår blandt brystkræftpatienter på 75 år og derover (dvs. 11 %). Omvendt er incidensen af metastaser (kræft, som har spredt sig) højest i aldersgruppen under 45 år.

Figur 5.14 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er under 45 år på indeksdatoen: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



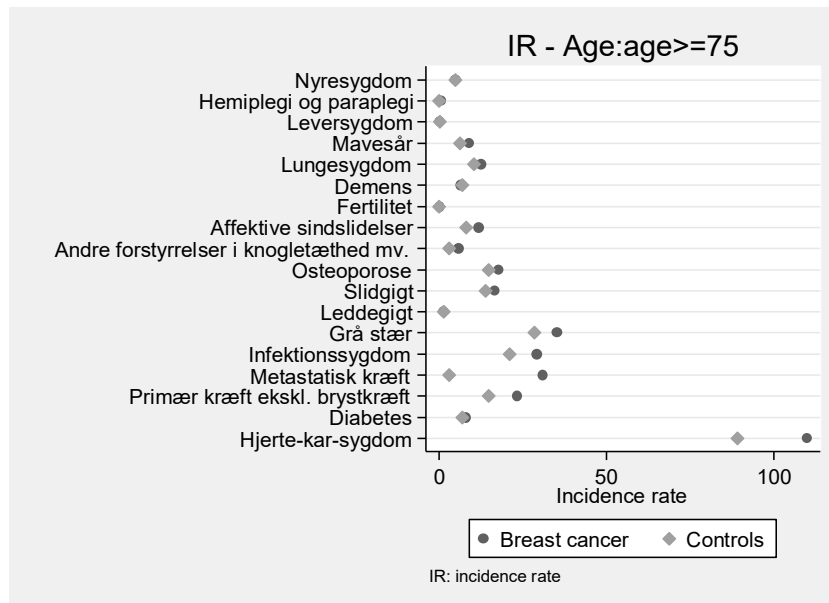
Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Age: Alder på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

Figur 5.15 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er 45-74 år på indeksdatoen: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Age: Alder på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

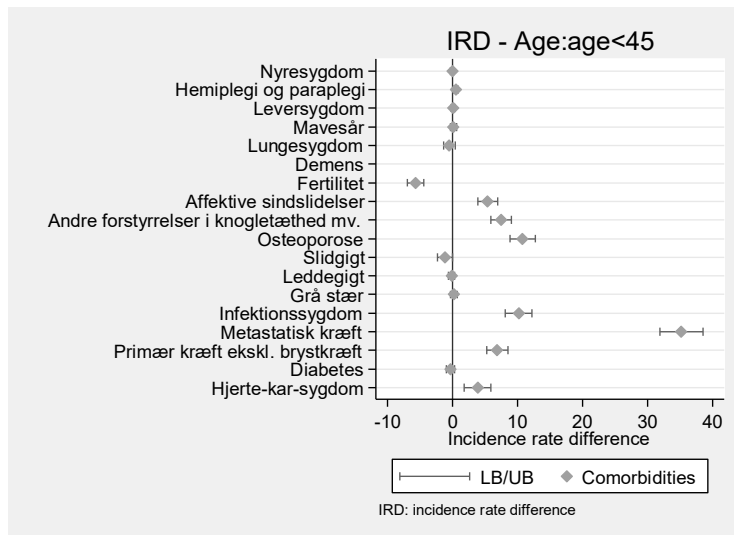
Figur 5.16 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er 75 år eller derover på indeksdatoen: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Age: Alder på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

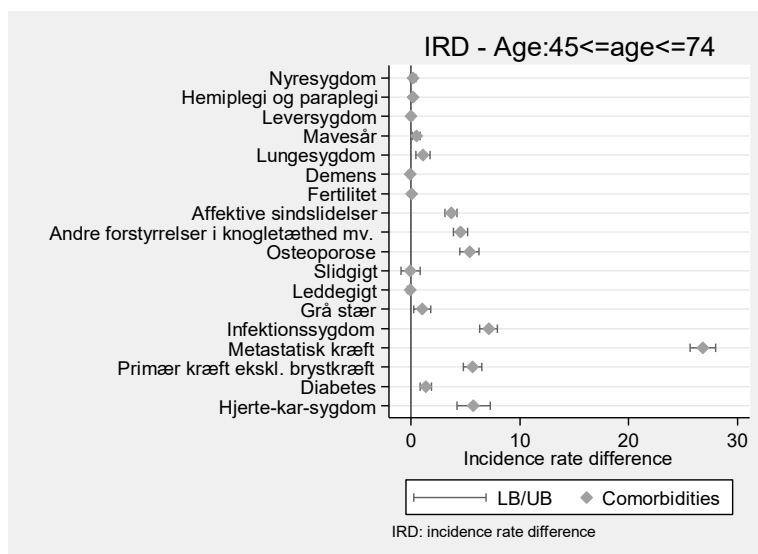
Incidensen af konkurrerende sygdom er generelt højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen uanset aldersgruppe, jf. Figur 5.17-Figur 5.19. Kun incidensen af kontakter til sygehus vedr. fertilitet, herunder graviditet, er statistisk signifikant højere i kontrolgruppen i subgruppeanalysen for subgruppen under 45 år.

Figur 5.17 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er under 45 år på indekstidspunktet: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



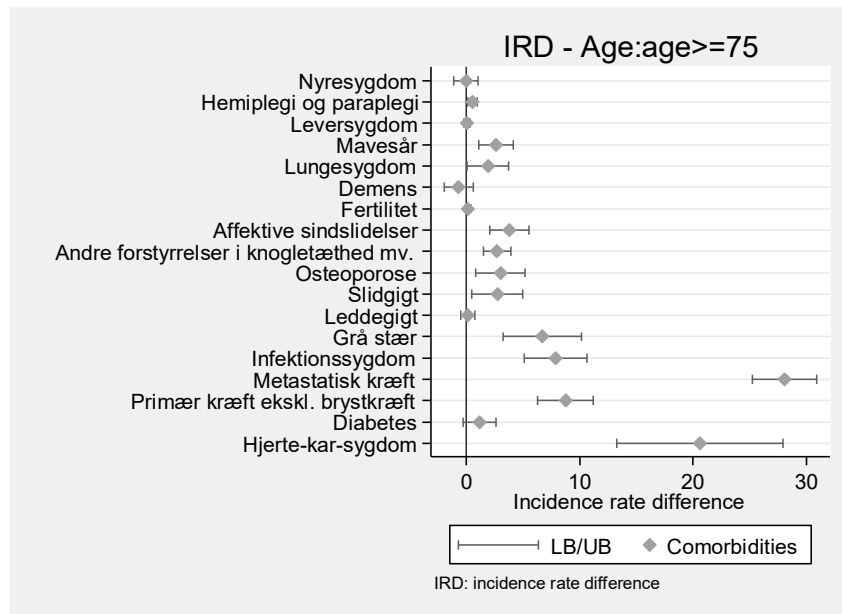
Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskul i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). Age: Alder på indekstidspunktet (diagnosetidspunktet for brystkræft). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

Figur 5.18 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er 45-74 år på indekstidspunktet: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskul i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). Age: Alder på indekstidspunktet (diagnosetidspunktet for brystkræft). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

Figur 5.19 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner (alle kohorter), som er 75 år eller derover på indeksdatoen: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko

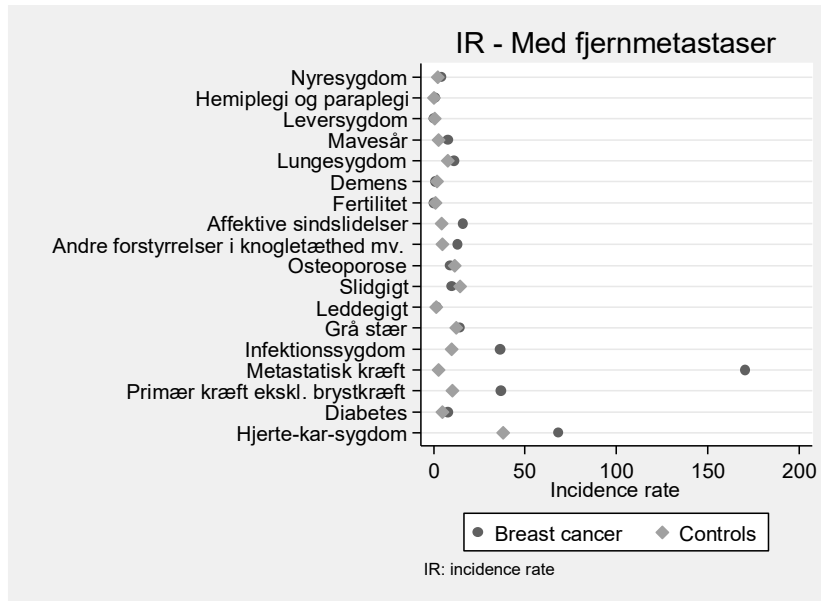


Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskel i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). Age: Alder på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

5.2.2 Stadiet af brystkræft på diagnosetidspunktet

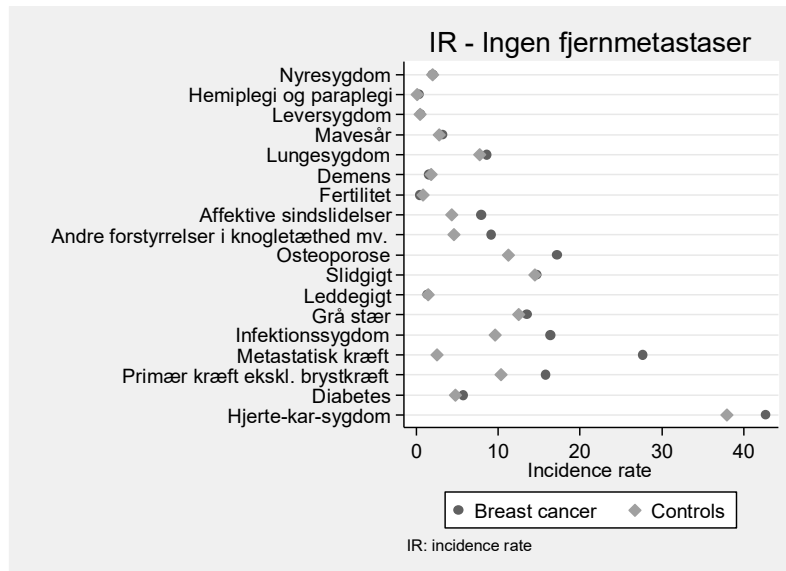
Incidensen af konkurrerende sygdom er generelt højere blandt brystkræftpatienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, jf. Figur 5.20-Figur 5.21. Incidensen af hjerte-kar-sygdom er 66 tilfælde pr. 1.000 personår (dvs. 7 %) blandt brystkræftpatienter, som diagnosticeres med fjernmetastaser, mens den er 43 (dvs. 4 %) blandt brystkræftpatienter, som diagnosticeres uden fjernmetastaser. Incidensen af anden primær kræft end brystkræft og infektionssygdom er 41 blandt brystkræftpatienter med fjernmetastaser sammenlignet med 16 blandt andre brystkræftpatienter. Incidensen af metastaser (kræft, som har spredt sig) er også markant højere blandt brystkræftpatienter, som har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, hvilket følger af afgrænsningen af gruppen.

Figur 5.20 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter med fjerne metastaser på diagnosetidspunktet og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

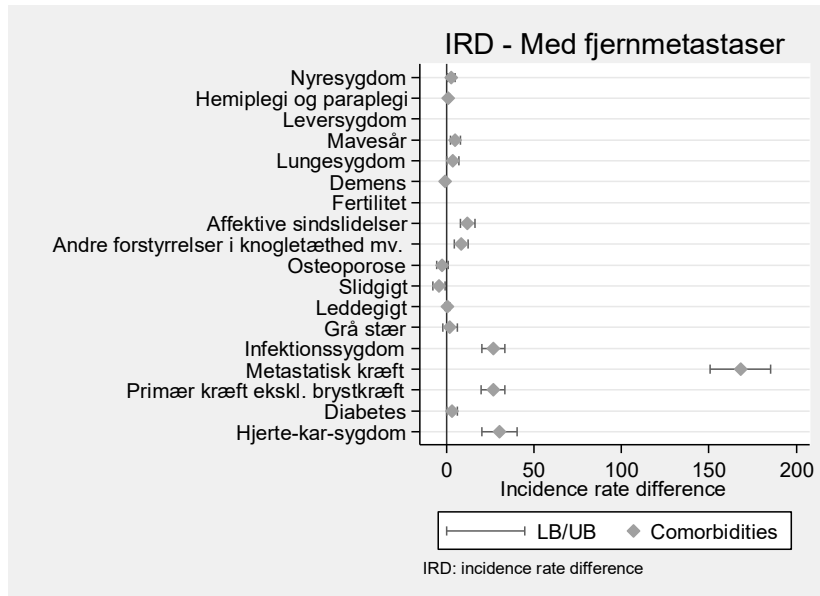
Figur 5.21 Gennemsnitlige årlige incidensrater (IR) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter uden fjerne metastaser på diagnosetidspunktet og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IR: Incidence Rate (gennemsnitlig årlig incidensrate). Breast cancer: Brystkræftpatienter, Controls: Kontrolpersoner.

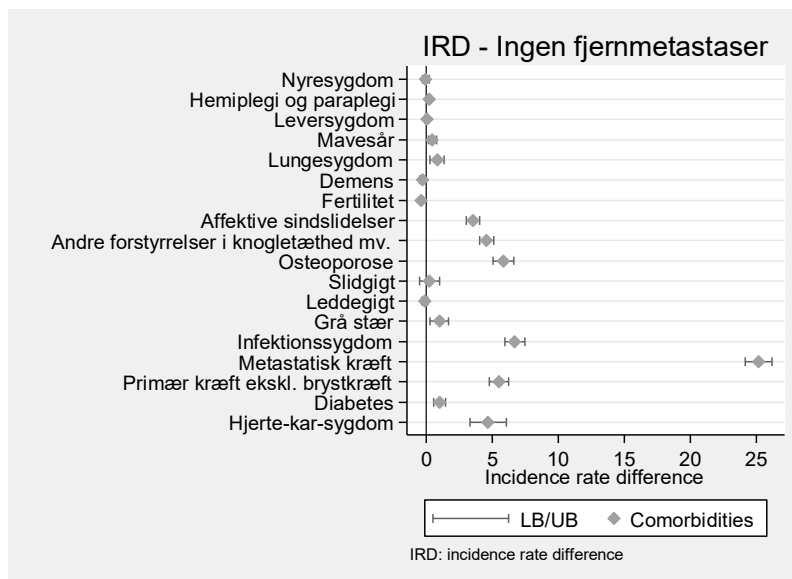
Incidensen af konkurrerende sygdom er generelt højere blandt brystkræftpatienter sammenlignet med kontrolgruppen uanset stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet, jf. Figur 5.22.

Figur 5.22 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter med fjermetastaser på diagnosetidspunktet og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskell i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

Figur 5.23 Forskelle i gennemsnitlige årlige incidensrater (IRD) for komorbiditet blandt brystkræftpatienter med fjermetastaser på diagnosetidspunktet og kontrolpersoner (alle kohorter): Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: IRD: Incidence Rate Difference (forskell i gennemsnitlig årlig incidensrate mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner). LB/UB: 95 % konfidensinterval (lower bound/upper bound).

5.3 Delkonklusion

Incidensen angiver antallet af nye sygdomstilfælde blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner efter indeksdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen). Kun personer, som *ikke* indgår i antallet af prævalente tilfælde, indgår i opgørelsen af incidens. Det vil sige, at der er tale om personer, som er registreret med en given sygdom (diagnose) i den 10-årige opfølgingsperiode, men ikke i perioden op til 5 år før indeksdatoen.

Den gennemsnitlige årlige incidensrate af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter er 44 tilfælde pr. 1.000 personår under risiko (dvs. 4 %). Det er den højeste incidensrate blandt de sygdomsgrupper, som indgår i studiet. Herefter følger metastaser (kræft, som har spredt sig), osteoporose, infektionssygdom og anden primær kræft end brystkræft med årlige incidensrater på 2-3 %. Forhøjet blodtryk, karsygdom i hjernen, iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom, atrieflimren og hjertesvigt er de hyppigste typer af hjerte-kar-sygdom.

Incidensen af nye sygdomstilfælde er statistisk signifikant højere blandt brystkræftpatienter end i kontrolgruppen for hjerte-kar-sygdom, diabetes, anden primær kræft end brystkræft, metastaser (kræft, som har spredt sig), grå stær, infektionssygdom, osteoporose og lignende sygdomme, affektive lidelser samt lungesygdom.

Incidensen af nye sygdomstilfælde stiger ikke overraskende med alderen og er generelt højere blandt brystkræftpatienter, som har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet.

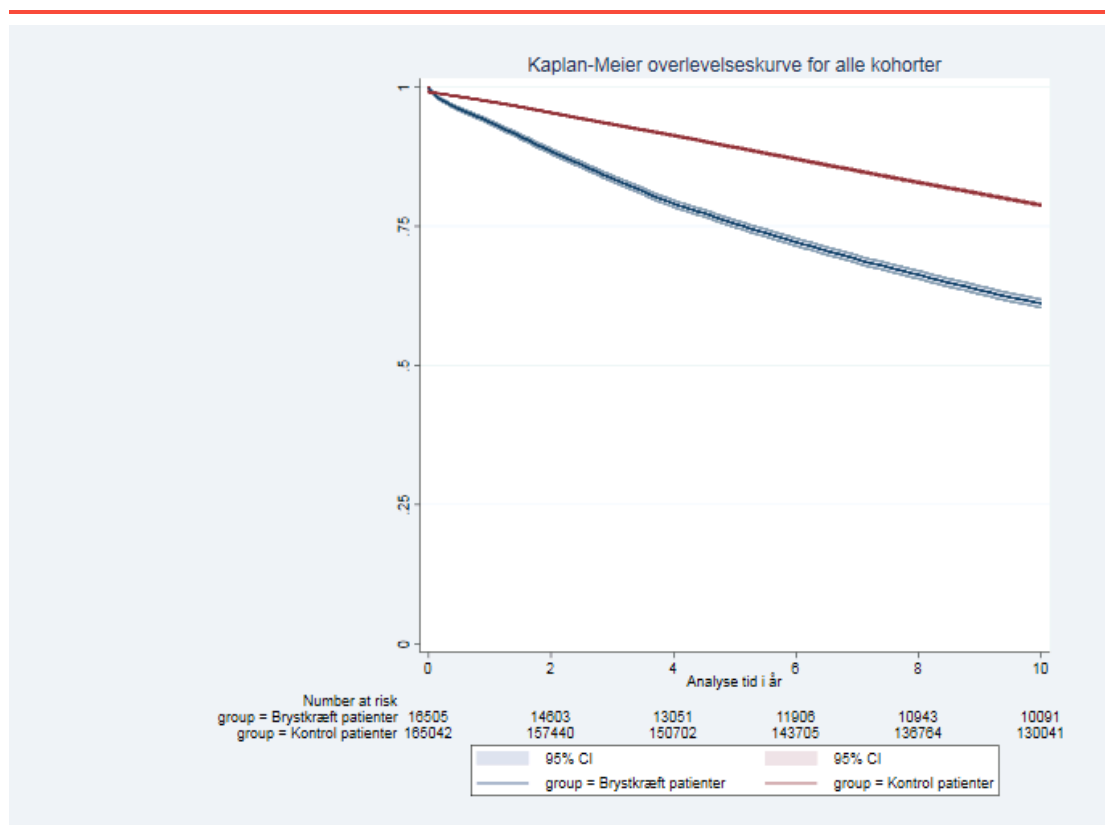
6 Dødelighed (delanalyse 2)

I dette kapitel præsenteres resultaterne af delanalyse 2 om dødelighed. Først sammenlignes udviklingen i dødelighed blandt brystkræftpatienter og kontrolpersoner over den 10-årige opfølgingsperiode. Herefter undersøges forskelle i dødelighed afhængig af alder og stadie af brystkræft på diagnosetidspunktet samt betydningen af hjerte-kar-sygdom på indekstdatoen for dødeligheden.

6.1 Hele studiepopulationen

Dødeligheden i den 10-årige opfølgingsperiode er højere blandt brystkræftpatienter sammenlignet med kontrolgruppen, jf. Figur 6.1. 10 år efter indekstdatoen er 61 % af brystkræftpatienterne i live, mens det gælder 79 % af kontrolgruppen. Forskellen i dødelighed er statistisk signifikant (p-værdi <0,000).

Figur 6.1 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner i live op til 10 år efter indekstdatoen



Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

6.1.1 Følsomhedsanalyse

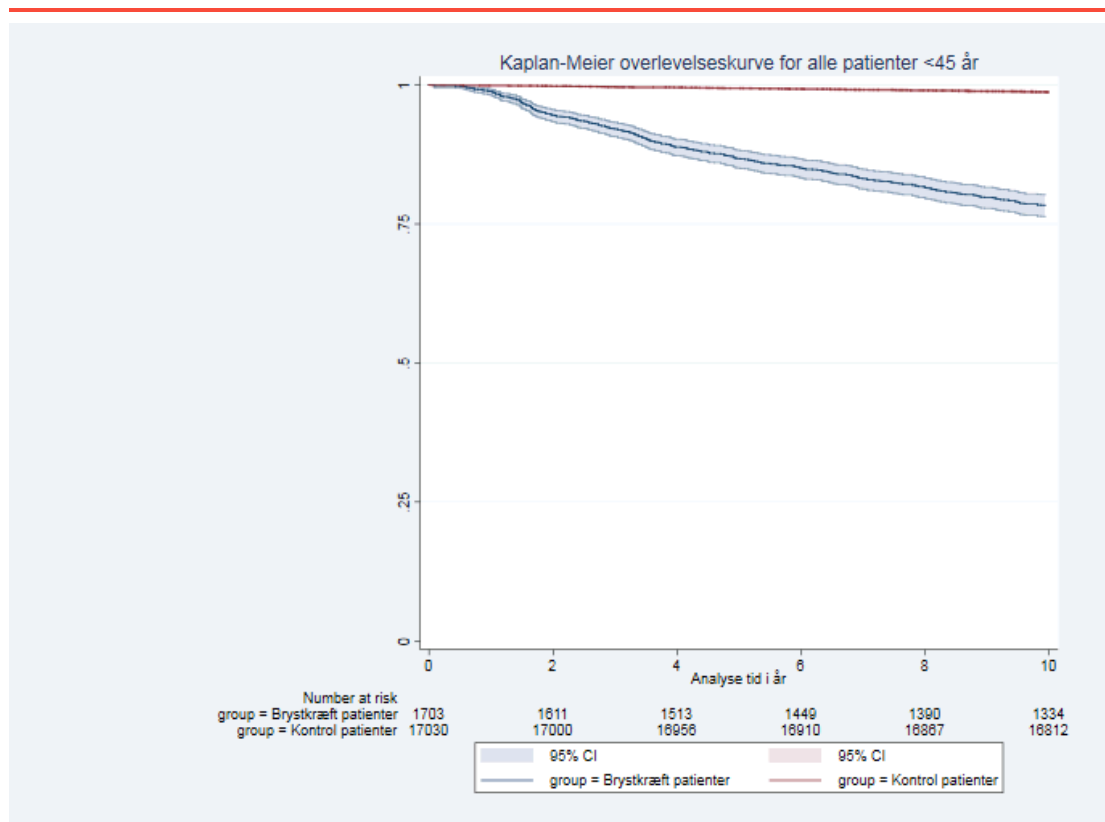
Hvis der matches på Charlson komorbiditetsindeks ved udvælgelse af kontrolgruppen (ud over køn, alder, bopælsregion og uddannelsesniveau), er 78 % af kontrolgruppen i live 10 år efter indekstdatoen. Dødeligheden i kontrolgruppen er altså lidt højere, når der også matches på Charlson komorbiditetsindeks, men fortsat væsentlig lavere end i brystkræftgruppen (p-værdi <0,000).

6.2 Subgruppeanalyser

6.2.1 Alder på diagnosetidspunktet

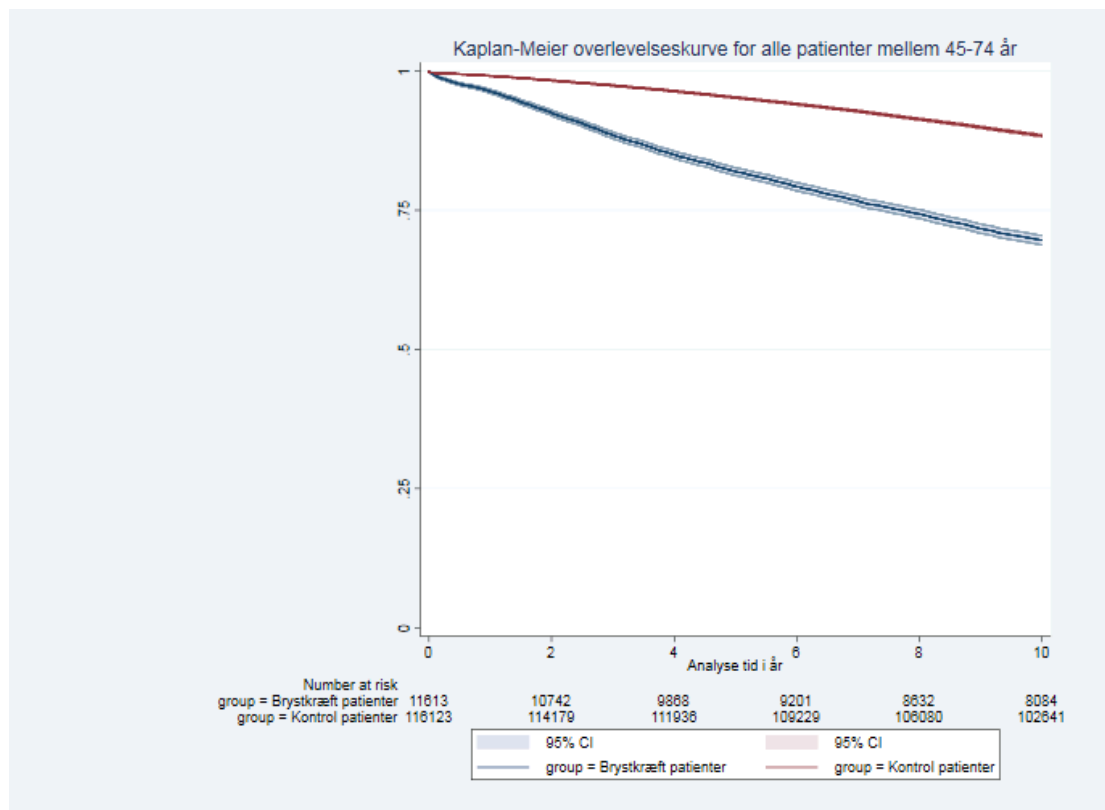
Dødeligheden stiger med stigende alder på indekstdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft), jf. Figur 6.2-Figur 6.4. Det er som forventet. Stigningen i dødelighed i brystkræftgruppen er særlig markant for dem, som diagnosticeres med brystkræft, når de er 75 år eller ældre. Blandt personer under 45 år på indekstdatoen er 78 % af brystkræftgruppen i live 10 år efter, mens det er tæt på 100 % af kontrolgruppen. Blandt personer mellem 45 år og 74 år er 69 % af brystkræftgruppen og 88 % af kontrolgruppen i live efter 10 år. Blandt personer på 75 år og derover er henholdsvis 21 % i brystkræftgruppen og 33 % af kontrolgruppen i live efter 10 år.

Figur 6.2 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner, som er under 45 år på indekstdatoen, som er i live op til 10 år efter



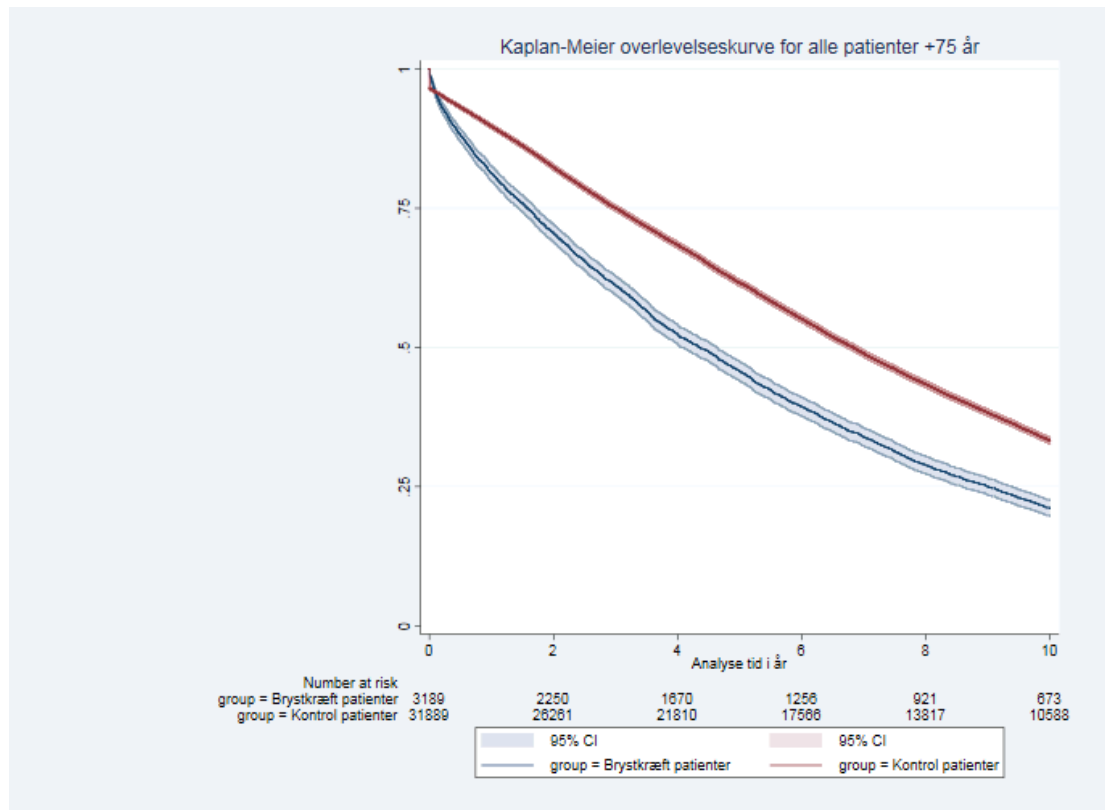
Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

Figur 6.3 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner, som er 45-74 år på indeksdatoen, som er i live op til 10 år efter



Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

Figur 6.4 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner, som er 75 år eller derover på indekstdatoen, som er i live op til 10 år efter

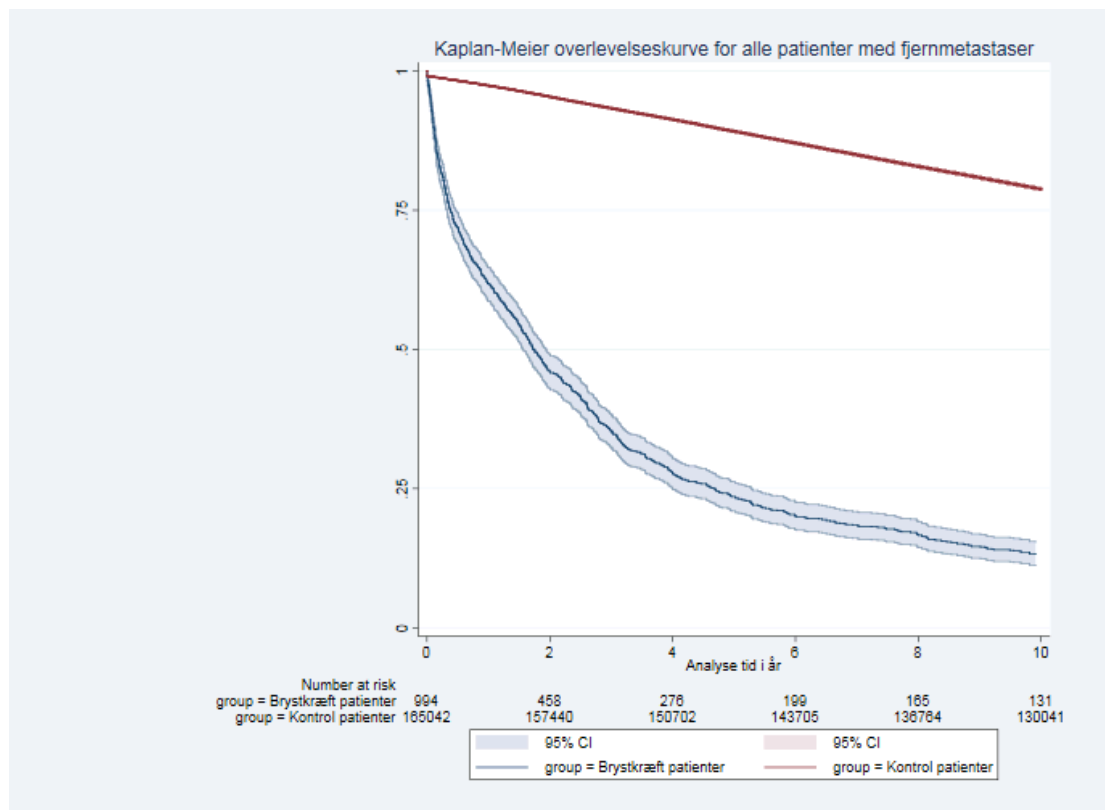


Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

6.2.2 Stadiet af brystkræft på diagnostetidspunktet

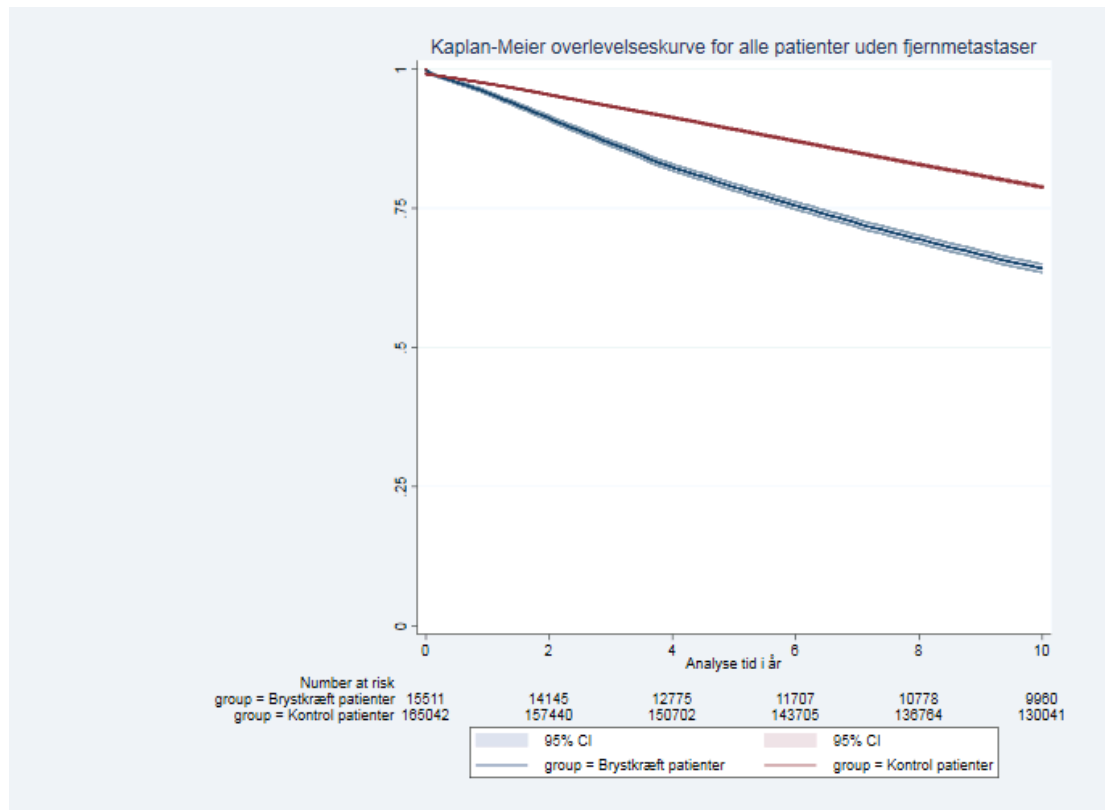
Dødeligheden er markant højere for de brystkræftpatienter, som diagnosticeres med fjernmetastaser, sammenlignet med andre brystkræftpatienter, jf. Figur 6.5-Figur 6.6. Det er ikke overraskende. Andelen af brystkræftpatienter, som diagnosticeres med fjernmetastaser, og som er i live efter 10 år, er 13 %, mens andelen i live er 64 % for brystkræftpatienter uden fjernmetastaser.

Figur 6.5 Andel af brystkræftpatienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, som er i live op til 10 år efter indeksdatoen



Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

Figur 6.6 Andel af brystkræftpatienter uden fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, som er i live op til 10 år efter indeksdatoen

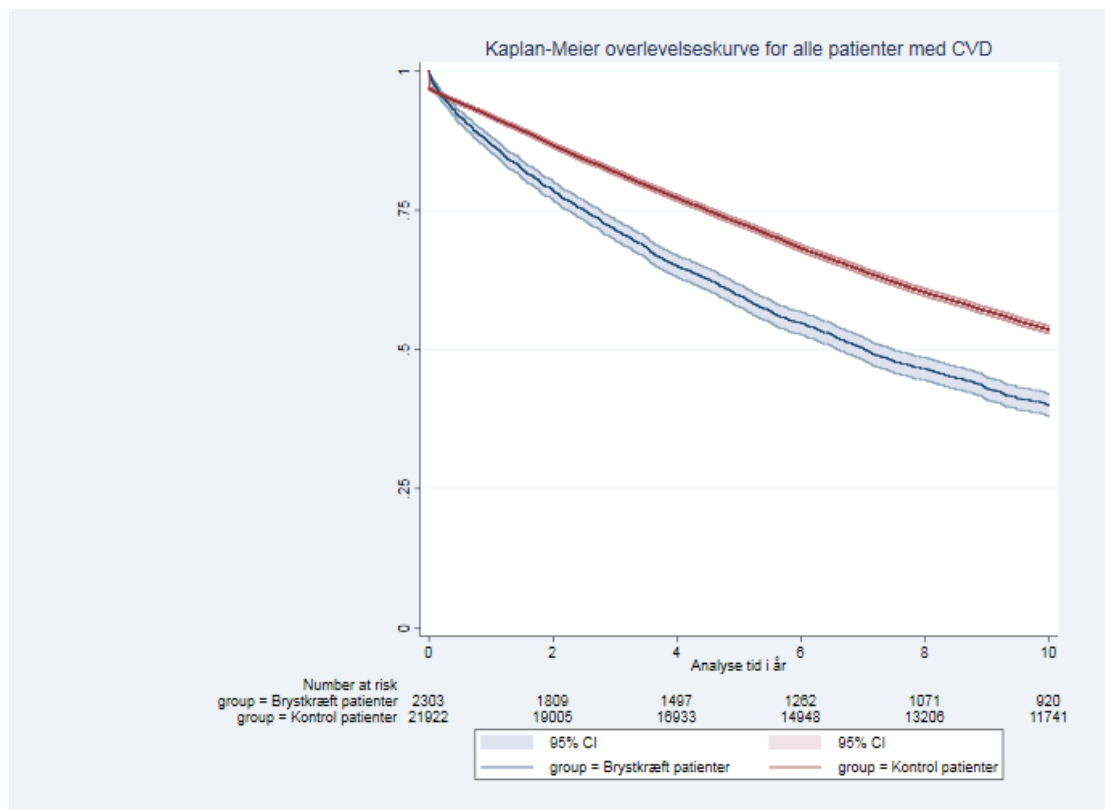


Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

6.2.3 Hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen

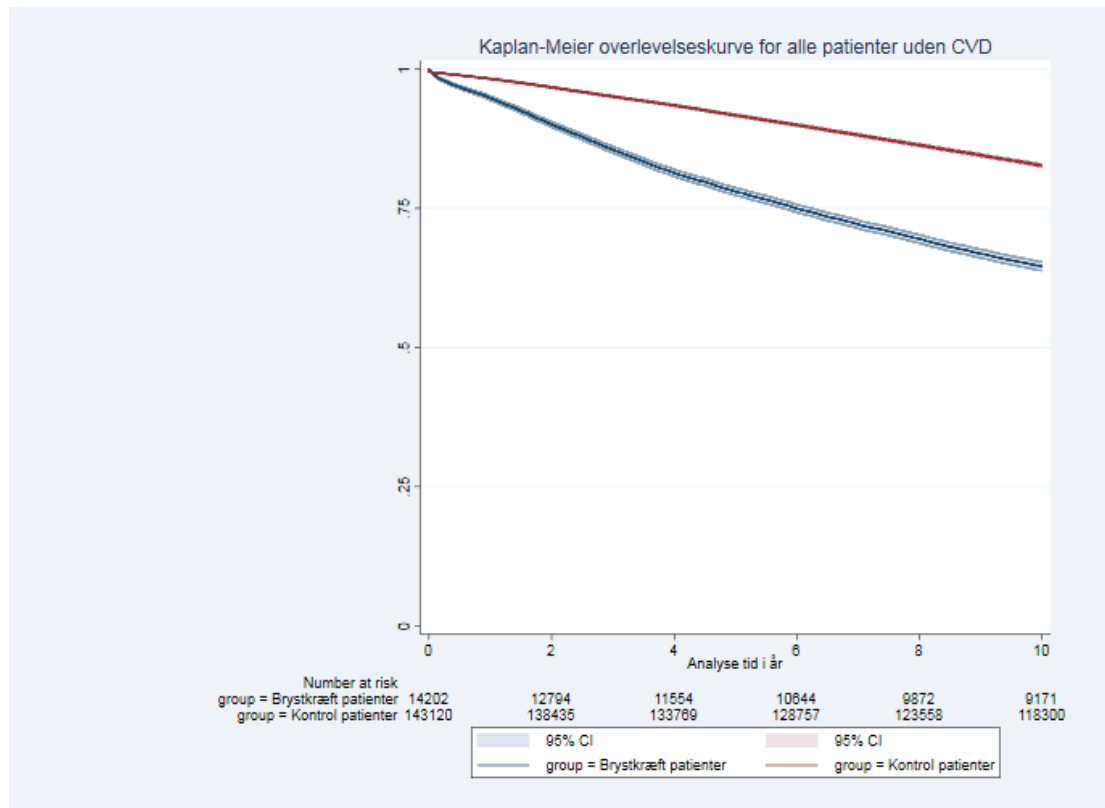
Dødeligheden er også højere for de personer, som har hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft), jf. Figur 6.7-Figur 6.8. Blandt personer *uden* hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen er 65 % af brystkræftpatienterne i live 10 år efter, mens det gælder 83 % af kontrolgruppen. Blandt personer *med* hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen er 40 % af brystkræftpatienterne og 53 % af kontrolgruppen i live efter 10 år. Forskellen i dødelighed mellem brystkræftpatienter og kontrolpersoner er altså mindre for personer med hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen målt i procentpoint.

Figur 6.7 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner med hjerte-kar-sygdom på indekstdatoen, som er i live op til 10 år efter indekstdatoen



Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

Figur 6.8 Andel af brystkræftpatienter og kontrolpersoner uden hjerte-kar-sygdom på indekssdatoen, som er i live op til 10 år efter indekssdatoen



Anm.: 95 % CI: 95 % konfidensinterval. Group: Gruppe (brystkræftpatienter eller kontrolpersoner). Number at risk: Antal personer i risiko for at dø (dvs. i live primo året).

Risikoen for at dø i den 10-årige opfølgingsperiode, afhængig af om man har hjerte-kar-sygdom på indekssdatoen, er undersøgt ved brug af Cox regression. Resultaterne fremgår af Tabel 6.1. Analysen viser, at hjerte-kar-sygdom på indekssdatoen er forbundet med en statistisk signifikant højere risiko for død i både brystkræft- og kontrolgruppen ($HR > 1$). Analysen viser samtidig, at brystkræftpatienter, som har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, har en statistisk signifikant højere sandsynlighed for at dø. Det er som forventet. Mere overraskende viser analysen, at risikoen for at dø i den 10-årige opfølgingsperiode, hvis man har hjerte-kar-sygdom på indekssdatoen, er statistisk signifikant lavere i brystkræftgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Det gælder uanset, om analysen omfatter død af alle årsager (model 1) eller død af alle årsager ekskl. kræft, dvs. hvor kræft er registreret som underliggende, direkte eller medvirkende dødsårsag (model 2). Det kan muligvis skyldes, at brystkræftpatienter går til jævnlige kontroller i sundhedsvæsenet, og at der i den forbindelse tages hånd om evt. hjerte-kar-sygdom med henblik på at sikre optimal behandling.

Tabel 6.1 Hazard ratio (HR) for død med hjerte-kar-sygdom på indekstdatoen

	Model 1: Alle dødsårsager		Model 2: Alle dødsårsager ekskl. kræft	
	Kontrolpersoner	Brystkræftpatienter	Kontrolpersoner	Brystkræftpatienter
Hjerte-kar-sygdom på indekstdatoen ifølge LPR (ingen hjerte-kar-sygdom som reference)	2.517*** [2.443;2.592]	1.464*** [1.378;1.555]	2.609*** [2.529;2.692]	1.704*** [1.572;1.848]
Fjernmetastaser på diagnose-tidspunktet (ingen fjernmetastaser som reference)		4.001*** [3.711;4.312]		2.131*** [1.867;2.431]
Antal observationer, N	163.894	16.505	163.894	16.505

Anm.: Der er kontrolleret for alder, bopælsregion, uddannelse og kohorte (diagnoseår) foruden fjernmetastaser på diagnose-tidspunktet. 95 % konfidensintervaller er angivet i firkantede parenteser. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

6.3 Dødsårsager

Tabel 6.2 viser registrerede direkte dødsårsager for brystkræftpatienter og kontrolpersoner i den 10-årige opfølgingsperiode. Ikke overraskende er der en større andel af brystkræftpatienter, som er døde med brystkræft som direkte dødsårsag (24 %) sammenlignet med kontrolgruppen (1 %). Omvendt er andelen, der er døde med sygdomme i kredsløbsorganer som direkte dødsårsag, herunder hjerte-kar-sygdom, lavere blandt brystkræftpatienter (9 %) sammenlignet med kontrolgruppen (19 %).

Det gælder også, hvis man medregner registrerede underliggende og medvirkende dødsårsager. Andelen af døde i brystkræft- og kontrolgruppen med sygdomme i kredsløbsorganer som direkte, underliggende eller medvirkende dødsårsag er henholdsvis 14 % og 28 %.

Tabel 6.2 Registrerede direkte dødsårsager for brystkræftpatienter og kontrolpersoner i perioden 10 år efter indekstdatoen

	Brystkræftpatienter		Kontrolpersoner	
	Antal	%	Antal	%
<i>Status 10 år efter diagnose-/indekstdatoen</i>				
I live	10.091	61 %	130.041	79 %
Død	6.414	39 %	35.001	21 %
Total	16.505	100 %	165.042	100 %
<i>Klassificering af dødsårsag</i>				
Naturlig død	6.328	99 %	34.018	97 %
Selv mord	21	0 %	154	0 %
Ulykke, vold eller uoplyst	65	1 %	829	2 %
Total	6.414	100 %	35.001	100 %
<i>Registreret direkte dødsårsag</i>				
Brystkræft (C50)	1.535	24 %	163	0 %
Andre kræftsygdomme (C00-C99 minus C50)	528	8 %	2.823	8 %
Sygdomme i kredsløbsorganer (I00-I99)	609	9 %	6.763	19 %
Endokrine, ernæringsbetingede og metaboliske sygdomme (E00-E99)	130	2 %	1.098	3 %
Andet eller uoplyst	3.612	56 %	24.154	69 %
Total	6.414	100 %	35.001	100 %

6.4 Delkonklusion

10 år efter indeksdatoen er 61 % af brystkræftpatienterne i live sammenlignet med 79 % i kontrolgruppen. Dødeligheden er markant højere for de brystkræftpatienter, som diagnosticeres med fjerne metastaser. Her er andelen i live efter 10 år kun 13 %.

Dødeligheden stiger ikke overraskende med alderen på diagnosetidspunktet. Blandt brystkræftpatienter under 45 år på diagnosetidspunktet er 78 % i live 10 år efter, mens andelen i live er henholdsvis 69 % og 21 % blandt brystkræftpatienter, som er 45-74 år og 75 år eller derover på diagnosetidspunktet.

Endvidere er dødeligheden højere for personer, som har hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Det gælder både for brystkræftpatienter og kontrolpersoner. Det er som forventet. Mere overraskende viser analysen, at risikoen for at dø med hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen er mindre i brystkræftgruppen end i kontrolgruppen. Det gælder uanset, om analysen omfatter død af alle årsager eller død af alle årsager ekskl. kræft. Det kan muligvis skyldes en tættere monitorering af brystkræftpatienter i sundhedsvæsenet og som følge heraf en mere optimal behandling.

7 Risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft (delanalyse 3)

I dette kapitel præsenteres resultaterne af delanalyse 3 om risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft. Først opgøres andelen af brystkræftpatienter, som får forskellige typer af kræftbehandling, og hvor lang tid der går fra diagnosetidspunktet til opstart af behandlingen. Herefter undersøges betydningen af forskellige typer af kræftbehandling for risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom.

7.1 Typer af behandling

Tabel 7.1 viser andelen af brystkræftpatienter, som får forskellige typer af behandling for brystkræft. Kirurgi er den mest hyppige behandlingsform. Næsten alle patienter opereres (92,5 %). Herefter følger strålebehandling og hormonel terapi med godt 60 %. Godt 40 % modtager kemoterapi, mens ca. 10 % får antistof terapi. Samme patient kan modtage flere forskellige typer af behandling.

Tabel 7.1 Andel af alle brystkræftpatienter, som får forskellige typer af behandling

	Andel %	N
Kirurgi	92,5	16.505
Kemoterapi	41,8	16.505
Strålebehandling	61,0	16.505
Antistof terapi	10,5	16.505
Hormonel terapi	62,6	16.505
Antal observationer, N		16.505

Tabel 7.2 viser antal måneder til opstart af behandling efter diagnosetidspunktet. Medianen for tid til operation er 0,1 måned svarende til 3 dage. Gennemsnittet er 0,9 måned svarende til 27 dage. Langt størstedelen af patienterne bliver således opereret hurtigt efter diagnosedatoen, mens en mindre gruppe opereres senere. For kemoterapi, strålebehandling, antistof terapi og hormonel terapi er medianen for tid til opstart af behandling henholdsvis 1,8 måned (54 dage), 3,6 måned (108 dage), 10,4 måned (312 dage) og 7,5 måned (225 dage). For alle typer af behandling er gennemsnittet væsentligt højere end medianen.

Tabel 7.2 Antal måneder til opstart af behandling efter diagnosetidspunkt for alle brystkræftpatienter, som modtager behandlingen inden for opfølgingsperioden

	Median	75 % percentil	90 % percentil	Gennemsnit	N
Kirurgi	0,1	0,6	1,1	0,9	15.263
Kemoterapi	1,8	3,3	47,5	12,2	6.906
Strålebehandling	3,6	6,3	8,6	7,5	10.060
Antistof terapi	10,4	34,2	72,0	25,2	1.738
Hormonel terapi	7,5	12,7	30,6	12,3	10.331

Anm.: Ved at gange med 30 fås antallet af dage til opstart af behandling.

I nogle tilfælde kan behandlingen være igangsat i forbindelse med tilbagefald (recidiv). Andelen, som får forskellige typer af behandlinger, falder, når der afgrænses til behandlinger, som

starter inden for 9 måneder efter diagnosedatoen for brystkræft, jf. Tabel 7.3. Det er stadig langt størstedelen af patienterne, som opereres (91,0 % mod tidligere 92,5 %). Andelen, som modtager hormonel terapi, falder mest markant fra 62,6 % til 38,5 %. Andelen, som modtager strålebehandling, falder fra 61,0 % til 55,0 %, andelen, som modtager kemoterapi, falder fra 41,8 % til 33,0 %, og andelen, som modtager antistof terapi, falder fra 10,5 % til 4,6 %.

Tabel 7.3 Andel af alle brystkræftpatienter, som får forskellige typer af behandling, forudsat at behandlingen starter inden for 9 måneder efter diagnosedatoen

	Andel %	N
Kirurgi	91,0	16.505
Kemoterapi	33,0	16.505
Strålebehandling	55,0	16.505
Antistof terapi	4,2	16.505
Hormonel terapi	38,5	16.505
Antal observationer, N		16.505

Den gennemsnitlige tid til opstart af behandlingen efter diagnosetidspunktet er som forventet kortere, når der afgrænses til behandlinger, som starter inden for 9 måneder efter diagnosedatoen, jf. Tabel 7.4.

Tabel 7.4 Antal måneder til opstart af behandling efter diagnosetidspunkt for brystkræftpatienter, som er startet i behandlingen inden for 9 måneder efter diagnosedatoen

	Median	75 % percentil	90 % percentil	Gennemsnit	N
Kirurgi	0,1	0,6	1,1	0,4	15.015
Kemoterapi	1,5	2,1	2,7	1,7	5.450
Strålebehandling	3,1	5,9	6,9	3,9	9.086
Antistof terapi	6,7	8,0	8,5	5,8	686
Hormonel terapi	3,8	7,1	8,0	4,1	6.352

Anm.: Ved at gange med 30 fås antallet af dage til opstart af behandling.

7.2 Risiko for hjerte-kar-sygdom afhængig af type af behandling

Risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter forskellige typer af behandling mod brystkræft undersøges ved brug af Cox regression for den del af brystkræftpatienterne, som ikke har hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft). Resultaterne fremgår af Tabel 7.5. I model 3 er hjerte-kar-sygdom defineret ud fra registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret (LPR). I model 4 er hjerte-kar-sygdom defineret ud fra oplysninger om indløste recepter på hjertemedicin i Lægemediddatabasen (LMDB), jf. definitioner i kapitel 2.

Tabel 7.5 Hazard ratio (HR) for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft

	Model 3: Hjerte-kar-sygdom defineret ved diagnosekoder i LPR	Model 4: Hjerte-kar-sygdom defineret ved brug af hjertemedicin i LMDB
Kemoterapi (ingen kemoterapi som reference)	1.180* [1.030;1.353]	1.365*** [1.226;1.520]
Strålebehandling (ingen strålebehandling som reference)	0.996 [0.887;1.117]	1.131* [1.023;1.251]
Antistof terapi (ingen antistof terapi som reference)	1.029 [0.759;1.394]	1.032 [0.827;1.290]
Hormonel terapi (ingen hormonal terapi som reference)	0.834 [0.686;1.014]	0.983 [0.832;1.162]
Ingen kirurgi (kirurgi som reference)	1.112 [0.951;1.300]	1.091 [0.914;1.301]
Med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (uden fjernmetastaser som reference)	0.978 [0.760;1.257]	1.329* [1.065;1.659]
Charlson komorbiditetsindeks = 1 (Charlson komorbiditetsindeks = 0 som reference)	1.320*** [1.139;1.530]	1.237* [1.041;1.469]
Charlson komorbiditetsindeks = 2 (Charlson komorbiditetsindeks = 0 som reference)	1.388*** [1.145;1.683]	1.144 [0.924;1.417]
Brug af hjertemedicin på diagnosetidspunktet ifølge LMDB (ingen hjertemedicin som reference)	1.203* [1.043;1.388]	
Hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet ifølge LPR (ingen hjerte-kar-sygdom som reference)		2.363*** [1.887;2.960]
Diabetes på diagnosetidspunktet (ingen diabetes som reference)	1.863*** [1.531;2.266]	1.634* [1.121;2.382]
Antal observationer, N	13.783	8.819

Anm.: Analysen er afgrænset til behandlinger, som starter inden for 9 måneder efter diagnosedatoen for brystkræft, og dækker perioden op til 10 år efter brystkræftdiagnosen. Der er kontrolleret for alder, bopælsregion, uddannelse og kohorte (diagnoseår) foruden fjernmetastaser og komorbiditet på diagnosetidspunktet (Charlson komorbiditetsindeks, diabetes og hjerte-kar-sygdom defineret ved enten diagnosekoder i Landspatientsregisteret (LPR) i model 2 eller brug af hjertemedicin i Lægemediddatabasen (LMDB) i model 1. 95 % konfidensintervaller er angivet i firkantede parenteser. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Analysen viser en øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi (HR > 1), jf. Tabel 7.5. Resultatet er statistisk signifikant og gælder uanset, om hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientsregisteret (model 3) eller indløste recepter på hjertemedicin i Lægemediddatabasen (model 4). Der ses også en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling (HR > 1), hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved indløste recepter på hjertemedicin i Lægemediddatabasen (model 4), men ikke, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientsregisteret (model 3). Herudover ses en tendens til lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter hormonal terapi (HR < 1) og tendens til øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter antistof terapi (HR > 1), men disse resultater er ikke statistisk signifikante.

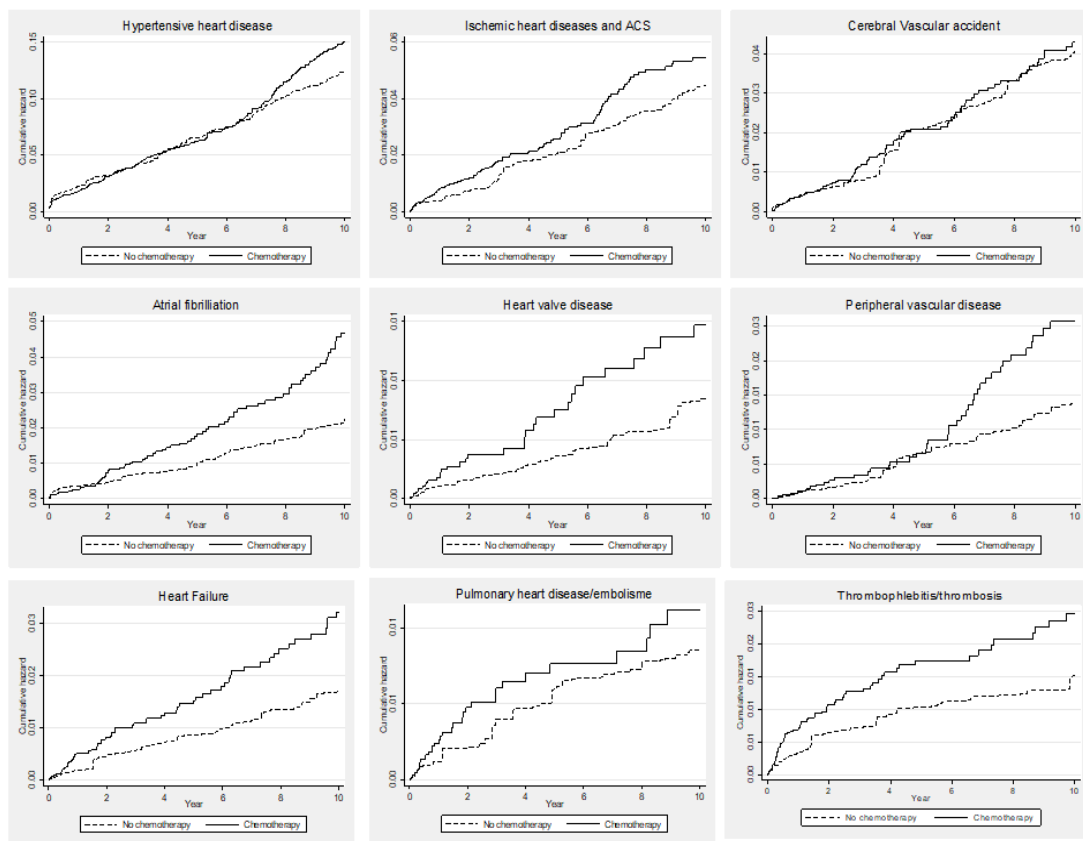
Den øgede risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi ses for de fleste typer af hjerte-kar-sygdom, jf. Figur 7.1, men der er generelt tale om små forskelle i incidensrater. Forskellen er kun statistisk signifikant for hjertesvigt og årebetændelse, jf. Tabel 7.6.

Tabel 7.6 Hazard ratio (HR) for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft

	Forhøjet blodtryk	Hjerteklapsygdom	Iskæmisk hjertesygdom og	Blodprop i lunge mv.	Atrieflimren	Andre hjertetrytmeforstyrrelser	Hjertesvigt	Perifer arteriesygdom	Årebetændelse mv.	Karsygdom i hjernen
Kemoterapi	0,849	1,014	1,004	1,408	1,189	1,130	1,738**	0,962	1,737**	1,012
Antal observationer, N	15.574	16.388	15.874	16.453	16.080	16.396	16.245	16.411	16.387	16.000

Anm.: Der er kontrolleret for alder, bopælsregion, uddannelse og kohorte (diagnoseår) samt andre former for behandling, fjernmetastaser og komorbiditet på diagnosetidspunktet. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Figur 7.1 Kumuleret risiko for forskellige hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter med og uden kemoterapi: Antal personer med diagnose pr. 1.000 personår under risiko



Anm.: Hypertensive heart disease: Forhøjet blodtryk. Ischemic heart disease and ACS: Iskæmisk hjertesygdom og akut koronart syndrom. Cerebrovascular disease: Karsygdom i hjernen. Atrial fibrillation: Atrieflimren. Heart valve disease: Hjerteklapsygdom. Peripheral vascular disease: Perifer arteriesygdom. Heart failure: Hjertesvigt. Pulmonary heart disease/embolism: Blodprop i lunge mv. Thrombophlebitis/thrombosis: Årebetændelse mv. No chemotherapy: Ingen kemoterapi inden for 9 måneder efter brystkræftdiagnosen. Chemotherapy: Kemoterapi inden for ni måneder efter brystkræftdiagnosen. Cumulative hazard: Kumuleret risiko (incidensrate). Year: År efter indeksdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft).

Vores Cox regressionsanalyse viser desuden en øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom ved komorbiditet på tidspunktet for brystkræftdiagnosen, jf. Tabel 7.5. Ved et Charlson komorbiditetsindeks på 1 eller derover er der en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-

kar-sygdom ($HR > 1$), uanset om hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret (model 3) eller indløste recepter på hjertemedicin i Lægemiddeldatabasen (model 4). Analysen viser også en statistisk signifikant højere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom ($HR > 1$), hvis personen har diabetes på diagnosdatoen. Det er veldokumenteret, at diabetes øger risikoen for hjerte-kar-sygdom.

7.3 Delkonklusion

Over 90 % af brystkræftpatienterne opereres. Herudover får godt 40 % af patienterne strålebehandling, godt 30 % modtager kemoterapi, 25 % modtager hormonel terapi, og 2 % modtager antistof terapi inden for 9 måneder efter diagnosetidspunktet.

Analysen viser en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi. Resultatet gælder uanset, om hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret eller indløste recepter på hjertemedicin i Lægemiddeldatabasen. Den øgede risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi er statistisk signifikant for hjerte-kar-sygdom under et og for diagnoserne hjertesvigt og årebetændelse.

Analysen viser endvidere en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved indløste recepter på hjertemedicin i Lægemiddeldatabasen, men ikke, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret.

Herudover ses en tendens til lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter hormonel terapi samt tendens til øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter antistof terapi, men disse resultater er ikke statistisk signifikante.

8 Diskussion

8.1 Sammenligning med andre studier

Vores resultater stemmer generelt godt overens med tidligere studier. Det gælder både for resultater vedrørende forekomst af konkurrerende sygdom før og efter brystkræftdiagnose (delanalyse 1), dødelighed (delanalyse 2) og risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling for brystkræft.

8.1.1 Delanalyse 1

Statens Serum Institut (2015) har offentliggjort en analyse vedrørende komorbiditet blandt kræftpatienter (22). I denne analyse er komorbiditet målt ved Charlson komorbiditetsindeks opgjort ud fra registrerede aktions- og bidiagnoser i Landspatientregisteret op til 5 år før kræftdiagnosen, hvilket er samme metode, som er anvendt i dette studie. Analysen viser, at 19 % af alle patienter diagnosticeret med brystkræft i 2013-2014, som blev behandlet i et pakkeforløb, havde et Charlson komorbiditetsindeks på 1 eller derover. Det stemmer godt overens med vores studie, hvor andelen af brystkræftpatienter med et Charlson komorbiditetsindeks på 1 eller derover er 21 %.

Land et al. har undersøgt komorbiditet blandt 62.591 danske kvinder diagnosticeret med tidlig brystkræft i perioden 1990-2008 (4). Komorbiditet måles ved Charlson komorbiditetsindeks baseret på diagnosekoder i Landspatientregisteret op til 10 år før brystkræftdiagnosen. Studiet viser, at 20 % af patienterne diagnosticeret med brystkræft i 2006-2008 havde et Charlson komorbiditetsindeks på mindst 1.

Ewertz et al. (2018) har ligeledes undersøgt komorbiditet blandt patienter diagnosticeret med tidlig brystkræft i Danmark i perioden 1990-2008 (3). Komorbiditet er her målt ved 12 forskellige sygdomme baseret på registreringer af diagnosekoder i Landspatientregisteret op til 5 år og 5-10 år før brystkræftdiagnosen. De 12 sygdomme er udvalgt ud fra Charlson komorbiditetsindeks og omfatter myocardiinfarkt (blodprop i hjertet), hjertesvigt, perifer arteriesygdom, karsygdom i hjernen, demens, lungesygdom, bindevævssygdom (gigtsygdom), mavesår, lever-sygdom, diabetes, hemiplegi og nyresygdom. Der er overlap til vores studie, men også forskelle i forhold til, hvilke sygdomme der indgår, og hvordan de er afgrænset. For eksempel indgår der flere typer af hjerte-kar-sygdom i vores studie, og prævalensen af hjerte-kar-sygdom opgøres både samlet og separat for forskellige typer af hjerte-kar-sygdom (diagnosegrupper). Studiet af Ewertz et. al. finder, at 16 % af patienterne havde mindst en af de 12 sygdomme, da de blev diagnosticeret med brystkræft. For de 12 sygdomme er prævalensen størst for lungesygdom (34 tilfælde pr. 1.000 personer opgjort 5 år før brystkræftdiagnosen), diabetes (27 tilfælde pr. 1.000 personer opgjort 5 år før brystkræftdiagnosen) og karsygdom i hjernen (27 tilfælde pr. 1.000 personer opgjort 5 år før brystkræftdiagnosen). Det stemmer godt overens med vores resultater, idet der kan være variationer fra år til år, jf. Figur 5.1.

I vores studie og i andre danske studier nævnt ovenfor er komorbiditet defineret ud fra registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret. Det vil sige, at det er personer, som har været i kontakt med sygehus, og som i den forbindelse er registreret med en given diagnose i Landspatientregisteret, der tæller med i opgørelsen. Personer med sygdom, der udelukkende behandles i primærsektoren, indgår således ikke.

I et forsøg på at komme nærmere den "sande" prævalens af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter har vi også opgjort antal personer, der ifølge Lægemedeldatabasen har indløst mindst to recepter på lægemidler, som anvendes til behandling af hjerte-kar-sygdom. Vi finder, at 45 % af brystkræftpatienterne har været i behandling i primærsektoren med hjertemedicin i perioden op til 5 år før brystkræftdiagnosen. Ikke alle disse personer formodes at have hjerte-kar-sygdom, fordi de pågældende lægemidler også kan bruges ved behandling af andre sygdomme, men tallet illustrerer, at der kan være et stort antal tilfælde af hjerte-kar-sygdom, som ikke tæller med i opgørelsen baseret på diagnosekoder i Landspatientregisteret.

Hvidberg et al. (2019) har undersøgt prævalensen af 199 kroniske sygdomme i Danmark baseret på oplysninger om både diagnosekoder fra Landspatientregisteret og forbrug af receptpligtig medicin fra Lægemedelstatistikregisteret (26). Ifølge dette studie har 45 % af alle personer over 16 år i Danmark en kredsløbssygdom. Forhøjet blodtryk er den hyppigste kroniske sygdom med en prævalens på 23 %. Studiet af Hvidberg et al. bekræfter således en høj prævalens af hjerte-kar-sygdom, når data om forbrug af receptpligtige lægemidler inddrages.

Abdel-Qadir et al. (2019) har undersøgt forekomsten af hjerte-kar-sygdom efter brystkræftdiagnose blandt 78.318 kvinder diagnosticeret med tidlig brystkræft i perioden 2005-2015 i Ontario i Canada (12). Studiet viser en statistisk signifikant højere forekomst af sygehusindlæggelser som følge af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter sammenlignet med en kontrolgruppe set over en 10-årig opfølgingsperiode. Iskæmisk hjertesygdom er den hyppigste årsag til sygehusindlæggelse efter brystkræftdiagnose ifølge studiet af Abdel-Qadir et al., men her ses ikke statistisk signifikant forskel sammenlignet med kontrolgruppen. Derimod ses en statistisk signifikant højere forekomst af sygehusindlæggelser i brystkræftgruppen som følge af hjertesvigt (HR = 1,21), hjerterytmeforstyrrelser (HR = 1,31) og karsygdom i hjernen (HR = 1,10). Vi finder også en højere forekomst af hjerte-kar-sygdom efter indekstdatoen (diagnosetidspunktet for brystkræft) blandt brystkræftpatienter sammenlignet med kontrolgruppen. Forskellen er statistisk signifikant for hjerte-kar-sygdom samlet set samt for forhøjet blodtryk, hjertesvigt, årebetændelse og blodprop i lunge.

8.1.2 Delanalyse 2

I studiet af Ewertz et al. (2018) omtalt ovenfor ses en 10-årig overlevelse på 59 % for alle brystkræftpatienter (3). Overlevelsen er højere for patienter uden komorbiditet på diagnosetidspunktet (ibid.). I studiet af Land et al. (2012) er 64 % af brystkræftpatienterne i live ved follow-up, hvilket er 8,2 år (median) efter diagnosetidspunktet (4). Det stemmer godt overens med vores studie, hvor der ses en samlet 10-årig overlevelse på 61 %.

Flere danske og internationale studier har påvist en højere dødelighed blandt kræftpatienter med komorbiditet (1-5). Studiet af Ewertz et al. (2018) finder, at dødeligheden blandt brystkræftpatienter er statistisk signifikant højere, hvis de har komorbiditet på diagnosetidspunktet, herunder hjerte-kar-sygdom (myocardiinfarkt, hjertesvigt, perifer arteriesygdom) sammenlignet med brystkræftpatienter uden komorbiditet. I vores studie ses også en øget risiko for død blandt brystkræftpatienter med hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet, men vores studie viser samtidig en lavere risiko for at dø med hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter sammenlignet med kontrolgruppen. Dette resultat er overraskende og bør undersøges nærmere. Resultatet kan muligvis skyldes en tættere monitorering af brystkræftpatienter i sundhedsvæsenet og som følge heraf en mere optimal behandling. Hvis brystkræftpatienter i gennemsnit har en sundere livsstil end den generelle befolkning, som kontrolgruppen er udvalgt fra, må der også forventes en lavere dødelighed af hjerte-kar-sygdom.

Resultaterne af andre studier er blandede med hensyn til risikoen for at dø med hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter sammenlignet med den generelle befolkning. Bradshaw et al. (2016) og Riihimäki et al. (2012) finder, at brystkræftpatienter har større risiko for at dø af hjerte-kar-sygdom sammenlignet med en kontrolgruppe uden brystkræft (27,28). Omvendt finder Buddeke et al. (2019) en lavere risiko for at dø af hjerte-kar-sygdom blandt brystkræftpatienter (29), mens Yang et al. (2019) ikke finder statistisk signifikante forskelle (30). Disse studier undersøger alle risikoen for at dø af hjerte-kar-sygdom efter brystkræftdiagnose uafhængig af, hvornår hjerte-kar-sygdommen er diagnosticeret, mens vores analyse fokuserer på hjerte-kar-sygdom, der er diagnosticeret før brystkræftdiagnosen.

8.1.3 Delanalyse 3

Vores studie bekræfter tidligere studier, som viser en øget risiko for hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi (antracyclin-baseret kemoterapi) (11-13).

Vores studie viser desuden en øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved indløste recepter på hjertemedicin i Lægemediddatabasen, men ikke, hvis hjerte-kar-sygdom defineres ved diagnosekoder i Landspatientregisteret. Darby et al. (2013) viser, at strålebehandling øger risikoen for myocardiinfarkt og andre alvorlige typer af hjerte-kar-sygdom baseret på data for 2.168 kvinder, som fik strålebehandling i Danmark eller Sverige i perioden 1958-2001 (14). Rehammar et al. (2017) viser også en øget risiko for hjerte-kar-sygdom efter strålebehandling (13). Risikoen kan være særlig forøget hos patienter, som også har fået kemoterapi (ibid.).

Herudover ser vi en tendens til lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter hormonel terapi samt tendens til øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter antistof terapi, men disse resultater er ikke statistisk signifikante. Tidligere studier peger på, at antistof terapi (trazumab) kan øge risikoen for hjerte-kar-sygdom (12,31).

8.2 Styrker og svagheder

Det er en styrke ved nærværende studie, at det omfatter mere end 16.000 brystkræftpatienter identificeret via Cancerregisteret, som er et forskningsregister med høj validitet (21). Studiet omfatter den fulde population af kvinder over 18 år diagnosticeret med brystkræft i Danmark i perioden 2003-2007, som ikke har haft kræft tidligere, eller har boet uden for Danmark i mere end ét år, efter at de fyldte 18 år. Det betyder, at resultaterne af studiet pr. definition er repræsentative på nationalt niveau.

Det er endvidere en styrke, at komorbiditet ved brystkræft opgøres for forskellige sygdomme, herunder forskellige typer af hjerte-kar-sygdom, og ikke alene ved Charlson komorbiditetsindeks, som det er tilfældet i flere eksisterende studier om komorbiditet blandt brystkræftpatienter.

Komorbiditet opgøres generelt ud fra registrerede diagnosekoder i Landspatientregisteret. Det betyder, at personer med sygdomme, som udelukkende behandles i primærsektoren, ikke indgår. Oplysninger om brug af receptpligtig medicin fra Lægemediddatabasen, som er Danmarks Statistiks version af Lægemedielstatistikregisteret, inddrages derfor ved opgørelse af forekomsten af hjerte-kar-sygdom. Det er også en styrke ved studiet.

Ligeledes er det en styrke, at studiet omfatter en kontrolgruppe uden brystkræft, som er perfekt matchet til brystkræftpatienterne med hensyn til køn, alder, bopælsregion og uddannelsesniveau.

Studiet har også en række svagheder. Først og fremmest er studiet begrænset af tilgængelige data. Dette omfatter bl.a. ICD-10 koder og procedurekoder i Landspatientregisteret, som kan være ukomplette og/eller fejlbehæftede (32). Herudover er det ikke ligetil at identificere personer med hjerte-kar-sygdom ud fra oplysninger om indløste recepter i Lægemiddeldatabasen, da lægemidler, som bruges ved behandling af hjerte-kar-sygdom, evt. også bruges ved behandling af andre sygdomme. Der kan også være problemer med validiteten af data i Dødsårsagsregisteret, som vi brugte til at analysere forskelle i dødelighed med hjerte-kar-sygdom på indeksdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen) (24).

Vi har ikke justeret for forskelle i competing risks mellem grupper i vores analyser (33,34). En competing risk er en hændelse, som udelukker en anden hændelse, der er genstand for analysen. Den primære competing risk i dette studie er død, og brystkræftpatienterne havde en højere dødelighed end kontrolgruppen i opfølgingsperioden. De estimerede incidensrater for nyopstået sygdom i brystkræftgruppen efter indeksdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen) ville formentlig have været højere, hvis dødeligheden i brystkræftgruppen havde været den samme som i kontrolgruppen. Alligevel fandt vi en generelt højere incidens af nyopstået sygdom i brystkræftgruppen end i kontrolgruppen i opfølgingsperioden.

Sidst, men ikke mindst, er der altid en risiko for residual confounding i observationelle studier som dette. Vi har fx ikke haft adgang til oplysninger om livsstilsfaktorer som rygning, alkoholindtag, kost og fysisk aktivitet, der kan påvirke risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom og dødelighed. Vi har derfor ikke kunnet justere for disse faktorer. Hvis fx brystkræftpatienter generelt har en sundere livsstil end kontrolgruppen, ville de estimerede incidensrater for nyopstået sygdom i opfølgingsperioden formentlig have været højere i brystkræftgruppen, hvis vi havde kunnet justere for forskelle i livsstilsfaktorer. Vi forventer dog ikke væsentlige forskelle i livsstil mellem brystkræft- og kontrolgruppen, da de er matchet på uddannelsesniveau.

8.3 Konklusion

Hjerte-kar-sygdom er den mest hyppige komorbiditet hos brystkræftpatienter, når hjerte-kar-sygdom defineres bredt – det gælder uanset, om komorbiditeten opgøres før eller efter diagnosetidspunktet. Vores studie viser, at 16 % af brystkræftpatienterne har hjerte-kar-sygdom, når de diagnosticeres med brystkræft, og 4 % om året udvikler hjerte-kar-sygdom efter brystkræftdiagnosen.

Dødeligheden er højere blandt personer, som har hjerte-kar-sygdom på diagnosetidspunktet. Det gælder både brystkræftpatienter og kontrolpersoner, men vores analyse viser en lavere risiko for at dø med hjertesygdom blandt brystkræftpatienter. Dette resultat er overraskende og bør undersøges nærmere. Det kan muligvis skyldes en tættere monitorering af brystkræftpatienter i sundhedsvæsenet og som følge heraf en mere optimeret behandling af andre lidelser.

Vi finder en statistisk signifikant øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom efter kemoterapi og tendens til øget risiko efter strålebehandling og antistof terapi i overensstemmelse med tidligere studier.

Vores resultater sætter fokus på vigtigheden af, at klinikere i sundhedsvæsenet er opmærksomme på risikoen for hjerte-kar-sygdom og andre sygdomme blandt brystkræftpatienter med henblik på at sikre en optimeret rådgivning og behandling.

Litteratur

- (1) Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology* 2013 Nov 1;5(Suppl 1):3-29.
- (2) Cronin-Fenton DP, Nørgaard M, Jacobsen J, Garne JP, Ewertz M, Lash TL, et al. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. *British Journal of Cancer* 2007 May 7;96(9):1462-1468.
- (3) Ewertz M, Land LH, Dalton SO, Cronin-Fenton D, Jensen MB. Influence of specific comorbidities on survival after early-stage breast cancer. *Acta Oncologica* 2018 Jan;57(1):129-134.
- (4) Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012 Feb;131(3):1013-1020.
- (5) Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer. *British Journal of Cancer* 2012 Nov 20;107(11):1901-1907.
- (6) Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017 Aug;164(3):537-555.
- (7) Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Medical Care* 2005 Feb;43(2):132-140.
- (8) Desai MM, Bruce ML, Kasl SV. The effects of major depression and phobia on stage at diagnosis of breast cancer. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 1999;29(1):29-45.
- (9) O'Connor T, Edge S, Kossoff E, Groman A, Wilding G, Ademiyiwa F, et al. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2012;3(4):320-328.
- (10) Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, et al. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011 Sep;79(3):315-320.
- (11) Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *New England Journal of Medicine* 2013 Mar 21;368(12):1154-1156.
- (12) Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. The Risk of Heart Failure and Other Cardiovascular Hospitalizations after Early Stage Breast Cancer: A Matched Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2019 Jan 31;111(8):854-862.
- (13) Rehammar JC, Jensen MB, McGale P, Lorenzen EL, Taylor C, Darby SC, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiotherapy and Oncology* 2017 May;123(2):299-305.

- (14) Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2013 Mar 14;368(11):987-998.
- (15) NORDCAN. NORDCAN projektet - Kræftstatistik for de nordiske lande. 2019; Available at: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Accessed November, 2019.
- (16) Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer. 2019; Available at: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>. Accessed November, 2019.
- (17) Bodilsen A, Offersen BV, Christiansen P, Overgaard J. Pattern of relapse after breast conserving therapy, a study of 1519 early breast cancer patients treated in the Central Region of Denmark 2000-2009. *Acta Oncologica* 2016 Aug;55(8):964-969.
- (18) Jorgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *British Journal of Cancer* 2012 Mar 27;106(7):1353-1360.
- (19) Statens Serum Institut. Sammenhæng mellem komorbiditet og behandling inden for standardforløbstiderne i pakkeforløb for kræft. København: Statens Serum Institut & National Sundhedsdokumentation og -IT; 2015.
- (20) McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology* 2011 Aug;100(2):167-175.
- (21) Gjerstorff ML. The Danish Cancer Registry. *Scandinavian Journal of Public Health* 2011 Jul;39(Suppl 7):42-45.
- (22) Statens Serum Institut. Sammenhæng mellem komorbiditet og behandling inden for standardforløbstiderne i pakkeforløb for kræft. København: Statens Serum Institut & National Sundhedsdokumentation og -IT; 2015.
- (23) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40(5):373-383.
- (24) Helweg-Larsen K. The Danish Register of Causes of Death. *Scandinavian Journal of Public Health* 2011 Jul;39(Suppl 7):26-29.
- (25) Juul S. *Epidemiologi og evidens*. København: Munksgaard; 2007.
- (26) Hvidberg MF, Johnsen SP, Davidsen M, Ehlers L. A Nationwide Study of Prevalence Rates and Characteristics of 199 Chronic Conditions in Denmark. *Pharmacoecoon Open* 2019 Jul 24:1-20.
- (27) Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* 2016 Jan;27(1):6-13.
- (28) Riihimaki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2012 Mar;23(3):604-610.

(29) Buddeke J, Gernaat SAM, Bots ML, van den Bongard DHJG, Grobbee DE, Vaartjes I, et al. Trends in the risk of cardiovascular disease in women with breast cancer in a Dutch nationwide cohort study. *BMJ Open* 2019 May 30;9(5):1-8.

(30) Yang H, Pawitan Y, He W, Eriksson L, Holowko N, Hall P, et al. Disease trajectories and mortality among women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Research* 2019 Aug 16;21(1):1-8.

(31) Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2012 Sep 5;104(17):1293-1305.

(32) Kumler T, Gislason GH, Kirk V, Bay M, Nielsen OW, Kober L, et al. Accuracy of a heart failure diagnosis in administrative registers. *European Journal of Heart Failure* 2008 Jul;10(7):658-660.

(33) Abdel-Qadir H, Fang J, Lee DS, Tu JV, Amir E, Austin PC, et al. Importance of Considering Competing Risks in Time-to-Event Analyses: Application to Stroke Risk in a Retrospective Cohort Study of Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2018 Jul;11(7):1-11.

(34) Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2016 Feb 9;133(6):601-609.

Bilag 1 Charlson komorbiditetsindeks

Charlson komorbiditetsindeks er et vægtet indeks, som både tager højde for antallet og alvorligheden af andre konkurrerende sygdomme. Indekset er baseret på 19 somatiske sygdomme, som hver er tildelt en vægt på 1, 2, 3 eller 6 ud fra den relative risiko for at dø inden for et år, jf. Bilagstabel 1.1. De 19 sygdomme omfatter: blodprop i hjertet, hjertesvigt, perifer arteriesygdom, karsygdom i hjernen, demens, kronisk lungesygdom, bindevævssygdom, mavesår, diabetes, hemiplegi/paraplegi (halvsidig lammelse eller lammelser i ben og underkrop), nyresygdom, tumorer med eller uden metastaser, leukæmi, lymfekræft, kronisk leversygdom og HIV/AIDS.

Charlson komorbiditetsindekset er i dette studie beregnet på grundlag af oplysninger om diagnoser i Landspatientregisteret (aktions- og tillægdiagoser) op til 5 år før indekssdatoen (tidspunktet for brystkræftdiagnosen). Der er anvendt programmet 'charlson' i Stata.

Bilagstabel 1.1 Charlson komorbiditetsindeks

Sygdom	Vægt	Diagnosekoder
Blodprop i hjertet	1	I21-I22, I25.2
Hjertesvigt	1	I50
Perifer arteriesygdom	1	I71, I73.9, I79.0, R02, Z95.8-Z95.9
Karsygdom i hjernen	1	I60-I66, I67.0-I67.2, I67.4-I67.9, I68.1-I68.2, I68.8, I69, G45.0, G45.1-G45.2, G45.4, G45.8-G45.9, G46
Demens	1	F00-F02, F051
Lungesygdom	1	J40-J42, J44-J47, J60-J67
Bindevævssygdom	1	M05.0-M05.3, M05.8-M05.9, M06.0, M06.3, M06.9, M32, M34, M33.2-M35.3
Mavesår	1	K25-K28
Leversygdom	1	K70.2-K70.3, K71.7, K73, K74.0, K742-K746
Diabetes	1	E10.I, E10.5, E10.9, E11.1, E11.5, E11.9, E13.1, E13.5, E13.9, E14.1, E14.5, E14.9
Hemiplegi/paraplegi	2	G04.1, G81, G82.0, G82.1-G82.2
Nyresygdom	2	N01, N03, N05.2-N05.6, N07.2, N07.3-N07.4, N18-N19, N25
Komplikationer ved diabetes	2	E10.2-E10.4, E11.2-E11.4, E13.2-E13.4, E14.2-E14.4
Kræft	2	C00-C75, C81-C96
Svær leversygdom	3	K72.1, K72.9, K76.6-K76.7
Metastatisk kræft	3	C76-C80
HIV/AIDS	6	B20-B24

VIDEN
VELFÆRD

DET NATIONALE FORSKNINGS-
OG ANALYSECENTER FOR VELFÆRD