

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

veal karyndannelse i aktiv fase. Maculadegeneration er dog langsomt progredierende og længerevarende opfølgning af behandlingen med pegaptanib er nødvendig for fuldstændig at karakterisere sikkerhed og behandlingseffekt. De foreliggende resultater støtter den videre udforskning af VEGF-inhibition til patienter med neovaskulær og eksudativ øjensygdom.

Korrespondance: *Michael Larsen*, Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: mia@dadlnet.dk

Antaget: 10. februar 2005

Interessekonflikter: Studiet blev sponsoreret af Eyetech Pharmaceuticals Inc. og Pfizer Inc.

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2004;351:2805-16.

## Litteratur

1. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
2. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal antivascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
3. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-70.
4. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-85.
5. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
6. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no.11. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1621-4.
7. Cour M la, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration. Epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002;19:101-33.
8. Ruckman J, Green LS, Beeson J et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF 165): inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 1998;273:20556-67.
9. Jager RD, Aiello LP, Patel SC et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
10. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:suppl:S3-19.

# Hypertyroidisme og risiko for atrieflimren eller atrieflagren – sekundærpublikation

## En populationsbaseret undersøgelse

Afdelingslæge Lars Frost, 1. reservelæge Peter Vestergaard & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A og Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

### Resume

**Introduktion:** Atrieflimren er en hyppigt forekommende klinisk manifestation ved hypertyroidisme. Sammenhængen mellem hypertyroidisme og atrieflimren har hidtil være analyseret hos et begrænset antal selekterede patienter, og styrken i relationen har ikke været estimeret. Vi undersøgte risikoen for atrieflimren blandt 20-89-årige med en hospitalsdiagnose for hypertyroidisme i Danmark i en 20-årig periode.

**Materiale og metoder:** I Landspatientregisteret identificerede vi alle med en incident hospitalsdiagnose for hypertyroidisme i studieperioden, og blandt disse identificerede vi individer med en diagnose for atrieflimren, der optrådte  $\pm 30$  døgn fra datoen for diagnosen af hypertyroidisme. Vi anvendte logistisk regressionsanalyse til at beregne odds-ratio for relationen mellem køn, tiårsaldersgruppe, kardiovaskulær sygdom og atrieflimren eller atrieflagren.

**Resultater:** Blandt 40.628 individer med en diagnose for hypertyroidisme havde 3.362 (8,3%) en diagnose for atrieflimren eller atrieflagren inden for  $\pm 30$  dage fra datoen for diagnosen for hypertyroidisme. Mandligt køn: odds ratio 1,7 (95% konfidensinterval 1,6-1,9), alder: odds ratio 1,7 (95% konfidensinterval 1,7-1,8) pr. tiårsaldersøgning, iskæmisk hjertesygdom: odds-ratio 1,3 (95% konfidensinterval 1,2-1,4), inkompenaseret hjertesygdom: odds-ratio 2,8 (95% konfidensinterval 2,6-3,1) og hjerteklapsygdom: odds-ratio 1,9 (95% konfidensinterval 1,5-2,4) var forbundet med risiko for atrieflimren eller atrieflagren.

**Konklusion:** Mandligt køn, stigende alder, iskæmisk hjertesygdom, inkompenaseret hjertesygdom og hjerteklapsygdom er relateret til en øget risiko for atrieflimren eller atrieflagren blandt patienter med hypertyroidisme.

Relationen mellem hypertyroidisme og atrieflimren har været analyseret hos et begrænset antal, oftest selekterede patienter rapporteret fra enkeltinstitutioner, og styrken af relationen mellem hypertyroidisme og atrieflimren har hidtil ikke været estimeret i store serier af patienter. Vi undersøgte derfor ri-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

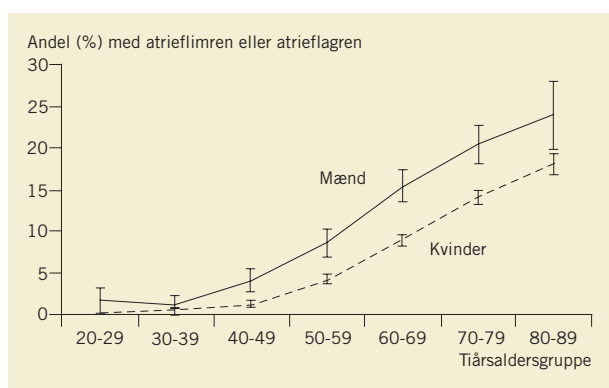
sikoen for atrieflimren blandt patienter med hypertyroidisme diagnosticeret i Danmark igennem en 20-årig periode [1, 2].

### Materiale og metoder

Undersøgelsen blev udført i Danmark fra den 1. januar 1977 til den 31. december 1999. Vi identificerede alle patienter med udskrivningsdiagnosen hypertyroidisme i perioden i Landspatientregisteret [3]. Datoen for indlæggelse blev registreret sammen med køn og alder på diagnosetidspunktet. Validiteten af diagnosen hypertyroidisme er høj i Landspatientregisteret. I en screening af 900 patienter med diagnosen hypertyroidisme blev der fundet misklassifikation hos mindre end 2% af patienterne [4].

Vi ekskluderede personer, der var yngre end 20 år, og personer, der var ældre end 89 år, blev også udelukket. Vi udelukkede endvidere patienter med diagnosen hypertyroidisme i en treårsperiode fra den 1. januar 1977 til den 31. december 1979 med henblik på at reducere risikoen for inklusion af prævalente tilfælde med hypertyroidisme. Personer, der havde fået diagnosen hypertyroidisme forud for diagnosen hypertyroidisme, blev også udelukket, idet alene en overdoseret behandling af hypertyroidisme kunne forårsage denne rækkefølge af begivenheder. Vi udelukkede endvidere individer, der døde eller emigrerede inden for 30 dage fra datoen for diagnosen hypertyroidisme.

Vi identificerede alle patienter, der havde fået udskrivningsdiagnosen atrieflimren eller atrieflagren fra den 1. januar 1977 til den 31. december 1999, i Landspatientregisteret. Vi udelukkede patienter med diagnosen atrieflimren eller atrieflagren, der optrådte tidligere end 30 dage før diagnosen hypertyroidisme blev stillet, med henblik på at reducere risikoen for inklusion af prævalent atrieflimren eller atrieflagren i un-



Figur 1. Andelen af mænd og kvinder med atrieflimren eller atrieflagren opgjort i tiårsaldersgrupper blandt patienter med hypertyroidisme. Der er anført 95% konfidensintervaller.

dersøgelsen. Vi modtog data om diagnoser for diabetes og kardiovaskulære sygdomme fra Landspatientregisteret vedrørende perioden 1977-1999.

Patienterne blev fulgt i Landspatientregisteret og i Det Centrale Personregister (vitalstatus og emigrationsstatus). Endepunktet var en diagnose for atrieflimren, der indtraf  $\pm 30$  døgn fra datoen for en hospitalsdiagnose for hypertyroidisme. Det korte tidsinterval på 30 dage blev valgt for at øge sandsynligheden for en kausal relation mellem hypertyroidisme og atrieflimren eller atrieflagren. Undersøgelsen var godkendt af Datatilsynet.

### Statistisk analyse

Vi anvendte logistisk regressionsanalyse til beregning af odds-ratio for relationen mellem køn, alder, diabetes, kardiovaskulære sygdomme og atrieflimren. Vi brugte en statistik software pakke fra SPSS, version 11.0 (SPSS Inc., Chicago).

### Resultater

Vi identificerede 40.628 individer med hospitalsdiagnosen hypertyroidisme (Tabel 1). Størsteparten af patienterne med hypertyroidisme var kvinder (84,9%), og omkring en tredjedel af patienterne var ældre end 70 år. Blandt patienter med hypertyroidisme havde 3.362 (8,3%) individer fået diagnosen atrieflimren inden for  $\pm 30$  dage fra datoen for diagnosen hypertyroidisme. Andelen af personer med atrieflimren var højere blandt mænd end blandt kvinder (12,1% vs. 7,6%). Mindre end 1% af de patienter, der var yngre end 40 år, havde atrieflimren, mens 10-20% af de patienter, der var ældre end 60 år, havde atrieflimren. I Figur 1 ses, at andelen af patienter med atrieflimren var højere blandt mænd end blandt kvinder i alle tiårsaldersgrupper, og at proportionen af individer med atrieflimren øgedes med stigende alder hos både mænd og kvinder. Den justerede odds-ratio for atrieflimren var næsten fordoblet hos mænd, og odds-ratio for atrieflimren steg med en faktor 1,7 pr. tiårsstigning i alder (Tabel 1). Ved tilstedeværelse af iskæmisk hjertesygdom, inkompenaseret hjertesyg-

Tabel 1. Risikofaktorer for atrieflimren hos 40.628 patienter i Danmark med hypertyroidisme i perioden fra den 1. januar 1980 til den 31. december 1999<sup>a</sup>.

Karakteristik	Justeret odds-ratio (95% konfidensinterval) <sup>a</sup>
Mænd (reference, kvinder)	1,7 (1,6-1,9)
Alder på tidspunktet for diagnose af hypertyroidisme (risiko pr. tiårsaldersøgning)	1,7 (1,7-1,8)
<i>Medicinsk tilstand før eller samtidig med diagnose af hypertyroidisme<sup>b</sup></i>	
Hypertension	0,9 (0,8-1,0)
Diabetes	0,9 (0,8-1,1)
Iskæmisk hjertesygdom	1,3 (1,2-1,4)
Inkompenaseret hjertesygdom	2,8 (2,6-3,1)
Valvulær hjertesygdom (aorta- og/eller mitralklap)	1,9 (1,5-2,4)

a) Risikoestimererne er justeret for samtlige karakteristika angivet i tabellen.

b) Relativ risiko med reference til ingen registreret hypertension, diabetes, iskæmisk hjertesygdom, inkompenaseret hjertesygdom eller valvulær hjertesygdom.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

dom eller hjerteklapsygdom var odds-ratio for atrieflimren øget 1,3-fold, 2,8-fold og 1,9-fold (Tabel 1).

### Diskussion

Vi fandt, at risikoen for atrieflimren eller atrieflagren ved hypertyroidisme var højere hos mænd end hos kvinder, og at risikoen for atrieflimren ved hypertyroidisme øgedes med stigende alder i aldersintervallet 20-89 år. Tilstedeværelsen af iskæmisk hjertesygdom, inkompenaseret hjertesygdom og hjerteklapsygdom var også forbundet med en øget risiko for atrieflimren.

Hypertyroidisme blandt ældre er ofte relateret til diskrete og vage symptomer, så den hypertyroide tilstand kan have haft en længere varighed, inden diagnosen hypertyroidisme stilles. Dette kan være en af forklaringerne på, at vi fandt mange med atrieflimren blandt ældre. En anden mulighed kan være en afkortningen af repolariseringsfasen i det intracellulære potentiale i atriet induceret af hypertyroidisme [5]. Dette kan tænkes at forårsage atrieflimren hos de personer, der allerede har risiko for atrieflimren, nemlig de ældre og personer med forudbestående hjertesygdom. Det er endvidere rapporteret, at hypertyroidismen biokemisk var mere udtalt (højere serumthyroxin og triiodothyronin) hos dem, der fik atrieflimren [6]. Vi havde ingen biokemiske data om sværhedsgraden af hypertyroidisme i vores undersøgelse.

Blandt personer med forudbestående hjertesygdom kan den øgede belastning, der er forårsaget af et hyperdynamisk kredsløb med baggrund i hypertyroidisme, medføre svækkelse af hjertefunktionen, hvilket forårsager hjerteinsufficiens, angina pectoris og atrieflimren. Desuden kan takykardi forårsaget af en kombination af hypertyroidisme og atrieflimren medføre inkompenaseret hjertesygdom som følge af takykardi-induceret kardiomyopati.

Risikoen for atrieflimren ved hypertyroidisme var mest udtalt hos mænd, ældre og hos personer med forud bestående hjertesygdom. Vore fund understreger vigtigheden af screening for hypertyroidisme hos patienter med atrieflimren.

Korrespondance: *Lars Frost*, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: [Lars.Frost@as.aaa.dk](mailto:Lars.Frost@as.aaa.dk).

Antaget: 3. januar 2005

Interessekonflikter: *Lars Frost* har modtaget støtte til forskningsprojekter fra Boehringer-Ingelheim, Cardiome Pharma, Klinisk Institut ved Aarhus Universitet, Dansk Nefrologisk Selskab, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Hørslevs Fond, Laerdahls Fond for Akut Medicin, Lægekredsforeningens Forskningsfond, Merck Sharpe & Dome, Nycomed, Pfizer og Vestdansk Forskningsforum, og han har modtaget honorar for rådgivning af AstraZeneca og Pfizer.  
Taksigelser: Vestdansk Forskningsforum støttede studiet. *Leif Spange Mortensen*, UNI-C, Danmarks IT-center for Uddannelse og Forskning, Århus, klagjorde data til statistisk analyse. *Edith Clausen*, forskningsbibliotekar ved Århus Sygehus, bistod med litteratursøgning.

This article is based on a study first published in *The Archives of Internal Medicine* 2004;164:1675-8 and erratum published in *The Archives of Internal Medicine* 2005;165:307.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste fremgår af primærpublikationen og kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### Litteratur

1. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675-8.
2. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Erratum. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:307.
3. Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J et al. The Danish National Hospital Register. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
4. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12:411-9.
5. Freedberg AS, Papp JG, Williams EM. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. *J Physiol* 1970;207:357-69.
6. Iwasaki T, Naka M, Hiramatsu K et al. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *Cardiology* 1989;76:10-7.