

# Behandling af neovaskulær aldersrelateret maculadegeneration med intravitreal vaskulær endotelial vækstfaktor-hæmmer – sekundærpublikation

Overlæge Michael Larsen, laboratorieleder Birgit Sander, overlæge Jørgen Ebbe Villumsen, overlæge Per H. Haamann, overlæge Morten la Cour, professor Henrik Lund-Andersen & VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group

Amtssygehuset i Herlev, Øjenafdelingen, og Københavns Universitet, Klinisk Institut for Oto-Rhino-Laryngologi, Oftalmologi og Dermato-Venerologi

## Resume

Subfoveal karydannelse er den vigtigste årsag til svært synstab som følge af aldersrelateret maculadegeneration. Farmakologisk hæmning af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er et nyt princip til behandling af denne sygdom. Effekten af pegaptanib givet intravitrealt hver sjette uge i 48 uger i tre forskellige doser, blev undersøgt prospektivt, dobbeltmaskeret og randomiseret med synsstyrkeændring som effektparameter hos 1.186 patienter med aktiv subfoveal karydannelse. 70% af de patienter, som blev behandlet med pegaptanib, undgik moderat synstab, defineret som en halvering af synsstyrken, hvorimod kun 55% af patienterne i kontrolgruppen undgik et sådant synstab ( $p < 0,001$  for 0,3 mg,  $p < 0,001$  for 1,0 mg og  $p = 0,03$  for 3,0 mg alle sammenlignet med kontrolgruppen). Svært synstab, defineret som to halveringer af synsstyrken, indtraf hos 22% af patienterne i kontrolgruppen, men kun hos 10% af de patienter, som blev behandlet med pegaptanib 0,3 mg ( $p < 0,001$ ). Den forbedrede synsprogno­se var påviselig fra seks uger efter første behandling ( $p < 0,002$ ). Uønskede hændelser i form af intraokulær infektion (1,3% af patienterne), traumatisk beskadigelse af linsen (0,7%) og nethindeløsning (0,6%) resulterede i svært synstab hos en patient (0,1%). Intravitreal behandling med pegaptanib forbedrer syns­prognosen ved aldersrelateret maculadegeneration med subfoveal karydannelse i aktiv fase. Behandlingens langtidseffekt og risici på længere sigt er ikke kendt.

Der er overvældende evidens for, at vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) spiller en kausal rolle for øjenlidelser, som er forbundet med karydannelse og forhøjet vaskulær permeabilitet [1-3]. Det gælder aldersrelateret maculadegeneration, diabetisk retinopati, grenveneokklusion, centralveneokklusion, neovaskulært glaukom m.m.

Aldersrelateret maculadegeneration er den dominerende årsag til svært irreversibelt synstab hos ældre i den industriali-

serede verden [4]. Karydannelse under fovea centralis, net­hindens gule plet, sker hos 10% af patienterne, men denne karydannelse er årsag til 90% af tilfældene af svær syns­ned­­sættelse [5]. Overført på danske forhold er det forventeligt, at 20.000 personer over 55 år i løbet af de kommende fem år vil få en sådan syns­ned­­sættelse i Danmark [6, 7].

Subfoveal karydannelse udgår fra blodkarrene i årehin­den, hvorfra de trænger gennem Bruchs membran ind bag pigmentepitelet eller gennem pigmentepitelet til spatiet bag fotoreceptorenes ydersegmenter (**Figur 1**). Ved at afbryde kontakten mellem pigmentepitelet og fotoreceptorerne ved indvækst, eksudation eller blødning fremkaldes en umiddel­bar syns­ned­­sættelse, som ofte karakteriseres af formforvræng­ning, metamorfopsi. Ubehandlet udvikles en mere udtalt ned­­sættelse af centralsynet, mens karydannelsen udvikles til cikatricielt bindevæv. Patienter, som på denne måde får et centralskotom, har stort besvær med at læse, genkende ansig­ter og begå sig i trafikken. Dette medfører en væsentlig ned­­sættelse af livskvaliteten.

VEGF indgår i mekanismen bag udvikling af subretinal karydannelse. Pegaptanib er et syntetisk polyribonucleotid, som er bundet kovalent til to forgrenede 20 kilodalton polyetylen­glykolkæder. Lægemidlet bindes til ekstracellulært VEGF med særlig affinitet til isoformen VEGF<sub>165</sub> [8].

For at undersøge muligheden for at forbedre syns­prognosen ved neovaskulær aldersrelateret maculadegeneration, blev der udført to parallelle korttidsstudier med inklusion af et bredt spektrum af angiografiske subtyper, læsionsstørrelser og synsstyrker.

## Materiale og metoder

Effekten af pegaptanib givet intravitrealt hver sjette uge i 48 uger i tre forskellige doser blev undersøgt hos i alt 1.186 pa­­tienter med subfoveal karydannelse i to parallelle prospek­­tive, dobbeltmaskerede, randomiserede dosistitrerende multi-centerstudier med synsstyrkeændring som effektparameter. Alle deltagere var 50 år eller ældre og havde subfoveal kary­­dannelse sekundært til aldersrelateret maculadegeneration. Karydannelserne skulle fremvise en morfe, der var forenelig med aktiv vækst. Således ekskluderedes patienter med subre­­tinale læsioner, hvor mere end 25% bestod af fibrose. Syns­­styrken ved indledning af forsøget var 0,5-0,5 med bedst mulig korrektion og mindst 0,025 i patientens modsidige øje. Subfo-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

veale karyndannelse af enhver type kunne inkluderes uden hensyn til den angiografisk synlighed af karyndannelsens enkelte forgreninger, dvs. uanset størrelsen af den såkaldt klassiske komponent. Læsionsudbredelsen blev målt i papilarealer, dvs. med brug af synsnervepapillen som intern reference og med største indrullerbare udbredelse på 12 papilarealer (inklusive blod, fibrose, atrofi og karyndannelse).

Patienterne blev randomiseret til enten at modtage placebo lignende behandling i form af en subkonjunktival injektion af lokalanæstetikum under samme procedure som ved aktiv behandling eller pegaptanib i et øje hver sjette uge i 48 uger, dvs. i alt ni behandlinger. Allokeringen var maskeret over for det personale, som udførte præ- og postoperative undersøgelser. Intravitreal injektion blev udført gennem pars plana corporis ciliaris. Fotodynamisk behandling af karyndannelsen med verteporfin var tilladt ved overvejende klassiske læsioner før studiet, dog kun en behandling før indrullering og i ubegrænset omfang under studiet.

Ubehandlet har aldersrelateret maculadegeneration med nyudviklet subfoveal karyndannelse en næste obligat dårlig synsprognoze, hvor patienten på det ramte øje inden for seks måneder mister centralsynet helt eller delvist (TAP). Den prædefinerede effektparameter i dette studie var derfor andelen af patienter, som undgik synstab svarende til en halvering af synsstyrken (den angulære opløsning) i perioden fra 0 til 54 uger. Synsstyrken blev målt på en ETDRS-symboltavle udviklet til kliniske studier, med logaritmisk progression. Femten bogstavers ændring svarer, uanset udgangsværdien, til en fordobling eller halvering af den mindste læsbare synsvinkel

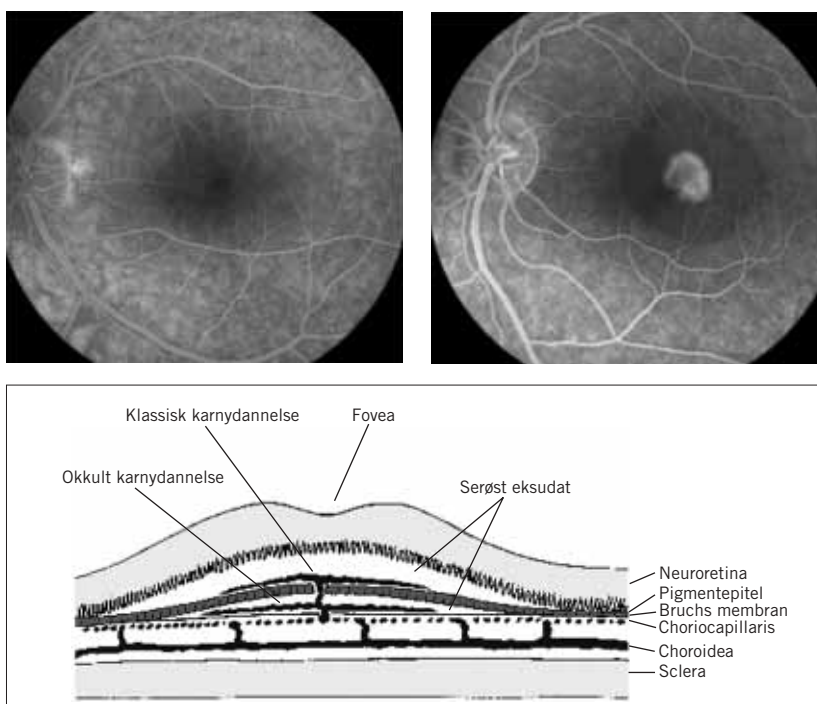
(synsstyrken), f.eks. fra 55 bogstaver = 0,5 (6/12) til 40 bogstaver = 0,25 (6/24).

Der blev udført to parallelle multicenterstudier, et med 586 patienter i Nordamerika og et med 622 patienter uden for Nordamerika. I alt blev 297 patienter randomiseret til 0,3 mg pegaptanib, 305 blev randomiseret til 1,0 mg pegaptanib, 302 blev randomiseret til 3,0 mg pegaptanib, og 304 blev randomiseret til den placebo lignende procedure. Blandt de 1.208 randomiserede deltagere blev mindst en behandling og protokolforligelig undersøgelse udført hos 1.186 inden indgangen i forsøget. Grupperne var sammenlignelige mht. demografiske og okulære karakteristika (Tabel 1). Der blev udført i alt 7.545 intravitreal injektioner af pegaptanib (8,5 pr. patient). Omtrent 90% af deltagerne fuldførte studiet, uden forskel mellem grupperne.

### Resultater

Intravitrealbehandling med pegaptanib var forbundet med en forbedret synsprognoze, og effekten var påviselig for alle de tre doser, som blev anvendt i studiet (Figur 1, Tabel 1). Undgåelse af et moderat synstab, svarende til en halvering af synsstyrken, blev opnået hos 206 (70%) ud af 294 patienter, der var allokert til behandling med 0,3 mg pegaptanib ( $p < 0,001$ ), hos 213 (71%) ud af 300 patienter, der var allokert til 1,0 mg ( $p < 0,001$ ), og hos 193 (65%) ud af 296 patienter, der var allokert til 3,0 mg pegaptanib ( $p = 0,03$ ). I kontrolgruppen undgik kun 164 (55%) ud af 296 patienter et moderat synstab.

Udfaldet bedømt på sekundære effektmål var konsistent med det primære effektmål (Tabel 1). Således var andelen af



**Figur 1.** Fluoresceinangiografi af normal øjenbaggrund (øverst til venstre) og af øjenbaggrunden hos en patient med subfoveal karyndannelse af rent klassisk type (øverst til højre), dvs. med hele det nydannede karnøgle beliggende foran nethindens pigmentepitel (nederst).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

patienter med uændret eller forbedret synsstyrke ved behandling med 0,3 mg pegaptanib på 37%, mod 23% i kontrolgruppen ( $p=0,003$ ). Svært synstab, defineret som to halvinger af synsstyrken, indtraf hos 22% af patienterne i kontrolgruppen, men kun hos 10% af de patienter, som blev behandlet med pegaptanib 0,3 mg ( $p<0,001$ ).

Der var ingen evidens for, at behandling med 1,0 mg eller 3,0 mg pegaptanib var mere effektiv end behandling med 0,3 mg pegaptanib. Udfaldet af de to studier var ikke signifikant forskelligt, og i begge opnåedes der statistisk signifikans for det primære effektmål ( $p=0,03$  og  $p=0,01$  for 0,3 mg pegaptanib).

Behandlingseffekten var målelig så tidligt som seks uger efter den første behandling og øgedes gradvist derefter frem til uge 54 ( $p>0,05$  for sammenligning af behandling og placebo på alle tidspunkter og for alle doser) (Figur 2). Der var ingen tegn på, at angiografisk subtype, læsionsstørrelse eller synsstyrke ved indrullering var af betydning for behandlingseffekten (Figur 3).

Fotodynamisk behandling blev foretaget forud for indrullering hos 8% af patienterne. Flertallet af patienterne, 75%, fik på intet tidspunkt før eller under studiet udført fotodynamisk behandling. Under studiet blev fotodynamisk behandling udført hyppigere (21%) hos kontrolgruppen end hos behandlingsgrupperne (18%), og denne intervention har således ikke givet anledning til bias til fordel for pegaptanibbehandling. Fluoresceinangiografiske undersøgelser viste reduceret vækst og lækage af karydannelsen hos behandlingsgrupperne i forhold til hos kontrolgruppen.

Udtræden af studiet på grund af uønskede hændelser forekom med lige stor hyppighed, 1%, i behandlingsgrupperne og i kontrolgruppen. Systemiske hændelser i det hele taget forekom med samme hyppighed i alle grupper og var forventelige i betragtning af deltagernes alder, f.eks. nydiagnosticering af arteriel hypertension (10%). Mortaliteten var på 2% i alle grupper. Der kunne hverken påvises cirkulerende antistoffer mod pegaptanib eller overfølsomhed over for pegaptanib.

Okulære hændelser kunne tilskrives injektionsproceduren

**Tabel 1.** Kliniske karakteristika før og efter 54 ugers intravitreal behandling med vaskulær endotelial vækstoffaktor (VEGF)-inhibitor af neovaskulær aldersrelateret maculadegeneration.

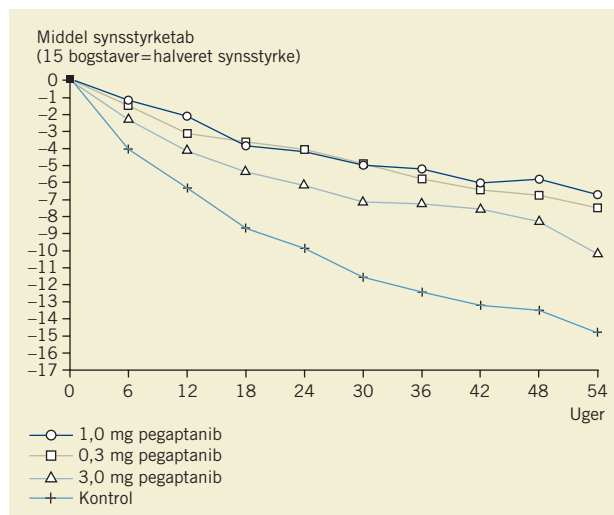
	Pegaptanib 0,3 mg (n=294)	Pegaptanib 1,0 mg (n=300)	Pegaptanib 3,0 mg (n=296)	Kontrol (n=296)
<i>Køn, antal (%)</i>				
Mænd	133 (45)	136 (45)	105 (35)	120 (40)
Kvinder	162 (55)	165 (55)	191 (65)	178 (60)
<i>Alder, antal (%)</i>				
50-64 år	19 (6)	21 (7)	18 (6)	21 (7)
65-74 år	86 (29)	105 (35)	90 (30)	94 (32)
75-84 år	155 (53)	147 (49)	153 (52)	160 (54)
≥85 år	35 (12)	28 (9)	35 (12)	23 (8)
<i>Angiografisk subtype, antal (%)</i>				
Overvejende klassisk	72 (24)	78 (26)	80 (27)	76 (26)
Minimalt klassisk	111 (38)	108 (35)	105 (35)	102 (34)
Okkult uden klassisk	112 (38)	115 (38)	111 (38)	120 (40)
Læsionsdiameter, inkl. blødning, atrofi, fibrose, pupillarealer (middel ± standarddeviation)				
	3,7 ± 2,4	4,0 ± 2,4	3,7 ± 2,5	4,2 ± 2,8
Tidligere øjenkirurgi, antal (%)				
	123 (42)	117 (39)	124 (42)	124 (42)
<i>Synsstyrke initialt</i>				
Middel	52,8 ± 12,6	50,7 ± 12,8	51,1 ± 12,9	52,7 ± 13,0
Median (spændvidde)	55 (11-75)	52 (19-77)	53 (14-76)	53 (11-77)
<i>Effektmål, antal (%)<sup>a</sup></i>				
Intet synstab	98 (33)	110 (37)	93 (31)	67 (23)
p-værdi vs. kontrol	0,003	<0,001	0,02	
Synstab <15 bogstaver <sup>b</sup>	206 (70)	213 (71)	193 (65)	164 (55)
p-værdi vs. kontrol	<0,001	<0,001	0,03	
Social blindhed i det behandlede øje (synsstyrke ≤6/60)				
	111 (38)	128 (43)	129 (44)	165 (56)
p-værdi vs. kontrol	<0,001	<0,001	0,001	

a) Synsstyrke målt efter ETDRS-protokol; 55 bogstaver=6/12, 40 bogstaver=6/24, 25 bogstaver=6/48 osv.

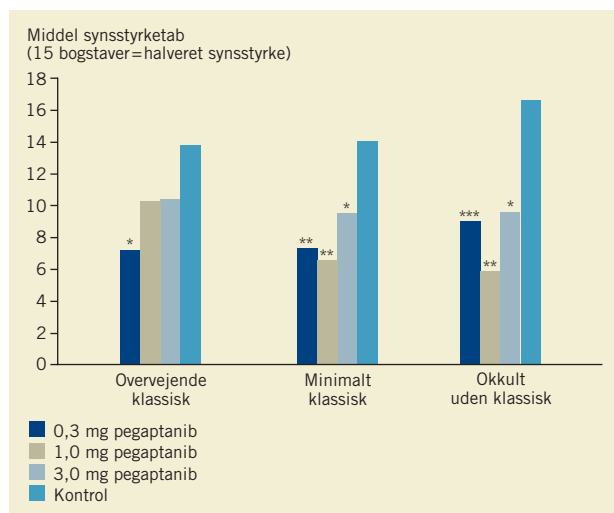
b) Primært effektmål.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

snarere end lægemidlet og omfattede bl.a. subkonjunktival blødning. I behandlede øjne vs. kontrolpersonernes øjne var der hyppigere øjensmerter (hhv. 34% og 28%), glaslegeme-uklarhed (hhv. 18% og 10% ( $p < 0,001$ )) og lysvej, dvs. inflammation, i forreste kammer (hhv. 14% og 6% ( $p = 0,001$ )). Injek-



**Figur 2.** Middelværdi for synstab målt i antal tabte bogstaver på en standard-synstavle med logaritmisk progression hvor 15 bogstaver svarer til en fordobling af den mindste læsbare synsvinkel (halvering af synsstyrken), f.eks. fra 55 bogstaver =  $6/12 = 0,5$  til 40 bogstaver =  $6/24 = 0,25$ . I forhold til udgangssværdien er synstabt fra uge seks til uge 54 signifikant lavere for patienter behandlet med 0,3 mg og 1,0 mg pegaptanib ( $p < 0,002$  over hele forløbet) end for kontrolgruppen, og det samme gjaldt ved behandling med 3,0 mg pegaptanib ( $p < 0,05$ ).



**Figur 3.** Middelværdi for synstab fra 0 uger til 54 uger for patienter behandlet med tre doser af intravitreal pegaptanib og for kontrolgruppe behandlet i placebo-lignende regi, fordelt på angiografiske subtyper. Klassisk subfoveal karydannelse er defineret ved, at de nydannede kar er angiografisk synlige (beliggende foran pigmentepitelet), mens de nydannede kar ikke kan skelnes ved okkult karydannelse, idet disse kar er beliggende bag nethindens pigmentepitel.  
\*)  $p < 0,05$  for sammenligning mellem behandling og kontrol, (\*\*\*)  $p < 0,001$   
\*\*\*)  $p < 0,01$ . Af i alt 1.186 patienter blev 294 behandlet med 0,3 mg pegaptanib, 300 med 1,0 mg pegaptanib, 296 med 3,0 mg pegaptanib, og 296 modtog en subkonjunktival surrogatinjektion i maskeret regi.

tion af pegaptanib medførte ingen vedvarende forhøjelse af intraokulærtrykket. Af injektionsrelaterede hændelser af mere end forbigående betydning forekom intraokulær infektion (endofthalmitis) hos 12 patienter (1,3%), og hos en patient (0,1%) førte dette til svær varig synsnedsættelse. *Staphylococcus epidermidis* var den hyppigst isolerede mikroorganisme. Hos otte af de 12 patienter kunne man dokumentere, at injektion var udført uden overholdelse af den forskriftsmæssige anvendelse af øjenlågspærre under injektionen.

### Diskussion

Behandling af neovaskulær aldersrelateret maculadegeneration med injektion af pegaptanib i øjets glaslegeme hver sjette uge medførte klinisk relevant bedring af synsprognosen med målelig effekt allerede efter den første injektion og gradvist tiltagende behandlingseffekt gennem 54 uger. Behandling med pegaptanib mindskede risikoen for såvel moderat som svært synstab. Angiografisk vurdering af øjenbaggrundsforandringerne i maskeret regi tydede på, at behandlingen både nedsatte eksudationen og hæmmede væksten af den subretinale karydannelse. At behandlingseffekten kunne måles allerede efter seks uger, kan tolkes som et resultat af reduceret vaskulær lækage.

Resultaterne af studiet viste, at behandlingen var effektiv over for et bredt spektrum af subretinale neovaskularisationer hos patienter med aldersrelateret maculadegeneration, uafhængigt af angiografisk subtype (Figur 3), initial synsstyrke og størrelse af karydannelsen. Disse fund er forenelige med, at VEGF medvirker ved alle former for aktiv subretinal karydannelse.

Eftersom omtrent 90% af deltagerne fuldførte studiet og gennemsnitligt fik mere end otte intravitreale injektioner, synes behandlingsformen at være velaccepteret af både patienter og læger. Målt pr. injektion optrådte endofthalmitis med en frekvens på 0,16%, nethindeløsning med 0,08% og traumatisk beskadigelse af linsen med 0,07%. Dette er sammenligneligt med resultaterne af anden intravitreal farmakoterapi [9].

I dette studie blev behandlingen gentaget hver sjette uge. Den kumulative risiko over et år for endofthalmitis var på 1,3% pr. patient, heraf var to tredjedele relateret til proceduresvigt. Til sammenligning gælder, at risikoen for endofthalmitis i forbindelse med operation for grå stær er på 0,06-0,4%. Hvis man i klinisk praksis kan opnå, at de rette procedurer overholdes, bør man altså kunne reducere risikoen for endofthalmitis i forbindelse med et års pegaptanibbehandling til samme niveau, som det der er aktuelt for en kataraktoperation.

For at sikre maksimal risikoreduktion er det afgørende, at behandlingen udføres med relevant aseptisk injektionsteknik [10], at patienterne instrueres i at opfange tegn på komplikationer og at reagere relevant på disse, samt at patienterne sikres løbende opfølgning.

Intravitreal behandling med pegaptanib forbedrer synsprognosen ved aldersrelateret maculadegeneration med subfo-

## 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-