

# Livskvalitet hos farmakologisk behandlede atrieflimrenpatienter

1. reservelæge Mads D.M. Engelmann & overlæge John Godtfredsen

Amtssygehuset i Herlev, Kardiologisk Afdeling

## Resumé

Atrieflimren (AF) er den hyppigste takykardi i klinisk praksis. Forbedret overlevelse blandt hjertepatienter kombineret med en øget andel af ældre i befolkningen betyder, at prævalensen af patienter med AF stadig stiger. Størstedelen af patienterne med AF behandles medicinsk enten i form af rytmekontrol, hvor man sigter mod opretholdelse af sinusrytme, eller i form af frekvensregulering, hvor ventrikelfrekvensen forsøges kontrolleret under fortsat atrieflimren. Vigtigst for valget af behandlingsstrategi er forventningen om symptomlindring og optimering af patienternes livskvalitet, QoL. Der foreligger imidlertid relativt få studier af QoL hos AF-patienter i medicinsk behandling. Herværende artikel omtaler indledningsvist de væsentligste definitioner og målemetoder, som anvendes ved vurdering af QoL. Herefter gennemgås kliniske undersøgelser af farmakologisk behandlede patienter med AF, hvori QoL indgår som effektparameter. Studierne viser, at QoL er nedsat hos patienter med AF, samt at der er stor variation mellem forskellige grupper af patienter med AF. QoL-resultaterne ved frekvensregulering er ligeværdige med resultaterne ved rytmekontrol, hvilket støtter, at frekvensregulering i kombination med antikoagulationsbehandling bør være den primære behandling til størstedelen af patienterne med paroxysmisk og persisterende AF.

Atrieflimren (AF), er som den hyppigste indlæggelseskrævende arytmie, forbundet med betydelige både menneskelige og samfundsøkonomiske omkostninger. Hyppigheden af AF stiger med stigende alder, idet prævalensen er mindre end 0,5% blandt 25-35-årige, 1,5% op til 60 år, mens den stiger til 9%, i den del af befolkningen, der er >75 år [1]. Herudover viser flere undersøgelser, at incidensen af patienter indlagt med AF er stigende [2, 3] i et omfang, der af mange betegnes som »epidemisk«.

Atrieflimren adskiller sig fra de akutte livstruende arytmier, ved at komplikationerne opstår gradvis igennem flere års sygdom. Således viste Framingham-undersøgelsen, at den samlede dødelighed blandt patienter med AF var næsten fordoblet, og at den relative risiko for cerebral apopleksi var øget med en faktor 4-5 i forhold til personer uden AF [4].

AF behandles principielt på to forskellige måder: forsøg på reetablering og opretholdelse af sinusrytme eller frekvensregulering af ventrikulækationen under fortsat atrieflimren. Da disse to behandlingsmodaliteter ikke vides at adskille sig med hensyn til morbiditet og mortalitet, er symptomlindring og

forbedring af patientens livskvalitet (QoL) afgørende for valget af behandling [5]. Anvendelse af livskvalitet som et behandlingsmål forudsætter dels, at AF forringer QoL, dels viden om QoL i forskellige grupper af patienter med AF.

På trods af at antallet af AF-studier, hvori QoL indgår som effekt mål, er stigende, er den nuværende viden om AF's indflydelse på QoL på ingen måde afklaret. En væsentlig årsag til dette er, at kvaliteten af livskvalitetsforskning langt fra er optimal. En anden årsag er, at den overvejende del af QoL-undersøgelserne er udført i forbindelse med nonfarmakologiske interventioner (His-ablation, lungeveneablation og Maze-operation). Da nonfarmakologisk behandling er forbeholdt den del af AF-patienterne, der er sværest påvirket af deres arytmie, er QoL-resultater fra sådanne undersøgelser ikke repræsentative for den store gruppe af AF-patienter, der kendetegner den kliniske dagligdag.

Formålet med denne oversigt er primært at skabe klarhed over den aktuelle viden om QoL hos gruppen af patienter med AF, der behandles farmakologisk, sekundært at påvise væsentlige metodologiske svagheder ved hidtidige studier. De nonfarmakologiske behandlinger frembyder en række mere specielle metodologiske problemer, der er gennemgået i en nylig publiceret oversigtsartikel af Engelmann & Pehrson [6].

## Definitioner og beskrivelse af QoL

Det forhold, at begrebet QoL nødvendigvis er subjektivt, og umuligt at definere entydigt, fører til en naturlig skepsis blandt mange lægevidenskabelige forskere. At QoL er vanskelig at definere, endsiige måle, bør dog ikke afholde hverken forskere eller klinikere fra at beskæftige sig med emnet, al den stund det for patienten er af afgørende vigtighed.

I et forsøg på at afgrænse området og gøre det håndterligt i lægevidenskabelige sammenhæng afstår de fleste forskere fra at beskæftige sig med de mere subtile og abstrakte sider af begrebet QoL og koncentrerer sig om fire generelle områder, såkaldte domæner: fysisk formåen, psykisk velbefindende, social aktivitet og hverdagsaktiviteter [7].

Hovedparten af QoL-spørgeskemaerne er bygget op således, at hvert QoL-domæne bestemmes separat gennem en række egenskaber. Hver egenskab fastlægges ved hjælp af et eller flere spørgsmål, *items*. Svarene på de enkelte items tildeles en numerisk værdi og kombineres til såkaldte *multi-item scores*. Disse scorer kan yderligere kombineres med den samlede score for et givet domæne [8]. QoL bliver herved til et kvantificerbart multidimensionalt begreb, der kan indgå ligeværdigt med mere traditionelle kliniske endepunkter (Figur 1).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Item:** et enkelt spørgsmål og dets standardiserede svarmulighed, såsom »hvor kraftig er din åndenød«.

**Skala:** indeholder svarmulighederne til et givet item.

**Domæne:** identificerer det område, som der fokuseres på eksempelvis fysisk formåen eller social aktivitet.

**Instrument:** en samling af *items*, der anvendes med henblik på at tilvejebringe de ønskede data.

Gil & Feinstein [9]

Figur 1. Definition af begreber.

**The Medical Outcome Study Short-Form Health Survey, SF-36** [10] er det mest velvaliderede generiske QoL-instrument. SF-36 består af otte *multi-item*-skalaer. Hver skala går fra 0 til 100, hvor højere scorer repræsenterer bedre helbred. Ud fra de otte skalaer er det endvidere muligt at beregne to generelle helbreds-komponenter som mål for henholdsvis fysisk og psykisk helbred. SF-36 findes i en valideret dansk version [11] med tilhørende normalmateriale.

**Quality of Life Index – Cardiac Verison II** vedrører fire domæner af QoL [12]. Karakteristisk for dette instrument er et scoringssystem, som justeres i forhold til den vægt, svaretpersonen tillægger de enkelte spørgsmål.

**The Nottingham Health Profile (NHP)** [13] består af to dele. Den første del indeholder seks domæner: fysik, mobilitet, smerte, søvn, energi, social isolation og følelsesmæssig isolation. For hvert domæne beregnes en score. De enkelte scorer adderes til en total score (0-600), hvor en højere score repræsenterer dårligere QoL. Anden halvdel indeholder syv livssfærer, eksempelvis arbejde, sociale aktiviteter osv. Svaretpersonen angiver med ja eller nej, hvorvidt den enkelte livssfære er påvirket af personens aktuelle helbred.

**The Global Health Status Questionnaire** [14] er helt parallelt til SF-36 og omhandler ligeledes otte *multi-item*-skalaer.

**The Life Orientation Test** [15] er et 13 *items*-instrument til vurdering af en persons grad af optimisme.

**Illness Intrusiveness Rating Scale** [16] er udviklet til at vurdere kronisk sygdoms indflydelse på en række domæner omfattende sociale, følelsesmæssige, fysiske og åndelige sfærer.

**The Ladder of Life** [17] er et overordnet mål, hvor patienterne vurderer deres livssituation for tiden, for fem år siden og fem år frem i tiden ved anvendelse af en 10 punkts-skala.

**Goldman Specific Activity Scale (SAS)** [18] er ikke et egentligt QoL-instrument, men blev udviklet til vurdering af funktionsniveau som alternativ til New York Heart Association, NYHA og Canadian Cardiovascular Society, CCS-klassifikation.

**The Duke Activity Status Index** [19] er som SAS-skalaen ikke et QoL-instrument, men et mål for funktionsniveau.

**The Barsky Somatosensory Amplification Scale** [20] er et 15 *items*-instrument til vurdering af patienternes tendens til somatisering (tilbøjelighed til at forvandle psykologiske og emotionelle konflikter til somatiske symptomer).

Figur 2. Eksempler på generiske QoL-instrumenter.

### Valg af QoL-instrument

Fråværet af en klar definition på begrebet QoL har medvirket til, at antallet af QoL-instrumenter er overvældende. Gill & Feinstein [9] identificerede således i 1994 150 forskellige QoL-

**Symptom Checklist: frequency and severity** [21] kvantificerer arytmi-relaterede symptomer ved hjælp af 16 *items*. Instrumentet er udviklet og valideret på AF-patienter.

**The University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale** [5, 22] er et 14 *items*-instrument, der er udviklet med henblik på vurdering af både den objektive og den subjektive belastning omfattende hyppighed, varighed og intensitet af episoder med AF.

Figur 3. Sygdomsspecifikke instrumenter.

instrumenter på baggrund af søgninger i MEDLINE. Overordnet kan disse inddeles i generiske (generelle) og sygdomsspecifikke QoL-instrumenter.

### Generiske instrumenter

Denne type instrumenter dækker en bred vifte af QoL-domæner, som er relevante for en lang række sygdomme. De er uspecifikke både med hensyn til sygdomme og patientpopulationer og derfor mest anvendelige i forbindelse med generelle undersøgelser og undersøgelser, hvor man ønsker at sammenligne QoL ved forskellige sygdomme [8]. Risikoen ved den brede tilgang er, at effekten af en intervention overses.

Eksempler på generiske QoL-instrumenter er vist i Figur 2.

### Sygdomsspecifikke instrumenter

Denne type instrumenter fokuserer på de domæner, der er mest relevante for en given sygdom og på karakteristika ved den population af patienter, hvor sygdommen er hyppigst forekommende. Sygdomsspecifikke instrumenter er velegnet til interventionsstudier og har flere fordele: de reducerer patientbelastningen og øger anvendeligheden ved kun at medtage relevante domæner. Ulemperne er den manglende mulighed for at sammenligne målingerne med målingerne for andre sygdomme og risikoen for at overse ændringer i domæner, der ikke er inkluderet i instrumentet.

Eksempler på sygdomsspecifikke QoL-instrumenter er vist i Figur 3.

I overensstemmelse med at QoL defineres multidimensionalt, anbefales det generelt, at man anvender både et generisk og et sygdomsspecifikt QoL-instrument. Endelig anbefales det, at patienterne på det mest overordnede plan opfordres til at vurdere deres aktuelle QoL eksempelvis på en fempunkts-skala eller en visuel analog skala (VAS) [23].

### Hidtidige studier af QoL blandt patienter med AF

I Tabel 1 og Tabel 2 er de væsentligste QoL-undersøgelser af farmakologisk behandlede AF-patienter opsummeret [5, 24-32]. Idet studier, hvor QoL hos patienter med atrieflimren sammenlignes med raske, er udeladt, i og med at disse undersøgelser ikke muliggør skelnen mellem betydningen af atrieflimren per se og betydningen af eventuelle tilgrundliggende sygdomme. Studierne i Tabel 2 sammenligner QoL ved frekvensregulering versus rytmekontrol. Disse undersøgelser er

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Table 1.** Summary of quality of life aspects in patients with AF undergoing pharmacological treatment.

Study	Design	Intervention	Instruments	QoL results	Limitations
<i>Dorian et al</i> [5], 2000	Cross-sectional, 152 patients with paroxysmal (60.5%) or persistent (39.5 %) AF	AF patients compared with healthy individuals and four cardiac control groups	– SF-36* – Goldman Specific Activity Scale – Symptom Checklist: Frequency and Severity – Illness Intrusiveness Rating Scale – University of Toronto AF Severity Scales	– Significantly lower QoL in patients with AF – QoL is as impaired in AF as in patients with significant structural heart disease – Poor correlation of QoL scores with objective indices – QoL in women was significantly lower than in men	– Cross-sectional – Highly symptomatic AF patients
<i>The Canadian Trail of Atrial Fibrillation</i> [24, 25], 2000	Randomized, double-blind, longitudinal (12 months), multicenter; 264 patients with paroxysmal or persistent AF	Amiodarone versus sotalol or propafenone	– SF-36* – The Duke Activity Status Index – Symptom Checklist: Frequency and Severity – The University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale – The Barsky Somatosensory Amplification Scale	– Improved QoL after antiarrhythmic treatment – QoL in women was significantly lower than in men	– No control group – The women were significantly older than the men – A greater proportion of the women had hypertension
<i>Van den Berg et al</i> [26], 2001	Cross-sectional, 73 patients with paroxysmal AF	AF patients compared with age-matched controls	– SF-36* – Semi-quantitative symptom score	– Significantly lower QoL in patients with AF	– Cross-sectional – Highly selected patients – Only one QoL instrument – No disease-specific instrument
<i>Howes et al</i> [27], 2001	Cross-sectional, 52 patients with permanent AF and 48 healthy control subjects	AF patients compared with age-matched controls	– SF-36*	– Similar QoL in the two groups	– Cross-sectional – Only one QoL instrument – No disease-specific instrument

\*) SF-36: The Medical Outcome Study Short-Form Health Survey.

**Table 2.** Summary of quality of life aspects in patients with AF undergoing rate control versus rhythm control.

Study	Design	Intervention	Instruments	QoL results	Limitations
PIAF [28]	Randomized, longitudinal (12 months); 252 patients with persistent AF	Rate control (diltiazem first line) or rhythm control (amiodarone first line)	– SF-36*	– Significantly lower QoL in patients with AF compared to the U.S. norm – QoL improved in both groups – No significant differences in QoL between treatment strategies	– Small sample size – Only one QoL instrument – No disease-specific QoL instrument
AFFIRM [29, 30], 2002	Randomized, longitudinal (3.5 years), multicenter; 716 patients with paroxysmal, persistent and permanent AF	Rate control (digoxin, beta blockers, calcium antagonists) or rhythm control (cardioversion and amiodarone, propafenone, sotalol)	– SF-36* – Quality of life Index – Cardiac Version II – Symptom Checklist: Frequency and Severity – The Ladder of Life	– Similar QoL scores in both groups at all times – Significantly lower QoL in patients with AF compared to a general population – QoL in women was significantly lower than in men	– Relatively small number of patients followed to 4 years – Patients for whom data collection was not possible may have died or have been too sick to complete the surveys
RACE [31, 32], 2002	Randomized, double-blinded, longitudinal (2-3 years), multicenter; 352 patients with persistent AF rhythm control	Rate control (digoxin, beta blockers, calcium antagonists) or rhythm control (cardioversion and amiodarone, propafenone, sotalol)	– SF-36*	– Significantly lower QoL in patients with AF compared to healthy controls – Treatment strategy did not importantly affect QoL	– Only one QoL instrument – No disease-specific QoL instrument

\*) SF-36: The Medical Outcome Study Short-Form Health Survey.

nøjere gennemgået i et selvstændigt afsnit, da de har væsentlig indflydelse på de seneste behandlingsrekommandationer fra Dansk Cardiologisk Selskab [33].

Som det fremgår af Tabel 1 og Tabel 2, er antallet af undersøgelser begrænset og relativt nye. I både The Canadian Trail of Atrial Fibrillation [24] og i The International Study on

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Quality of Life in Atrial Fibrillation [5] anvendes multidimensional QoL-vurdering. I begge studier finder man QoL signifikant mere nedsat blandt kvinder end blandt mænd. Dette er senere genfundet i AFFIRM-undersøgelsen [34]. Endvidere bemærkes, at *Dorian et al* [5] finder QoL blandt yngre ( $58 \pm 12$  år) patienter med paroksysisk og persisterende AF forringet i en grad som hos patienter med betydelig strukturel hjertesygdom (post-AMI, post-PCI og kronisk hjertesvigt). Endelig var QoL uafhængig af de traditionelle objektive sygdomsparametre (hjerterefrekvens, AF-varighed, venstre ventrikel uddrivningsfraktion og New York Heart Association (NYHA)-klasse).

**QoL ved frekvensregulering versus rytmecontrol**

Betydningen af farmakologisk frekvensregulering versus farmakologisk rytmecontrol hos AF-patienter er belyst i tre longitudinale randomiserede studier [28, 29, 31], hvor QoL er indgået som sekundært endepunkt (Tabel 2).

I The Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Study (PIAF) [28] blev 252 patienter med persisterende AF randomiseret til enten frekvensregulering (primært med diltiazem) eller til rytmecontrol (med amiodaron og DC-shock) og fulgt i 12 måneder. Det primære endepunkt var symptomer (palpitationer, dyspnø og svimmelhed). QoL vurderedes ved studiets begyndelse samt efter 12 måneder ved hjælp af SF-36 [10]. QoL var i begge grupper signifikant nedsat ved studiets begyndelse i forhold til et normalmateriale af patienter i sinusrytme. Efter 12 måneder var QoL forbedret i de fleste SF-36-skalaer, men der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper. Resultaterne ligger på linje med resultaterne i det hollandske RACE-studie [32], hvor 522 patienter med persisterende AF blev randomiseret til hhv. frekvensregulering og rytmecontrol. Patienterne fulgtes i  $2,3 \pm 0,6$  år, og QoL bestemtes ved hjælp af SF-36 [10] ved studiets begyndelse samt ved followup. QoL var i begge grupper signifikant lavere ved studiets begyndelse end i en rask kontrolgruppe. Der var ingen signifikante ændringer i rytmegruppen ( $n = 177$ ) og kun små ændringer i den frekvensregulerede gruppe [32]. For begge undersøgelser gælder, at antallet af patienter er lavt, og at QoL kun er vurderet ved et enkelt QoL-instrument. Disse svagheder er der i en vis udstrækning rådet bod på i The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) [30], hvor 4.060 patienter med AF blev randomiseret til frekvens versus rytmecontrol og fulgt i gennemsnitligt 3,5 år (minimum to år). Inklusionskriteriet var, at patienterne skulle have mindst en risikofaktor for apopleksi eller død samt en elektrokardiografidokumenteret episode med AF inden for de seneste 12 uger. Det primære endepunkt var mortalitet. QoL blev vurderet i et substudie af 716 patienter ved studiets begyndelse og gennem det første år samt årligt ved anvendelse af følgende instrumenter:

- The Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36) [10].

- Quality of Life Index - Cardiac Version II [12].
- The Ladder of Life.
- Symptom Checklist: Frequency and Severity [21].
- Endelig blev patienterne bedt om at score deres helbred ved at vælge en af fem muligheder fra dårligt til fremragende [17].

De inkluderede patienter repræsenterede et bredt udsnit af patienter med AF. 7% af patienterne havde haft AF < 6 timer, mens mere end to tredjedele af patienterne havde haft AF i > 48 timer, 42% i > 30 dage og 7% i > 6 måneder [35]. AFFIRM-patienterne havde generelt lavere QoL end en aldersmatchet normal population. Der var på intet tidspunkt signifikante forskelle i QoL mellem den frekvensregulerede gruppe og rytmecontrolgruppen, ligesom ændringerne over tid var ens i de to grupper. I begge grupper forbedredes QoL-scoren i samtlige QoL-instrumenter bortset fra SF-36 »fysisk helbreds-komponent«, som blev let forringet over tid [30]. Kvinder scorede lavere i SF-36 og havde flere symptomer i Symptom Checklist: *frequency and severity* end mænd [34] i overensstemmelse med, hvad man har fundet i andre undersøgelser [25].

Styrken ved AFFIRM-undersøgelsen er, at QoL er vurderet multidimensionalt med validerede QoL-instrumenter, og at patientpopulationen repræsenterer AF-patienter, som de oftest ses i den daglige klinik.

Sammenfattende viser alle tre studier, at frekvensregulering og rytmecontrol er ligeværdige med hensyn til QoL i disse patientgrupper.

**Diskussion**

Trods det faktum, at QoL vinder stadig større udbredelse som effektparameter i kliniske studier, er der kun få undersøgelser af den store og stadig stigende gruppe af medicinsk behandlede AF-patienter. En del af de eksisterende studier er endvidere behæftet med en række metodologiske svagheder, som vanskeliggør ekstrapolation til andre populationer. De væsentligste problemer omfatter:

- Heterogene populationer, hvor patienter med forskellige typer af AF analyseres under ét. AF-typen (paroksysisk, persisterende og permanent) må forventes at have indflydelse på QoL, hvorfor en sådan heterogenitet begrænser fortolkningsmulighederne.
- Rent deskriptive tværnsnitstudier uden blinding og uden regelrette kontrolgrupper med deraf følgende risiko for bias.
- Små patientpopulationer og manglende styrkeberegninger.
- Anvendelse af kun et enkelt QoL-instrument med heraf følgende risiko for at overse væsentlige QoL-domæner.

Taget under et viser de forhåndenværende studier imidlertid, at QoL er nedsat hos patienter med AF. Herudover ser det ud

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

til, at graden af QoL-forringelse varierer afhængigt af bl.a. AF-type, alder og køn. QoL kan således opfattes som et kontinuum med svært påvirkede ofte yngre patienter med paroksysk eller persisterende AF i den ene ende af spektret og ældre marginalt påvirkede patienter med permanent AF i den anden. Da begge grupper har behov for antikoagulationsbehandling, frekvensregulering eller rytmekontrol efter gældende retningslinjer, bliver den kliniske udfordring en individuelt sammensat behandlingsstrategi med henblik på maksimal symptomlindring og optimering af QoL.

Hidtil har den fremherskende holdning været, at oprettholdelse af sinusrytme skulle tilstræbes, samt at frekvensregulering var et mindre tilfredsstillende alternativ. I de seneste anbefalinger vedrørende behandling af patienter med AF foreslås frekvensregulering kombineret med antikoagulationsbehandling som den primære behandling til størsteparten af (ældre) patienter med paroksysk eller persisterende atrieflimren [33]. Baggrunden for denne ændring i behandlingsrekommandationerne er dels vanskeligheder med opretholdelse af sinusrytme trods intensiv antirytisk behandling [36], dels bivirkninger og risiko for proarytmi i forbindelse med rytmekontrol [37-39]. Studier, hvor man sammenligner frekvensregulering med rytmekontrol [28, 29, 31], vises ligeværdighed med hensyn til QoL, og støtter således denne ændring i behandlingsstrategi. Det er dog væsentligt at være opmærksom på, at resultatet ikke kan ekstrapoleres til gruppen af AF-patienter med svære symptomer trods frekvenskontrol. I denne gruppe af oftest yngre personer med paroksysk eller persisterende AF er rytmekontrol fortsat førstevalgsbehandling. Ved fortsatte betydelige symptomer kan nonfarmakologisk behandling overvejes, hvilket hos de fleste patienter vil føre til forbedret QoL [6].

En forudsætning for, at QoL kan indgå som en realistisk behandlingsparameter i den kliniske dagligdag, er naturligvis klinisk anvendelige QoL-instrumenter. De eksisterende validerede QoL-instrumenter er imidlertid udviklet i forskningsøjemed, hvilket betyder, at de er omfangsrige, upraktiske, tidsrøvende og vanskelige at fortolke. En individuelt vurderet QoL vil kræve et validt, responsivt og ikke mindst praktisk QoL-instrument, hvor resultaterne direkte kan indgå i den kliniske beslutningsproces. Indtil et sådant instrument foreligger, må man forlade sig på ekstrapolation fra de i herværende artikel opsummerede studier.

Korrespondance: *Mads D.M. Engelmann*, Præstehusene 27, DK-2620 Albertslund. E-mail: engelmanni@dadinet.dk

Antaget: 24. november 2003  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Buben RS, Sanchez JE. Atrial fibrillation: treatment rationale and clinical utility of nonpharmacologic therapies. *AACN Clin Issues* 2001;12:140-55.
2. Frost L, Engholm G, Møller H et al. Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993. *Eur Heart J* 1999;20:1592-9.
3. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM et al. Trends in hospital activity,

- morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J* 2001;22:693-701.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
  5. Dorian P, Jung W, Newman D et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
  6. Engelmann MD, Pehrson S. Quality of life in nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1387-1400.
  7. Jung W, Luderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S177-86.
  8. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
  9. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 1994;272:619-26.
  10. McHorney CA, Ware JE Jr., Lu JF et al. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32:40-66.
  11. Bjørner JB, Damsgaard MT, Watt T et al. Dansk manual til SF-36. København: Lif 1997.
  12. Ferrans CE, Powers MJ. Quality of life index: development and psychometric properties. *ANS Adv Nurs Sci* 1985;8:15-24.
  13. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P et al. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94:135-42.
  14. Health Outcomes Institute. Outcomes measurement instrumentation. Minneapolis: Health Outcomes Institute, 1993.
  15. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol* 1985;4:219-47.
  16. Devins GM. Illness intrusiveness and the psychosocial impact of lifestyle disruptions in chronic life-threatening disease. *Adv Ren Replace Ther* 1994;1:251-63.
  17. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management – the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:1198-202.
  18. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227-34.
  19. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-4.
  20. Barsky AJ, Goodson JD, Lane RS et al. The amplification of somatic symptoms. *Psychosom Med* 1988;50:510-9.
  21. Buben RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ et al. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 1996;94:1585-91.
  22. Maglio C, Sra J, Paquette M et al. Measuring quality of life and symptom severity in patients with atrial fibrillation [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:839.
  23. Fletcher A, Gore S, Jones D et al. Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *BMJ* 1992;305:1145-8.
  24. Dorian P, Paquette M, Newman D et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002;143:984-90.
  25. Paquette M, Roy D, Talajic M et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:764-8.
  26. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001;22:247-253.
  27. Howes CJ, Reid MC, Brandt C et al. Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:23-29.
  28. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
  29. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
  30. AFFIRM investigators: AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) functional status and quality of life substudy. North American Society of Pacing and Electrophysiology, Late-Breaking Clinical Trials, San Diego, 2002.
  31. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

32. Hagens VE, Rancho AV, van Sonderen E et al. Quality of life in persistent atrial fibrillation in the RACE study [abstract]. *Circulation* 2002;106:II-634.
33. Brandes A, Chen X, Gadsbøll N et al. Behandling af atrieflimren og atrieflagren. DCS rapport. Dansk Cardiologisk Selskab, 2003.
34. Jenkins LS, Eleanor S, Brodsky M et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: baseline data from AFFIRM [abstract]. *Circulation* 2000;102:II-512.
35. Wyse DG, and the AFFIRM investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation – the AFFIRM study [abstract]. *Circulation* 2000;102:II-671.
36. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104:2118-50.
37. Obias-Manno D, Friedmann E, Brooks MM et al. Adherence and arrhythmic mortality in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Ann Epidemiol* 1996;6:93-101.
38. DeMets DL, Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part I. *Circulation* 2002;106:746-51.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation* 1991;84:527-39.

## Mikrokimærisme – en mulig årsag til autoimmune sygdomme?

Læge Jakob Grauslund &  
specialechef Palle Wang

Odense Universitetshospital, Afdeling KKA, og  
Vejle Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

### Resumé

Under graviditeten udveksles der celler mellem moder og foster. Da disse celler kan persistere i værtsorganismen i flere dekader, er det foreslået, at de kan være årsag til forskellige autoimmune sygdomme. Denne hypotese underbygges af, at en del autoimmune tilstande har kliniske fællestræk med graft versus host-sygdom, der netop opstår som konsekvens af iatrogen overførte celler. For at belyse denne teori har man i en del studier undersøgt, om patienter med bestemte autoimmune lidelser i højere grad er bærere af føtale og/eller maternelle celler end baggrundsbeholdningen. Forholdene er bedst undersøgt ved sklerodermi, hvor det har vist sig, at kvindelige patienter bærer en højere koncentration af føtale celler i blodet end matchede kontrolpersoner. Da det desuden er påvist, at disse patienter har en øget HLA-klasse II-kompatibilitet med deres mødre eller børn, er det muligt, at overførte celler kan cirkulere ubemærket og først efter mange år blive aktiveret og reagere imod kvindens egne celler og væv.

Mikrokimærisme er betegnelsen for en tilstand, hvor en person bærer et lille antal celler fra et andet individ. Mikrokimærisme opstår hyppigst som følge af graviditet, men kan også skyldes blodtransfusion.

Der foreligger adskillige kliniske lighedspunkter mellem graft versus host-sygdom (GvHD) og visse autoimmune bindevævssygdomme, herunder bl.a. sklerodermi, Sjögrens syndrom og primær biliær cirrose (PBC). Andre karakteristika ved disse sygdomme er, at kvinder er stærkt overrepræsente-

ret blandt patienterne, og at sygdommene hos disse kvinder normalt først debuterer postmenopausalt.

Da det i 1996 blev kendt, at føtale celler kan persistere i maternelt blod i op til 27 år efter graviditeten [1], blev mikrokimærisme foreslået som et muligt ætiologisk agens i forbindelse med udviklingen af de nævnte autoimmune sygdomme. Ifølge teorien bliver de føtale celler overført i forbindelse med svangerskabet, hvorefter de i mange år ligger latent i kvindens krop, inden de – som følge af endnu ukendte stimuli – igangsætter immunologiske mekanismer, som fører til de pågældende sygdomme.

Såvel mænd som nulliparae er også i stand til at få autoimmune sygdomme. Dette kan i henhold til ovenstående teori forklares ved maternelt overførte celler. En sådan sammenhæng er undersøgt hos patienter med juvenil dermatomyositis.

### Metode

Der er foretaget litteratursøgning i foråret 2003 i MEDLINE og EMBASE. Der er søgt for perioden 1995-2003, og følgende søgetermer er benyttet alene eller i kombination: *microchimerism, microchimeric, autoimmune, autoimmunity, scleroderma, Sjögren's syndrome, primary biliary cirrhosis* og *juvenile dermatomyositis*.

Der er desuden foretaget hånd søgning i referencelisterne i de fundne artikler.

De citerede artikler er valgt ud fra en vurdering af deres relevans, og kun publikationer på engelsk er inkluderet. Inddraget er undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem mikrokimærisme og autoimmune sygdomme. Oversigtsartikler er ikke medtaget.

### Sklerodermi

Sklerodermi er en autoimmun generaliseret bindevævssygdom, som primært rammer kvinder i den postmenopausale