

2. Arvelige Hjertesygdomme, Dansk Cardiologisk selskab 2006. www.cardio.dk/marts 2007.
3. Sigurd B, Sandøe E. Klinisk Elektrokardiologi. København: FADLs Forlag, 2002:197-200.
4. Christensen AH, Henningsen K, Svendsen JH. Ventrikulære takyarytmier. Ugeskr Læger 2008;170:2234-7.
5. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1989;80:564-72.
6. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151-8.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-37.
8. Retningslinjer for profylaktisk ICD behandling. Dansk Cardiologisk Selskab 2006. www.cardio.dk/marts 2007.
9. Diagnosis criteria ARVC, Johns Hopkins Medicine. www.arvd.com/diagnosis_crit.html /marts 2007.
10. Calkins H. Arrhythmogenic right-ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2006; 21:55-63.
11. Roguin A, Bomma CS, Nasir K et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;43:1843-52.
12. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Circulation 2000;102:858-64.
13. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2003;24:1965-91.
14. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005;45:697-704.

Den bicuspide aortaklap

Tager vi den tilstrækkelig alvorligt?

Overlæge Nis Baun Høst

Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Afdeling

Resume

Bicuspid aortaklap (BAK) er den almindeligste, kongenitte hjertemalformation med en prævalens på ca. 0,8%. BAK er associeret med en række tilstande, som medfører øget morbiditet og mortalitet, herunder aortastenose, aortainsufficiens, endokarditis, aortadissektion og andre kardiovaskulære malformationer. I herværende oversigt gennemgås de forskellige tilstande, og der bliver givet forslag til undersøgelse og opfølgning af patienten med BAK.

Bicuspid aortaklap (BAK) er den almindeligste, kongenitte hjertemalformation med en estimeret incidens på 1-2%, en prævalens på ca. 0,8% [1, 2] og mandlig overvægt i forhold til kvinder på 2-4:1. BAK er associeret med en række tilstande, som medfører øget morbiditet og mortalitet, herunder typisk aortastenose, aortainsufficiens og endokarditis. Efter omtale af anatomi, patologi og diagnostiske undersøgelser gennemgås nedenfor de typiske komplikationer i forbindelse med BAK. Efterfølgende diskuteres generelle forhold, og der gives forslag til retningslinjer for vurdering og opfølgning.

Metode

Denne oversigt er baseret på databasesøgninger i PubMed med anvendelse af søgeordene *bicuspid aortic valve*, *BAV*, *associated*, *dilation*, *infective endocarditis*, *aortic stenosis*, *aortic regurgitation*, *aortic dissection*, *coarctation*. Cochrane-databasen blev gennemført med samme søgeord uden relevant resultat. Søg-

ningen blev suppleret med gennemgang af referencelister for de fundne arbejder. I alt blev der fundet 55 nyere og/eller historisk relevante, engelsksprogede referencer, hvoraf de 28 er udeladt pga. overlap i de refererede pointer.

Anatomi og patologi

BAK har tre karakteristika: uens størrelse af cuspes, tilstedeværelse af en central raphe, almindeligvis centralt i den største af de to cuspes og glatte cusprande, selv ved fremskreden klapsygdom [3]. Den centrale raphe findes på stedet for kongenit sammenvoksning af de to komponenter af den malformerede cusp og kan næsten altid identificeres. Kalcifikation tiltager med alderen og er typisk begrænset til basale dele af klappen og den centrale raphe i den største cusp. Kalcifikationen ses stort set altid ved udvikling af aortastenose, men er ualmindelig ved isoleret aortainsufficiens [4]. Orientering af cuspes, anteroposteriort eller venstre-højre synes at give væsentlige oplysninger om udvikling af klapsygdom. *Fernandes et al* rapporterede således for nylig om overvægt af udvikling af aortastenose og aortainsufficiens hos unge med højre nonkoronar cuspfusion sammenlignet med højre-venstre cuspfusion [5]. Mange vaskulære abnormiteter er fundet at være associeret med BAK, men kun få er af relevans for voksne. Coarctatio aortae er forbundet med BAK i 20-85% af tilfældene i givet fald typisk med en højre-venstre cuspfusion [6]. Koronararterieanatomi er hos personer med normal, trikuspid aortaklap i 90% af tilfældene højredominant, dvs. at den posteriore, diafragmatiske del af venstre ventrikel forsynes fra højre koronararterie. Med BAK er venstredominans langt mere almindelig, op til 60% [7], og hos 90% af disse er venstre hovedstamme ganske kort.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Diagnostiske undersøgelser

Den tidligste beskrivelse af BAK tilskrives *Leonardo da Vinci*, som for mere end 400 år siden skitserede den bicuspid variant af aortaklappen [8]. Diagnosen BAK har i det etablerede medicinske samfund været kendt (posthumt) i vel over 150 år, initialt som en anatomisk kuriositet, men ret hurtigt herefter som en årsag til væsentlig morbiditet og mortalitet [9-11]. BAK findes ofte(st) tilfældigt, og der opstår formodning om BAK ved stetoskopisk fund af uddrivningsklik og/eller systolisk aortamislud. Sikker diagnose af BAK forud for udvikling af signifikant klapsygdom er nært knyttet til ekkokardiografien (todimensionalt og Doppler) og dennes tekniske udvikling. Diagnosen baseres på demonstrationen af to cuspes og to kommissurer med mere eller mindre excentrisk klaplukning. Ved fremskreden fibrose/kalkdannelse og/eller særligt fremtrædende raphe centralt i den største af de to cuspes kan diagnosen overses. Det samme gælder naturligvis ved dårligt anatomisk indblik, i hvilket tilfælde supplerende transøsofageal undersøgelse kan være nødvendig. For transtorakal undersøgelse er der rapporteret om en sensitivitet på 78% og en specificitet på 96% [12], og for transøsofageal undersøgelse er der rapporteret om en sensitivitet på 87% og en specificitet på 91% [13].

Bicuspid aortaklap og aortastenose

Omkring 50% af alle voksne med svær aortastenose har BAK [14]. Aortaklappen er typisk svært calcificeret, men har bevaret sin bicuspid afgrænsning (**Figur 1**) i modsætning til aortastenose ved tricuspid klap, hvor stenosen udviser klappens oprindelige morfologi [4]. Sklerosering af den bicuspid klap



Figur 1. Transøsofageal ekkokardiografi med fremstilling i tværsnit af svært stenotisk, tydeligt bicuspid aortaklap.

begynder almindeligvis i anden dekade og gør patienten symptomatisk i 5.-6. dekade. Patienter med BAK har behov for aortaklapoperation gennemsnitlig fem år før tilsvarende patienter med tricuspid aortaklap [15]. Højt serumkolesterol og rygning er uafhængige risikofaktorer for udvikling af aortastenose og formodes at medvirke til aldersdegeneration af klappen [16, 17].

Bicuspid aortaklap, endokarditis og aortainsufficiens

Udvikling af (let) aortainsufficiens hos patienter med BAK ses hyppigst i forbindelse med en svært stenotisk klap, i givet fald typisk uden selvstændig betydning [18]. Imidlertid kan betydende aortainsufficiens også udvikles selvstændigt enten med eller uden forudgående endokarditis og ofte med dilatation af aortaroden som medvirkende faktor [18]. Det estimeres, at op mod 5% af patienter med BAK får betydende aortainsufficiens, og da incidensen af reumatisk betinget aortainsufficiens er aftagende, er BAK formentlig den hyppigste enkeltårsag til aortainsufficiens. Et særligt aspekt ved aortainsufficiensen hos patienter med BAK er, at den typisk har basis i perifert koaptationssvigt, der resulterer i et excentrisk forløbende regurgitationsjet, som vanskeligt kan afgrænses. Graden af insufficiens undervurderes af samme årsag ikke sjældent ekkokardiografisk.

Bicuspid aortaklap, aortadilatation og aortadisektion

Dilatation af aortarod og aorta ascendens ses hyppigt hos patienter, der har BAK, uagtet klappen synes at være normalt fungerende [19], og progredierer hos en del af patienterne til selvstændig operationsindikation. Histopatologisk fund af bindevævsunderlødighed og forandringer, som ligner cystisk medianekrose/patologi ved Marfans syndrom [20, 21] har ført til erkendelsen af, at BAK ikke blot udgør et problem på klappniveau, men indikerer sygdom i aorta per se. BAK øger risikoen for aortadisektion med en faktor 9 [22], mens kombinationen af BAK, coarctatio aortae og hypertension giver væ-

Faktaboks

Med en prævalens på ca. 0,8% er bicuspid aortaklap den hyppigst forekommende kongenitte kardiovaskulære malformation. Tilstanden er associeret med en række komplicerende tilstande, og det estimeres, at mindre end en tredjedel af patienterne med bicuspid aortaklap slipper for komplikationer i deres levetid

Hos børn og teenagere er kritisk aortastenose og endokarditis de hyppigste problemer, mens der i aldersgruppen fra ung voksen til midaldrende hyppigst forekommer aortainsufficiens med eller uden forudgående aortaeendokarditis eller aortadisektion. Fra femte dekade er aortastenose det typiske fund

Bicuspid aortaklap er et hyppigt fund i ethvert ekkolaboratorium landet over og bør give anledning til nøje planlægning af udredning og opfølgning

Bicuspid aortaklap har en veludtalt arvelig komponent, men foreløbig er der ikke konsensus om indikation for familiescreening



Figur 2. Transtorakal ekkokardiografi fra jugulum med fremstilling af arcus aortae/aorta descendens hos en patient med bicuspid aortaklap og recoarctatio efter operation for coarctatio aortae for 15 år siden. Hastighed over aorta descendens ved Doppler-måling var 2,8 m pr. sekund, svarende til en estimeret gradient på 31 mm.

sentligt højere risiko. Aortaklapoperation med indsættelse af klapprotese hindrer ikke evt. senere aortadilatation [23].

Bicuspid aortaklap, associeret kardiovaskulær malformation og arvelighed

Associeret kardiovaskulær malformation ses hos op mod 20% af patienterne med BAK. Eksempler herpå omfatter coarctatio aortae, ventrikelseptumdefekt og persisterende ductus arteriosus. Coarctatio aortae er associeret med BAK i mere end 50% af tilfældene (Figur 2), og kombinationen giver en særlig risiko for aortadissektion [22, 24]. 15-18% af patienterne med Turners syndrom har BAK [25]. BAK har generelt en veludtalt hereditær komponent, der er forenelig med autosomt dominant arvegang med varierende penetrans [1]. Resultaterne af nyere studier har dog peget mod en mere kompleks og heterogen arvelighed som basis for den familiære ophobning [26].

Konklusion og forslag til retningslinjer for bicuspid aortaklap

BAK er et almindeligt fund i ethvert ekkolaboratorium landet over og bør, jævnfør de associerede komplikationer hos en stor del af patienterne, give anledning til nøje planlægning af udredning og opfølgning. Hos børn og teenagere er kritisk aortastenose og endokarditis de hyppigste problemer, mens aldersgruppen fra ung voksen til midaldrende hyppigst har aortainsufficiens med eller uden forudgående aortaendokarditis eller aortadissektion. Fra femte dekade er aortastenose det typiske fund, og alt i alt estimeres det, at mindre end en tredjedel af patienter med BAK slipper for komplikationer/kirurgi i deres livstid [24]. Målet for ekkokardiografi er, som altid, at få den bedst mulige fremstilling af anatomi, herunder er det vigtigt ikke at lade sig snyde af den raphe, som altid opdeler den største af de to cuspes, og mistolke klappen for at

være tricuspoid. Når diagnosen BAK er stillet (og klapforholdene i øvrigt vurderet), skal der særligt fokuseres på udmåling af aortarod og aorta ascendens. Desuden fremstilles aortabuen fra jugulum med måling af Doppler-hastigheder over aorta descendens for udelukkelse af coarctatio aortae. Kirurgisk intervention skal overvejes, hvis aortaroden er over 5 cm og/eller hvis den årlige dilataionsrate er mere end 0,5 cm pr. år. Årlig billedundersøgelse anbefales hos patienter med aortarod på 4 cm eller derover [20]. Ved BAK med normalt fungerende klap og uden aortadilatation anbefales undersøgelse med 2-5 års intervaller. Primært anbefales ekkokardiografi og magnetisk resonans-skanning, som giver mulighed for samlet vurdering af torakale aortaforhold. Computertomografi giver sammenlignelig billeddannelse, men indebærer bestråling, hvilket set i lyset af patienternes ofte unge alder og behov for gentagne undersøgelser er uhensigtsmæssigt. Ved ambulant opfølgning skal der lægges særlig vægt på eventuel hypertension, som øger den i forvejen forhøjede risiko for aortadissektion og derfor nøje bør kontrolleres. Kadencen af klapdegeneration er hos BAK-patienter muligvis påvirkelig af hyperkolesterolemie, og statinbehandling kan derfor overvejes. Der er dog ikke dokumentation for rutinemæssig statinbehandling uanset lipidprofil [17]. Resultaterne fra SEAS-undersøgelsen, hvori man tester simvastatin/ezetimib hos patienter med moderat aortastenose for teoretisk at hindre progression, kunne dog muligt ændre praksis på området. Resultater af undersøgelsen ventes i 2008 [26]. Rygning bør naturligvis under alle omstændigheder frarådes. Hvad angår det arvelige moment hos BAK-patienter, er der endnu ingen konsensus om anbefaling af familiescreening. Flere advokerer dog for tilbud om undersøgelse af førstegradspårørende, om end en cost-benefit-analyse af et sådant tiltag ikke er givet [4, 14, 27].

Korrespondance: Nis Baun Høst, Kardiologisk Afdeling Y, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: nishost@dadlnet.dk

Antaget: 20. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Fedak P, Verma S, David T et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900-4.
2. Basso C, Boschello M, Perrone C et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-3.
3. Roberts W. The congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
4. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83: 81-5.
5. Fernandes S, Khairy P, Sanders S et al. Bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211-4.
6. Fernandes S, Sanders S, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
7. Hutchins G, Nazarian I, Bulkley B. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42:57-9.
8. www.royalcollection.org.uk/eGallery, december 2007.
9. Paget J. On obstructions of the branches of pulmonary artery. *Med-Chir Trans* 1844;27:162-88.
10. Peacock T. On malformations of the human heart. On malformations of the human heart. London: Churchill, 1866:204.
11. Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. *Trans Ass Amer Physicians* 1886;2:185-92.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

12. Brandenburg RO, Tajik AJ, Edwards WD et al. Accuracy of 2 dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:1469-73.
13. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC et al. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J* 2000; 139:1071-6.
14. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA et al. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470-522.
15. Mautner CG, Mautner SL, Cannon RD et al. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;73:194-8.
16. Stewart B, Siscovick D, Lind B et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
17. Verma S, Szmitko P, Fedak P et al. Can statin therapy alter the natural history of bicuspid aortic valves? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;288:2547-49.
18. Roberts W, Morrow A, McIntosh C et al. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1981;47:206-9.
19. Nistri S, Sorbo M, Marin M et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82:19-22.
20. Aboulhosn J, Child J. Left ventricular outflow obstruction. Subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supra-aortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 2006;114:2412-22.
21. Niwa K, Perloff J, Bhuta S et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease. Light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001;103:393-400.
22. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57:1022-5.
23. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: Comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003;108 (suppl II):2914.
24. Lewin M, Otto C. The bicuspid aortic valve. Adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832-4.
25. Bondy C, Van P, Bakalov V, Ho V. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1785-8.
26. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007;99:970-3.
27. Cripe L, Andelfinger G, Martin L et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-43.

Patientundervisning ved modermærkekræft – sekundærpublikation

Cand.psych. Ellen Helle Boesen, videnskabelig assistent Sidsel Helle Boesen, seniorforsker Kirsten Frederiksen, seniorforsker Lone Ross, overlæge Karin Dahlstrøm, overlæge Grethe Schmidt, overlæge Jesper Næsted, overlæge Christen Krag & overlæge Christoffer Johansen

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Afdeling for Psykosocial Kræftforskning

Resume

En amerikansk undersøgelse fra 1993 af undervisning af patienter med modermærkekræft viste forbedret overlevelse og recidivfri levetid seks år efter. Vi gentog undersøgelsen med 258 danske patienter, der havde modermærkekræft og blev randomiseret til kontrol og interventionsgruppe (IG). IG blev tilbudt seks ugentlige to-timerslektioner. Deltagerne blev fulgt op for død og tilbagefald 4-6 år efter, at de var behandlet med radikal kirurgi. Vi sammenlignede desuden tilbagefald og overlevelse mellem deltagerne og 137 ikkedeltagere. Vi fandt ingen effekt af interventionen. Ikke-deltagerne havde dog signifikant højere mortalitet end deltagerne.

I 1993 viste en amerikansk, randomiseret undersøgelse af undervisning af patienter med modermærkekræft i et tidligt stadium, at interventionsgruppen havde signifikant bedre overlevelse og en tendens til længere recidivfri levetid end kontrol-

gruppen havde [1]. Patientundervisning er en struktureret tidsbegrænset intervention, som består af undervisning i sygdommen og sundhedsadfærd, i problemløsnings teknikker, håndtering af stress (f.eks. afspændingsteknikker) og psykologisk støtte. I 2003 offentliggjorde samme forskergruppe en ti-årsopfølgning, og deltagelse i interventionsgruppen prædikterede fortsat forbedret overlevelse, mens tendensen til længere recidivfri levetid var forsvundet [2].

I nogle undersøgelser af andre former for psykosociale interventioner til kræftpatienter har man ligeledes fundet forbedret overlevelse, mens man i andre ikke har kunnet påvise en overlevelses effekt [3]. Den mest citerede undersøgelse viste, at kvinder med recidiv af brystkræft levede dobbelt så længe som kvinder i kontrolgruppen efter deltagelse i en times ugentlig gruppeterapi i et år [4]. Denne undersøgelse er blevet gentaget i tre studier med større statistisk styrke, men overlevelses effekten blev ikke observeret [5-7].

Vi har tidligere fra undersøgelsen af undervisning af patienter med modermærkekræft publiceret resultater, som viste, at interventionen forbedrede patienternes mestring af sygdomssituationen og forøgede deres velbefindende, men effekten var kortvarig og havde udlignet sig et år efter interventionens afslutning [8]. Vi beskriver nu effekten af interventionen i forhold til overlevelse og recidivfri levetid. Vi har yderligere sammenlignet overlevelse og recidivfri levetid mellem projektets deltagere og ikkedeltagere.