

# Mislyde og ekkokardiografiske fund hos 2.907 uselekterede, indlagte patienter

Reservelæge Kasper Karmark Iversen, reservelæge Ane S. Teisner, reservelæge Morten Bay, reservelæge Vibeke Kirk, klinikchef Søren Boesgaard & klinikchef Henrik Nielsen

Amager Hospital, Kardiologisk Klinik, og H:S Rigshospitalet, Hjertemedicinsk Klinik

## Resume

**Introduktion:** Betydningen af hjertestetoskopi er gennem den senere tid blevet reduceret på grund af den øgede tilgængelighed af ekkokardiografi i forbindelse med diagnosticering af hjerteklappelidelser. Fundet ved stetoskopi er dog fortsat afgørende for, om patienter henvises til yderligere udredning.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget et retrospektiv studie af 2.907 konsekutive patienter ældre end 40 år indlagt på Amager Hospital i perioden 1. april 1998 til 31. marts 1999. Alle patienter fik foretaget stetoskopi og ekkokardiografi inden for 24 timer efter indlæggelsen.

**Resultater:** Prævalensen af mislyde var 20,5%. Sensitiviteten og specificiteten af mislyd fundet ved stetoskopi i forhold til det ekkokardiografiske fund var hhv. 0,52 og 0,93. Positiv og negativ prædiktiv værdi af mislyd fundet ved stetoskopi i forhold til ekkokardiografisk fund var hhv. 0,76 og 0,82.

**Konklusion:** Prævalensen af mislyde og sammenhængen mellem ekkokardiografi og stetoskopi blandt uselekterede, hospitalsindlagte patienter er aldrig tidligere undersøgt. Stetoskopi har en høj specificitet, der retfærdiggør, at ekkokardiografi bør overvejes hos patienter med mislyd. Den lave sensitivitet gør, at stetoskopi er en tvivlsom screeningsundersøgelse for klaplidelse.

Stetoskopet blev opfundet af *Laennec* i 1816, da han skulle undersøge en kraftig yngre kvinde. Den dengang 35-årige læge var for generet til at lægge sit hoved på kvindens bryst og rullede et stykke papir til en lang cylinder. Med denne relativt simple anordning lykkedes det *Laennec* at høre en mislyd. Han udviklede derefter et træør til at lytte på hjerter med og døbte det et stetoskop (brystspion) [1].

Siden har stetoskopet været et af lægevidenskabens vigtigste instrumenter i diagnostikken af hjertesygdomme. Gennem de seneste årtier har den tiltagende brug af Doppler-ekkokardiografi mindsket betydningen af stetoskopien i den kardiologiske udredning og dermed muligvis svækket lægernes evne til at stetoskopere [2-5]. Imidlertid er stetoskopet stadig det primære diagnostiske redskab i registreringen og tolkningen af mislyde, og det er ofte de stetoskopiske fund, der afgør, om man henviser patienterne til ekkokardiografi.

Prævalensen af mislyde hos raske og patienter uden hjertesymptomer er tidligere opgjort til mellem 5% og 52% [6-8].

Mindre studier med screening af patienter med stetoskopi og efterfølgende ekkokardiografi af patienter med mislyde har vist, at skadestuelæger og kardiologer med nogen sikkerhed kan vurdere, om en mislyd er betydende [6-11]. Der er ikke tidligere lavet studier, hvor man hos uselekterede indlagte patienter har foretaget både stetoskopi og ekkokardiografi.

Formålet med dette studie var at bestemme prævalensen af mislyde hos en uselekteret patientpopulation indlagt på somatiske afdelinger og undersøgt af uddannelsessøgende læger samt at afklare sammenhængen mellem de stetoskopiske og ekkokardiografiske fund.

## Materiale og metoder

Vi foretog en retrospektiv analyse baseret på resultaterne fra The Copenhagen Hospital Heart Failure study (CHHF). I CHHF-studiet inkluderede man alle patienter over 40 år, der blev indlagt på somatiske afdelinger på Amager Hospital i perioden fra den 1. april 1998 til den 31. marts 1999.

Inden for 24 timer efter indlæggelsen fik patienterne foretaget en klinisk undersøgelse med fokus på kardiovaskulære forhold inklusive stetoskopi  $\pm$  mislyd (der blev ikke skelnet mellem systoliske og diastoliske mislyde), og der blev optaget en struktureret anamnese. Efterfølgende fik alle patienter foretaget en ekkokardiografi. Undersøgelser blev foretaget af VK og MB. I de tilfælde, hvor VK foretog den kliniske undersøgelse, lavede MB ekkokardiografien og vice versa. Ekkokardiograføren havde ingen kendskab til resultatet af stetoskopien.

Aortastenose blev defineret som en *peak*-gradient  $>50$  mmHg målt med *continuous wave-Doppler* i et modificeret firekammerbillede. Øvrige klappelidelser blev registreret, hvis undersøgeren ud fra farve-Doppler, målt på venstre ventrikel og venstre atrium, skønnede, at de var ekkokardiografisk betydende. Graden af klapsygdom blev ikke nærmere kvantificeret. Studiet er tidligere beskrevet i detaljer [12, 13].

Kun patienter, der havde fået foretaget såvel stetoskopi som ekkokardiografi, hvor både mitral- og aortaklapforhold kunne vurderes, blev inkluderet i analysen. Kun patienter uden kendt klapsygdom blev inkluderet.

## Statistik

Sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi blev beregnet med standardmetoder.  $\chi^2$ -test blev brugt til kategoriske data og uparret t-test blev brugt til sammenligning af numeriske data. Til alle sammenligninger er valgt et tosidet signifikansniveau på 5%. Data blev analyseret ved hjælp af SPSS 11.0 til Windows.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

## Resultater

Ud af de 3.237 patienter, der deltog i CHHF, fik 3.227 patienter (99,6%) foretaget stetoskopi, 2.985 patienter (92,2%) fik foretaget en ekkokardiografi, hvor både aorta- og mitralklaplidelser kunne vurderes, og 3.161 patienter (98%) oplyste, at de ikke havde kendt hjerteklaplidelser. Vores analyse inkluderer de 2.907 patienter (89,8%), hvor både ekkokardiografi og stetoskopi er udført, og hvor patienterne ikke tidligere havde fået konstateret hjerteklaplidelser. Gennemsnitsalderen var 70,5 år, og 59,1% var kvinder.

Hos 596 patienter (20,5%) blev der hørt en mislyd, og hos 866 patienter (29,8%) fandt man klapinsufficiens eller -stenoser. Data for de ekkokardiografiske fund er præsenteret i **Tabel 1**.

Der blev hørt signifikant flere mislyde (23,3% vs. 16,4%,  $p < 0,001$ ) og fundet signifikant flere klapfejl (33,2% vs. 25%  $p < 0,001$ ) hos mænd.

Sensitiviteten og specificiteten af mislyd ved stetoskopi i forhold til ekkokardiografisk verificerede klaplidelser er 0,52 (95% konfidensinterval (KI) 0,49-0,55) og 0,93 (95% KI 0,92-0,94). Positiv og negativ prædiktiv værdi af mislyd ved stetoskopi i forhold til ekkokardiografisk verificerede klaplidelser er 0,76 (95% KI 0,73-0,80) og 0,82 (95% KI 0,80-0,83). Sensitiviteten, specificiteten og den positivt prædiktive værdi af stetoskopi var uafhængig af køn, men negativ prædiktiv værdi var højere hos mænd end hos kvinder (0,85 vs. 0,80  $p < 0,05$ ). Hvis man så på patienter ældre end 72 år (medianen) havde stetoskopi signifikant højere sensitivitet (0,58 vs. 0,30  $p < 0,001$ ) og prædiktiv positiv værdi (0,77 vs. 0,70  $p < 0,001$ ), men til gen-

gæld signifikant lavere specificitet (0,88 vs. 0,97  $p < 0,001$ ) og negativ prædiktiv værdi (0,75 vs. 0,89  $p < 0,001$ ).

Den hyppigste klaplidelser ved ekkokardiografi var mitralinsufficiens (22%) dernæst aortainsufficiens (11%), aortastenose (7%) og mitralstenose (0,5%) (**Figur 1**).

Hos 259 patienter (9%) blev der fundet kombinerede klaplidelser. Mislyde blev hørt med højest frekvens hos de patienter, der havde kombinerede klaplidelser ( $p < 0,001$ ) og hyppigere ved aortastenose og mitralstenose end ved andre klaplidelser. Hyppigheden af de forskellige ekkokardiografiske fund og frekvensen af de hørte mislyde er præsenteret i **Tabel 2**.

Sandsynligheden for at høre en mislyd er størst hos de ældste patienter. Hyppigheden af mislyde i forhold til patientens alder er vist i **Figur 2**.

## Diskussion

I en uselekeret patientpopulation på i alt 2.907 patienter fandt vi en prævalens af mislyde ved stetoskopi på 20,5% og af klaplidelser ved ekkokardiografi på 29,8%. Specificiteten af stetoskopien var høj, men sensitiviteten var kun 0,52. Mitralstenose var den isolerede klaplidelser, hvor sensitiviteten var højest. Dette er overraskende, da mitralstenose normalt regnes som en meget vanskeligt hørbar mislyd [14]. Aortainsufficiens var den klaplidelser, hvor stetoskopien havde lavest sensitivitet, hvilket er i overensstemmelse med fund i andre studier [1].

## Tidligere studier

## Prævalens af mislyd

Prævalensen af mislyde er opgjort til 27% hos 806 konsekutive skadestuepatienter undersøgt af skadestuelæger [7]. *Roldan et al* finder en prævalens af mislyde hos 68 raske patienter og 75 patienter med bindevævssygdom, men uden hjertesygdom, på 44% [8]. Alle patienterne blev undersøgt af kardiologer. Hos yngre raske er prævalensen af systoliske mislyde 5-52% [6].

## Sammenhæng mellem ekkokardiografi og hjertestetoskopi

Vi har kun fundet et studie, hvor uselekerede patienter blev både stetoskoperet og ekkokardiograferet. *Roldan et al* fandt en sensitivitet og specificitet af stetoskopi i forhold til ekkokardiografisk bestemt klaplidelser på hhv. 70% og 98% [8]. Sensitiviteten af diastoliske mislyde var som i vores studie lav (24%).

I studier, hvor man kun har foretaget ekkokardiografi af de patienter, der har en mislyd, angives der en høj specificitet af stetoskopi (80-100%). I studierne er patienterne blevet stetoskoperet af kardiologer [1, 9-11, 15].

## Begrænsninger ved studiet

Selv om vores studie er langt det største studie af patienter, der både er blevet stetoskoperet og ekkokardiograferet, skal

Tabel 1. Antal hørte mislyde og ekkokardiografisk bestemte klaplidelser.

	Ekkokardiografisk klaplidelser	Ekkokardiografisk normale klapper	Total
Mislyd ved stetoskopi . . . . .	453	143	596
Ingen mislyd ved stetoskopi . . . . .	413	1.898	2.311
Total	866	2.041	2.907

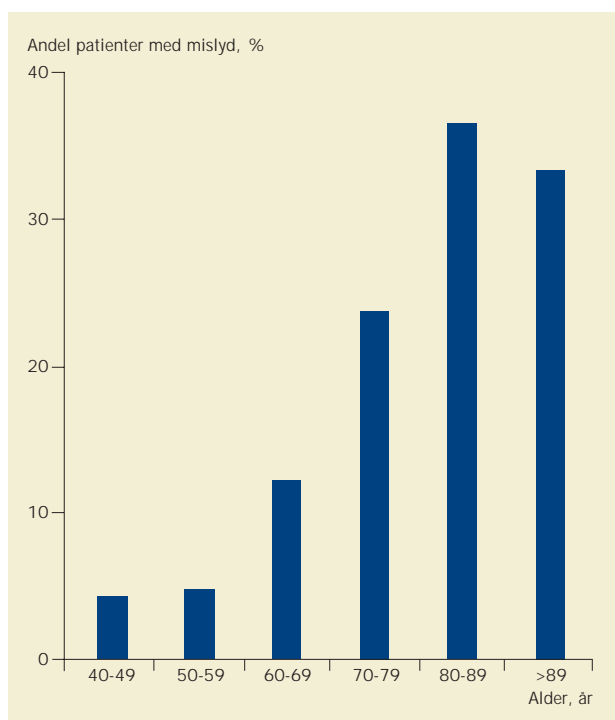
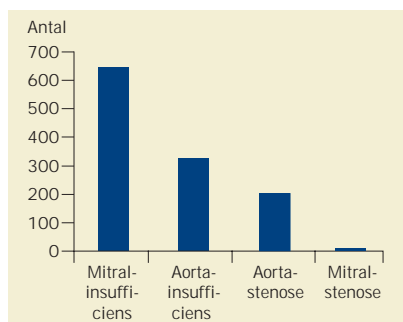
Tabel 2. Fordeling af klaplidelser og frekvens af hørte mislyde.

Klaplidelser	Antal klaplidelser	Antal hørte mislyde (%)
MI . . . . .	405	178 (44)
AS . . . . .	69	41 (59)
AI . . . . .	123	30 (24,4)
MS . . . . .	10	8 (80)
AS og AI . . . . .	21	15 (71)
MI og AI . . . . .	139	96 (69)
MI og AS . . . . .	51	42 (82)
MI, AS og AI . . . . .	39	35 (90)

MI: Mitralinsufficiens.  
AI: Aortainsufficiens.  
AS: Aortastenose.  
MS: Mitralstenose.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Figur 1. Ekkokardiografiske fund.



Figur 2. Mislyde fordelt på alder.

resultaterne tolkes med forsigtighed. Studiet var ikke primært designet til analyse af sammenhængen mellem stetoskopi og ekkokardiografi, og det medfører flere problemer. Både stetoskopi og ekkokardiografi er undersøgelser med en betydelig interobservervariation [2, 3, 16]. Et observatørantal på kun to kunne derfor gøre resultaterne afhængige af de to observatørers evner. De observerede prævalenser af mislyde er dog på niveau med prævalenser i tidligere studier [6, 7, 10].

At betydende klapfejl byggede på undersøgerens skøn er ligeledes en mulig fejlkilde som afhængigt af, om undersøgerne over- eller underdiagnosticerer, kan medvirke til, at betydningen af stetoskopi i forhold til betydende klapfejl under- eller overvurderes. Den relativt høje prævalens af mitralinsufficiens kunne tyde på en vis overdiagnosticering og dermed en mulig undervurdering af stetoskopiens betydning. Det ville være ønskeligt, om der havde været objektive kriterier til vurdering af klapsygdommene.

Det kunne have givet yderligere informationer, hvis tilgængelige data havde været mere detaljerede, således at mislydene var graderet efter systole, diastole og styrke, og således at klaplidelserne var graderet i eksempelvis lille, moderat og stor.

Højresidige klaplidelser er ikke registreret ved de ekkokardiografiske fund. Dette kunne potentielt nedsætte specificiteten af stetoskopien. Højresidige signifikante klaplidelser er på den anden side sjældne blandt den ældre befolkning og ofte svære at høre grundet de lavere tryk i de højresidige kamre [14], og derfor vil undladelse af registrering af disse nok kun influere minimalt på resultatet.

### Klinisk betydning af studiet

Vi fandt en høj specificitet af stetoskopi i forhold til ekkokardiografi specielt hos de yngste patienter, hvilket tyder på, at man med systematisk ekkokardiografi af patienter med mislyde ville kunne finde klaplidelser, hvor behandling, kontrol eller endokarditisprofylakse er indiceret. Den lave sensitivitet tyder på, at stetoskopi ikke er en sufficient screeningsundersøgelse til at finde klaplidelse med, specielt ikke i forhold til aortainsufficiens.

Vi fandt i vores studie, at mere end en femtedel af de patienter, der blev indlagt på et dansk lokalsygehus, havde en mislyd. Kun 8,5% af disse patienter havde kendt klaplidelse, og resten af patienterne burde i henhold til anbefalinger fra Dansk Cardiologisk Selskab henvises til ekkokardiografi [17]. Såfremt denne praksis overholdes, vil det betyde, at næsten 20% af de indlagte patienter på danske sygehuse skulle have foretaget en ekkokardiografi på indikationen mislyd. Et antal, der er dobbelt så stort som det totale årlige antal ekkokardiografier i Danmark [18].

### Konklusion

Prævalensen af mislyde blandt uselekterede patienter uden kendt klapsygdom er 20,5%. Stetoskopi har en høj specificitet, der retfærdiggør, at ekkokardiografi bør overvejes hos alle disse patienter. Den lave sensitivitet af stetoskopi gør, at denne er en tvivlsom screeningsundersøgelse for klaplidelse.

Korrespondance: *Kasper Karmark Iversen*, Kardiologisk Klinik B, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [kasper.iversen@dadlnet.dk](mailto:kasper.iversen@dadlnet.dk)

Antaget: 8. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Attenhofer Jost CH, Turina J et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med* 2000;108:614-20.
- Gadsbøll N, Højlund-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: Reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *European Heart Journal* 1989;10:1017-28.
- Ishmail AA, Wing S, Ferguson J et al. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870-3.
- Mangione S. Cardiac auscultatory skills of physicians-in-training: a comparison of three English-speaking countries. *Am J Med* 2001;110:210-6.
- Mangione S, Nieman LZ. Cardiac auscultatory skills of internal medicine and

- family practice trainees. A comparison of diagnostic proficiency. *JAMA* 1997;278:717-22.
6. Etchells E, Bell C, Robb K. Does this patient have an abnormal systolic murmur? *JAMA* 1997;277:564-71.
  7. Reichlin S, Dieterle T, Camli C et al. Initial clinical evaluation of cardiac systolic murmurs in the ED by noncardiologists. *Am J Emerg Med* 2004;22:71-5.
  8. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. Value of the cardiovascular physical examination for detecting valvular heart disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 1996;77:1327-31.
  9. Barron JT, Manrose DL, Liebson PR et al. Comparison of auscultation with two-dimensional and Doppler echocardiography in patients with suspected mitral valve prolapse. *Clin Cardiol* 1988;11:A30.
  10. Bloch A, Crittin J, Jaussi A. Should functional cardiac murmurs be diagnosed by auscultation or by Doppler echocardiography? *Clin Cardiol* 2001;24:767-9.
  11. Shry EA, Smithers MA, Mascette AM. Auscultation versus echocardiography in a healthy population with precordial murmur. *Am J Cardiol* 2001;87:1428-30.
  12. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.
  13. Kirk V, Bay M, Parner J et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335-41.
  14. Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. *Dis Mon* 2002;48:7-98.
  15. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. *J Gen Intern Med* 1994;9:479-84.
  16. Willems TP, Steyerberg EW, van Herwerden LA et al. Reproducibility of color Doppler flow quantification of aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:899-903.
  17. Egeblad H, Abildgaard U, Bakker H et al. Hjerterklapsygdom, diagnose og behandling-rapport fra en ad hoc arbejdsgruppe under Dansk Cardiologisk Selskab. København: Cardiologisk Forum, 2001.
  18. Berning J. Hvordan får vi en kvalitetssikret landsdækkende ekkokardiografisk infrastruktur. København: Cardiologisk Forum, 2001:12-3.

# Akut lymfoblastær leukæmi hos børn og unge på 10-19 år i Danmark

## Bør unge voksne med akut lymfoblastær leukæmi behandles på samme måde som børn?

Overlæge Henrik Schrøder, stud.med. Marthe Kjeldstad, overlæge Anne Marie Boesen, overlæge Ove Juul Nielsen, overlæge Kai Gjerløff Schmidt, overlæge Hans Erik Johnsen, overlæge Henrik Gregersen & overlæge Göran Gustafsson

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Hæmatologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, Hæmatologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Hæmatologisk Afdeling, og Karolinska Sjukhuset, Barncancerforskningsenheden

### Resume

**Introduktion:** I nyere rapporter indikeres det, at unge på 15-20 år med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) har en højere overlevelse, når de behandles efter pædiatriske ALL-protokoller end, når de behandles efter voksen-ALL-protokoller. Formålet med dette studie er at undersøge, om børn mellem 10 år og 14 år har en højere overlevelse end unge mellem 15 år og 19 år, når de er blevet behandlet for ALL i Danmark i 1992-2001.

**Materiale og metoder:** Relevante kliniske data for børn mellem 10 år og 14 år blev fundet via den nordiske børne-ALL-database, mens data for de unge voksne blev fundet ved en retrospektiv journalgennemgang. I perioden diagnosticeredes 99 børn og unge

mellem 10 år og 19 år med ALL; 61 børn blev behandlet efter den samme nordiske børne-ALL-protokol; 38 unge voksne blev behandlet efter forskellige voksen-ALL-protokoller. Data er opgjort pr. 1. januar 2005.

**Resultater:** Der fandtes ingen forskel i fordelingen af højrisiko kliniske faktorer (leukocytal, T-celle-leukæmi, leukæmi i centralnervesystemet og visse kromosomale translokationer) mellem de to patientgrupper. Der fandtes en signifikant lavere recidivfri overlevelse (0,38 vs. 0,60,  $p < 0,001$ ) og lavere total overlevelse (0,47 vs. 0,67,  $p < 0,001$ ) blandt de unge, der var behandlet efter voksen-ALL-protokoller. Der var flere transplantationsrelaterede dødsfald blandt de unge voksne. Andre mulige forklaringer er højere behandlingsintensitet hos børn og højere totale doser af prednison, vincristin og højdosis methotrexat.

**Konklusion:** Unge voksne patienter med ALL har formentlig gavn af at blive behandlet efter pædiatriske ALL-protokoller.

Akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er med en årlig forekomst i Danmark på ca. 35 nye tilfælde hos børn under 15 år den hyppigste form for leukæmi hos børn. Den recidivfri overlevelse er ca. 80% for de ca. to tredjedele af børn med ALL, som ikke har kliniske højrisikokriterier på diagnosetidspunktet [1]. I Danmark har der i de seneste 20 år været tradition for, at børn under 15 år med ALL bliver behandlet på en af landets fire børneonkologiske afdelinger.