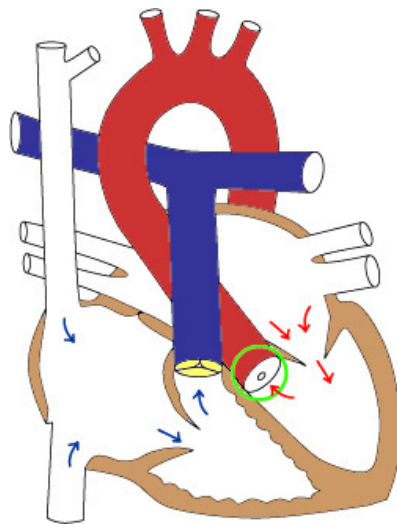




Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi  
Examensarbete 15 högskolepoäng Vt 08  
Biomedicinska analytikerprogrammet

# Outcome of patients with severe aortic stenosis – A retrospective follow-up study



Caroline Ahlén

Handledare:

Tommy Jonason, docent

Fysiologkliniken Landstinget Västmanland

**ABSTRACT**

Aortic stenosis is the most common valvular disease in the adult population. A significant aortic stenosis is a serious condition, and if a symptomatic patient is not operated on, it may in most cases cause death. We have examined how many aortic stenoses that were diagnosed during one year, and a follow-up of the patients was also performed. We found 77 patients with significant aortic stenosis with a mean age of  $76 \pm 13$  years. At the time of follow-up 30 (39%) patients, aged between 29-85 years, had been surgically treated with implantation of a valve prosthesis within 2-23 months after the initial examination. At this initial examination 14 of the 30 patients who later underwent surgery had no symptoms. A coronary bypass operation was also performed on seven patients. Postoperative complications were observed in six patients, but none of them was fatal. At the initial examinations there were 26 (34%) patients with a significant aortic stenosis and symptoms who were not treated surgically. The main reason why these patients were not operated was high age, unwillingness, or severe left ventricular dysfunction. This study indicates the importance of repeated clinical and echocardiographic examinations in patients with aortic stenosis. Almost half of the patients, that later underwent surgery, had no symptoms at the initial examination, but later developed symptoms which made surgery necessary. In one third of the patients no surgery was performed in spite of clinical symptoms.

**KEYWORDS:**

valvular disease, aortic valve prosthesis, echocardiography, ventricular dysfunction, valve surgery

## INTRODUKTION

Aortastenosen är idag det vanligaste klaff-felet hos den vuxna befolkningen i Europa [1]. Prevalensen är ca 2-7% i befolkningen över 65 år [2]. Stenosen kan antingen vara medfödd eller förvärvad. Män drabbas oftare än kvinnor [3].

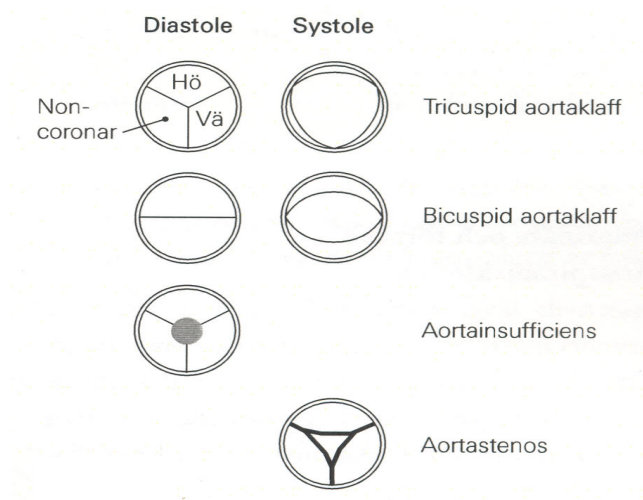
Hjärtat kan beskrivas som en dubbelsidig pump, där högerhjärtat pumpar blodet genom lungorna och vänsterhjärtat ser till att förse övriga kroppen med syrerikt blod. Varje hjärthalva har ett förmak och en kammare. Hjärtat har också fyra klaffar, som hindrar backflöde av blodet. Höger förmak tar emot det syrefattiga blodet från kroppen och blodet går sedan ner till höger kammare genom tricuspidalklaffen och sedan ut till lungorna genom pulmonalklaffen. I lungorna syresätts blodet och går sen vidare till vänster förmak. Blodet går sedan vidare genom mitralklaffen ner till vänster kammare och det syresatta blodet pumpas sedan ut till kroppen genom aortaklaffen.

Aortastenosen är en förträngning eller missbildning i aortaklaffen. Om klaffen blir förtjockad och stel och därmed får svårt att öppna sig ordentligt, får hjärtat svårt att pumpa ut tillräckligt med blod i systemkretsloppet. Stenosen innebär ett förhöjt flödesmotstånd genom klaffen. För ett normalt blodflöde genom klaffen krävs då ett högre tryck, följden blir då ett ökat tryckarbete för vänster kammare när blodet ska pumpas genom förträngningen ut i aorta. Vid aortastenosen är därför trycket i vänster kammare under systole mycket högre än i aorta. Vid uttalad förträngning kan även trycket i vänster förmak och trycket i lungkretsloppet vara förhöjt (pulmonell hypertension) vilket uppträder hos ca 15 % av patienter med aortastenosen, som tecken på påverkan på vänster kammare.

Så länge vänster kammare kan utföra det ökade tryckarbetet så är slagvolymen normal. När stenosen blir mycket uttalad eller när hjärtmuskulaturen av någon anledning inte klarar av det ökade hjärtarbetet minskar slagvolymen. Patienten får då symtom på grund av att utflödesobstruktionen förhindrar en adekvat ökning av slagvolymen vid ansträngning. En del patienter utvecklar symtom utan att aortastenosen betraktas som kritisk medan andra förblir asymtomatiska trots att obstruktionen är betydande.

Aortaklaffen består normalt av tre stycken cuspar, den högra och den vänstra coronara cuspen (kranskärlden som försörjer hjärtat mynnar vid dessa cuspar) samt den noncoronara cuspen (Fig 1).

Aortaklaffen öppnar sig i systole och stänger sig i diastole. Den vanligaste orsaken till aortastenosis hos äldre personer är just en förkalkad tricuspid aortaklaff. En annan orsak är ett vanligt medfött hjärtfel, som innebär att aortaklaffen är uppbyggd av två cuspar, en så kallad bicuspid aortaklaff (Fig 1). Den kan inte öppna lika mycket som en tricuspid klaff och är till en början flexibel och elastisk. Senare utvecklas ofta stenosis och aortainsufficiens (läckage) på grund av fibros och kalkinlagringar. Detta syns oftast inte förrän efter 30-35-årsåldern. Av alla nyfödda har 1-2% bicuspida aortaklaffar [3]. Över 80% av patienter med aortastenosis har en aortainsufficiens men den är oftast lindrig. En reumatisk klaffsjukdom kan också leda till aortastenosis. Det förekommer aortaklaffar som består av fyra cuspar och även de som består av en enda cusp men detta är dock mycket ovanligt.



**Fig 1.** Aortaklaffar

Källa: Ekokardiografi och Doppler, Arne Olsson, första upplagen 2002

Sjukdomen har en god prognos så länge symtom saknas, men när kardiella symtom uppkommer försämras prognosen drastiskt [1]. Innan kliniska symtom utvecklas har patienten ofta en lång

besvärsfri latenstid. Det är därför viktigt att patienter med aortastenosis går på kliniska kontroller och ekokardiografiundersökning för att se om stenosen har progredierat eller om vänsterkammarens pumpfunktion försämrats. De vanligaste och viktigaste symtomen är angina pectoris, hjärtsvikt med tillkomst av andfåddhet vid ansträngning, yrsel och synkope. Genom det ökade trycket (för upprätthållande av den systoliska funktionen) för vänster kammare blir väggarna hypertrofiska. Om kompensationsmekanismerna är otillräckliga utvecklas en vänstersidig hjärtsvikt. Den ökande muskelmassan har ett ökat syrebehov samtidigt som den vid kontraktion komprimerar de transmurala kranskärlen som ger ett nedsatt perfusionstryck. Detta leder till en myokardisemi. Myokardisemi förvärras vid ansträngning och är orsaken till att man får angina pectoris. Vanligen debuterar inte dessa symtom innan 35-40-årsåldern. Det första - och sista - symtomet kan också vara plötslig död. Förklaringen till att stenosen kan existera under många år utan att ge patienten några större obehag torde ligga i myokardiets avsevärda anpassningsmekanismer, vilket gör att en god myokardfunktion kan upprätthållas trots höggradig stenosis. En måttlig stenosis kan å andra sidan vara kombinerad med en nedsatt myokardfunktion och därmed mer eller mindre uttalade symtom och sämre prognos. Vid undersökning av en patient med aortastenosis är det därför viktigt att värdera dessa faktorer.

Alla patienter med aortastenosis följs med anamnes, status och vilo-EKG. Det sistnämnda kan visa vänsterkammarehypertrofi med höga QRS-amplituder och uttalade ST-T-förändringar. EKG är dock något opålitligt som diagnostiskt hjälpmedel vid aortastenosis, då även uttalad aortastenosis kan ha ett normalt vilo-EKG [4]. Eventuellt kan tecken till vänsterförmaksförstoring ses i form av breda P-vågor. Förmaksflimmer kan också förekomma.

Klaffel som aortastenosis ger upphov till ökad turbulens i hjärtat på grund av att blodets normala och jämna flöde ändras, och denna turbulens ger ifrån sig blåsljud som kan höras på bröstkorgen. En frisk person har två hjärttoner, som hörs när klaffarna stängs. Aortastenosis ger blåsljud under kammarsystole. Stenositeten måste dock minska till 50 % av den normala arean innan hemodynamiken påverkas och symtom i kombination med betydande blåsljud uppkommer. Aortaklaffpartiet avlyssnas bäst i höger 1:2 intill sternum men kan också höras medialt i vänster 1:3-4. Förträngningen ger upphov till ett systoliskt, ”ruter ess” format blåsljud som oftast hörs starkast över hjärtbasen med fortledning till carotiderna. Hos äldre kan dock degenerativa förändringar och förkalkningar ge turbulent blodflöde med blåsljud även utan en signifikant stenosis. Hos patienter  $\geq 65$  år fann man sklerotiska aortaklaffar utan stenosis hos 29% [5], och hos patienter med aortaskleros fann man i en studie att 16% utvecklade en aortastenosis inom en sjuårsperiod [6].

Arbetsprov kan också ingå i den primära utredningen vid aortastenosen om patientens tillstånd tillåter. Hos asymtomatiska patienter eller vid ringa symtom kan arbetsprov göras för att få ett objektiva mått på arbetsförmågan. Detta för att studera om blodtrycket stiger adekvat eller se tecken på koronarinsufficiens. Arbetsprov görs inte hos patienter med symtom klart relaterade till en måttligt tät eller tät aortastenosen. Det finns risk för blodtrycksfall vid ansträngning på grund av oförmåga att öka hjärtminutvolymen kombinerad med perifer vasodilatation. Dödsfall finns beskrivna i samband med arbetsprov hos patienter med uttalade stenoser.

Röntgen av hjärtat visar ofta en normal hjärtstorlek även vid en svår stenosen, men vid vänsterkammardilatation ses detta som en hjärtförstoring på röntgenbilder. Ibland kan man också se en buktning av vänsterkammarkonturen.

Det är viktigt att patienten informeras om att omedelbart ta kontakt med sjukvården om kardiella symtom såsom bröstsmärta, andfåddhet, yrsel/syncope uppkommer. Därefter tas ställning till vidare utredning av eventuell progress av aortastenosen eller om patienten måste remitteras vidare till en kardiolog. När patienten börjar få symtom av sin aortastenosen måste kirurgi med insättande av en klaffprotes övervägas. En tät symtomatisk aortastenosen är ett allvarligt tillstånd och om det ej behandlas leder det till patientens död. Genomsnittlig överlevnad utan behandling från det att patienten har utvecklade symtom är bara två till tre år. Patienter med anginasymtom lever i genomsnitt tre år, vid syncope tre år, vid andnöd två år och vid hjärtsvikt ett och ett halvt till två år. Asymtomatiska patienter kan ha en svår aortastenosen, men ändå god prognos utan operation. Varaktigheten av asymtomatiska fasen varierar mycket mellan olika individer. Ungefär 1-2% av de asymtomatiska patienterna dör plötsligt på grund av sin aortastenosen eller har en väldigt snabb progression till den symtomatiska fasen och dör kort därefter [7].

Indikation för operation föreligger vid symtomgivande aortastenosen, asymtomatisk uttalad aortastenosen med nedsatt vänsterkammarfunktion, uttalad aortastenosen vid annan hjärtkirurgi, asymtomatisk uttalad aortastenosen hos patienter utsatta för hög belastning, planerad graviditet och vid måttlig aortastenosen hos patienter som opereras med koronar bypass.

Om man överväger att operera aortastenosen görs alltid kompletterande utredning med kranskärlsröntgen preoperativt. Hos 40% av patienterna som genomgår aortaklaffkirurgi finns betydande koronarkärlstenoser med eller utan kärldrampsymtom [8]. En koronar bypass-operation görs då samtidigt med klaffoperationen.

Någon specifik medicinsk behandling finns inte. Dock kan symptomatisk behandling vara aktuell. Behandlingen riktar sig framförallt mot angina pectoris. Nitroglycerin bör användas med försiktighet till en början, då en perifer motståndsminskning genom arterioldilatation i kombination med minskat venöst återflöde till hjärtat genom dilatation av de venösa kapacitanskärlen kan ge drastiskt blodtrycksfall med syncope som följd. Vasodilaterade terapi inklusive ACE-hämmare bör användas med försiktighet vid ren aortastenos, eftersom även denna behandling ger ökad risk för dramatiska blodtrycksfall.

Vid Fysiologkliniken - Västerås centrallasarett finns en stor ekokardiografiverksamhet som täcker hela Västmanland. Vi har dock ingen säker uppfattning om hur ofta vi finner betydande aortastenos. Med hjälp av vårt diagnosregister har vi därför studerat hur ofta betydande aortastenos diagnostiserats under ett verksamhetsår. Vi har även gjort en uppföljning av patienterna för att få en uppfattning av vad som händer med dessa patienter.

## **MATERIAL OCH METOD**

### **Material**

På Fysiologkliniken i Västerås, som servar hela Västmanland, gjordes 6510 ekokardiografiundersökningar under 2006. Alla patienterna får en diagnos-kod. Ur detta register tog vi fram alla patienter med diagnosen tämligen uttalad eller uttalad aortastenosis. Totalt blev det 77 patienter från hela Västmanland. Patientens eventuella symtom vid undersökningstillfället bedömdes från remiss eller journalanteckningar. Uppföljningen gjordes i mars 2008.

## Metod

En patient med misstänkt aortastenosis remitteras till en ekokardiografisk undersökning som omfattar en vanlig ultraljudsundersökning av hjärtat samt en Dopplerundersökning. Den ekokardiografiska undersökningen innefattar bland annat bedömning av hjärtats dimensioner, kammarfunktion och vänsterkammarhypertrofi. En visuell bedömning görs av aortaklaffarna med bedömning om eventuella bikuspidala klaffar, kalkförekomst eller fibros. De typiska fynden som ses vid aortastenosis är förkalkade aortaklaffar med reducerad öppningsamplitud. Vänster kammare är vanligen hypertrof på grund av det ökade tryckarbetet som uppstår när blodet skall pumpas förbi förträngningen. Aorta ascendens uppvisar ofta poststenotisk dilatation och nästan alltid ses en mer eller mindre uttalad aortainsufficiens. Då det systoliska trycket i vänster kammare är högt ses ofta också en mindre mitralisinsufficiens. Doppler är ett ovärderligt hjälpmedel vid bedömning av aortastenosis, både när det gäller att diagnostisera och att avgöra svårighetsgraden av aortastenosen. Med hjälp av Dopplern registreras blodets maximala hastighet över aortaklaffplanet, och med denna teknik kan tryckgradienten och areaytan beräknas. Vid blodflödesmätningar utnyttjas ultraljudets reflektion mot de röda blodkropparna. Då blodkropparna rör sig mot givaren, kommer det reflekterade och detekterade ultraljudet att ha en högre frekvens än det utsända. Rör sig blodkropparna från givaren erhålles en lägre frekvens. Denna förändring av frekvensen, när ultraljudet studsar mot rörliga blodkroppar, kallas Dopplereffekten och används för att beräkna blodflödeshastigheten. Tekniken kräver stor erfarenhet och noggrannhet. Hastigheter och dimensioner registreras och mäts och det är erfarenheten hos undersökaren som avgör om metoden ger rättvisande värden på tryckgradient och klaffarea.

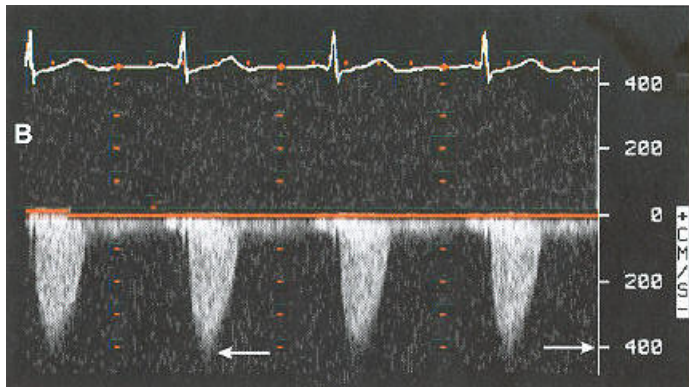
Flödeshastigheten över aortaklaffarna registreras med kontinuerlig Doppler (Fig 2). Från Dopplerregistrering av flödeshastigheten kan sedan maxgradienten och medelgradienten beräknas. För att få **maxgradienten** används Bernoulli-ekvationen (något förenklad):

$$\text{Tryckgradient (mmHg)} = 4 \times v^2$$



där  $v$  = flödes hastigheten (m/s) över aortaklaffen

Medelgradienten erhålles genom att integralen av Dopplersignalen över aortaklaffarna beräknas. Denna velocity time integral (VTI) ger **medelgradienten (mmHg)**.



**Fig 2.** Dopplerregistrering över aortaklaffplanet. Pilen till vänster visar maximala systoliska flödes hastigheten, som enligt skalan till höger ligger på 400 cm/s eller 4 m/s. Beräknad systolisk tryckgradient blir således  $4 \times 4^2 = 64$  mmHg enligt Bernoullis ekvation.

Komplicerade faktorer vid stenograderingen kan vara förmaksflimmer. Eftersom kammarens fyllnad varierar med R-R intervallens längd så kommer flödes hastigheterna över aortaklaffen att variera från slag till slag vilket då försvårar graderingen. Vid beräkningar bör därför medelvärden över 5-10 slag användas.

I första hand graderas stenosen efter flödes hastigheten och tryckskillnaden över aortaklaffen eftersom dessa mått har minst felkällor. Det finns dock en metod att beräkna klaffarean, tyvärr med en del mättekniska fallgropar med risk för felaktiga värden och mycket stor erfarenhet krävs därför. Denna metod används vid vissa specialfall och svårigheter, som vid till exempel vänsterkammardysfunktion eller aortainsufficiens. Tryckgradienten är beroende av flödet över klaffen. Om flödet skulle vara nedsatt på grund av dålig vänsterkammardysfunktion ger detta en underskattning av gradienten och stenosgraden, eller om flödet skulle vara ökat, som det kan vara vid till exempel en aortainsufficiens, blir stenosen överskattad. Om man visuellt misstänker betydande stenos men har en låg maximal gradient vid nedsatt vänsterkammardysfunktion är det mer tillförlitligt att bedöma stenosens svårighetsgrad utifrån klaffarean. Alltså om man har en lägre gradient än förväntat skall klaffarea beräknas. Areaberäkning är också av värde vid medelgradient 30-50 mmHg för säkrare bedömning av

aortastenosen. Areaberäkning görs genom att slagvolymen beräknas strax under aortaklaffen i vänsterkammarens utflödesdel, left ventricular outflow tract (LVOT). Slagvolymen beräknas med diameter och areaberäkning i LVOT multiplicerat med hastighetsintegralen (VTI) för dopplerflödet strax under klaffen. Slagvolymen divideras sedan med hastighetsintegralen (VTI) på flödet genom aortaklaffen. På detta sätt får man fram klaffarean [9]. En aortaklaffarea  $<0,7 \text{ cm}^2$  tyder på uttalad aortastenosen men relateras ofta till patientens storlek, mätt som kroppsytan (Tabell 1).

**Tabell 1.** Ofta använd aortastenogradering baserad på flödeshastigheter, gradienter och klaffarean, aortic valve area

Ingen aortastenosen	Max flödeshastighet $<2 \text{ m/s}$	AVA $>2 \text{ cm}^2$
Lindrig aortastenosen	Max flödeshastighet $2\text{-}3 \text{ m/s}$ Medelgradient $<30 \text{ mmHg}$	AVA $1,6\text{-}2,0 \text{ cm}^2$
Måttlig aortastenosen	Max flödeshastighet $3\text{-}3,9 \text{ m/s}$ Medelgradient $30\text{-}40 \text{ mmHg}$	AVA $1,0\text{-}1,5 \text{ cm}^2$
Uttalad aortastenosen	Max flödeshastighet $>4 \text{ m/s}$ Medelgradient $>50 \text{ mmHg}$	AVA $<0,70 \text{ cm}^2$ eller $<0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \text{ BSA}$

BSA, body surface area = kroppsytan

AVA, aortic valve area

Tiden från aortaklaffarnas öppning till den maximala flödeshastigheten kan innehålla information som är relevant vid bedömningen av aortastenosen. En lätt aortastenosen får en asymmetrisk kurva där maximala hastigheter inträder tidigt, och en svårare stenosen får en mera symmetrisk och rundad kurva där de maximala hastigheterna inträffar senare.

Den systoliska vänsterkammarfunktionen bedöms med hjälp av ejektionsfraktionen som uttrycker hur stor del av den diastoliska kammarvolymen som pumpas ut under systole. Ejektionsfraktionen anges i procent och är normalt minst 55 % (Tabell 2). Ejektionsfraktionen kan beräknas men bedöms oftast med en visuell skattning.

Ejektionsfraktionen =  $\text{EDV} - \text{ESV} / \text{EDV}$ , där EDV = volymen på vänster kammare i diastole och ESV = volymen på vänster kammare i systole

**Tabell 2.** Referensvärden (män och kvinnor) för ejektionsfraktionen (%). Fem-procentintervall, som oftast används vid skattning av ejektionsfraktionen, anges

Normal	Lätt sänkt	Måttligt sänkt	Kraftigt sänkt
> 55 %	45-50 %	35-40 %	≤ 30 %

Har man en nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion och en aortastenosis kan det vara svårt att avgöra om symtomen beror på den nedsatta vänsterkammarmfunktionen eller aortastenosen. Dessutom kan det vara svårt att avgöra om den nedsatta vänsterkammarmfunktionen beror på aortastenosen eller någon annan orsak som till exempel ischemisk hjärtsjukdom. Eftersom slagvolymen påverkas av den nedsatta vänsterkammarmfunktionen kan även dopplerhastigheten över aortaklaffarna påverkas.

Vid betydande nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion med låg tryckgradient, men där betydande stenosis misstänks, kan ibland ekokardiografi med stimulering av vänsterkammarens kontraktilitet med dobutamin användas, för att få en bättre värdering av tryckgradienten.

I vår studie var inklusionskriterier en maximal flödehastighet  $\geq 4$  m/s (= tryckgradient  $\geq 64$  mmHg) eller beräknad klaffarea  $< 0,7$  cm<sup>2</sup> vid dålig vänsterkammarmfunktion. Om medelgradienten var  $\geq 50$  mmHg bedömdes aortastenosen som uttalad.

### **Statistiska metoder**

Medelvärde och standardavvikelse beräknades för kontinuerliga variabler. Student's t-test användes för att testa eventuella signifikanta skillnader.

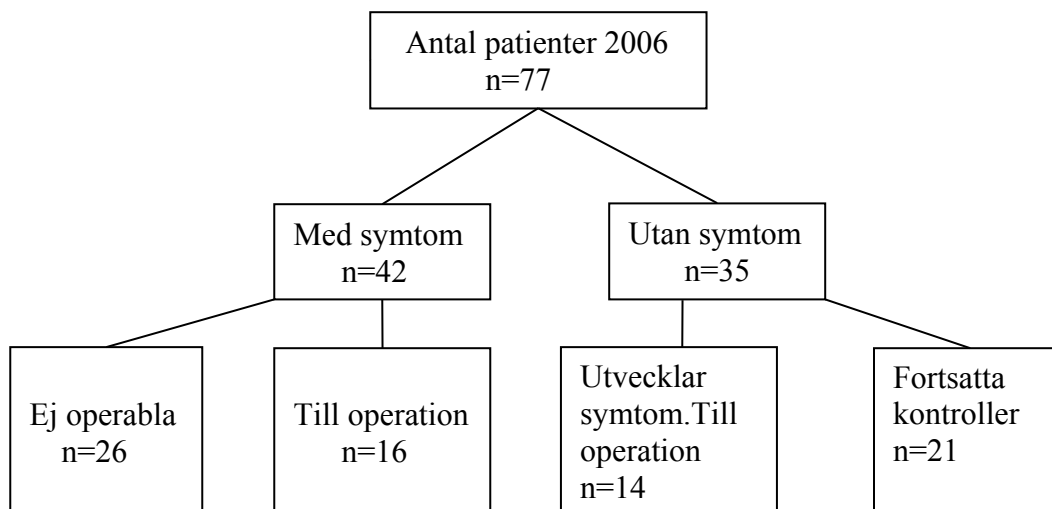
## **RESULTAT**

Totalt under år 2006 fanns 75 patienter med aortastenosis med en maxgradient  $\geq 64$  mmHg, samt 2 patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion med låga gradienter men där areaberäkning visade täta aortastenoser (Tabell 3).

**Tabell 3.** Patienter med tämligen uttalad eller uttalad stenosis under 2006 (n=77), medelvärden ± SD. Patientens huvudsymtom anges.

Ålder (år)	76 ± 13
Kvinnor	36 (47%)
Män	41 (53%)
Maxgrad (mmHg)	83 ± 18
Medelgrad (mmHg)	50 ± 13
Normal systolisk vänsterkammarmfunktion	64 (83%)
Asymtomatiska	35 (45%)
Ansträngningsdyspné	31 (40%)
Angina pectoris	9 (12%)
Syncope, yrsel	2 (3%)

Medelåldern var 76 år (range 29-93 år), varav 41 var män och 36 kvinnor. Symtom vid undersökningstillfället fanns hos 42 (55%) av patienterna varav 31 (40%) hade ansträngningsdyspné, 9 (12%) koronarsymtom och 2 (3%) hade yrsel eller syncope som huvudsymtom. Resterande 35 (45%) hade inga symtom alls vid undersökningen (Tabell 3). Vänsterkammarmfunktionen (ejektionsfraktionen) var normal hos 64 (83%), lätt nedsatt hos 5 (6%), måttligt nedsatt hos 4 (5%) och uttalad nedsatt hos 4 (5%) patienter.



**Fig 3.** Flödesschema för patienter med betydande (maxgradienten  $\geq 64$  mmHg) aortastenoser undersökta under 2006. Uppföljningen gjordes i mars 2008.

Vid tiden för uppföljning mars 2008 hade 30 (39%) patienter opererats i genomsnitt 9 månader efter undersökningen (range 2-23 månader) (Fig 3). Av dessa opererade patienter var 14 (47%) symptomfria och 27 (90%) hade normal ejektionsfraktion vid initiala undersökningen. Medelåldern för de opererade patienterna var signifikant lägre än hos de icke-opererade, 70 år jämfört med 79 år ( $p=0,002$ ). Den äldsta personen som opererades var 85 år. Det fanns ingen signifikant skillnad i max-och medelgradienter mellan grupperna. Hos de opererade var medelvärden för max-och medelgradienter 87 respektive 52 mmHg vid första undersökningen. Hos 7 patienter gjordes även en koronar bypass-operation i samband med klaffoperationen.

Ingen patient avled i samband med operationen. Sex av de 30 som opererades fick komplikationer under eftervården i Västerås eller Köping, varav en patient fick stroke, en fick långvarig respiratorkrävande respiratorisk insufficiens, och fyra patienter tappades på perikardexsudat på grund av risk för tamponad.

Det fanns 26 (34%) patienter med betydande aortstenos och symptom, som ej blev opererade (Fig 3). De viktigaste orsakerna till detta var hög ålder (medelåldern var 86 år, range 74-93 år), att patienterna inte ville, hade mycket dålig vänsterkammerfunktion eller andra komplicerande sjukdomar.

## **DISKUSSION**

Uppföljning och kontroller är viktigt hos patienter med aortstenos. Patienter med en förvärvad lätt stenos handlägges lämpligen i primärvården, med läkarbesök med 2-3 års intervall. Komplettering bör göras med ekokardiografi och eventuellt arbetsprov vart femte år. Patienter med måttlig stenosis handlägges lämpligen hos kardiolog med läkarbesök med ett års intervall, eventuellt oftare vid tecken på progress. Komplettering med ekokardiografi görs vid symptomdebut, försämring eller vartannat/vart tredje år. Patienter med tät stenosis handlägges hos kardiolog, preoperativ utredning ska övervägas. Om patienten är helt symptomfri kan man ofta avvakta och patienten följs då med läkarbesök 1-2 gånger per år. Preoperativ utredning övervägs vid symptomdebut eller försämring. Studier visar att en hastighetsökning i dopplerflödet över stenosen på 0,3 m/s per år i genomsnitt är att förvänta, dock med

stor individuell variation [10]. Vid flödes hastigheter  $> 4$  m/s finns en mer än 50% risk att utveckla symtom inom 2 år [11]. I vårt material var 14 av de 30 som senare opererades, alltså nästan hälften, utan symtom vid initiala undersökningen. De fick dock senare symtom som ledde till operation inom 2-23 månader. Detta visar hur viktigt det är med framför allt kliniska kontroller hos dessa patienter.

Förstahandsvalet av operation vid aortastenosis är klaffprotes, då ballongdilatation är förenat med hög komplikationsfrekvens och tidig restenosering och numera knappast används. Tidigare dominerade mekaniska klaffproteser men biologiska proteser används nu allt mer. Den mekaniska klaffprotesen består av antingen en cirkulär skiva (tilting disk) eller två halvcirkelformade skivor (bileaflet) som öppnar och stänger klaffen. Skivorna är upphängda i en ring som sys fast på platsen för den borttagna klaffen. Dagens mekaniska klaffar är nästan uteslutande av bileaflettyp. Nackdelen med de mekaniska proteserna är att de är trombogena, vilket medför livslång behandling med antikoagulantia, som ger en ökad risk för allvarliga blödningar. Risken för allvarlig blödning är ca 2-2,5% per år hos patienter med mekaniska klaffar [12]. Risken för tromboembolier är cirka 1% per år hos patienter med mekaniska klaffar trots behandling med antikoagulantia [13]. Biologiska klaffar, vanligen uppbyggda av perikard från gris eller kalv är framförallt aktuella för äldre patienter eller de med blödningsbenägenhet, eftersom behandling med antikoagulantia inte behövs. Även hos kvinnor i fertil ålder, vid förväntade långvariga vistelser i länder med lågutvecklad sjukvård och hos missbrukare kan biologisk protes vara aktuell. Antikoagulantia passerar nämligen placentabarriären vid en graviditet och kan då orsaka skelettmissbildningar hos fostret. Biologiska klaffar har dock en begränsad livslängd. Med tiden utvecklas tilltagande stenosis och efter 10-15 år kan man vara tvungen att byta klaffen [12]. Hos barn och ungdomar görs ibland en kommissurotomi, det vill säga en uppklippning av klaffkommissurerna. Oftast leder detta till en klaffinsufficiens och senare utveckling av en restenosering som kräver nytt ingrepp, och man kan då sätta in en ”fullvuxen” protes när barnet blivit större.

Under 2006 gjordes i Sverige totalt 1964 aortaklaffoperationer varav 547 med samtidig bypass-operation. Cirka 20% av alla hjärtoperationer i Sverige är aortaklaffbyten.

Hos patienterna som klaffopererades fick 31% mekaniska klaffar och 69% biologiska klaffar. Eftersom operationen inte är riskfri opereras nästan enbart patienter med symtom av stenosen, förutom vid bypass-operationer om klaffen är så pass stenoserad att man passar på att sätta in en klaffprotes samtidigt. Mortaliteten totalt inom 30 dagar efter operationen var 2,3% efter enbart klaffkirurgi. Mortaliteten vid samtidig bypass-operation var 3,8%. Aortaklaffkirurgi har en livsförlängande effekt. Den totala femårsöverlevnaden efter aortaklaffoperationen är ca 90% [14]. I vår studie fick sex

patienter postoperativa komplikationer men ingen avled i samband med operationen.

Hög ålder är ingen kontraindikation för kirurgi om patienten är vital för övrigt.

De förbättrade tekniska möjligheterna vid klaffkirurgi har medfört att allt äldre patienter kan genomgå hjärtoperationer [15]. Av alla aortaklaffopererade patienter i Sverige 2006 var 11%  $\geq$  80 år. Den äldsta patienten i vårt material som opererades var 85 år. I en jämförande studie påvisades jämförbar förbättring av symtom, fysisk aktivitet samt minskad depression mellan en grupp äldre  $\geq$  80 år och en grupp yngre patienter 65-75 år efter aortaklaffkirurgi [16]. Klaffkirurgi ger alltså goda resultat även hos äldre. Mortaliteten inom 30 dagar för enbart klaffoperationer i Sverige var något högre under 2006 hos patienterna  $>80$  år, 3,5% jämfört med ca 2,5% hos de yngre patienterna.

Riskfaktorerna för utvecklingen av aortastenosen liknar dem för ateroskleros, såsom ärftlighet, rökning, hypertoni, kolesterolnivåer, ålder, kön, diabetes och övervikt [17]. Nyligen har studier visat att stenosen inte är en passiv process utan involverar ett inflammationstillstånd liknande den som ses vid ateroskleros. Det har rapporterats att dessa riskfaktorer även påverkar progressen av aortastenosen. Det finns studier med lipidsänkande mediciner som statiner, för att se om progressen kan påverkas [18]. En studie visade att statiner minskade progressionen av aortastenosen [19] medan en annan studie inte kunde påvisa en sådan effekt [20]. Flera liknande studier pågår dock fortfarande, till exempel SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) studien [21]. Även studier med ACE (angiotensin converting enzyme)-hämmares effekt på aortastenosen progress finns rapporterade, dock inga randomiserade studier [22]. Tidigare har ju ACE-hämmare ansetts kontraindicerade vid aortastenosen. I de sklerotiska klaffarnas vävnad medverkar angiotensin II och ACE till klaffinflammationen, kalcifikationen och progressionen. Man antar därför att ACE-hämmare kan ha effekt på inflammationsprogressionen.

Sammanfattningsvis visar vår studie hur viktigt det är att följa upp patienter med aortastenosen genom att utföra täta, regelbundna kontroller, kliniska såväl som ekokardiografiska eftersom stenosprogress och symtom kan uppkomma snabbt [23]. Nästan hälften av alla som gick till operation var asymtomatiska vid undersökningen 2006 men utvecklade senare symtom som ledde till operation. Hos en tredjedel av patienterna med betydande stenos avstod man från operation trots symtom, främst på grund av åldern men även ovilja hos patienten eller alltför dålig vänsterkammerfunktion.

## REFERENSER

[1] Rosenqvist M, Brodin LÅ, Forssell G, Karlsson T, Rajs J, Welander M. Aortastenos-en behandlingsbar sjukdom. *Läkartidningen* 1988;**85**:3929-3931

[2] Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease. *Eurheart J* 2003;**24**:1231-1243

[3] Chambers J. Aortic stenosis. *BMJ* 2005;**330**:801-802

[4] Sonne HS, Moolgaard H, Sorensen KE, Kristensen BO. Left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. A comparison between electrocardiography and echocardiography. *Ugeskrift for laege* 1994;**62**:6032-6035

[5] Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;**341**:142-147



- [6] Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with benign aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2345-2347
- [7] Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;**111**:3290-3295
- [8] Ramaraj R, Sorell V. Degenerative aortic stenosis. *BMJ* 2008; **336**:550-555
- [9] Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985;**72**:810-818
- [10] Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* 1992;**70**:229-233
- [11] Ross J Jr, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968;**38** (supl5):61
- [12] Shahbudin H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:893-904
- [13] Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;**119**:220-227
- [14] Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Sculer G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;**66**:1105-1110
- [15] Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**:85-89
- [16] Olsson M, Janfjäll H, Orth-Gomér K, Uden A, Rosenqvist M. Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. *Eur Heart J* 1996;**17**:583-589

[17] Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis. *Circulation* 2000;**101**:2497-2502

[18] Mohler ER. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification. *The Lancet* 2000;**356**:524-525

[19] Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Rocha-Goncalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;**49**:554-561

[20] Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield DP, Reid J, Northridge DB, et al. Randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2389-2397

[21] Rossebo 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**:970-973

[22] Newby DE, Cowell SJ, Boon NA. Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? *Heart* 2006;**92**:729-734

[23] Olsson C. Tät aortastenos: Täta kontroller. *Läkartidningen* 2000;**9**:4702

## **ACKNOWLEDGEMENT**

Jag skulle vilja tacka min handledare Tommy Jonason som funnits vid min sida och har hjälpt mig under hela mitt examensarbete, och varit ett enormt stöd för mig. Det har betytt oerhört mycket för mig att ha haft en sådan fantastisk handledare som Tommy. Jag skulle också vilja ge ett stort tack till Petra Wahlén för all hjälp med statistiken mm, och till BMA på EKO för att jag fått var med och titta på undersökningar. Till sist vill jag också tacka övrig personal på Fysiologkliniken i Västerås som har tagit emot mig, och har gjort så att jag alltid känner mig välkommen, Ni är alltid trevliga och ställer alltid upp när jag behöver hjälp.