

Diagnostik av ansträngningsutlöst astma

SAMMANFATTNING:

Ansträngningsutlöst bronchialobstruktion är ett viktigt kliniskt fenomen. Graden av hyperreaktivitet förefaller bättre än andra direkta metoder att korrelera med grad av inflammation i de nedre luftvägarna. Samtliga tester har som huvudsaklig provokationsstimuli en osmotisk effekt på bronkialt epitel. Hyperton NaCl har fördelen av att kunna kombinera induktion av sputum med samtidig hyperreaktivitetstest. Nackdelen kan vara en något låg sensitivitet. En standardiserad löptest har fördelen av att vara en provokationssituation som patienten känner igen. Man kan därmed få ett direkt besked om den dyspne patienten upplever i samband med ansträngning är relaterad till bronchialobstruktion eller har en annan förklaring. Mannitol erbjuder ett intressant alternativ då testen kan utföras utan behov av annan utrustning än en spirometer. Överensstämmelsen mellan de olika indirekta testerna är relativt god men direkt jämförande studier på ett bredare patientunderlag behövs innan de olika testerna finner sin definierade plats i utredningsarsenalen.

Leif Bjermer

är specialist i lungsjukdomar och allergologi och professor vid Lung- och Allergikliniken på Universitetssjukhuset i Lund.

KONTAKTADRESS:

Leif Bjermer
Lung- och Allergikliniken
Universitetssjukhuset
221 85 Lund
leif.bjermer@med.lu.se

LEIF BJERMER, Universitetssjukhuset, Lund

Begreppet ansträngningsutlöst astma (engelska EIA= Exercise induced asthma) är i vissa avseenden något missvisande då ansträngning i sig inte ska ses som en etiologisk faktor utan som ett av fler provokativa stimuli som utlöser en bronchialobstruktion. Ett riktigare uttryck torde därför vara «ansträngningsutlöst astmareaktion» eller «ansträngningsutlöst bronchialobstruktion» (engelska EIB = Exercise induced bronchial obstruction).

Påvisandet av EIB får ses som ett uttryck för bronkiell hyperraktivitet men patofysiologin skiljer sig i många avseenden från den bronkiella hyperreaktivitet som man förknippar med direkta tester typ metacholin eller histamin. Överensstämmelsen mellan EIB och metakolinreaktivitet varierar stort beroende på vilken grupp man studerar. Hos nyligen debuterade steroidnaiva astmatiker förefaller överensstämmelse att vara ganska god medan man hos mer kronisk astma ofta har dålig överensstämmelse (1). Medan methacholin anses ha en mer direkt

effekt på bronkialmuskulaturen förefaller EIB vara mer associerad till grad av inflammatorisk aktivitet i de nedre luftvägarna (2). I en studie fann man ett klart samband mellan fall i FEV₁ efter ansträngning och mängd eosinofila granulocyter i sputum (3). Sören Pedersen och medarbetare visade också att grad av EIB bättre än lungfunktion, kunde diskriminera mellan olika dossteg vid inhalationssteroidbehandling indikerande en viss korrelation till grad av underliggande sjukdomsaktivitet (fig. 1).

Mekanismer och utförande

Det exakta provokativa stimuli vid EIB har varit, och är fortfarande, under viss debatt. De flesta torde vara överrens om att hyperventilation, framförallt om luften är torr, innebär ett hyperosmotiskt stimuli av slemhinnorna som i sig torde vara en dominerande triggerfaktor. Temperaturen kan emellertid också ha viss betydelse, även om dess influens är svårare att urskilja då inhalation av kall luft som regel innebär att man också

FIGUR 1. Effekt av olika doser av Budesonid på grad av ansträngningsinducerad bronchialobstruktion. Medan man uppnår effektmaximum på lungfunktion redan på lägsta dosen, sker en ytterligare förbättring avseende EIB på alla dosstegen.

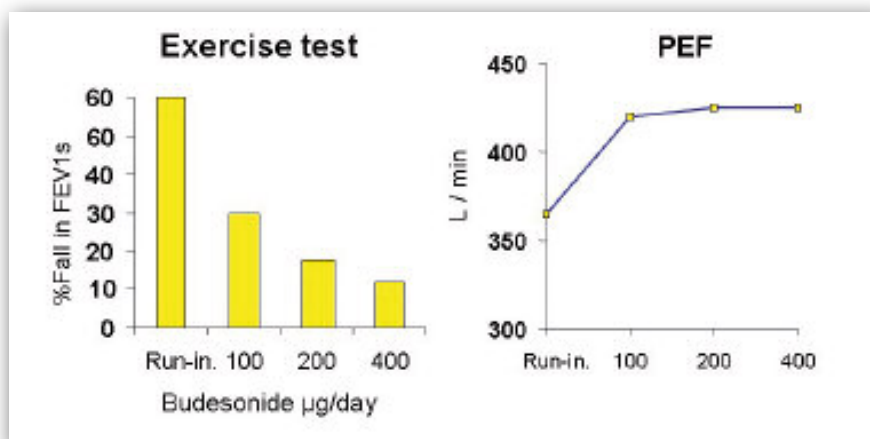


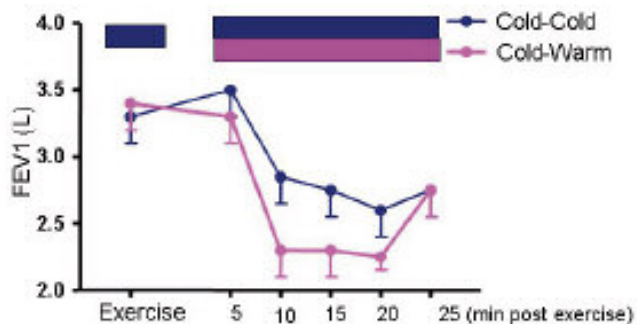
BILD 1. Exempel på isokapnisk hyperventilation. Önskad minutvolym inställes. Därefter hyperventilerar försökspersonen i avsikt att undvika att gummiballongen blir uppbläst.



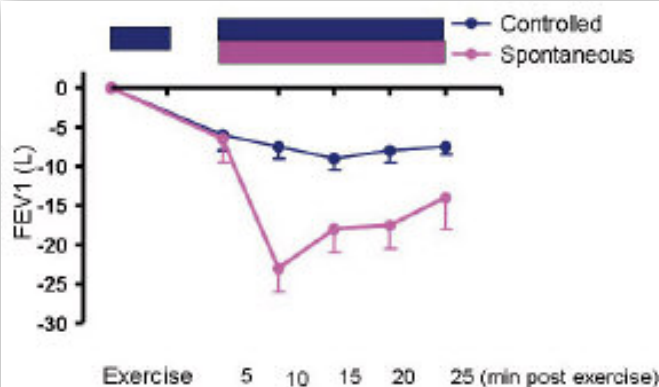
inhalerar torr luft (4). Vid kraftig ansträngning sker en ökad utsöndring av stresshormoner som i sig kan verka lätt bronkdilaterande. Hos en del astmatiker kan man därför under, samt omedelbart efter, en intensiv ansträngning till och med se en lätt förbättrad lungfunktion. Därefter inträffar en bronkospasm som i regel har sitt max mellan 5–15 minuter efter avslutad ansträngning. Inte bara bronkialmuskulaturen påverkas utan också cirkulationen.

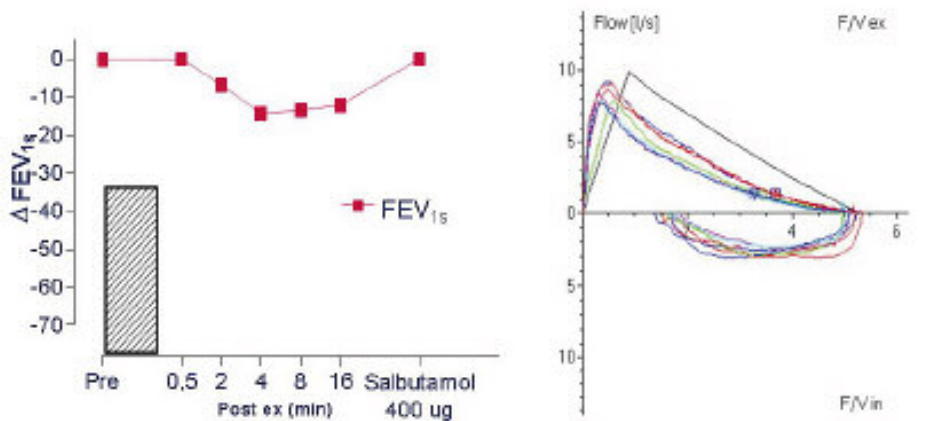
McFadden visade utifrån denna tes att patienter som anstränger sig i kyla och sedan efterandas i ett varmt rum, får en mer uttalad bronkospasm än de som fortsätter andas i kall luft. Detta kan förklaras av att kärlen i slemhinnorna, som exponerats för kall luft vid övergång till varm luft, utvidgas (rebound hyperemia). McFadden kunde vidare visa att när försökspersonerna successivt vände luft-rören till temperaturförändringen genom kontrollerad andning, blev reaktionen betydligt lindrigare (5) (fig. 2a + b). Carlsen har också visat att ansträngning

FIGUR 2A. Patienter som ansträngde sig i kyla och sedan började andas varm rumstempererad luft fick en kraftigare EIB respons än de som fortsatte andas kall luft (referens 5).



FIGUR 2B. Samma experiment som i fig 2a. De individer som utförde kontrollerad andning (återhämtning och successiv anpassning till annan temperatur) fick betydligt mindre EIB respons än de som spontant andades in varmluft efter ansträngning i kyla.





FIGUR 3. Exempel på en positiv ansträngningstest. FEV faller i detta fallet 14% och skillnaden mellan lägsta fall och resultat efter Salbutamol 400µg var hos denna patienten 16%.

med exponering för kall torr luft utgör ett ännu starkare stimuli än enbart rums-tempererad torr luft. Konklusionen utifrån den undersökningen var att kall-luftsprovokation ytterligare ökade sensitiviteten i ansträngningstesten (6).

Utförande av ansträngningstest (fig. 3.)

Principen för en ansträngningsprovokation kan enkelt uttryckas

1. Ingen uppvärmning
2. Ansträngning (löpning eller cykling) under 6–8 minuter på gränsen till maximal kapacitet.
3. Spirometriundersökning före, omedelbart efter, samt regelbundet efter provokation till dess man nått ett maximalt fall i FEV, vanligen 5–10 minuter efter ansträngning.

Uppvärmning

Uppvärmning skyddar helt eller delvis mot EIB. Detta kan också utnyttjas i klinisk praxis. Efter en utlöst bronkialobstruktion leder nästa provokation till en attenuerad respons. Om detta upprepas ett antal gånger uppstår till slut en situation där bronkialobstruktion inte längre kan utlösas (refraktäritet). Olika mediatorer är involverade i denna process, bland annat PgE2, och det är visat att NSAID preparat (indomethacin) hämmar denna toleransutveckling (7). Detta kan framgångsrikt utnyttjas i samband med uppvärmning innan idrottsaktivitet. Idrottare som har EIB problem bör därför instrueras att genomföra ett uppvärmningsprogram som innebär upprepade relativt korta (cirka 30 sek) submaximala ryck i början av uppvärmningsprogrammet, allt i avsikt att utveckla refraktäritet (fig. 4).

Ansträngningsgrad

Det primära stimuli är otvetydigt hyperventilationen och sekundärt därtill osmotisk stimulering av slemhinnorna i de centrala luftvägarna. I den ideala situationen bör man därför ha kontroll på både ventilationsfrekvens och luftfuktighetsgrad. Man rekommenderar en ansträngningsduration på 6 minuter för barn samt 8 minuter för vuxna och maximal intensitet bör upprätthållas under de sista 4 minuterna. Luften bör vara torr (<10mmHG) och ej varm (<25°C). Den eftersträvarde ventilationen per minut bör under de sista 4 minuterna vara minst 14 gånger men helst 21 gånger maximal FEV.

Om inte ventilationen kan mätas bör

man istället eftersträva att hjärtfrekvensen ligger > 90% av max puls (220 minus åldern), under de sista 4 minuterna (8). Standardiserad med hög belastning har ansträngningstest visat sig ha en god sensitivitet. I avsaknad av löpband eller ergometercykel har man ibland använt sig av så kallade free running test. Man ber där försökspersonerna att springa så mycket de orkar under 6–8 minuter. Problemet är att upplevelsen av genomförd ansträngningsnivå varierar mellan olika individer vilket gör en sådan test betydligt mer variabel och osäker (9).

Spirometri

FEV1 mätes innan ansträngning, omedelbart efter samt förslagsvis 2, 4, 8, 16 minuter efter ansträngning. Vid fall ges därefter en kortverkande beta-2 agonist (till exempel Salbutamol 400µg) varefter en ny spirometri görs 15 minuter senare. Ett fall i FEV på ≥ 10% räknas som en positiv test. Om PEF användes bör man eftersträva ett fall på minst 15%.

Säkerhetsaspekter

Som vid all provokationstestning bör man ha beredskap att ta hand om akuta komplikationer, det vill säga akut tillgång till nebulisering av beta-2 agonist, antingen i form av nebulisator eller spacer. Test bör inte göras hos de med en basal FEV < 70% av beräknat normalvärde. Försökspersonen ska vara hjärtfrisk och hos de > 60 år ska man försäkra sig om ett normalt EKG innan undersökning.

FIGUR 4. Schematisk beskrivning av ett uppvärmningsupplägg med induktion av refraktäritet mot EIB. Viktigt med korta submaximala ryck som ger en tendens till EIB respons. Efter hand minskar tendensen och man uppnår refraktäritet mot EIB under 2–4 timmar.

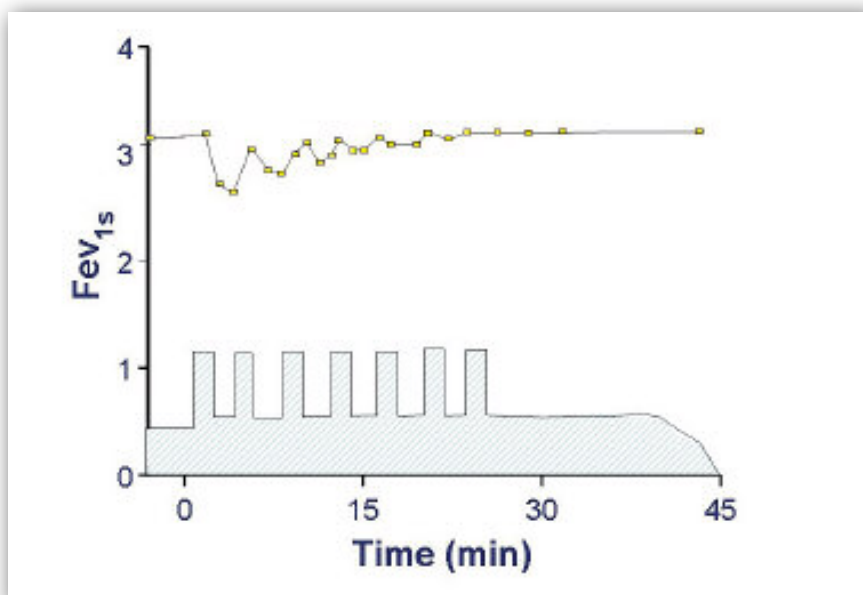




BILD 3. Mannitol test kit.

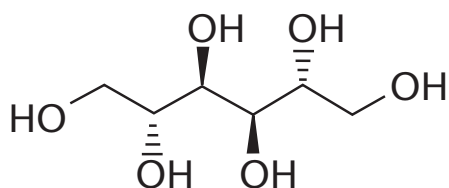
Det bör alltid finnas en läkare med i bakgrunden även om testen utföres av annan personal.

Restriktioner innan undersökning

Patienten ska icke vara uppvärmd innan undersökningen (till exempel ha cyklat eller sprungit på vägen till mottagningen). Kaffe bör undvikas 4 timmar innan undersökningen. För läkemedel gäller följande minimigränser:

- Kortverkande beta-2 agonister, samt antikolinergikum 6 timmar.
- Långverkande beta-2 agonist 24 timmar.
- Antileukotrien (Montelukast) 48 timmar.
- Antihistaminer 48 timmar.

BILD 2. Kemiska strukturen för Mannitol.



Alternativ till ansträngningstest

Torrluftsprovokation

(EHV=eukapnisk hyperventilation)

En nackdel med ansträngningsprovokation är att graden av fysisk ansträngning i mycket är avhängig av individens kondition och fysiska förmåga. Ett alternativ är därför att utföra en torrluftsprovokation där patienten hyperventilerar torr luft under standardiserade förhållanden (bild 1). Luften som innehåller 5% CO₂ tillåter hyperventilation utan risk för hypokapni och man eftersträvar att uppnå en ventilation på 30 gånger maximal FEV under 6 minuter. Reaktionen utvärderas som vid en ansträngningstest, det vill säga med spirometri före samt efter provokation.

Hyperton koksalt

Hyperton koksalt användes vid sputuminduktion. Eftersom hyperton koksalt också innebär ett osmotiskt stimuli har det visat sig vara ett värdefullt diagnostiskt komplement, framförallt i epidemiologiska studier. Mai och medarbetare använde i en studie i Linköping ett protokoll på barn, en stegvis ökande dosering

av 4.5% NaCl via en DeVilbis nebulisator från 30 sek, 1, 2, 4 samt 8 minuter, eller till dess man fick ett fall på 15%. Grad av reaktivitet redovisades som % fall i FEV / ml nebuliserad NaCl (10). Testen räknas som mindre sensitiv än till exempel ansträngningsprovokation eller EHV men har samtidigt visat sig korrelera väl med inflammatoriska parametrar i serum såväl som i sputum (11).

Mannitol

Mannitol (C₆H₈(OH)₆, (bild 2) är en sockeralkohol med osmotiska egenskaper. Den vanliga medicinska användningen har tidigare varit att via osmos reducera hjärnödem samtidigt som det haft en lätt diuretisk egenskap. Mannitol finns nu tillgängligt som en inhalationsprovokation (Aridol®) där mannitol inandas med hjälp en pulverinhalator i successivt stigande dos tills man erhållit ett fall på minst 15% eller tills man uppnått en kumulativ dos på 635mg (bild 3).

Mannitol har visat sig korrelera mycket väl med övriga hyperosmotiska provokationer som ansträngningstest samt EHV (12). Provokationen är lätt att utföra

och kräver som enda tillgängliga utrustning en spirometer. Liksom övriga indirekta tester baserad på osmotisk princip, förefaller Mannitolrelativitet vara associerad till inflammation i luftvägarna. Inhalationssteroidbehandling visade sig i en studie minska mannitolreaktivitet redan efter några veckors behandling med Budesonid (13).

Referenser

1. Sekerel B.E, Saraçlar Y, Kalayci O, Cetinkaya F, Tuncer A. and Adalioglu G. (1997) Comparison of four different measures of bronchial responsiveness in asthmatic children. *Allergy* 52, 1106–1109.
2. Cockcroft D.W. and Davis B.E. (2006) Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 118, 551–9 quiz 560–1.
3. Lee S.Y, Kim H.B, Kim J.H, Kim B.S, Kang M.J, Jang S.O. and Hong S.J. (2006) Eosinophils play a major role in the severity of exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 41, 1161–1166.
4. McFadden ER, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):221–6.
5. McFadden ER, Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J Clin Invest* 1986;78(1):18–25.
6. Carlsen KH, Carlsen KC. Exercise-induced asthma. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(2): 154–60.
7. O'Byrne PM, Jones GL. The effect of indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction and refractoriness after exercise. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(1): 69–72.
8. Joos G.F, O'Connor B, Anderson S.D, Chung F, Cockcroft D.W, Dahlén B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave F.E, Holgate S.T, Inman M, Lötvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma D.S. and Riedler J. (2003) Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 21, 1050–1068.
9. Carlsen KH, Engh G, Mørk M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94(8): 750–5.
10. Mai X.M, Nilsson L, Kjellman N.I. and Björkstén B. (2002) Hypertonic saline challenge tests in the diagnosis of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 13, 361–367.
11. Gibson P.G, Wlodarczyk J.W, Hensley M.J, Gleeson M, Henry R.L, Cripps A.W. and Clancy R.L. (1998) Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 36–41.
12. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1120–6.
13. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chan HK. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology* 2002;7(1): 37–44.