

## Prosjektbeskrivelse

# **Obstruktive lungesykdommer hos middelaldrende og eldre i Bergen. Reversibilitetstest og helsetjenester.**

Sverre Lehmann

### 1.0 Introduksjon

Kronisk obstruktiv lungesykdom (irreversibel luftvegsobstruksjon) og bronkial astma (variabel luftvegsobstruksjon) er et stort helseproblem i Norge og globalt. Dødlighets- og sykkelighetstall viser entydig økning tross større anvendelse av medikamenter som utvider bronkiene og demper betennelsesprosessen (1). Hvert år er det 3,5 innleggelse i sykehus for obstruktiv lungesykdom pr. 1000 voksne innbyggere i vest- Norge (2). Hos personer eldre enn 65 år er behovet for sykehusinnleggelse ved denne sykdommen tre ganger større. I samme område har 8% av personer over 15 år obstruktiv lungesykdom (3), og disse pasientene antas å utgjøre en stor gruppe i allmennpraksis. Hvordan disse pasientene benytter legemidler og andre helsetjenester, og på hvilket nivå de betjenes mangler vi kunnskaper om. Hvordan den subjektive symptomopplevelsen og den objektive lungefunksjonsnedsettelsen predikerer forbruket av helsetjenester er heller ikke undersøkt.

Når personer med luftvegsobstruksjon vurderes av lege, er spirometri før og etter medisiner med en adrenerg beta2-agonist (reversibilitetstest) en sentral undersøkelse. Adrenerge beta2-agonister er de hyppigst anvendte legemidler hos disse pasientene. Hensikten med testen er å diagnostisere og gradere luftvegsobstruksjon, angi korrekt prognose, velge virksomt bronkodilatorende medikament og monitorere sykdomsutviklingen. Reversibilitetstesten utføres også på det lokale legekantor. Hvor anvendelig testen er, og hvordan utfallet av testen varierer med symptomer, røykevaner, kjønn, alder og kroppstørrelse er ikke undersøkt tidligere i en generell europeisk befolkning.

Det foreligger mange og divergerende retningslinjer for tolkning av bronkodilasjonsresponsen. American Thoracic Society (ATS) 1991 (4) og 1995 (5), European Respiratory Society (ERS) 1993 (6), British Thoracic Society (BTS) 1997 (7) og Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2000 (8) anbefaler forskjellige målemetoder og terskler ved vurdering om en bronkodilasjonsrespons er unormalt stor. Retningslinjene baserer seg allikevel hovedsakelig på de samme studiene, hvorav bare en, utført i Canada i 1985 (9), er representativ for en generell befolkning.

Forandringen i forsert ekspiratorisk volum (FEV1) etter inhalasjon av en adrenerg beta2-agonist benyttes også som kriterium for inklusjon av pasienter til kontrollerte kliniske studier ved utprøving av medikamenter på pasienter med obstruktiv lungesykdom. De siste tre årene har det blitt publisert fire større studier (10,11,12,13) som viste at inhalerte steroider ikke forhindrer utviklingen av irreversibel luftvegsobstruksjon. To kriterier er brukt for å ekskludere personer med variabel luftvegsobstruksjon (bronkial astma): Mer enn 15 % økning av FEV1 i forhold til utgangsmålingen ble anvendt i en (10), mens over 10% økning i prosent av forventet FEV1 ble anvendt i to (11,12). Hvilke andeler av den totale populasjon av de obstruktive lungesyke som var inkludert av de ovenfor angitte kriterier er ukjent. Manglende bronkodilasjonsrespons ble ikke

anvendt som inklusjonskriterium i den siste studien (13). Flere pasientbaserte studier viser at reversibilitetstesten er lite egnet til å skille mellom de kliniske betegnelse bronkial astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (14,15,16).

Til tross for reversibilitetstestens utbredte anvendelse mangler vi vitenskapelig informasjon om testens anvendelighet, repeterbarhet, de normative verdier, prediktorer for bronkodilatasjonsrespons og samvariasjon mellom bronkodilatasjonsrespons og bruk av helsetjenester blant obstruktive lungesyke.

## 2.0 Målsetning

### 2.1 Målsetning

2.1.1 Beskrive utfallet av reversibilitetstest med en adrenerg beta2-agonist i en voksen, generell befolkning

- Finne hvor anvendelig testen er ved standardiserte forhold i "allmennpraksis"
- Utarbeide normative verdier fra en lungefrisk, aldri-røykende referansegruppe
- Avklare betydningen av kjønn, alder, høyde, kroppsvekt, røykevaner, symptomer og klinisk sykdom.
- Beskrive forskjeller i reversibilitet hos personer med anfallsvis åndenød og piping i brystet (variabel luftvegsobstruksjon) og hos personer med bronkitt symptomer (kronisk obstruktiv lungesykdom).

2.1.2 Kartlegge dagens bruk av medikamenter og helsetjenester hos middelaldrende og eldre med obstruktive lungesykdommer

- Avklare om luftvegssymptomer og spirometrisk målt luftvegsobstruksjon predikerer bruk av helsetjenester i en generell befolkning.
- Avklare om obstruktive lungesykdommer er under-diagnostisert og underbehandlet hos eldre sammenlignet med middelaldrende.

## 3.0 Populasjon:

Målgruppen er alle kvinner og menn født 1925-27 og 1950-51 bosatt i Bergen kommune 31. desember 1992, totalt 11887 personer. Deltagere fra Hordaland homocystein studie 1992-93 (17) bosatt i Bergen, fremdeles i live, ble inviterte til oppfølgingsundersøkelse. Av disse 7456 personene ble 5100 trukket tilfeldig ut og invitert til denne lungestudien. Det ble invitert 510 fra hvert kjønn i de fem fødselsårene.

## 4.0 Feltarbeid:

Feltarbeidet utgjorde 198 arbeidsdager og varte fra august 1998 til juni 1999,. Deltagerne har ved oppmøte ved kontoret i Daniel Hansensgate, Bergen, fylt ut et 23 punkters spørreskjema vedrørende luftvegs symptomer, obstruktiv lungesykdom diagnostisert av lege, røykevaner, forbruk av astmamedisiner og helsetjenester. Deretter har de gjennomført standardisert spirometri på en Vitalograf -S, før og 15 minutter etter inhalasjon av 400 mikrogram salbutamol, etter instruksjon og veiledning av en tekniker.

Denne teknikeren, som ledet alle reversibilitetstestene, fikk opplæring og regelmessig oppfølging av den prosjektansvarlige lege.

## 5.0 Databearbeidelse:

Spørreskjemaet og spirometridata ble, etter gjennomsyn av sykepleier og lege, optisk avlest ved HEMIL-senteret (Senter for forskning om helsefremmende arbeid, miljø og livsstil), Universitetet i Bergen. Dette utstyret var av type "Fujitsu M3099GX" med software "Eyes & Hands". Statistiske analyser utføres ved bruk av "Statistical Package for the Social Sciences version 9.0" (SPSS 9.0).

## 6.0 Planlagte artikler med problemstillinger og foreløpige resultater.

### 6.1 "Applicability of adrenergic bronchodilatation test in a general population"

- 6.1.1 Reversibilitetstesten gjøres både på sykehus og i allmennpraksis. Flere legemiddelfirma har nå produsert egne testsett som tildeles de lokale legekantor. Vår studie har blitt utført i en generell befolkning, tilsvarende organiseringen av et laboratorium ved en travel allmennpraksis. Vi ønsker å vurdere hvor anvendelig reversibilitetstesten er i en slik sammenheng, sett i lys av gjeldende retningslinjer for utførelse og krav til godkjenning av testen (ATS 1994, ERS 1993).
- 6.1.2 Foreløpige resultater: Av de 3506 deltagerne (69% av de inviterte) gjennomførte 3305 (94% av deltagerne) en godkjent test i henhold til ATS retningslinjene fra 1994. Resultatet er presentert på poster ved ATS kongressen i Toronto mai- 2000.

### 6.2 "Bronchodilator test with an adrenergic beta2-agonist in a general population- Normative values"

- 6.2.1 Hensikten er å besvare spørsmålet- hva er en unormalt stor bronkodilatasjonsrespons ved inhalasjon av beta2-adrenerg agonist ? Referansegruppen skal bestå av aldri røykende personer uten luftvegssymptomer og obstruktiv lungesykdom. Aktuelle prediktorer for bronkodilatasjonsresponsen som vil analyseres er kjønn, alder, høyde, vekt, body mass index (BMI) og lungefunksjon.
- 6.2.2 Foreløpige resultater: Av de 3506 deltagerne utgjør referansegruppen 379 kvinner og 240 menn. Bronkodilatasjonsresponsen ved 95-persentilen (terskel for unormalt høy bronkodilatasjonsrespons) er i referansegruppen 7% av forventet FEV1 og 200 milliliter (ml) hos middelaldrene kvinner og hhv. 10% og 200ml hos eldre kvinner. Hos menn er tilsvarende tall 7% av forventet verdi og 300 ml hos middelaldrende og hhv. 8% og 200ml hos eldre. Resultatene er presenterte ved foredrag på "Vest-Norsk lungeforum 2000", 8. desember: Sverre Lehmann. "Luftvegsoobstruksjon hos middelaldrende og eldre før og etter adrenerge beta2-agonister".

### 6.3 "Bronchodilator response to an adrenergic beta2-agonist in a general population"

- 6.3.1 Undersøke forskjeller i reversibilitet hos personer med anfallsvis åndenød og piping i brystet (variabel luftvegsoobstruksjon) og hos personer med bronkitt symptomer (kronisk obstruktiv lungesykdom). Undersøke variasjoner i testresponsen i forhold til røykevaner og utgangslungefunksjonsnivå. Vurdere hvilken av de tre vanligste mål for bronkodilatasjonsrespons som er mest uavhengig av initialt lungefunksjonsnivå, og dermed mest anvendelig.

Foreløpige resultater:

- 6.3.1.1 S Lehmann, A Gulsvik (2000). "Bronchodilator response in a general population." Am J Resp Crit Care Med **161,Suppl. 3**: A107 (Poster).  
Resultat: Gjennomsnittlig bronkodilatasjonsrespons hos dem med godkjent spirometri (se 5.1.2) var 65 ml økning i FEV1. Den relative respons i forhold til initialmålingen var 2,8 % økning i gjennomsnitt, med 90% konfidensintervall (CI) 4,0- 11,6 %.
- 6.3.1.2 S Lehmann, A Gulsvik (1999). "Bronkodilatasjonsrespons hos en voksen, norsk befolkning." Lungeforum **4**: 127. Abstract ved Høstmøtet 1999, Norsk forening for lungemedisin, presentert ved forelesning 19. november.  
Resultat: Bronkodilatasjonsresponsen ved 95-persentilen (terskel for unormalt høy respons) i gruppen med akseptabel spirometri før og etter inhalasjon av salbutamol: 9,5% av initial FEV1 hos middelaldrene kvinner og 13,7% hos eldre kvinner. Hos menn er tilsvarende tall 9,2% hos middelaldrende, og 12,9% hos eldre.
- 6.3.2.3 S Lehmann, A Gulsvik (2000). "Airflow limitations in middle-aged and elderly people in a general population, before and after adrenergic bronchodilatation." Eur Resp J **16,Suppl 31**: 388s (Poster presentation)  
Resultat: Begrensning av luftvegsstrømmingen er tre ganger hyppigere hos eldre i forhold til middelaldrende i en generell befolkning. En større fraksjon av de middelaldrende blir normalisert etter inhalasjon av 400 mikrogram salbutamolpulver (59%) i forhold til de eldre (20%).

#### 6.4 "Obstructive lung disease in a middle-aged and elderly population: Respiratory symptoms and use of health services"

- 6.4.1 Kartlegge bruk av helsetjenester hos personer med obstruktiv lungesykdom, inkludert benyttelse av alternative utøvere. Undersøke i hvor stor grad lungerelaterte symptomer, lungefunksjon og bronkodilatasjonsrespons etter inhalasjon av adrenerg beta2-agonist predikerer forbruk av helsetjenester og valg av kontaktnivå i helsevesenet. Avklare om obstruktive lungesykdommer er under-diagnostisert og underbehandlet hos eldre sammenlignet med middelaldrende.

## 7.0 Litteratur

1. Gulsvik A (2001). "The global impact of chronic obstructive pulmonary disease worldwide." Monaldi Archives for Chest Disease (in press)
2. Eagan T, Gulsvik A, Morkve O, Skaug K (1999). "Hospital admissions due to obstructive lung Diseases and pneumonia in two hospital districts." Tidsskr Nor Laegeforen **119**:4173-5.
3. Bakke P, Baste V, Hanoa R, Gulsvik A (1991). "Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents." Thorax **46**: 863-870.
4. Becklake M, Crapo RO (1991). "American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies." Am Rev Respir Dis **144**: 1202-1218.
5. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B, Braman S, Olsen G, Phillips Y. (1995). "American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." Am J Respir Crit Care Med **152**: S77-S120.
6. Quanjer Ph H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C (1993).

- “Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardization of lung function tests. European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society.” Eur Respir J **6, Suppl. 16**: 5-40.
7. Pearson MG, et al. (1997).” BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”. Thorax **52, Suppl. 5**: S7-S15
  8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD):  
<http://www.goldcopd.com>
  9. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. (1988). “Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator; epidemiologic considerations.” Am Rev Respir Dis **138**: 317-20.
  10. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Visum K (1999). “Long-Term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.” Lancet **353**: 1819-23.
  11. Pauwels RA, Løfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV (1999). “Long-term Treatment with inhaled budesonid e in persons with mild chronic pulmonary disease who continue smoking.” N Engl J Med **340**: 1948-53.
  12. Burge PS, Calverly PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK (2000). “Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial.” BMJ **320**: 1297-1303.
  13. Wise R, Conett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M (2000).”Effect of inhaled Triamcinolone on the decline in pulmonary function in Chronic Obstruc tive Pulmonary Disease.” N Engl J Med **343**: 1902-09.
  14. Brand LPP, Quanjer Ph H, Postma DS, Kerstjens HAM, Koeter GH, Dekhuijzen PNR, Sluiter HJ (1992).”Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease.” Thorax **47**: 429-436
  15. Eliasson O, Degraff AC Jr (1985).”The use of criteria for reversibility and ostruiction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables.” Am Rev Respir Dis **132** (4):858-64
  16. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC (1999). ”Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction.” Respir Med **93** (9): 630-6.
  17. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, et al. (1995). “Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study.” JAMA **274**: 1526-33.

