

Påvirker dipyridamolinfusion ventilationen hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom?

Kursusreservelæge Camilla Nøjgaard,
1. reservelæge Susanne Bonnichsen Søndergaard,
overlæge Jan Lysgård Madsen & overlæge Søren Møller

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk
Afdeling

Resumé

Introduktion: I enkelte studier og kasuistiske meddelelser har man anført en øget risiko for udvikling af alvorlig bronkospasme hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) ved dipyridamolinfusion. Formålet med dette studie var at bestemme virkningen af dipyridamolinfusion på den ventilatoriske kapacitet hos patienter med KOL, som var henvist til myokardieskintigrafi mhp. udredning for iskæmisk hjertesygdom (IHS).

Materiale og metoder: Den ventilatoriske kapacitet blev målt med et håndholdt spirometer (SpiroPro) før, under og efter dipyridamolinfusion hos 29 patienter med anamnestisk KOL og 29 kontrolpatienter henvist til udredning for IHS.

Resultater: Dipyridamolinfusion førte til et signifikant fald i vitalkapacitet, forceret vitalkapacitet, forceret ekspiratorisk volumen i første sekund og peakflow i begge patientgrupper. Der var ingen forskel på ændringen af den ventilatoriske kapacitet eller i de subjektive gener i de to grupper.

Diskussion: Den ventilatoriske kapacitet reduceres af dipyridamolinfusion, men virkningen synes at være kortvarig og ikke mere udtalt hos patienter med anamnestisk KOL end hos andre. Patienter med KOL kan ifølge denne undersøgelse belastes farmakologisk med dipyridamol ved myokardieskintigrafi uden øget respiratorisk risiko.

Myokardieskintigrafi anvendes som led i udredning af iskæmisk hjertesygdom (IHS) [1, 2]. Ved denne undersøgelse tilstræbes myokardieperfusionen øget enten ved fysisk arbejde (cykelergometer) eller farmakologisk. Dipyridamol er blandt de hyppigst anvendte farmaka i Danmark i denne sammenhæng. Dipyridamol er en fosfodiesterasehæmmer, som blokerer den cellulære optagelse af adenosin. Herved øges den ekstracellulære adenosinkoncentration, hvilket medfører glatmuskulcellerelaksation og dermed en generel vasodilatation med forøgelse af den koronare blodgennemstrømning til følge. Indgift af et radioaktivt mærket sporstof og efterfølgende registrering af radioaktivitetens fordeling i hjertet ved skintigrafi gør det muligt at vurdere den regionale koronare blodgennemstrømningsreserve. Selv om dipyridamolinfusion oftest finder sted uden komplikationer, har man i enkelte studier og kasuistiske meddelelser anført en øget risiko for udvikling af alvorlig

bronkospasme hos patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) [3, 4]. På flere centre er mistanke om tendens til bronkospasme derfor en relativ kontraindikation for anvendelse af dipyridamol til farmakologisk belastning ved myokardieskintigrafi. Andre undersøgelser tyder imidlertid på, at bivirkningerne ved dipyridamolinfusion hos disse patienter kun er lette, forbigående og ikke forbundet med en øget risiko [5-9].

Formålet med dette studie har derfor været at bestemme virkningen af dipyridamolinfusion på den ventilatoriske kapacitet hos patienter med KOL henvist til myokardieskintigrafi mhp. udredning for IHS.

Materiale og metoder

Patienter

I undersøgelsen indgik der 60 patienter henvist til myokardieskintigrafi på Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, til udredning for IHS. Nioogtyve af disse patienter havde anamnestisk KOL, mens andre 29 patienter ikke havde anamnestisk KOL (ikke-KOL). To patienter udgik pga. dårlig Kooperation. Patienterne blev inkluderet ved informeret samtykke i perioden fra den 12. november 2001 til den 3. november 2003.

Projektet var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Frederiksberg og Københavns Kommune (KF 01-187/01).

Spirometri

De spirometriske målinger blev foretaget med et elektronisk håndholdt spirometer (SpiroPro). Målingerne blev forinden sammenlignet med målinger fra en konventionel lungefunktionsundersøgelse (bodybox-spirometri, Master Screen Body, Jaeger) på 14 personer (otte raske og seks patienter). **Tabel 1** viser median og spændvidde af disse målinger samt korrelationen mellem dem. Bland-Altman-plot viser variationen i målingerne (**Figur 1**).

Variable

Gennemsnit af to målinger blev brugt til de statistiske beregninger. Vitalkapacitet (VC), forceret vitalkapacitet (FVC), forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1), Tiffeneauindeks = FEV1/VC (TIFF) og peakflow (PEF) blev målt lige før dipyridamolinfusion (før), ved forventet maksimal effekt af dipyridamol, dvs. ca. otte minutter efter påbegyndt infusion (under), og efter skintigrafi dvs. ca. en time efter infusion (efter). Eventuelle subjektive gener under infusionen (åndenød og brystsmerte) blev registreret. Desuden blev det noteret, om der blev givet teofyllamin som antidot og i givet fald hvornår.

VIDENS KAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Mann-Whitney test mellem bodybox-spirometri og SpiroPro.

	SpiroPro median	Spændvidde	Box-spirometri median	Spændvidde
VC (l)	3,38 (ns)	1,71-5,39	3,88	2,15-8,10
FVC (l)	3,67 (ns)	1,77-7,62	3,8	1,85-8,15
FEV1 (l)	3,27 (ns)	1,22-6,02	3,35	1,30-6,35

ns = nonsignifikant.

Spearman test til sammenligning af SpiroPro- og bodybox-spirometri-målinger viste følgende korrelationskoefficienter: Vitalkapacitet (VC), $r = 0,90$; forceret vitalkapacitet (FVC), $r = 0,99$; forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1), $r = 1,00$; $p < 0,001$ for samtlige r -værdier.

Tabel 2. Kliniske karakteristika for de 58 patienter før dipyridamolinfusion. Angivet i median (spændvidde).

Karakteristika	KOL (n = 29)	Ikke-KOL (n = 29)
Køn (mand/kvinde)	13/16	17/12
Alder (år)	64 (46-83) (ns)	64 (45-86)
VC (l)	1,99 (1,07-5,21) ^a	2,64 (1,36-4,44)
FVC (l)	1,87 (0,75-5,39) ^b	2,64 (1,47-4,22)
FEV1 (l)	1,32 (0,46-3,74) ^c	2,18 (1,47-3,52)
TIFF (FEV1/VC)	69,5 (42,0-98,5) ^c	80 (41,5-100,0)
PEF (l/min)	3,45 (1,51-9,99) ^b	5,24 (1,55-8,36)

KOL: kronisk obstruktiv lungesygdом.

VC: vitalkapacitet.

FVC: forceret vitalkapacitet.

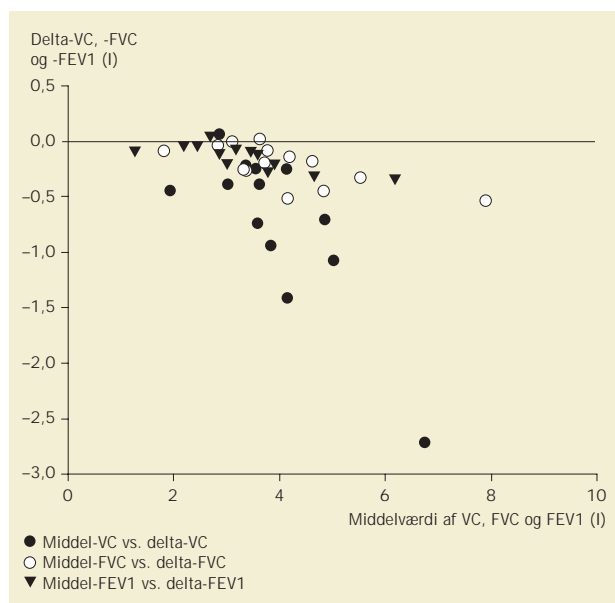
FEV1: forceret ekspiratorisk volumen i første sekund.

TIFF (FEV1/VC): Tiffeneau-indeks=FEV1/VC.

PEF: peakflow.

ns: nonsignifikant.

Mann-Whitney test mellem patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) og uden KOL (ikke-KOL): a) $p < 0,05$, b) $p < 0,01$, c) $p < 0,001$.



Figur 1. Bland-Altman-plot af ventilatoriske parametre. Delta-værdier = ekspiratorisk volumen målt ved SpiroPro subtraheret den samme parameter målt ved bodybox-spirometri. Middelværdi = middelværdien af volumina målt ved de to metoder. VC: vitalkapacitet. FVC: forceret vitalkapacitet. FEV1: forceret ekspiratorisk volumen i første sekund.

Protokol for dipyridamolinfusion

Undersøgelsen blev foretaget om formiddagen. Alle patienter havde indtaget et let morgenmåltid, de havde ikke røget, og de havde 24 timer før undersøgelsen ikke indtaget teofyllin, depotnitroglycerin eller metylxanthinholdige fødemidler (kaffe, te, cola, kakao og chokolade). Blodtryk og puls blev målt hvert minut, og patienterne blev elektrokardiogram (EKG)-monitoreret under hele belastningsperioden. Dipyridamol (0,14 mg pr. kg legemsvægt pr. minut) blev infunderet intravenøst over fire minutter dvs. i alt 0,56 mg pr. kg legemsvægt. Seks minutter efter påbegyndt dipyridamolinfusion blev der indgivet 500 MBq ^{99m}Tc-Technetiummærket methoxyisobutylisonitrid. Mod eventuelle gener blev der givet teofyllamin (maks. 220 mg) intravenøst tidligst to minutter efter methoxyisobutylisonitrid-indgiften. Kaffe eller te blev tilbudt efter infusionen, og myokardieskintigrafi blev foretaget ca. en time efter påbegyndelse af undersøgelsen.

Statistik

Korrelationer mellem SpiroPro- og bodybox-spirometri-målinger blev vurderet med Spearman-test. Data er anført som medianer og spændvidder. Sammenligning af ikkeparrede data blev foretaget med Mann-Whitney-test. Parrede data blev sammenlignet med Wilcoxon-test og Friedmans test. p -værdier $< 0,05$ blev betragtet som signifikante.

Resultater

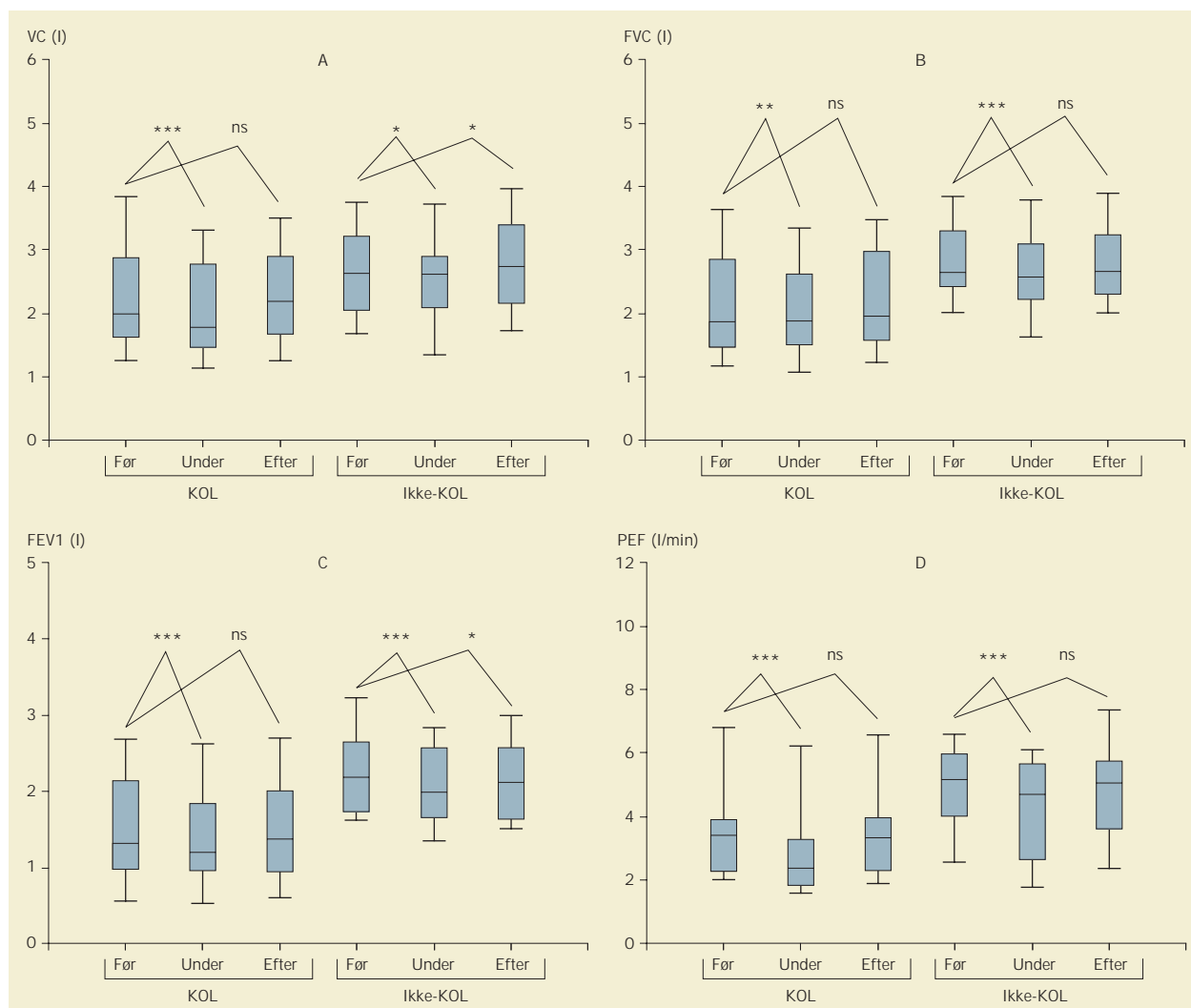
Patienternes kliniske karakteristika er angivet i Tabel 2. VC, FVC, FEV1, TIFF og PEF var signifikant lavere hos KOL-patienterne end hos ikke-KOL-patienterne både før, under og efter dipyridamolinfusion (Tabel 2 og Figur 2).

Otte KOL-patienter (28%) og seks ikke-KOL-patienter (21%) fik brystsmertes. Fem KOL-patienter (17%) og fem ikke-KOL-patienter (17%) fik åndenød. Teofyllamin blev givet til ni KOL-patienter (31%) og syv ikke-KOL-patienter (24%) 11 minutter (median (spændvidde 8-14 minutter)) efter påbegyndt dipyridamolinfusion. Der var ingen signifikante forskelle mellem KOL-patienter og ikke-KOL-patienter med hensyn til disse parametre.

Dipyridamolinfusion førte til et signifikant fald i VC, FVC, FEV1 og PEF hos både KOL- og ikke-KOL-patienter otte minutter efter påbegyndt infusion (Figur 2). TIFF mindskedes signifikant hos KOL-patienter ($p < 0,05$), men ikke hos ikke-KOL-patienter. Der var ingen signifikant forskel i volumenændringer fra før til under dipyridamolinfusion i de to grupper: Delta-VC: 0,17 l (KOL) og 0,09 l (ikke-KOL); Delta-FVC: 0,10 l (KOL) og 0,15 l (ikke-KOL); Delta-FEV1: 0,10 l (KOL) og 0,10 l (ikke-KOL).

Hos KOL-patienterne steg VC, FVC, FEV1, TIFF og PEF tilbage til udgangsværdierne efter en time, dvs. at der ikke var signifikante forskelle mellem før- og efter-værdierne. Hos ikke-KOL-patienterne fandtes der marginalt lavere VC- og FEV1-værdier efter sammenlignet med værdierne før infu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 2. A. Vitalkapacitet (VC), B. forceret vitalkapacitet (FVC), C. forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) og D. peakflow (PEF) hos patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) og uden KOL (ikke-KOL) før, under og efter dipyrindamolinfusion illustreret ved et standard box-plot. Wilcoxon test: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: signifikante forskelle i hver gruppe før og under infusion, ns = nonsignifikante forskelle.

sion, mens FVC, TIFF og PEF vendte tilbage til udgangsværdierne (Figur 2).

Friedmans test af forskelle mellem ventilatoriske volumina før, under og efter infusion viste signifikante variationer ($p < 0,001$) i VC, FEV1 og PEF hos KOL-patienter, og i VC, FVC, FEV1 og PEF hos ikke-KOL-patienter. Der var ingen signifikante variationer på TIFF i de to grupper.

Diskussion

SpiroPro er et elektronisk håndholdt spirometer af samme størrelse som et almindeligt peak-flowmeter. Apparatet er let at håndtere, og de målte data kan gemmes på apparatets harddisk. Der foreligger ikke tidligere publicerede undersøgelser, hvori man sammenligner SpiroPro- med bodybox-spirometri. I dette studie vises, at korrelationen mellem resultater opnået med bodybox og SpiroPro er god, men generelt måler SpiroPro lidt lavere ventilatoriske volumina end bodybox. Afvigelsen er størst for VC-værdier, og den øges, når de ventilatori-

ske volumina tiltager i størrelse. Vi mener dog, at apparaturet er anvendeligt til brug i dette studie. Mere udbredt anvendelse af SpiroPro som eventuel erstatning for bodybox i den kliniske hverdag vil kræve, at der udføres flere og større sammenlignende undersøgelser.

Ved gennemgang af litteraturen fremgår det, at infusion af dipyrindamol ved myokardieskintigrafi er en sikker form for farmakologisk belastning. I en større retrospektiv opgørelse fra 1990 [4] omhandlende bivirkninger ved myokardieskintigrafi hos 3.911 patienter, hos hvem man havde mistanke om iskæmisk hjertesygdom, fandt man således, at 1.820 af patienterne (47%) fik lette og forbigående bivirkninger, seks patienter fik akut bronkospasme (0,15%), mens livstruende komplikationer som f.eks. akut myokardieinfarkt forekom hos fire patienter (0,10%). Tilsvarende fund er gjort i flere andre studier [5-9]. Men muligvis pga. kasuistiske meddelelser om akut bronkospasme i forbindelse med dipyrindamolinfusion har holdningen hidtil været, at man bør være tilbageholdende

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

med farmakologisk belastning af patienter med obstruktive lungelidelser [3, 4]. Asthma bronchiale er et specielt og ikke særlig hyppigt forekommende problem i denne sammenhæng og må fortsat betragtes som en relativ kontraindikation for udførelse af myokardieskintigrafi, hvis der herunder anvendes dipyridamol eller adenosin. KOL og IHS er derimod hyppigt forekommende og ses ofte samtidig hos samme patient. Disse patienter får desuden ofte foretaget myokardieskintigrafi, da de pga. fysiske begrænsninger ikke kan gennemføre en belastningsundersøgelse på cykelergometer. Det er derfor relevant i Danmark at få afklaret, om specielt KOL-patienter får en respiratorisk påvirkning af dipyridamolinfusion.

Eksperimentelle undersøgelser på rottelunger kunne tyde på, at dipyridamol fører til bronkospasme ved hæmning af den pulmonale optagelse af prostaglandin E₂, som virker bronkodilaterende [10]. Bronkospasme kan desuden være relateret til den akutte elevation af plasmaadenosinniveauer, hvilket vides at kunne føre til akut bronkospasme hos patienter med asthma bronchiale [4]. KOL-patienter udgør en heterogen population af patienter med varierende grader af bronkial inflammation, mucushypersekretion, destruktion af lungevæv og såvel reversibel som irreversibel kronisk luftvejsobstruktion med oftest kun lettere grader af luftvejshyperreaktivitet [3]. Det sidstnævnte kan muligvis forklare, hvorfor dipyridamolinfusion hos KOL-patienter i vort materiale kun førte til en mindre påvirkning af den ventilatoriske kapacitet.

I dette studie har vi valgt at inddele materialet afhængigt af tilstedeværelse af KOL på baggrund af anamnesticke oplysninger. Om end dette kan være en mindre eksakt definition var det vort ønske at bruge operationelle inklusionskriterier, som kan anvendes i en almindelig praktisk klinisk hverdag. At der var signifikant lavere VC-, FVC-, FEV1-, Tiff- og PEF-værdier i KOL-gruppen end i ikke-KOL-gruppen både før, under og efter dipyridamolinfusionen, peger på, at den brugte definition af KOL var anvendelig. Dette understøttes af, at 16 patienter i KOL-gruppen havde et Tiff <70, mens kun tre patienter i ikke-KOL-gruppen havde dette. Ved at inddele materialet i to grupper på baggrund af Tiff (hhv. Tiff <70 og Tiff >70) fandt vi desuden, at dipyridamol havde samme kortvarige effekt på den ventilatoriske kapacitet i grupperne (beregninger ej vist).

Vi fandt, at den ventilatoriske kapacitet reduceredes under dipyridamolinfusion, men at virkningen var kortvarig og ens hos patienter med og uden anamnestic KOL. Der var desuden ingen forskel på de subjektive symptomer mellem de to patientgrupper. Vore data er i overensstemmelse med resultaterne i flere tidligere publicerede udenlandske undersøgelser [5-9]. Vi konkluderer derfor, at patienter med KOL ifølge vort studie kan belastes farmakologisk med dipyridamol i forbindelse med myokardieskintigrafi uden betydelig øget respiratorisk risiko.

Antaget: 10. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Firmaet Ramcon har venligst udlånt SpiroPro til anvendelse ved denne undersøgelse.

Litteratur

1. Petersen CL, Jensen LT, Hesse B et al. Myokardiescintigrafi. Vejledende retningslinier udarbejdet af Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. Ugeskr Læger 1998;160 (suppl 3).
2. Underwood SR, Godman B, Salyani S et al. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe. The EMPIRE study. Eur Heart J 1999;20:157-66.
3. Thurnheer R, Laube I, Kaufmann PA et al. Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Nucl Med 1999;26:812-7.
4. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Circulation 1990;81:1205-9.
5. Homma S, Gilliland Y, Guiney TE et al. Safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. Am J Cardiol 1987;59:152-4.
6. Shaffer J, Simbartl L, Render ML et al. Patients with stable chronic obstructive pulmonary disease can safely undergo intravenous dipyridamole thallium-201 imaging. Am Heart J 1998;136:307-13.
7. Leitha T, Gwechenberger M, Falger-Banyai S. Does dyspnoea during dipyridamole cardiac stress testing indicate bronchospasm and is the pretest clinical history predictive of the side-effect? Eur J Nucl Med 1995;22:1408-10.
8. Roman MR, Angelides S, Freeman AP et al. The safety of dipyridamole in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. Eur J Nucl Med 2001;28:1405-8.
9. Perper EJ, Segall GM. Safety of dipyridamole-Thallium imaging in high risk patients with known or suspected coronary artery disease. J Nucl Med 1991;32:2107-14.
10. Heikelä A, Haavisto M, Grannas R et al. Pulmonary uptake of PGE₂ is inhibited by dipyridamole in rat isolated lungs. Prostaglandins 1982;23:147-56.