

På uppdrag av Svenskt Forum för Ergospirometri 2016 framtagen

Rekommendation om referensmaterial avseende högst uppmätta syreupptag (VO_{2peak}) att använda vid svenska ergospirometrilab

Peer Blom

Kristofer Hedman, sammankallande

Anette Rickenlund

Helena Wallin

Arbetsgruppens deltagare

Peer Blom

Överläkare, Klinisk fysiologi, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Specialist i klinisk fysiologi. Specialist i lungsjukdomar. Arbetat kliniskt med ergospiometri sedan 2004.

Kristofer Hedman (sammankallande)

Med. Dr., Leg. fysioterapeut, ST-läkare, Fysiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, Lektor i Fysioterapi, Linköpings Universitet.

Intresse för metoden sedan 2006. Disputerade 2016 på effekter av volymsbelastning på vänster och höger kammare, med fokus på kondition (VO_{2peak}) och ekokardiografiska kammarfunktionsmått. Undervisar i arbetsfysiologi, metabolism och kardiopulmonell anpassning till träning vid Linköpings universitet.

Anette Rickenlund

Med. Dr., Överläkare med sektionsansvar för arbetsprov, Fysiologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Medlem i equalisgruppen arbetsprov och lungfunktion. Arrangör av Svenskt Forum för Ergospiometri 2016. Kursledare för fristående kurser vid Karolinska Institutet med inriktning arbetsfysiologi och ergospiometri. Disputerade 2004 rörande endokrinologisk och fysiologisk karakteristik av kvinnliga elitidrottare.

Helena Wallin

ST-läkare i klinisk fysiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Doktorand Arbetsfysiologi, Karolinska institutet.

Arrangör av Svenskt Forum för Ergospiometri 2016. MSc i Global hälsa, doktorandarbete med fokus på faktorer som påverkar aerob arbetsförmåga hos njursviktpatienter. Intresse och erfarenhet av metoden sedan 2012, gått CPET-kurs i Milano. Undervisar i arbets- och träningsfysiologi.

INTRODUKTION

Vid det andra "Svenskt forum för Ergospiometri" (SFE), september 2016, bildades en arbetsgrupp med uppdrag att ta fram en rekommendation om vilket referensmaterial för högst uppmätta syreupptag (VO_{2peak}) svenska laboratorier bör använda.

I detta dokument sammanfattas tillvägagångssätt, resonemang och slutgiltigt förslag.

Vårt förslag är att vi i Sverige använder de referensekvationer för VO_{2peak} som tillhandahålls i publikationen Gläser et al. (2010)[1], baserade på den s.k. SHIP-studien (Study of Health in Pomerania). Ett VO_{2peak} -värde i den nedre 5:e percentilen föreslås beskriva sänkt eller lågt syreupptag.

BAKGRUND

Det framkom vid SFE att det för närvarande nationellt mest spridda referensmaterialet för VO_{2peak} är det som har utvecklats av Wasserman/Hansen och medarbetare. Bidragande orsak till att Wassermans referensmaterial är det vanligast förekommande torde vara att referensekvationer för detta material finns installerade i den programvara som finns i utrustning som flertalet laboratorier använder. Wassermans referensmaterial finns även beskrivet i 'Exercise Testing and Interpretation'[2], dvs. den litteratur för ergospiometri som flertalet laboratorier refererar till. Det äldre referensmaterialet från Irma Åstrand[3] används ännu i vissa laboratorier medan några få har implementerat något av referensmaterialen från SHIP-studien. Vid SFEs möte 2016 rådde enighet om att vi inom Sverige bör enas om ett referensmaterial för högsta syreupptag av samma skäl som vi idag har ett gemensamt referensmaterial för högsta belastning ($Watt_{max}$). Ett gemensamt referensmaterial underlättar jämförelser av arbetsprov utförda på olika kliniker, vilket är av största betydelse för en metod under stark framväxt i Sverige.

Vår arbetsgrupps uppdrag var således att bland tidigare publicerade referensmaterial identifiera den bäst lämpade referensekvationen för VO_{2peak} , uttryckt i ml/min, för implementering i svenska ergospiometrilab.

METOD

Wasserman/Hansens material baseras på data som delvis är insamlat under 60-talet. Detta material har brister och otydligheter i deltagarurvalet och är inte enhetligt med avseende på belastningsform. SHIP-studien beskriver materialet väl samt använder genomgående ergometercykel som belastningsform och därför inriktades gruppens arbete mot utvärdering av de tre SHIP-publikationerna. I SHIP används dels en metodologi för mätning av VO_{2peak} som överensstämmer tillräckligt väl med det allmänna förfarandet i Sverige, dels är urvalsprocess adekvat och slutlig population sannolikt lik den svenska befolkningen. Alla tre SHIP-publikationer har dessutom ett acceptabelt stort studiematerial (se tabell 1, nästa sida) och är relativt nyligen publicerade.

Arbetsgruppen jämförde tre publikationer om ergospiometri från SHIP-studien (tabell 1 samt bilaga 1):

- **Koch 2009:** Koch, Schäper, Ittermann m.fl. (2009) Eur Respir J. 33: 389-397.[5]
- **Gläser 2010:** Gläser, Koch, Itterman m.fl. (2010) Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 17: 469-476.[1]
- **Gläser 2013:** Gläser, Itterman, Schäper m.fl. (2013) Pneumologie. 67: 58-63.[6]

Tabell 1. Sammanfattning av skillnader och likheter mellan SHIP-studierna.

	Koch m.fl. 2009[5]	Gläser m.fl. 2010[1]	Gläser m.fl. 2013[6]
Antal individer	534	1203	616
Män/kvinnor	253/281	577/626	283/333
Rökare	Nej	Ja (n=320)	Nej
BMI > 30 kg/m ²	Nej	Ja (n=284)	Ja (n=?)
Beta-blockare	Ja (n=?)	Ja (n=67)	Nej
Individer >65 år	62	184	65
VE/VCO ₂ -slope, VO ₂ @AT, Syrepuls	Ja	Ja	Ja
Andra relevanta variabler	VO ₂ (ml/kg/min)		Watt _{max}
Ref-ekvation ger	Median	Medel	Median
Spridningsmått	5 + 95:e percentil	5 + 10:e percentil	5 + 10:e percentil
Ingår i ref-formel för VO ₂ peak	Kön, Ålder (kvintiler), BMI > 25 (ja/nej)	Kön, Ålder, Längd, Vikt, Rökning (ja/nej)	Kön, Ålder, Längd, Vikt

För mer utförlig beskrivning av respektive studie, se bilaga 1.

För jämförelse kan nämnas att urvalet i Wasserman/Hansen[2] (215 män, 157 kvinnor) bygger på poolade data från flera studier[7-9], där alla utom 77 individer undersökts med gångmatta och inte cykelergometri som är standard i Sverige. Utöver detta är metodologin i flera av Wasserman/Hansens studier inte tillräckligt väl beskriven och inte heller populationen som ingår. Exempelvis är det oklart hur många individer som är äldre än 65 år. Slutligen går inte att härleda hur referensekvationerna tagits fram och varför de har förändrats över tid när boken har publicerats i nya utgåvor. Det sistnämnda är svårförklarligt då även den senaste utgåvan av Wassermans bok refererar till samma originalstudier från 70- och 80-talet. Trots dessa svagheter kan ett argument för att fortsätta använda Wasserman/Hansens ekvationer vara att de är välkända och internationellt spridda. Såväl Wasserman och medarbetare som författarna i SHIP-publikationerna har konstaterat god överensstämmelse mellan materialen varför ett byte av referensmaterial inte skulle innebära någon större förändring av procentangivelser av förväntat VO_{2peak}.

Arbetsgruppen sammanställde data från totalt 43 individuella nyligen utförda undersökningar (25 män och 18 kvinnor) med ergospirometri från Umeå, Linköping och Solna. Procentsatser av predicerat VO_{2peak} jämfördes enligt referensekvationerna i de tre olika SHIP-publikationerna samt enligt Wasserman/Hansen. Arbetsgruppen beräknade även procentsats av predicerat Watt_{max} enligt Brudin m.fl. (2014)[10] och med motsvarande analys enligt den av SHIP-publikationerna (Gläser m.fl. 2013)[6] som redovisat belastning.

Informationen utnyttjades för att jämföra utfallet i procent av predicerat VO_{2peak} mellan studier, men även i förhållande till predicerat Watt_{max}, för att undersöka hur skillnader i metodologi och urval påverkar vad studierna anger som "normalvärde".

RESULTAT

Likheter mellan de tre SHIP-publikationerna

De tre jämförda publikationerna härrör från 5-årsuppföljningen av den s.k. SHIP-studien (Study of Health in Pomerania) i Vorpommern i norra Tyskland. Av ett befolkningsunderlag på drygt 200 000 individer valdes 7008 individer ut med ett randomiserat förfarande och tillfrågades under åren 1997 till 2001 om att delta i studiens första del. Av de tillfrågade rekryterades 4310 individer (62%). Vid 5-årsuppföljningen

som innefattande ergospirometri återstod 3300 deltagare, varav 1708 (52% av 3300, 24% av 7008) accepterade att delta.

Samtliga SHIP-publikationer har exkluderat individer med hjärtsjukdom, lungsjukdom, anemi och neuro-/muskeloskeletal sjukdomar. Användning av läkemedel som påverkar hjärt- eller lungfunktionen utgjorde också exklusionskriterium med undantag för betablockerande medicinering som tilläts i två av studierna (Koch 2009[5], Gläser 2010[1]). Exklusionskriterierna beskrivs olika väl i de tre studierna, där vi i arbetsgruppen anser att Gläser 2013 är tydligast i sin beskrivning[6].

Ergospirometriundersökningen genomfördes på en elektromagnetiskt bromsad cykelergometer (Ergoselect 100) med ett protokoll innefattande 3 min vila, 1 min obelastat cykelarbete följt av en stegvis ökning av belastning med 16 W/min för båda könen, tills symptom begränsning inträffade, vanligen p.g.a. utmattning. Resultat från andningsgasanalys insamlades "breath-by-breath" (Oxycon Pro) med 10 sekunders medelvärdesbildning av framställd data. VO_{2peak} utgjordes av det högsta medelvärdesberäknade 10-sekundersintervallet som inträffade i nära anslutning till att arbetet avbröts.

Karaktäristika för de tre SHIP-publikationerna

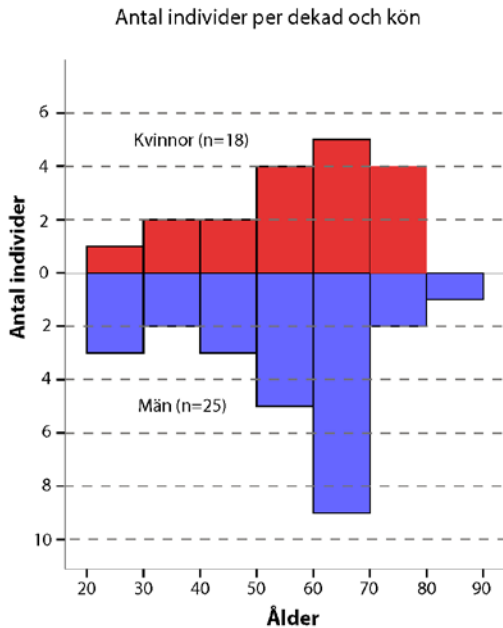
Koch 2009[5] är den tidigaste och mest citerade (73 citeringar) av de tre SHIP-publikationerna, och publicerades i en tidskrift med relativt hög "impact factor". Till skillnad från de andra studierna innefattade Koch 2009 inte deltagare med BMI > 30 kg/m². Även rökare exkluderades, medan betablockad inte utgjorde ett exklusionskriterium. Materialet omfattar det minsta antalet deltagare av de tre SHIP-studierna (534). Koch 2009 är den enda publikationen med referensformel även för viktindexerat VO_{2peak} (ml · kg⁻¹ · min⁻¹). Regressionsanalysen och referensformlerna använde inte kvantitativa variabler. Ålder indelades i kategoriska intervaller på en ordinalskala medan dikotom uppdelning utfördes för BMI med gränsvärdet 25 år. Slutligen presenterades endast referensekvationen för den 5:e percentilen i det lägre intervallet (samt den 95:e percentilen)

Gläser 2010[1] har störst antal individer, 1203. Det nära dubblade antalet deltagare jämfört med de andra studierna är inte helt enkelt att förklara utifrån presenterade inklusions-/exklusionskriterier, men förklaras delvis (men inte helt) av att rökare, feta (BMI >30 kg/m²) och individer med betablockad har inkluderats. Gläser 2010 innehåller referensekvationer för minst antal variabler utöver VO_{2peak} , men innefattar de vi bedömer mest relevanta ($VO_{2@AT}$, syrepuls, VE/VCO₂-slope, VE/VCO_{2@AT}). För VO_{2peak} presenteras ekvationer för 5:e och 10:e percentil. En väsentlig fördel med denna publikation är det större antalet individer över 65 år (184), trefaldigt fler än i de andra studierna.

Gläser 2013[6] publicerades i en tysk tidskrift, Pneumologie, på tyska. Antalet individer är drygt 80 fler än i Koch 2009 (616 st), vilket till viss del förklaras av att individer som definieras som feta kvarstår i studien medan aktiva rökare har exkluderats. Referensekvationer presenteras för fler variabler än de båda andra publikationerna och cirka hälften av deltagarna i studien har även genomgått kapillär blodgasmätning. För VO_{2peak} presenteras ekvationer för 5:e och 10:e percentil. Gläser 2013 är den enda publikationen från SHIP-materialet som även presenterar en referensekvation för det yttre mekaniska arbetet, dvs. belastning ($Watt_{max}$).

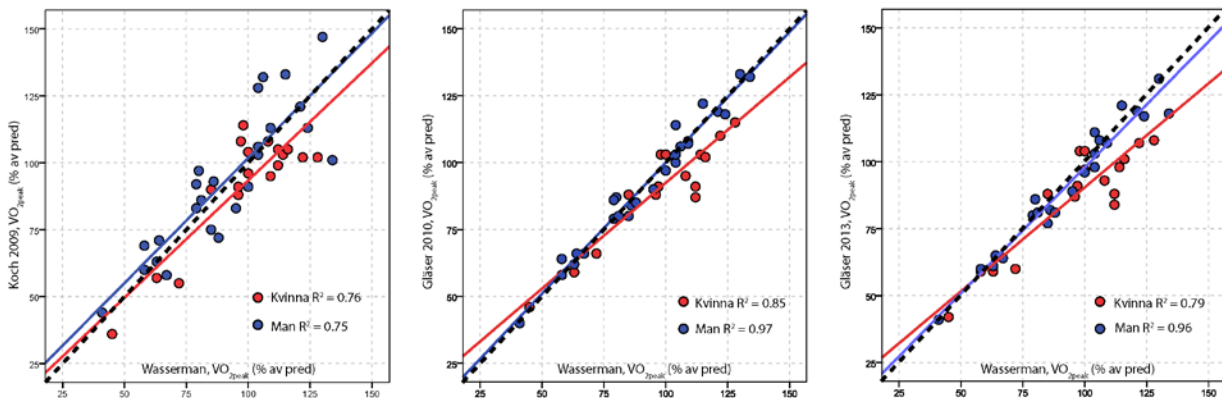
Jämförelser hos våra patienter

För fullständiga jämförelser av hur våra 43 patienter presterade i förhållande till olika referensmaterial, se bilaga 2 och 3. Försiktighet rekommenderas vid tolkningen, då antalet individer av respektive kön är litet (figur 1).



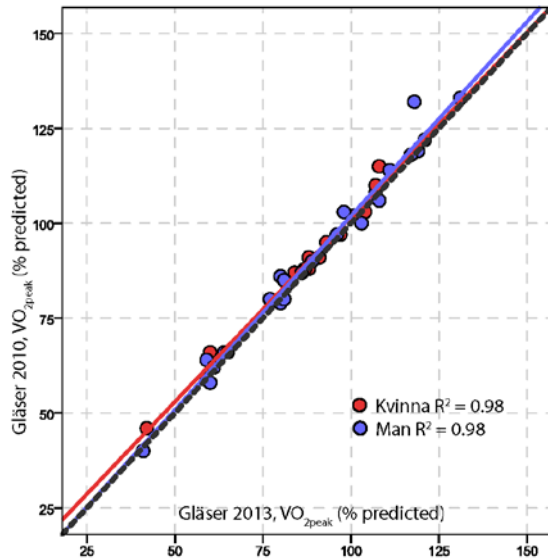
Figur 1. Antal individer per dekad och kön.

I jämförelse med Wasserman/Hansen (figur 2) konstateras att referensvärdet för VO_{2peak} överensstämmer tämligen väl med samtliga SHIP-publikationer. Möjligen anas hos Gläser 2010 och Gläser 2013 en tendens till högre referensvärden (och därmed lägre uppnått värde i procent av förväntat) för kvinnor med arbetsförmåga nära och överstigande 100% enligt Wasserman/Hansen (figur 2).

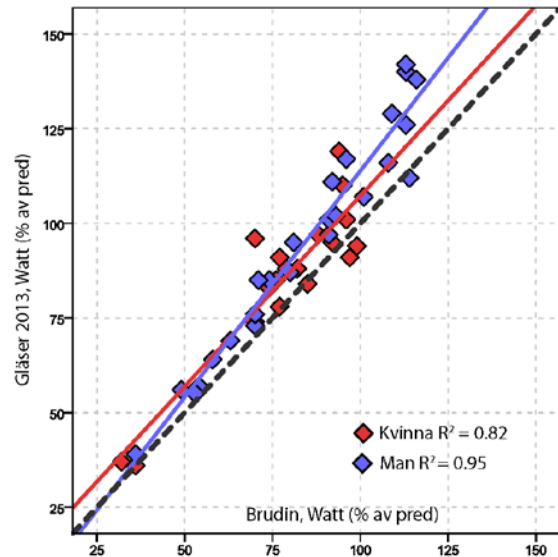


Figur 2. Uppnådd % av förväntad VO_{2peak} (ml/min) enl Wasserman och de tre SHIP-publikationerna.

Överlag är samstämmigheten mellan Wasserman och Gläser-publikationerna större än mellan Wasserman och Koch 2009. För detaljer kring samstämmigheten utifrån ålder, BMI och kön, se bilaga 3. Överensstämmelsen mellan procentsats av predicerat VO_{2peak} med Gläser 2010 och 2013 är mycket god (figur 3). Den enskilda individ som skiljer materialen åt är en drygt 80-årig man som uppnådde en något högre procent av predicerat med Gläser 2010 jämfört med Gläser 2013.



Figur 3. Jämförelse Gläser 2010 och Gläser 2013.



Figur 4. Uppnådd % predicerad $Watt_{max}$ med Gläser 2013 visavi Brudin m.fl. 2014.

P.g.a. den linjära korrelationen mellan syreupptag och belastning fann vi det relevant att jämföra det numer allmänt använda svenska referensmaterialet av Brudin m.fl. (2014, "Kalmarmaterialet") [10] för belastning med den SHIP-publikation som också beräknat arbetsförmåga som procentsats av predicerat $Watt_{max}$ [6]. Ur figur 4 framgår att individerna från den undersökta patientgruppen uppnår en lägre procentsats av predicerat vid användning av ekvationen från Brudin m.fl. (2014) jämfört med Gläser 2013, eller med andra ord; den arbetsförmåga en individ uppnår kommer att graderas lägre vid användning av det svenska "Kalmarmaterialet" jämfört med den senast publicerade SHIP-studien.

Det linjära sambandet mellan syreupptag och belastning medger att direkt jämförelse kan göras mellan procentsats av predicerat $Watt_{max}$ (Brudin och medarbetare) och procentsats av predicerat VO_{2peak} (SHIP-publikationerna, Wasserman/Hansen), se bilaga 2. Även här visar det sig att det svenska referensmaterialet vid samtliga jämförelser ställer högst krav på arbetsförmåga, vilket märks tydligast för kvinnorna i vår begränsade studiepopulation.

DISKUSSION

Arbetet i gruppen har slutligen lett fram till en rekommendation om vilken referensekvation som svenska laboratorier som utför bestämning av VO_{2peak} bör använda. Dessa ekvationer (en för kvinnor, en för män) presenteras i **Gläser 2010**. Den främsta styrkan med denna publikation är det stora antalet deltagare, särskilt vid betraktande av det i jämförelse med andra material, större antalet individer över 65 år.

Då metodologin för den ergospirometriska undersökningen, urvalsprocessen och bortfallet i studiepopulationen, är densamma för de tre SHIP-publikationerna, beror olikheter mellan studierna främst på skillnader i kriterier för normalitet. Studierna skiljer sig åt avseende om övervikt, nuvarande rökning och användning av betablockerande mediciner tillåts ingå i referensmaterialet. Att Gläser 2010 inkluderar personer med $BMI > 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ anser gruppen vara en fördel, medan inkludering av individer som använder betablockad ($n=67$) eller är aktiva rökare ($n=320$) är diskutabel. Antalet deltagare med betablockad är litet och bör inte påverka referensekvationerna nämnvärt. Enligt Gläser 2010 påverkar

aktiv rökning referensekvationen endast för män där en korrigering av predicerad VO_{2peak} utfördes med -234 ml/min för nuvarande rökare. Publikationens författare kunde inte påvisa skillnad mellan före detta rökare och icke-rökare.

Innebörden av förändrad predicerad arbetsförmåga p.g.a. aktiv rökning kan ge uppfattningen att rökvanor ska efterfrågas inför den ergospiometriska undersökningen, något som sannolikt sällan utförs i svenska laboratorier idag. Då prevalens av aktiv rökning stadigt sjunker och rökning rimligtvis inte kan uppfattas som en normalitet, rekommenderar arbetsgruppen att samtliga individer jämförs med icke-rökare vid beräkning av predicerat VO_{2peak} .

Vi konstaterar att skillnaden i predicerat VO_{2peak} mellan ekvationer från Wasserman/Hansens publikationer och från någon av SHIP-publikationerna är obetydlig. Detta innebär små förändringar för den majoritet av laboratorier som övergår från Wasserman/Hansens referensmaterial till det referensmaterial som arbetsgruppen rekommenderar, d.v.s. Gläser 2010. För de laboratorier som i svaret från ergospiometrisk undersökning presenterar både procent av predicerat $Watt_{max}$ enligt Brudin m.fl. och VO_{2peak} kommer det även fortsättningsvis vara en viss diskrepans i resultaten, där uppnådd arbetsförmåga i $Watt$ är lägre än uppnått VO_{2peak} , relativt respektive normalmaterial.

Vad är sänkt arbetsförmåga/syreupptag?

I Gläser 2010 presenteras ekvationer för nedre 5:e och 10:e percentil av VO_{2peak} (baserat på kön, ålder, längd och vikt samt rökning hos män), vilket motsvarar det VO_{2peak} -värde som 95% respektive 90% av SHIP-studiedeltagarna överstiger. För individer i åldrarna 25-55 år motsvarar 5:e percentilen i genomsnitt 77% av medelvärdet hos kvinnor och 73% av medelvärdet hos män, enligt originaldata från författarna. I vårt material med 43 individer, beräknades medianvärdet för nedre 5:e percentilen till 74% av predicerat VO_{2peak} (se figur 8, bilaga 2), vilket får anses överensstämma väl vid jämförelse med Gläser 2010.

I det i Sverige sedan 2015 använda referensmaterialet för $Watt_{max}$, ("Kalmarmaterialet") av Brudin och medarbetare (2014)[10], utgör 75% av predicerat värde den nedre gränsen för normal arbetsförmåga. Enligt originalstudien motsvarar detta den nedre delen av ett 95%-igt referensområde, eller den 2,5:e percentilen. I Brudins och medarbetares referensmaterial har 94% av antalet deltagare en arbetsförmåga som överstiger 80% av predicerat $Watt_{max}$. Detta kan också uttryckas som att 80% av $Watt_{max}$ motsvarar den 6:e percentilen.

Vi i arbetsgruppen föreslår att gränsen för en sänkt arbetsförmåga/syreupptag ska vara den nedre 5:e percentilen vid användning av det förslagna referensmaterialet Gläser 2010.

Hur varje ergospiometrilab formulerar sina svar har arbetsgruppen inga synpunkter på. Här kan kanske resultaten från ett pågående arbete inom Equalis vara vägledande för hur vi nationellt harmoniserar svarsskrivning vid ergospiometri.

KONKLUSION

Vår arbetsgrupp rekommenderar att på nästa sida angivna referensekvation enligt Gläser och medarbetare. (2010)[1] används för bestämning av predicerat VO_{2peak} . Vi rekommenderar vidare att en ekvation från samma publikation används för att ange nedre gränsvärdet för normalt syreupptag, vilket utgörs av den 5:e percentilen. Den främsta anledningen till att valet bland SHIP-publikationerna föll på Gläser 2010 är den större studiepopulationen, framför allt avseende deltagare äldre än 65 år.

Referensekvationer föreslagna av arbetsgruppen (från Gläser m.fl. (2010)[1]):

VO_{2peak} uttryckt i ml/min.

A (age): ålder i år; **H (height):** kroppslängd i cm; **W (weight):** kroppsvikt i kilogram;
cs (current smoker): nuvarande rökare = 1, tidigare eller aldrig rökare = 0.

Arbetsgruppens rekommendation är att oavsett rökvanor alltid vid beräkning av förväntad arbetsförmåga ange att patienten är "tidigare eller aldrig rökare".

Kvinnor:

Predicerat VO_{2peak}: - 588 - 11.33 × A + 9.13 × H + 26.88 × W - 0.12 × W²
Nedre 5:e percentil: - 386 - 6.97 × A + 9.06 × H + 6.88 × W

Män:

Predicerat VO_{2peak}: - 69 + 1.48 × A + 14.02 × H + 7.44 × W - 233.72 × cs - 0.2256 × A²
Nedre 5:e percentil: 349 - 18.87 × A + 9.97 × H + 7.42 × W - 107.74 × cs

REFERENSER

1. Glaser, S., et al., *Influence of age, sex, body size, smoking, and beta blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(4): p. 469-76.
2. Wasserman, K., *Chapter 7. Normal Values.*, in *Principles of Exercise Testing and Interpretation* K. Wasserman, et al., Editors. 2012, LWW. p. 154-180.
3. Åstrand, I., *Aerobic work capacity in men and women with special reference to age*. Acta Physiol Scand Suppl, 1960. **49**(169): p. 1-92.
4. Paap, D. and T. Takken, *Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy adults: a systematic review*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2014. **12**(12): p. 1439-53.
5. Koch, B., et al., *Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study*. Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 389-97.
6. Glaser, S., et al., *[The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]*. Pneumologie, 2013. **67**(1): p. 58-63.
7. Sue, D.Y. and J.E. Hansen, *Normal values in adults during exercise testing*. Clin Chest Med, 1984. **5**(1): p. 89-98.
8. Bruce, R.A., F. Kusumi, and D. Hosmer, *Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease*. Am Heart J, 1973. **85**(4): p. 546-62.
9. Hansen, J.E., D.Y. Sue, and K. Wasserman, *Predicted values for clinical exercise testing*. Am Rev Respir Dis, 1984. **129**(2 Pt 2): p. S49-55.
10. Brudin, L., L. Jorfeldt, and O. Pahlm, *Comparison of two commonly used reference materials for exercise bicycle tests with a Swedish clinical database of*