

Eero Valkama

Indusoitu yskösnäyte vaikean astman arvioinnissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Eero Valkama

Indusoitu yskösnäyte vaikean astman arvioinnissa

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Kliininen laitos, Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia

Kevätlukukausi 2024

Vastuhenkilö: Arja Viinanen, LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Valkama, Eero
Indusoitu yskösnäyte vaikean astman arvioinnissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 34 s., 5 liites.
Keuhkosairauksien ja allergologian oppiaine
Maaliskuu 2024

Vaikean astman hoito on haaste terveydenhuollolle runsaiden oireiden, taudin heterogeenisyyden ja astman peruslääkkeiden huonon hoitovasteen vuoksi. Taudin taustalla olevia vaihtelevia tautimekanismeja ja kliinistä kuvaa on pyritty jäsentämään alatyypijaoilla. Alatyypien merkitys on ollut kasvavassa roolissa viimeisen vuosikymmenen aikana markkinoille hyväksytyjen ja kehitteillä olevien täsmälääkkeiden ansiosta.

Indusoitu yskösnäyte on kultainen standardi astman immunologisen alatyypin selvittelyssä. Näyte saadaan inhaloimalla suolavettä nebulisaattorilla, jolloin tuotetusta ysköksestä voidaan määrittää hengitysteiden limakalvojen tulehdussolujen jakauma. Solujen suhteellisten osuuksien perusteella astma voidaan luokitella endotyyppeihin, joita ovat eosinofiilinen, sekamuotoinen, neutrofiilinen ja paucigranulosyyttinen astma. Tietoa voidaan käyttää apuna personalisoidun hoidon suunnittelussa.

Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli arvioida potilasryhmää, jolle tehtiin indusoitu ysköstutkimus Tyksissä osana vaikean astman selvittelyä vuosien 2018–2020 aikana. Tutkimuksessa arvioitiin, oliko yskösnäytteellä saadusta tiedosta hyötyä vaikean astman erikoislääkkeen aloituksessa, auttoiko tutkimus tunnistamaan lääkehoidosta hyötyviä potilaita ja miten yskösnäyte vertautui astmassa tyyppillisesti käytettäviin biomerkkiaineisiin. Seurannassa potilaiden tilaa arvioitiin astman oirehallintaa mittaavan astmatestin, spirometriatulosten ja pahenemisvaiheiden perusteella.

Indusoidusta yskösnäytteestä oli erityisesti hyötyä vaikeaan astmaan liittyvän neutrofiilisen tulehduksen tunnistamisessa, johon ei ole käytössä hyviä biomerkkiaineita. Sekamuotoisessa astmassa vaste biologisille lääkkeille oli huonompi kuin eosinofiilisessa. Neutrofiilisessa astmassa hyöty atsitromysiinistä oli suurempi kuin paucigranulosyyttisessä. Yskösnäytteen perusteella ei kuitenkaan tunnistettu kaikkia potilaita, jotka hyötyivät biologisesta lääkkeestä. Pienen otoskoon vuoksi löydökset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Indusoitu ysköstutkimus oli hankala toteuttaa vaikeaa astmaa sairastavilla, ja usealta tutkittavalta ei saatu luotettavaa näytettä tai muodostettua solujakaumia.

Asiasanat: indusoitu yskösnäyte; biomerkkiaine; vaikean astman alatyypit

Sisällys

1 JOHDANTO	2
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1 Astman hoitotasapainon selvittäminen.....	2
2.2 Vaikea astma	4
2.3 Vaikean astman alatyypit.....	4
2.4 Astman alatyypin määrittäminen ja siihen käytetyt biomerkkiaineet	7
2.4.1 Astman alatyypin määrittäminen	7
2.4.2 Veren eosinofiisten valkosolujen pitoisuus	9
2.4.3 Uloshengitysilman typpioksidipitoisuus	10
2.4.4 Biomerkkiaineiden arviointia ja vertailua	10
2.5 Vaikean astman hoito erikoislääkkeillä	12
3 TUTKIMUSTAVOITTEET	15
4 TUTKIMUSMENETELMÄT	15
4.1 Tutkimusasetelma.....	15
4.2 Indusoidun yskösnäytteen kerääminen ja tulkinta.....	15
4.3 Potilaat	17
4.4 Tilastolliset analyysit	17
4.5 Biomerkkiaineet.....	17
5 TULOKSET	18
5.1 Potilasjoukko	18
5.2 Indusoidun yskösnäytteen analysointi.....	21
5.3 Hoidon valinta	22
5.4 Erikoislääkehoidon hoitovaste	25
6 POHDINTA	26
Lähteet	32
Liitteet	35

1 JOHDANTO

Vaikea astma on heterogeeninen sairaus, joka aiheuttaa merkittävästi terveydenhuollon kustannuksia, työtehon heikentymistä sekä inhimillistä kärsimystä huonon oirehallinnan vuoksi.¹ Hoito pyritään nykyään arvioimaan yksilöllisesti oireisuuden ja pahenemisvaiheiden riskin perusteella. Jotta hoito voidaan toteuttaa yksilöllisesti, on vaikean astman hoidon suunnittelun kannalta välttämätöntä tuntea taustalla vallitseva tautimekanismi.

Nykyään markkinoilla on kuusi biologista täsmälääkettä, jotka ovat saaneet myyntiluvan vaikeaan astmaan. Ne tekevät tiettyihin alatyyppeihin, jotka voidaan määrittää suoraan invasiivisella menetelmällä tai epäsuorasti biomerkkiaineilla sekä kliinisen kuvan perusteella.² Kliinisessä rutiinikäytössä ovat eosinofiilistä tulehdusta kuvaavat uloshengitysilman typpioksidipitoisuus ja veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuus. Tutkimuskäytössä oleva indusoitu yskösnäyte on kultainen standardi vaikean astman immunologisen alatyypin selvittelyssä, mutta huonon saavutettavuuden vuoksi tutkimustieto näytteen hyödyistä kliinisessä päätöksenteossa on vähäistä.²

Tyksissä on vuosien 2018–2020 aikana tehty 29 potilaalle indusoitu ysköstutkimus osana alatyypiltään epäselvän vaikean astman selvittelyä. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan retrospektiivisesti, oliko yskösnäytteestä hyötyä vaikeasti tyypitettävien potilaiden hoitopäätösten kannalta. Lisäksi arvioidaan, miten yskösnäyte vertautui astman alatyypityksessä käytettäviin muihin biomerkkiaineisiin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Astman hoitotasapainon selvittäminen

Astman hoitotasapainoa arvioidaan oireisuuden, keuhkofunktion ja pahenemisvaiheiden perusteella.^{3, s. 121} Astma on huonossa hoitotasapainossa, jos oireet ovat huonosti hallinnassa (tiheäoireisuus, toimintarajoite, yöaikainen heräily) tai viimeisen vuoden aikana on ollut ≥ 2 pahenemisvaihetta tai ≥ 1 sairaalahoitoa vaatinut pahenemisvaihe.^{3, s. 121} Huonoa hoitotasapainoa voivat aiheuttaa vaikea astma, liitännäissairaudet, huonot elintavat, huono hoitomyöntävyys tai inhalaatiotekniikka ja toistuva altistuminen ympäristön ärsykeille.

Oireisuuden mittaamiseen on kehitetty kysymyssarjoja, jotka kuvaavat astman hoitotasapainoa, toimintakykyä ja oireisuutta. Laajasti käytettyjä validoituja testejä ovat astmatesti, ACQ (Asthma Control Questionnaire) ja AQLQ.⁴ Astmatestissä on viisi astmaoireilua selvittävää kysymystä. Vaihtoehdot antavat 1–5 pistettä, ja matalampi pistemäärä kuvaa huonompaa hallintaa. Tulosten tulkinnassa ≥ 20 tarkoittaa, että astma on hyvin hallinnassa, 16–19 viittaa huonoon hallintaan ja ≤ 15 merkitsee erittäin huonoa oirehallintaa.⁵ Pienin kliinisesti merkitsevä ero yhden potilaan seurannassa tai kahden potilaskohortin keskiarvojen välillä on 3 pistettä.⁶ Eri menetelmillä saadut tulokset astmaoireiden hallinnasta korreloivat laajalti toisiinsa, mutta eivät ole täysin samankaltaisia. Elämänlaatua mittaava AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) koostuu 32 kysymyksestä, jotka mittaavat astmaatikon elämänlaatua ja päivittäisessä elämässä koettuja haasteita. Kysymykset mittaavat oireita, aktiivisuutta, tunne-elämää ja altistumista ympäristötekijöille. Vastauksissa 1 kuvaa suurinta haittaa ja 7 minimaalista haittaa. Vastauksista lasketaan kokonaispisteiden keskiarvo sekä keskiarvot aihealueittain, ja 0,5:n pisteen muutos on merkitsevä.⁴

Oirekyselyjen lisäksi sairauden vakavuutta voidaan arvioida spirometrialla, jolla testataan keuhkojen dynaamista toimintaa. Tärkeimmät spirometrialla saatavat tiedot hengitysteiden obstruktion ja hengitysfunktion arvioimiseksi ovat uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV1), nopea vitaalikapasiteetti (FVC) sekä näiden suhde FEV1/FVC.^{7, 8} Keuhkoputkien obstruktio on tyypillisesti palautuvaa, mikä voidaan mitata bronkodilataatiokokeella. Spirometriatuloksia verrataan viitearvoihin ja potilaan aiempiin spirometriatuloksiin, jolloin pystytään toteamaan obstruktio ja sen vaikeusaste sekä pitkäaikaisseurannassa potilaskohtaiset muutokset.^{8, 7}

Pahenemisvaiheiden riskiä lisäävät oireisilla potilailla ylipaino, krooninen rinosinuiitti, ruoka-allergia, raskaus, tupakointi, allergeenialtistus, ilmansaasteet, matala FEV1 (erityisesti alle 60 %), suuri bronkodilataatiovaste, psykologiset ja sosioekonomiset ongelmat, suuri veren eosinofiilisten valkosolujen määrä ja uloshengitysilman typpioksidipitoisuus (FeNO).^{3, s. 38}

Yleisimpiä astman taudinkuvaa vaikeuttavia liitännäissairauksia ovat obesiteetti, refluksitauti, masennus ja ahdistus, ruoka-allergia, riniitti, rinosinuiitti, nenäpolyypit,

obstruktiivinen ja uniapnea.^{3, s. 106–108} Ne voivat aiheuttaa astman kaltaisia oireita, huonoa elämänlaatua tai heikentää astman hallintaa. Tärkeimmät tekijät huonon hoitotasapainon taustalla ovat virheellinen inhalaattorin käyttöttekniikka ja huono hoitoon sitoutuminen.^{3, s. 128} Toistuva altistuminen homeille, sienille, siitepölyille ja eläinpölyille sekä saasteille, savulle ja muille keuhkoja ärsyttävillä pienillä partikkeleilla pahentaa astman taudinkuvaa ja saattaa laukaista allergian.

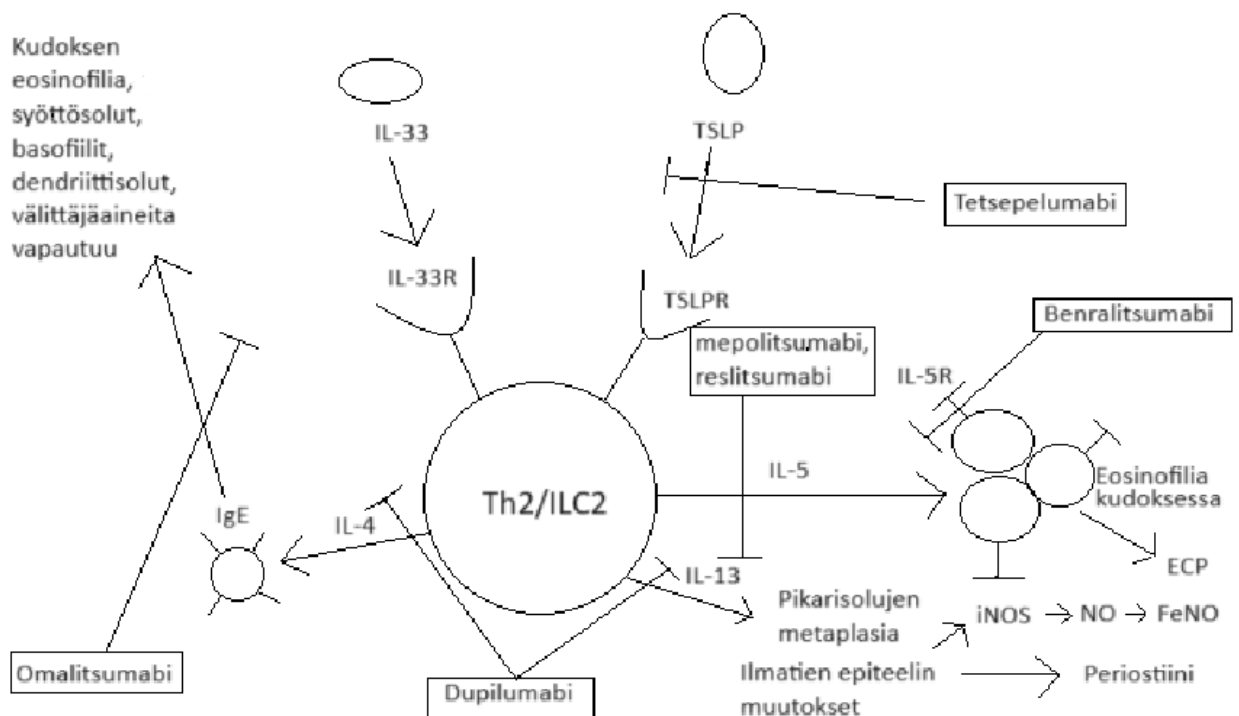
2.2 Vaikea astma

Astma on vaikeahoitoinen, jos se on huonossa hoitotasapainossa, vaikka sitä hoidetaan vähintään keskiuuren inhaloitavan glukokortikoidin (ICS) ja pitkävaikutteisen beeta-agonistin (LABA) yhdistelmällä tai hoito vaatii suuriannoksisen ICS-LABA-yhdistelmän.^{3, s. 120} Astma määritellään vaikeaksi, jos se on huonossa hoitotasapainossa, vaikka potilas käyttää suuriannoksista ICS-LABA-yhdistelmää tai muuta lisälääkettä LABA:n tilalla tai hoitotasapaino heikkenee lääkitystä kevennettäessä, ja potilas käyttää lääkkeitä oikein ja muut astmaa pahentavat tekijät (ks. 2.1) ovat hoidossa.⁹ Vaikean astman hallintaa menetetään, jos maksimaalista lääkitystä kevennetään.⁹ Vaikea astma on huonossa hallinnassa, jos optimoidusta lääkehoidosta huolimatta on pahenemisvaiheita.

2.3 Vaikean astman alatyypit

Astma on heterogeeninen sairaus, joka voidaan luokitella erilaisiin endotyyppeihin taustalla vaikuttavan patofysiologisen mekanismin perusteella. Vaikean astman tyypittäminen on tärkeää, sillä erilaisiin endotyyppeihin on käytössä hoitoja, jotka vaikuttavat niiden spesifiseen tautimekanismiin. Endotyyppejä ovat allerginen ja ei-allerginen eosinofiilinen astma, joissa on taustalla tyyppin 2 sytokiiniin välittämä tulehdusreaktio ja neutrofiilinen ja paucigranulosyyttinen astma, joissa ei ole merkittävässä määrin eosinofiilista tyyppin 2 tulehdusta.¹⁰

Jaottelu on tärkeää, sillä inhaloitavat glukokortikoidit antavat paremman vasteen astmassa, joka on eosinofiilista tyyppiä.^{11, 12} Vaikeassa eosinofiilisessa tautimuodossa tarvitaan suuria annoksia inhaloitavia glukokortikoideja tai suun kautta otettavia kortisonikuureja, eikä hyvää hoitotasapainoa silti aina saavuteta. Ei-eosinofiilisessa astmassa ei saavuteta merkittävää hyötyä nostamalla glukokortikoidiannoksia.



KUVA 1. Tyypin 2 sytokiinien välittämän tulehduksen patofysiologinen mekanismi, sitä kuvaavat biomerkkiaineet (eosinofiilipitoisuus, IgE, ECP, FeNO, periostiini) ja nykyisin käytössä olevat biologiset täsmälääkkeet sekä niiden vaikutuskohteet. Käytetyt lyhenteet: IL = interleukiini, TSLP = kateenkorvan strooman lymfopoietiini, R = reseptori, Th2 = tyypin 2 auttaja-solu, ILC 2 = tyypin 2 luontainen lymfosyytti, IgE = immunoglobuliini E, iNOS = indusoitava typpioksidisyntetaasi, NO = typpioksidi, FeNO = uloshengitysilman typpioksidipitoisuus

Tyypin 2 tulehdus käynnistyy esimerkiksi allergeenin, mikrobin tai epäspesifisen muun ärsykkeen vaikutuksesta pintaepiteelin sytokiinierityksellä (IL-33 ja TSLP (kateenkorvan strooman lymfopoietiini)) (Kuva 1). Reaktion myötä CD4-positiiviset tyypin 2 lymfosyytit (TH2) ja tyypin 2 luontaiset lymfosyytit (ILC2) erittävät sytokiineja, joita ovat IL-4 (interleukiini), IL-5 ja IL-13.¹² Allergisessa reaktiossa plasmakävyt erilaistuvat erittämään allergeenispesifistä immunoglobuliini E:tä (IgE), jonka vaikutus välittyy useiden tyypin 2 tulehduksessa aktiivisten solujen (syöttösolujen, basofiilien, dendriittisolujen, endoteelisolujen, epiteelisolujen ja eosinofiilien) IgE-reseptorien kautta.¹² Tyypin 2 sytokiinit houkuttelevat eosinofiileja, basofiileja ja syöttösoluja hengitysteihin, joiden limakalvoilla nämä solut ylläpitävät tulehdusreaktiota.¹² Tämä tulehdusreaktio näkyy tyypin 2 tulehduksen merkkiaineissa, joita ovat muun muassa eosinofiiliset valkosolut, uloshengitysilman korkean typpioksidipitoisuus ja seerumin IgE.^{10, 12} Tyypin 2 tulehdusta

tulisi epäillä, jos veren eosinofiilisten valkosolujen määrä $\geq 150/\mu\text{l}$, uloshengityksen typpioksidi ≥ 20 ppb, ysköksen eosinofiilit $\geq 2\%$ tai astma on allergeeniriippuvainen.^{3, s. 130} Tyypin 2 tulehduksessa on tyypillisesti immuunisysteemin aktivoitumista, hengitysteiden hyperaktiivisuutta, epiteelisolujen aktivoitumista, liman ylituotantoa ja hengitysteiden muovautumista.¹² Eosinofiilit lisäävät riskiä astman pahenemisvaiheille ja vaikuttavat todennäköisesti hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen.¹⁰ Eosinofiilinen allerginen astma puhkeaa usein nuorena ja siihen liittyy herkistyminen allergeenille ja IgE:n säätelemä eosinofiilien kerääntyminen keuhkoihin sekä Th2-välitteinen tautimekanismi.¹² Eosinofiilinen ei-allerginen astma alkaa tyypillisesti aikuisiässä ja siihen liittyy usein krooninen rinosinuiitti ja nenäpolyyppit.¹²

Astmalle ilman tyypin 2 tulehdusta ei ole löydetty selviä biomerkkiaineita, ja sen patofysiologia tunnetaan huonosti tyypin 2 tulehdukseen verrattuna. Johtavat hypoteesit esittävät IL-1-, IL-6- IL-8-, IL-25-, IL-33-, interferoni-, TNF-alfa- (tuumorinekroositekijä) ja TSLP-pohjaisia tulehdusmekanismeja.¹¹ Astmatyypissä hengitysteissä on reversiibeli astmaan sopiva tulehdus, ei ole eosinofiliaa eikä koholla olevia tyypin 2 tulehduksen biomerkkiaineita tyypillisesti havaita.¹⁰ Pidetään todennäköisenä, että astmatyyppi on heterogeeninen ja oireisuuteen vaikuttavat merkittävästi keuhkojen ulkopuoliset tekijät.¹⁰ Glukokortikoideilla saatava hoitovaste astmatyyppiin on useimmiten huono toisin kuin eosinofiilisessä astmassa.^{11, 12} Klusterianalysissä on tunnistettu eräänä alaryhmänä lihavat naiset, joille puhkeaa iäkkäänä runsasoireinen noneosinofiilinen astma, johon on liitetty huono astman hallinta ja korkea IL-6-pitoisuus sekä neutrofiilit ja rasitusastma.^{13, 12} Astma, jossa hengitysteissä ei ole merkkejä tyypin 2 tulehduksesta, voidaan jakaa indusoidun yskösnäytteen neutrofiilien pitoisuuden mukaan neutrofiiliseen ja paucigranulosyyttiseen alatyyppiin.¹¹

Hengitysteiden voimakas neutrofiilinen tulehdus on yhdistetty hengitysteiden infektoihin ja bronkiektasioihin.¹¹ Keuhkoputkien obstruktio ja limaisuus voi olla pysyvää. Neutrofiiliselle tulehdukselle altistavat tupakansavu, pakokaasut ja ilmansaasteet.¹¹ Myöhään puhjennut astma ja ikä on yhdistetty suurempaan neutrofiilien määrään ysköksessä.¹¹ Th1-solujen lukumäärä ja niiden tuottamat sytokiinit kuten IFN- γ (interferoni) ja TNF- α ovat koholla vaikeassa neutrofiilisessä astmassa.¹²

Paucigranulosyyttisessä astmassa ei ole hengitysteiden neutrofiilistä tai eosinofiilistä tulehdusta, mutta hengitysteiden supistusherkyys on pysyvää.¹¹ Endotyypin tautimekanismi saattaa liittyä sileän lihaksen toimintahäiriöön tai hengitysteiden tulehdukseen, jota ei havaita luumenissa tai yskösnäytteessä.¹¹ Taustalla on havaittu TH17-solujen ja ILC3:n kerääntymistä keuhkoihin, mikä saattaa vaikuttaa hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen.¹¹ Ryhmälle ei ole toistaiseksi löydetty selkeää endotyyppiä, johon biologisia lääkkeitä voitaisiin kohdistaa.¹¹

2.4 Astman alatyypin määrittäminen ja siihen käytetyt biomerkkiaineet

2.4.1 Astman alatyypin määrittäminen

Vaikean astman immunologisen alatyypin tunnistaminen on tärkeää, jotta astmaan voidaan valita oikeanlainen hoito. Biomerkkiaineita, joilla alatyyppiä voi määrittää, ovat ysköksen eosinofiilit, neutrofiilit, veren eosinofiilit ja uloshengitysilman typpioksidi (FeNO). Mittaustulokset voivat vaihdella, ja hyvä biomerkkiaine on toistettavissa.² Lisäksi hyvä biomerkkiaine on tarkka, sopivan hintainen, vaikuttaa potilaan hoitoon ja on kliiniseen käyttöön sopiva kustannuksien ja erityisosaamisen suhteen.²

Yskösnäytettä pidetään kultaisena standardina astmapotilaan immunologisen fenotyypin selvittämiseksi.¹⁴ Näytteen solujakauma saadaan suoraan alahengitysteistä, ja se kuvaa keuhkoputkien limakalvoilla vallitsevaa tulehdusta.¹⁴ Yskösnäytteen tulosten tulkintaan on esitetty aiemmissa tutkimuksissa useita erilaisia raja-arvoja. Eosinofiilisen hengitystietulehduksen rajana on pidetty eosinofiilien $\geq 2-3$ % osuutta, ja tulehdusta on pidetty neutrofiilisenä, kun neutrofiilien osuus on ollut $\geq 40-76$ %.¹⁵ Erityisesti keuhkoputken limakalvojen neutrofiilien osuuden on havaittu nousevan ikääntymisen myötä.¹⁵ Vaikka yskösnäyte saadaan hengitysteistä ja se on siksi paras menetelmä immunologisen alatyypin selvittämiseksi, se on kallis ja vaatii erityisosaamista näytteen ottamiseen ja tulkintaan.² Tästä syystä astman immunologisen fenotyypin tunnistukseen kaivataan saavutettavampaa biomerkkiainetta, jonka tulisi tuottaa tietoa astmapotilaan spesifisestä tautimekanismista.²

Eosinofiilisen tulehdukseen on esitetty erilaisia biomerkkiaineita. Paras näyttö tarkkuudesta ja herkkyydestä ysköksen eosinofiilisen tulehduksen tunnistamiseen ja kliinisestä merkityksestä on veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuudella ja uloshengitysilman

typpioksidipitoisuudella (FeNO).¹⁶ Seerumin IgE-pitoisuutta on myös tutkittu laajalti, mutta tulokset ovat olleet huonompia kuin edellä mainituilla.¹⁶ Ylipaino, atopia, tupakkahistoria, tupakoimattomuus ja astman vaikeus eivät vaikuttaneet biomerkkiaineiden tarkkuuteen tunnistaa ysköksen eosinofiliaa.^{17, 18} Glukokortikoidit puolestaan madaltavat tyyppin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden pitoisuuksia, mikä saattaa hankaloittaa eosinofiilisen astman tunnistamista.¹² Tukevin näyttö biomerkkiaineen yhteydestä astman pahenemisvaiheisiin valikoimattomassa populaatiossa on veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuudella ja FeNOlla.^{10, 19, 16} B-Eos korreloi ysköksen eosinofiilien kanssa useimmissa tutkimuksissa, mutta yhteys veren eosinofiilien ja bronkoskopian limanäytteellä tai BAL:lla (bronkoalveolaarinen lavaatio) määritettyjen keuhkojen eosinofiilien kanssa on ainakin lapsilla vaikeassa astmassa tätä vähäisempi.^{2, 20} Patofysiologia ja tulokset lienevät aikuisilla samansuuntaisia. Veren eosinofiilien mittauksen tarkkuutta eosinofiilisen astman selvittelyssä lienee mahdollista lisätä arvioimalla potilaskohtaisesti muiden veren eosinofiilipitoisuutta nostavien tekijöiden vaikutusta.^{21, 12, 18} B-Eos oli yhteydessä astman pahenemisvaiheisiin ja potilailla, joilla B-Eos oli koholla, oli enemmän pahenemisvaiheita.²² Toisessa tutkimuksessa, yllättäen, FeNO oli ainoa merkkiaine, joka oli vaikeassa astmassa yhteydessä pahenemisvaiheisiin, kun huomioitiin aiemmat pahenemisvaiheet itsenäisenä riskitekijänä tuleville pahenemisvaiheille.²³

Neutrofiilinen ja paucigranulosyyttinen tulehdus ovat patofysiologialtaan eosinofiilista huonommin tunnettuja. Neutrofiiliselle tulehdukselle ei ole selvää raja-arvoa, ja aiemmissa tutkimuksissa raja-arvoksi on esitetty indusoidun ysköksen neutrofiilien osuutta 40 % - 76 %.² Biomerkkiaineista ysköksen IL-17A:n ja IL-8:n ekspression on havaittu korreloivan positiivisesti ysköksen neutrofiilimäärän kanssa.² Ysköksen neutrofiilisen tulehduksen on havaittu olevan yhteydessä heikompaan vasteeseen inhaloitaville glukokortikoideille tupakoivilla ja ylipainoisilla potilailla.² Veren neutrofiilien määrällä oli heikko, mutta tilastollisesti merkitsevä, korrelaatio ysköksen neutrofiileihin.¹⁴ Tästä huolimatta veren neutrofiileillä ei ole merkittävää ennustearvoa limakalvon neutrofiiliselle tulehdukselle.^{14, 24} Veren matala eosinofiilipitoisuus ei ole auttanut neutrofiilisen astman tunnistamisessa.²⁴ Nämä tulokset eivät yllätä, sillä veren neutrofiilit voivat olla lukuisista syistä koholla, ja neutrofiilisen ja paucigranulosyyttistä astman patogeneesissa eosinofiileillä ei liene suurta roolia.²

2.4.2 Veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuus

Kliiniseen työhön hyvin soveltuva merkkiaine eosinofiilisen tulehduksen indikaattoriksi on veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuus, joka on nykyisin mainittu astman hoitosuosituksissa.^{3, s. 38} Kuitenkin B-Eos tarkkuudessa ja herkkyydessä tunnistaa ysköksen eosinofiliaa on ollut suurta vaihtelua yksittäisissä tutkimuksissa.¹⁶ Eosinofiilisen tulehduksen rajana on tyypillisimmin pidetty arvoja B-Eos $\geq 0,15 \times 10^9/l$ (alempi raja) tai $\geq 0,30 \times 10^9/l$ (ylempi raja), joista on ollut näyttöä myös biologisten lääkkeiden hoitovasteessa.^{25; 3, s. 134} Terveessä väestössä B-Eos mittauksien mediaani oli $0,128 \times 10^9/l$ ja 75. desiilin raja $0,21$ joka mikä menee huomattavasti alemman eosinofiilisen tulehduksen päätösrajan päälle.²¹ Erilaisia raja-arvoja on kokeiltu, ja matalampi raja-arvo heikentää biomerkkiaineen tarkkuutta, mutta parantaa herkkyyttä.¹⁶ Eräessä tutkimuksessa B-Eos absoluuttinen määrä rajalla $> 0,26 \times 10^9/l$ tunnisti eosinofiilisen astman noin 90 % tarkkuudella ($P < 0.0001$).¹⁴ Kuitenkin, yskösnäytteen perusteella eosinofiiliseksi todetuista 25 %:lla oli todellisuudessa taustalla sekamuotoinen astma, eikä neutrofiilista tulehdusta voi havaita veren eosinofiilejä mittaamalla.^{26, 24}

B-Eos perustason vaihtelun selvittämiseksi potilaat oli tutkimuksessa jaettu veren eosinofiilisten valkosolujen perusteella ryhmiin käyttäen eosinofilian rajana joko ≥ 150 solua/ μl tai ≥ 300 solua/ μl .²⁷ B-Eos mitattiin uudestaan, ja eniten muutoksia tapahtui tutkittavilla, joilla eosinofiilien määrä oli < 300 solua/ μl .²⁷ Pitkäaikainen tai pysyvä inhaloitavien glukokortikoidien käyttö oli yhteydessä suurempiin eosinofiilitason muutoksiin.²⁷ Toisessakin tutkimuksessa B-Eos vaihteli viiden vuoden seurannan aikana huomattavasti yli ja alle eosinofiiliselle tulehdukselle asetettavan raja-arvon, ja 50 % tutkittavista B-Eos vaihteli biologisten lääkkeiden käyttöindikaation puolelta toiselle.²⁸ Tieto B-Eos vaihtelusta vaikuttaa etenkin yksittäisten arvon tulkintaan, kun veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuutta käytetään eosinofiilisen tulehduksen biomerkkiaineena.^{2, 26, 27} Useat B-Eos mittauskerrat vähensivät saadun kortisonihoidon ja tulehdustyyppin luontaisen vaihtelevuuden vaikutusta eosinofiilisen alatyypin tunnistustarkkuuteen Wessexin astmakohortissa.²⁶ Toisaalta 46 %:lla verinäytteen perusteella eosinofiiliseksi luokitelluilla ei ollut yskösnäytteen eosinofiliaa, eli toistettuihin mittauksiin liittyy väärän positiivisen tuloksen riski.²⁶ B-Eos vaihtelee päivän aikana eikä kliinisesti merkitsevää raja-arvoa eosinofiilisen tulehduksen tunnistamiselle ole toistaiseksi pystytty määrittämään.²

2.4.3 Uloshengitysilman typpioksidipitoisuus

Uloshengitysilman typpioksidipitoisuudesta (FeNO) on tullut eosinofiileja uudempi biomerkkiaine astman tulehdustyyppin arvioinnissa. Useat alahengitysteissä sijaitsevat astmaan liittyvät tulehdussolut ja epiteelisolut tuottavat indusoitavaa typpioksidisyntetaasia (iNOS), joka katalysoi typpioksidia (NO) tuottavaa kemiallista reaktiota (Kuva 1).²⁹ Tutkimusten mukaan NO tuotetaan alahengitysteissä ja typpioksidin tuotantoa heijastava uloshengitysilman typpioksidipitoisuus FeNO on koholla astmassa.^{29, 30} Lapsilla bronkoalveolaarisesta huuhtelunäytteestä mitattujen sytokiinien IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 ja IL-17 pitoisuudet olivat yhteydessä FeNO-arvon suuruuteen.³¹ Samoja sytokiineja on mukana tyyppin 2 tulehduksessa, joten FeNO-arvoa on ajateltu kuvaamaan tyyppin 2 tulehdusta.¹¹

Tutkimuksissa on havaittu keskivahva korrelaatio ysköksen eosinofiilien, veren eosinofiilien ja FeNO:n välillä.²³ Yksittäiseen mittaustulokseen tulee suhtautua varauksella, sillä FeNO-arvoon vaikuttavat veren eosinofiilien tapaan monet muutkin tekijät, kuten tupakointi, atopia, ruokavalio, ikä ja astmaan käytettävä lääkitys. Kirjallisuudessa ei ole tarkkaa tietoa, kuinka usein FeNO-arvoa kannattaisi mitata.^{3, s. 84} Viiden vuoden seurannassa 241 potilaasta noin 30 % ylitti biologisen lääkkeen käyttöön vaaditun 20 tai 25 ppb rajan, kun FeNO-mittauksia toistettiin vähintään kerran.²⁸ FeNO:n mittaaminen on helppoa, ja se ennustaa erityisen hyvin inhaloitavista glukokortikoidista saatavaa hyötyä astman hoidossa. Inhaloitavan glukokortikoidin käyttö vaikuttaa FeNO-arvoon merkittävästi, mikä vaikuttaa biomerkkiaineesta tehtävään tulkintaan astman alatyypistä.¹⁶ American thoracic societyn (ATS) suositusten mukaan FeNO > 50 aikuisilla indikoi eosinofiilista tulehdusta.³² Toisaalta eosinofiilinen tulehdus on epätodennäköinen, jos FeNO < 25.⁹

2.4.4 Biomerkkiaineiden arviointia ja vertailua

Meta-analyysissä tutkittiin 24 poolattuun tutkimukseen pohjautuen aikuisilla eniten käytettyjä eosinofiilisen tulehduksen biomerkkiaineita B-Eos, FeNO ja S-IgE.¹⁶ Eosinofiilisen tulehduksen raja-arvoina pidettiin tutkimuksissa eosinofiilien 2 tai 3 %:n osuutta ysköksen soluista.¹⁶ Tutkimuksissa 21:ssä verrattiin biomerkkiaineella saatua tulosta yskösnäytteeseen. Kahdessa tutkimuksessa referenssinä biomerkkiaineelle käytettiin yskösnäytteen ja endobronkiaalisen biopsian yhdistelmää ja yhdessä endobronkiaalisen biopsian ja bronkoalveolaarisen huuhtelunäytteen kombinaatiota. Tutkimuksessa arvioitiin

biomerkkiaineiden tarkkuutta ja herkkyyttä tunnistaa yskösnäytteen eosinofiilista tulehdusta, jonka rajaksi oli määritetty ≥ 3 % eosinofiilisten valkosolujen osuus.¹⁶ FeNO:n tarkkuus oli 66 % ja herkkyys 76 % perustuen 17 tutkimukseen ja 3216 potilaaseen.¹⁶ B-Eos tarkkuus oli 71 % ja herkkyys 77 % 14 tutkimuksen ja 2405 potilaan aineistossa.¹⁶ Näihin verrattuna plasman IgE:n ennustearvo eosinofiiliselle tulehdukselle oli selkeästi heikompi eli tarkkuus 64 % ja herkkyys 71 % 942 potilaalla.¹⁶ Muista biomerkkiaineista ei ollut riittävästi tutkimusnäyttöä päätelmien tekemiseksi. Kolmessa tutkimuksessa oli yhdistetty useiden merkkiaineiden pitoisuuksista saatavaa tietoa eosinofilian arvioimisessa, mutta menetelmällä ei saatu tämän tutkimuksen perusteella merkittävästi parempia tuloksia kuin käyttämällä yhtä merkkiainetta.¹⁶

Yskösnäytteen perusteella määritetyn eosinofiilisen tulehduksen ja potilaan kliinisen tilan välistä ristiriitaa kuvastaa DREAM-tutkimus.²⁵ Siinä arvioitiin, miten biomerkkiaineen perusteella määritetty eosinofiilinen tulehdus oli yhteydessä hyötyyn eosinofiiliselle astmalle spesifistä biologisesta lääkkeestä, mepolitsumabista. Tutkimuksessa veren eosinofiilien havaittiin ennustaneen mepolitsumabista saatavaa hyötyä paremmin kuin ysköksen eosinofiilien.²⁵ Lisäksi veren eosinofiilien havaittiin olleen hyvin toistettava mittaus, sillä yksittäinen veren eosinofiilien mittaus yli 150 solua/ μ l ennusti, että useiden tulevien mittausten keskiarvo on yli 150 solua/ μ l 85 % tarkkuudella.²⁵ Neljällä mittauksella ennustearvo saatiin 92 %:iin eli toistetuilla tutkimuksilla ennustettavuus parantui hieman.²⁵

Yskösnäytettä korvaavien biomerkkiaineiden tehoa selvittävässä tutkimuksissa on useimmiten käytetty indusoitua yskösnäytettä referenssiarvona.¹⁶ Indusoitu yskösnäyte ei kuitenkaan anna tarkinta mahdollista tietoa hengitysteissä vallitsevan tulehduksen immunologisesta alatyypistä tai kliinisestä hoitovasteesta.^{16, 25} Tämä on ongelmallista, sillä näin ollen tutkimustuloksissa ei huomioida niitä potilaita, joilla on tosiasiaa eosinofiilinen tulehdus, mutta yskösnäyte on jäänyt negatiiviseksi. Näin ollen ilmoitetut tutkimustulokset biomerkkiaineiden tarkkuudesta tunnistaa eosinofiilista tulehdusta ovat kirjallisuudessa huonompia kuin ne tosiasiaa ovat.¹⁶ Korvaavan biomerkkiaineen tehoa yskösnäytteeseen verrattuna voitaisiin arvioida tarkemmin vertaamalla sekä yskösnäytettä että mahdollista korvaavaa biomerkkiainetta ulkoiseen referenssiarvoon, joka voisi olla endobronkiaalinen biopsia, bronkoalveolaarisen huuhtelunäytteen solututkimus tai tutkimuksen ennustearvo

lääkehyödyistä.² Vaikka ysköstä tarkemmat menetelmät ovat invasiivisia ja kalliita, niillä saataisiin tutkittavan biomerkkiaineen tarkkuudelle referenssiarvo, joka tunnistaa eosinofiilisen tulehduksen tarkemmin kuin pelkkä yskösnäyte.¹⁶

2.5 Vaikean astman hoito erikoislääkkeillä

Tulevaisuuden trendi vaikean astman hoidossa on yksilöllinen potilaslähtöinen lääkitys, jota varten potilaan tautityypin ja -mekanismin tunnistaminen on tärkeää. Hoito lähtee potilaan tavoitteista ja kyvyistä hoitaa sairauttaan ja niiden mukaan räätälöidystä yksilöllisestä hoitosuunnitelmasta.^{3, s. 50} Vaikean astman hoitoon käytetään ICS-LABA:n lisäksi lisälääkkeinä tiotropiumia, leukotrieenireseptoriantagonistia (LTRA), makrolideja ja biologisia lääkkeitä. Suomessa on käytössä kuusi biologista lääkettä, joiden indikaatio on vaikea astma: omalitsumabi allergiseen astmaan, mepolitsumabi, reslitsumabi, benralitsumabi ja dupilumabi eosinofiiliseen astmaan ja uusimpana tetsepelumabi vaikeaan astmaan. Aiemmin käyttöön hyväksytyt biologiset lääkkeet vaikuttavat eosinofiiliseen tulehdukseen, mutta potilaat ovat hyötyneet tetsepelumabista tulehduksen alatyypistä riippumatta.^{33, 34}

Ensisijaisesti allergiseen astmaan on tarkoitettu monoklonaalinen anti-IgE-vasta-aine, omalitsumabi. Omalitsumabi on humanisoitu DNA-pohjainen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu vapaan IgE:n Fc-alueelle.³⁵ Sitoutuminen estää vapaata IgE:tä sitoutumasta korkean affiniteetin IgE-reseptoriin (FcεRI), jolloin basofiilien degranulaatio estyy ja vapaa IgE vähenee 96 %.³³ Kun vapaa IgE-pitoisuus laskee, IgE-reseptorien määrä ja siten immuunisolujen siirtyminen kudoksiin vähenee, minkä seurauksena solujen aikaansaama allerginen reaktio ja viivästynyt astmavaste vaimenevat.³⁵ Potilaat ovat kolmannen faasin tutkimuksen jälkeen tehtyjen havainnoivien tutkimusten perusteella hyötyneet yhtä paljon omalitsumabista riippumatta astman eosinofiilisesta tulehduksesta.³³ Meta-analyysissä pahenemisvaiheiden määrä väheni omalitsumabin käyttäjillä 45 % ja absoluuttinen riski väheni 26 prosentista 16 prosenttiin ja sairaalahoidon tarve väheni 84 %.³⁵ Useilla omalitsumabia saaneilla potilailla inhaloitavien glukokortikoidien käyttö väheni, mutta tilastollisesti merkittävää muutosta ei havaittu. Omalitsumabin käyttö on indikoitu aikuisille ja yli 12-vuotiaille vaikeaan allergiseen astmaan, kun pahenemisvaiheita esiintyy suuresta päivittäisestä inhaloitavasta glukokortikoidiannoksesta huolimatta tai maksimaalisella

astman lääkehoidolla ei saada riittävää hoitovastetta. Lisäksi IgE-positiivisuus spesifiselle ympärivuotiselle allergeenille tulee olla osoitettu ja seerumin IgE-taso yli 30 IU/ml.³⁵

IL-5 on tärkeä eosinofiilien erilaistumista, kypsymistä sekä aktivaatiota säätelevä sytokiini. Anti-IL-5-lääkkeitä ovat IL-5-molekyylisiin sitoutuvat monoklonaaliset vasta-aineet mepolitsumabi ja reslizumabi sekä IL-5-reseptoriin sitoutuva benralitsumabi (ks. Kuva 1). Ne tekevät sekä allergiseen että ei-allergiseen eosinofiiliseen astmaan. Mepolitsumabi ja reslizumabi sitoutuvat spesifisesti korkealla affiniteetilla IL-5-sytokiiniin ja estävät sitä sitoutumasta IL-5-reseptoriin, jolloin IL-5-pohjainen signaalointi estyy ja eosinofiilien tuotanto sekä selviytyminen vähentyvät ja hengitysteiden tulehdus lievenee.³³ Benralitsumabi sitoutuu irreversiibelisti IL-5-reseptorin alfaketjuun, mikä estää IL-5:n vaikutuksen ja saa luonnolliset tappajasolut tuhoamaan eosinofiilejä.³³

Veren perustason eosinofilian on joidenkin tutkimusten mukaan havaittu ennustavan hyvää vastetta IL-5:n estolle ysköksen eosinofiliaa paremmin.²⁵ Hyvä vaste mepolitsumabille oli yhteydessä sekä veren että ysköksen eosinofiilien lähtötasoon ja pahenemisvaiheiden määrään edellisvuoden aikana.³³ Korkeammilla veren eosinofiilitasoilla pahenemisvaiheet vähenivät enemmän.³³ Meta-analyysissä sairaalahoidon määrä lumelääkkeeseen verrattuna väheni puoleen ja suhteellisesti sairaalahoito tai ensiapukäynnit vähenivät puoleen,³⁶ Mepolitsumabi vähensi oraalisten glukokortikoidien tarvetta keskimäärin 50 % potilailla, joilla on vaikea eosinofiilinen astma.³⁷ Mepolitsumabi ja benralitsumabi ovat indikoituja lisälääkkeeksi huonossa hoitotasapainossa olevaan eosinofiiliseen astmaan, johon liittyy toistuvia pahenemisvaiheita 12-vuotiaille tai vanhemmille. Mepolitsumabihoidosta hyötyivät eniten potilaat, joilla on ollut jatkuvia pahenemisvaiheita optimoidusta inhalaatiolääkehoidosta huolimatta ja joilla on eosinofilian merkkejä veressä (≥ 300 solua/ μ L tai $\geq 0.3 \times 10^9$ solua/l) tai ysköksessä (> 3 %).³⁸ Selvä hyöty nähtiin myös ryhmässä, jossa B-Eos ≥ 150 solua/ μ L.²⁵ Suomessa mepolitsumabin ja benralitsumabin käyttö on rajattu potilaille, joilla on vaikea astma ja veren eosinofiilimäärä on vähintään $0,30 \times 10^9/l$ ja toistuvia pahenemisvaiheita. Benralitsumabi on IgG1-vasta-aine, joka lisää vasta-ainevälitteistä sytotoksista vaikutusta ja aiheuttaa eosinofiilien kuoleman estämällä IL-5-reseptorin toimintaa.³⁹ Meta-analyysissä benralitsumabi vähensi pahenemisvaiheiden määrää hieman alle 50 %.³⁹ Keuhkojen toiminta (FEV1), astman hallinta (ACQ) ja elämänlaatu (AQLQ) eivät

parantuneet.³⁹ ZONDA-tutkimuksessa benralitsumabi vähensi oraalisten glukokortikoidien tarvetta 75 % verrattuna lumelääkkeen 25 %:iin.⁴⁰ Uudemman kahden vaikean astman klinikan aineistoon perustuvan tutkimuksen perusteella benralitsumabi vähensi astman pahenemisvaiheita tehokkaammin ja paransi FEV1-arvoa enemmän kuin mepolitsumabi.⁴¹ OSMO-monikeskustutkimuksessa vaikeaa eosinofiilista allergista astmaa sairastavilla omalitsumabin vaihto mepolitsumabiin paransi astman hoitotasapainoa ja vähensi pahenemisvaiheita huomattavasti, ja lääkkeiden siedettävyys oli samaa luokkaa.⁴²

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu IL-4-reseptorin alfaketjuun estäen sekä IL-4- että IL-13-reseptorin toiminnan ja signaloinnin (ks. Kuva 1). IL-4 ja IL-13 ovat tärkeitä tulehduksen säätelijöitä astmassa, ja ne vaikuttavat epiteelin paksuuntumiseen, pikarisoluihin ja limantuotantoon, sileän lihaksen hypertrofiaan, B-solujen erilaistumiseen IgE-tuotantoon ja eosinofiilien kulkeutumiseen hengitysteihin.³³ Dupilumabi vaikuttaa rakenne- sekä inflammatorisiin soluihin vähentäen tulehdusmerkkiaineiden määrää eli uloshengityksen typpioksidin osuutta ja IgE-pitoisuutta astmaatikoilla.³³ Dupilumabia voidaan Suomessa käyttää vaikeaan astmaan, kun FeNO \geq 25 tai veren eosinofiilit \geq 0,15 \times 10⁹/l.

Neutrofiilisen astman ei ole tautityypille spesifistä biologista lääkettä. Makrolideihin kuuluva atsitromysiini on vähentänyt kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa AMAZES-tutkimuksessa 48 viikon kuurin aikana astman pahenemisvaiheita huomattavasti ja parantanut hoitotasapainoa potilailla, joilla on jatkuvaoireinen astma korkeasta-keskikorkeasta inhaloitavien glukokortikoidien annoksesta ja LABAsta huolimatta.⁴³ Vaikutus nähtiin sekä eosinofiilisessa että ei eosinofiilisessa astmassa.⁴³ Atsitromysiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on pidentynyt QT-aika, kuulovaurio, atyyppisiä mykobakteereja ysköksessä tai antibioottiresistenssin riski. Tetsepelumabi on TSLP-vasta-aine, joka paransi faasin 3 kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa elämänlaatua, keuhkofunktiota ja astman hoitotasapainoa vaikeassa astmassa.³⁴ Lääkkeen vaikutus oli suurempi eosinofiilisessa astmassa (ks. Kuva 1), mutta lääke tehoi myös ei eosinofiiliseen astmaan ja oli siten ensimmäinen biologinen lääke, joka sai myyntiluvan astmaan ilman tyypin 2 tulehdusta.³⁴

3 TUTKIMUSTAVOITTEET

Tyksissä on vuodesta 2018 alkaen tutkittu 29 indusoitua yskösnäytettä osana vaikean astman kliinistä arviota. Muina tutkimuksina on samanaikaisesti tehty spirometria, FeNO-määritys ja täydellinen verenkuva. Tavanomaisia tutkimuksia muiden seurantakäyntien yhteydessä ovat olleet spirometria, FeNO, astman oireisuutta mittaava astmatesti ja astmaan liittyvää elämänlaatua mittaava AQLQ-kysely. Tutkimuksen tavoitteena on koota tiedot potilaan kaikista tutkimustuloksista ja arvioida indusoidun yskösnäytteen merkitystä astman immunologisen alatyyppin arvioimisessa sekä hoidon valinnassa.

4 TUTKIMUSMENETELMÄT

4.1 Tutkimusasetelma

Tutkimuksessa tarkasteltiin retrospektiivisesti potilaita, joille on tehty indusoitu ysköstutkimus keuhkosairauksien vastuualueella (toimenpidekoodi XG488) osana vaikean astman selvittelyä vuosina 2018–2020 (N = 29). Auria tietopalvelu poimi tiedot potilailta, joilta on tutkittu indusoitu yskösnäyte. Osa potilastiedoista saatiin tietopalvelun poimimina potilaskertomuksen rekistereistä ja loput haettiin manuaalisesti suoraan potilaskertomuksista. Aurian poiminnasta saatuja tietoja olivat sukupuoli, ikä tutkimushetkellä, indusoidun ysköksen solujakauma ja PAD-lausunto, B-leukosyytit, B-eosinofiilit, B-neutrofiilit, uloshengityksen typpioksidipitoisuus (FeNO), astmatestin pisteet sekä aloitettu biologinen lääke. Potilaskertomuksista poimittiin käsin AQLQ-kyselyiden tulokset, tupakointitiedot, spirometriatulokset, yskösnäytteen indikaatio, erikoislääkkeen seurantatiedot ja päätös erikoislääkehoidon jatkamisesta. Tarkasteltavia erikoislääkkeitä olivat Tyksissä käytetyt biologiset lääkkeet benralitsumabi, mepolitsumabi, omalitsumabi ja dupilumabi sekä atsitromysiini. Tiedot koottiin Microsoft Excel -taulukkolaskentaohjelmaan ja vietiin tilastollisia analyysyjä varten IBM SPSS Statistics -ohjelmiston versioon 27.

4.2 Indusoidun yskösnäytteen kerääminen ja tulkinta

Indusoidulla ysköksellä on tarkoitus kerätä edustava näyte alahengitysteiden eritteistä. Näytteenotto perustuu siihen, että iso- tai hypertonista suolaliuosta hengitetään inhalaattorilla, jolloin hengitysteistä tuotetaan limaa.⁴⁴ Hypertoninen suolaliuos aikaansaa suuremman limantuoton kuin isotoninen, mutta siihen liittyy korkeampi bronkospasmin riski.

⁴⁴ Taulukossa 1 on esitetty Tyksissä käytetty protokolla indusoidun yskösnäytteen keräämisestä (tarkka protokolla liitteenä). Korkean riskin potilailla (bronkodilataation

jälkeinen (FEV1 z-arvo < 2,5) sovellettiin vaihtoehtoista menetelmää ysköksenottoon.⁴⁴ Tällöin inhaloitavat keittosuolakonsentraatiot olivat 0,9 % 5 minuutin ajan ja tarvittaessa 3 % 5 minuutin ajan vs standardipotilaan 3 % 5 minuutin ajan, 4 % 5 minuutin ajan ja 5 % 5 minuutin ajan. Lima kerättiin ja analysoitiin.

TAULUKKO 1. Indusoidun yskösnäytteen kerääminen (ohje mukailtu Tyksin protokollasta).

Vaihe	Mitä tehdään
1.	Potilas puhdistaa nenän ja suun ja annetaan yksityiskohtaiset ja selkeät toimintaohjeet
2.	Mitataan lähtötilanteen spirometria ja FEV1
3.	Annetaan inhalaattorilla 0,4 mg salbutamolia ja mitataan bronkodilataatiiovaste 15–30 minuutin kuluttua
4.	Valmistellaan ultraäänisumuttimeen 5 ml NaCl-liuosta (aloituskonsentraatio 0,9 % tai 3 %, potilaan riskin mukaan)
5.	Potilas hengittää steriloitua suolavettä hitaasti 5 min ajan ysköksen indusoimiseksi. Nenä niistetään ja sylki syljetään pois ennen yskösnäytteen ottoa
6.	Ysköksen pitää tulla syvemmältä hengitysteistä ja näyte kerätään kierrekorkilliseen astiaan. Näyte kuljetetaan kylmässä laboratorioon alle 2 tunnin aikana analysoitavaksi
7.	FEV1 mitataan jokaisen indusoinnin jälkeen. Indusointi lopetetaan, mikäli FEV1 on pudonnut ≥ 20 % bronkodilatoituun arvoon verrattuna tai ilmenee oireita
8.	Suolakonsentraatiota nostetaan ja indusointi toistetaan, jos limaa ei erity ja tutkimusta voidaan jatkaa

Ysköksen solujakaumat määritettiin patologian yksikössä vakioidulla menetelmällä ja tuloksena ilmoitettiin eosinofiilien, neutrofiilien, makrofagiin, lymfosyyttien ja bronkiaalisten epiteelisolujen prosentuaaliset osuudet. Epiteelisolujen osuus ilmoitettiin erikseen, ja näytettä pidetään heikkolaatuisena, jos epiteelisoluja on yli puolet solumäärästä. Yskösnäytteen laadunvarmistuksella varmennetaan tutkimuksen toistettavuus. Edustava

indusoitu yskösnäyte on otettu alahengitysteistä asti ja sisältää makrofageja. Epäedustavassa näytteessä ei ole alveolaarisia makrofageja.⁴⁵ Tässä tutkimuksessa käytettiin eosinofiilisen tulehduksen rajana ysköksen eosinofiilien osuutta yli 2 % ja neutrofiilisen tulehduksen rajana oli neutrofiilien yli 60 % osuus.⁴⁶

4.3 Potilaat

Aineisto koostuu Auria tietopalvelun poiminnan 29 potilaasta, joille oli tehty indusoitu ysköstutkimus osana vaikean astman selvittelyä. Yksi potilas ei saanut indusoitua ysköstä nousemaan, joten analysoituja näytteitä oli 28. Arvio biologisen lääkkeen vasteesta tehtiin seurantakäynneillä. Seuranta-ajat vaihtelivat ja mikäli puolen vuoden seuranta-aika ei ole täyttynyt, ei luotettavaa arviota lääkkeen tehosta saatu. Hoitovaste arvioitiin kokonaisvaltaisesti dikotomisena muuttujana potilaskertomuksesta poimittujen sanallisten kirjauksien, astmatestien pisteiden, pahenemisvaiheiden esiintymisen, tablettiglukokortikoidiannoksen ja spirometriatulosten perusteella. AQLQ-kyselystä ei ollut saatavilla seurantatietoa kuin muutamalle potilaalle, joten se on jätetty pois voinnin kehittymisen tarkastelusta. Potilaan katsottiin hyötynneen biologisesta lääkkeestä, mikäli kliinistä parantumista tapahtui selkeästi. Hoito tulkittiin tehottomaksi, mikäli hoitotasapaino oli korkeintaan hieman parantunut, ennallaan tai huonontunut vähintään 6 kk aikana. Atsitromysiinin hoitovastetta arvioitiin samoin kriteerein kuin biologisia lääkkeitä.

4.4 Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelmalla. Potilasaineistoa tarkasteltiin kuvailevalla statistiikalla. Hoitovasteeseen liittyviä tekijöitä ja eosinofiilisen taudinkuvaan liittyviä tekijöitä arvioitiin kunkin muuttujan suhteen ristiintaulukoimalla. Tilastollista merkitystä löydöksille ei voitu arvioida pienen, heterogeenisen potilaskohortin (N = 29) ja useiden erilaisten erikoislääkehoitojen takia.

4.5 Biomerkkiaineet

Potilaiden astman immunologisen fenotyypin arvioinnissa käytettiin parhaiten tyyppin 2 tulehduksen arviointiin sopivia biomerkkiaineita eli veren eosinofiileja ja uloshengitysilman typpioksidia.^{10, 16, 19} Kliinisen taudinkuvan ja biomerkkiaineiden perusteella määritettiin tarve indusoidulle yskösnäytteelle limakalvojen eosinofilian ja/tai neutrofilian selvittämiseksi. Kirjallisuudessa laajimmin käytetty eosinofiilisen tulehduksen kliininen päätösraja on ollut B-

Eos $\geq 0,30 \times 10^9/l$ ja FeNO ≥ 25 ppb tai ≥ 50 ppb. Tässä tutkimuksessa käytettiin rajoja B-Eos $\geq 0,30 \times 10^9/l$ ja FeNO ≥ 25 ppb.⁹

5 TULOKSET

5.1 Potilasjoukko

Tutkittavat henkilöt sairastivat vaikeaa astmaa ja iän mediaani oli 55 vuotta vaihteluvälin ollessa 26–76 vuotta (taulukko 2). Tutkittavia oli 29, joista 18 naisia. BMI:n mediaani oli 28,6 kg/m², ja BMI > 30 kg/m² oli 13 henkilöllä. Potilaista 10 ei ollut tupakoinut koskaan, seitsemällä ei ollut merkittävää tupakka-altistusta (alle 10 askivuotta) ja 12 oli tupakoinut yli 10 askivuotta. Ensimmäisen astmatestin pistemäärä oli alle 20 kaikilla paitsi yhdellä potilaalla (Taulukko 3) eli astma oli huonossa hoitotasapainossa. Muutamalla potilaalla astma oli ollut hyvässä hallinnassa ainakin jossain vaiheessa ennen tutkimushetkeä. Vain yhdellä tutkittavalla astmatestin tulos ei ollut missään vaiheessa ollut alle 20 ennen tutkimushetkeä eli astmaoireet olivat olleet koko ajan hallinnassa. Tutkimushetkeä edeltävissä astmatesteissä huonoimpien ja parhaimpien tuloksien erot olivat hyvin suuret, eli hoitotasapainon ajallinen vaihtelu oli merkittävää: huonoimman tuloksen mediaani ennen tutkimushetkeä oli 9 ja parhaimman 17,5. Tutkimushetkellä astman hallinta oli melkein jokaisella potilaalla erittäin huonossa hoitotasapainossa. Kenenkään tutkittavan astma ei ollut hyvässä hallinnassa yskösnäytteen oton aikaan, koska korkein astmatestin pistemäärä tällöin oli 17 pistettä. Seurantajakson viimeisessä astmatestissä astman hallinta oli parantunut mediaanin noustessa 10 pisteestä 14:een, eli tilastollisesti merkittävää voinnin parantumista⁶ oli tapahtunut.⁶ Yleisestä trendistä huolimatta useat potilaat eivät saaneet riittävää hoitovastetta oireisiinsa ja 14 jäi vielä seurantajakson lopussa erittäin huonon hoitotasapainon puolelle. AQLQ-yhteispisteiden mediaani oli 3,69 vaihteluvälin ollessa 1,80–6,41. Tutkimushetken spirometrian FEV1-arvon Z-luvun mediaani oli -1,80 ja vaihteluväli -6,8–0,05 (Taulukko 3). Obstruktiota kuvaavan FEV1/FVC mediaani oli 0,72 korkeimman ja matalimman arvon ollessa vastaavasti 0,86 ja 0,50.

Veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuuden ensimmäisen mittauksen mediaani oli 0,28 ($\times 10^9/l$), korkein arvo ennen ysköstutkimusta 0,47 ja tutkimushetkellä 0,38 (Taulukko 4). B-Eos mittauskertojen lukumäärä tutkittavien välillä vaihteli huomattavasti. Mediaani oli 8 mittausta ja seitsemällä tutkittavalla mittauksia oli alle 4. Korkeimman ennen

ysköstutkimusta mitatun B-Eos-arvon perusteella 22 potilaalla 29:stä oli eosinofiilinen tulehdus, kun taas ysköshetkellä mitatun B-Eos perusteella eosinofilia havaittiin 14 potilaalta 22:sta. Uloshengityksen typpioksidipitoisuus ennen yskösnäytettä oli mitattu 27 potilaalta. Maksimiarvon mediaani oli 15 ppb vaihteluvälin ollessa 1–145 ppb. Tutkimushetkellä typpioksidipitoisuuden mediaani oli 16 ppb vaihteluvälillä 1–100 ppb. Mediaani tutkimushetkellä oli korkeinta edeltävästi mitattua arvoa suurempi. Tutkimushetkeä edeltävän maksimiarvon pohjalta 11 potilaalla oli tyypin 2 tulehdus, kun taas tutkimushetkellä raja ylittyi 10 tutkittavalla.

TAULUKKO 2. Aineiston perustiedot. (Ikä ja BMI: mediaani (25.; 75. desiili ja vaihteluväli))

Tutkittavia	29
Ikä	55 (47; 66; 26–76)
Naisia	18 (62 %)
BMI (kg/m ²)	28,6 (26,6; 36,2; 20,8–52,2)
BMI yli 30 kg/m ²	13 (45 %)
Tupakointihistoria	
Ei ole tupakoinut	10 (35 %)
Alle 10 askivuotta	7 (24 %)
Yli 10 askivuotta	12 (41 %)

TAULUKKO 3. Tutkittavien astman hallinta ja keuhkojen toiminta.

Astmatestit, AQLQ ja spirometria. Tulokset mediaaneina (25. desiili; 75. desiili; vaihteluväli).	
Ensimmäinen astmatesti (N = 28)	10 (9; 15; 5–21)
Huonoin astmatesti (ennen tutkimushetkeä)	9 (7,3; 11; 5–21)
Paras astmatesti (ennen tutkimushetkeä)	17,5 (14,3 ;20,5; 6–25)
Tutkimushetken astmatesti (N = 27)	10 (8; 15; 6–17)
Viimeinen astmatesti	14 (9,5; 20,5; 5–25)
AQLQ yhteispisteet	3,69 (2,91; 3,95; 1,80–6,41)
Spirometriatulokset	
FEV1, litraa	2,29 (1,74; 2,62; 0,94–3,92)
FEV1, % viitearvosta	73 (63; 80; 29–99)
FEV1, Z-luku	-1,8 (-3,06; -1,47; -6,81– -0,05)
FVC, litraa	3,12 (2,39; 3,74; 1,35–5,84)
FEV1/FVC	0,72 (0,67; 0,77; 0,50–0,86)

TAULUKKO 4. Biomerkkiaineiden (veren eosinofiilisten valkosolujen pitoisuus, uloshengitysilman typpioksidipitoisuus) perusteella määritetty eosinofiilinen tulehdus.

B-Eos (x 10 ⁹ /l)	Mediaani (25. desiili; 75. desiili; vaihteluväli)
Ensimmäinen mittaus (N = 29)	0,28 (0,15; 0,47; 0,02–1,86)
Korkein ennen ysköstutkimusta (N = 29)	0,47 (0,30; 0,94; 0,09–2,03)
Tutkimushetki (N = 22)	0,38 (0,23; 0,53; 0,04–0,85)
B-Eos perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus	B-Eos ≥ 0,30 x 10 ⁹ /l)
Maksimiarvon perusteella (N = 29)	22 (76 %)
Tutkimushetkellä (N = 22)	14 (64 %)
B-Eos tutkimuskertojen määrä (mediaani)	8 (4; 16; 1–53)
FeNO (ppb)	Mediaani (25. desiili; 75. desiili; vaihteluväli)
Maksimiarvo ennen tutkimusta (N = 27)	15 (10; 69; 1–145)
Tutkimushetkellä (N = 27)	16 (9; 42; 1–100)
FeNO:n perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus	FeNO ≥ 25 ppb
Maksimiarvo (N=27)	11 (41 %)
Tutkimushetkellä (N=27)	10 (37 %)

5.2 Indusoidun yskösnäytteen analysointi

Yskösnäyte otettiin kaikilta (N=29) paitsi yhdeltä potilaalta, joka ei saanut ysköstä nousemaan riittävästi näytteenottohetkellä. Kerätyistä 28 yskösnäytteestä viidestä (18 %) ei pystytty laskemaan solumääriä luotettavasti (Taulukko 6). Nämä näytteet olivat epäedustavia ja laadultaan välttäviä. Patologi pystyi tulkitsemaan tulokset 23 näytteestä, joista 17 oli edustavia ja laadultaan hyviä (Taulukko 5). Tutkimuksessa huomioitiin kaikkien 23 potilaan yskösnäytteet, joista solujakaumat oli laskettu. Yskösnäytteen solujakauman perusteella määritettiin 23 tutkittavan immunologinen alatyypin eosinofiilisen tulehduksen 2 % rajan ja neutrofiilisen tulehduksen 60 % rajan perustella. Keskeiset analyysit katsottiin erikseen potilailla, joilla näyte oli hyvä ja edustava (N = 17).

TAULUKKO 5. Yskösnäytteen laatu.

		Alle 50 solua hyvä	50–100 solua kohtalainen	yli 100 solua välttävä	Summa
Ysköksen edustavuus	Edustava	17	1	1	19
	Epäedustava	2	0	7	9
Summa		19	1	8	28

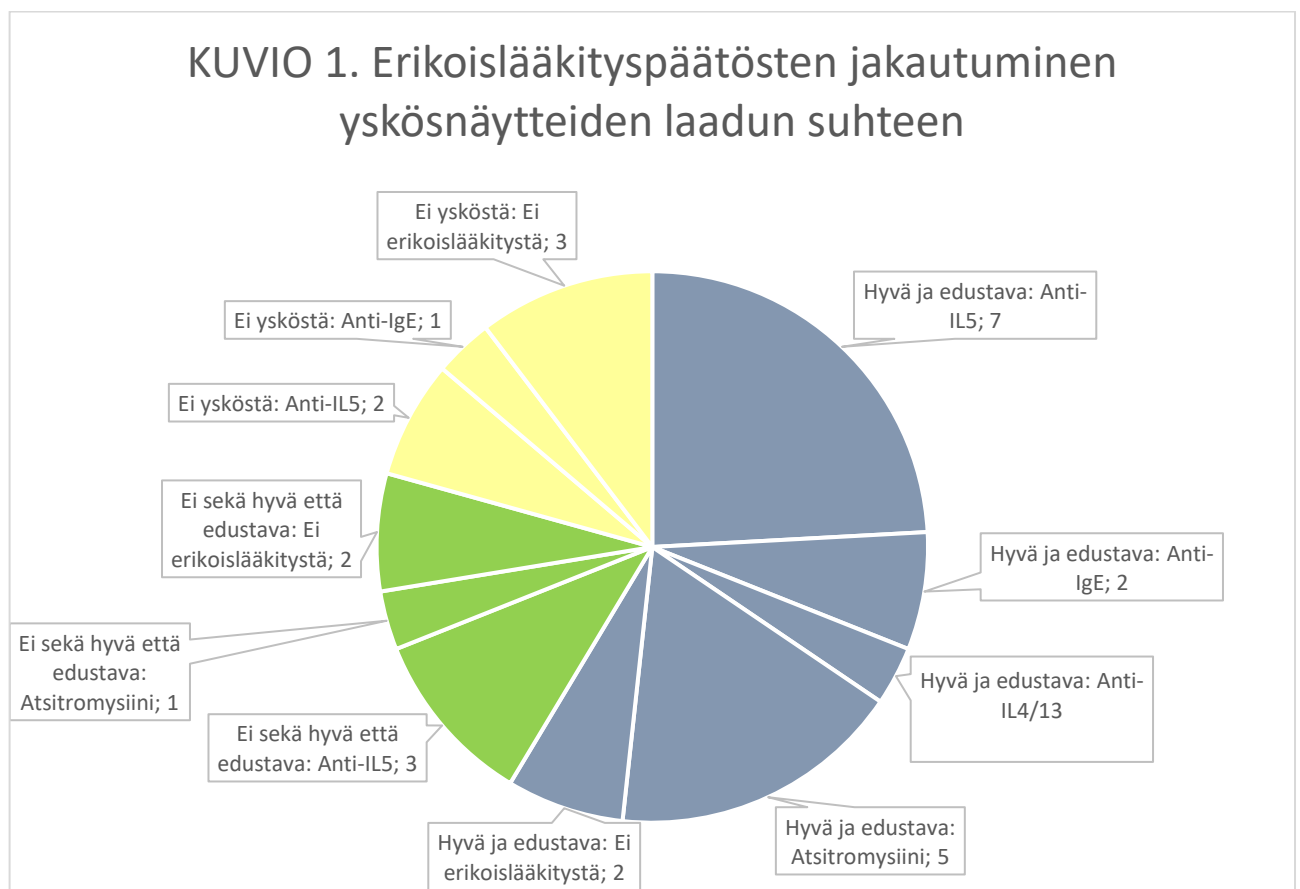
Ysköslöydöksen perusteella kuudella potilaalla oli eosinofiilinen, kuudella neutrofiilinen, neljällä sekamuotoinen (neutrofiilinen + eosinofiilinen) ja seitsemällä paucigranulosyyttinen (ei kumpaakaan komponenttia hallitsevana) tulehdus (Taulukko 6). Viiden potilaan näytettä ei pystytty tulkitsemaan, ja näitä ei huomioitu jakaumassa.

TAULUKKO 6. Indusoidun yskösnäytteen tulokset.

Eosinofiilinen	6 (26 %)
Neutrofiilinen	6 (26 %)
Sekamuotoinen	4 (17 %)
Paucigranulosyyttinen	7 (30 %)
Ei pystytty tulkitsemaan	5 (18 %)
Ysköksen eosinofiilit, md. (25. desiili; 75. desiili; vaihteluväli) % soluista	1,0 (0; 13,0; 0–46)
Ysköksen neutrofiilit, md. (25. desiili; 75. desiili; vaihteluväli) % soluista	58 (37; 83; 7–98)

5.3 Hoidon valinta

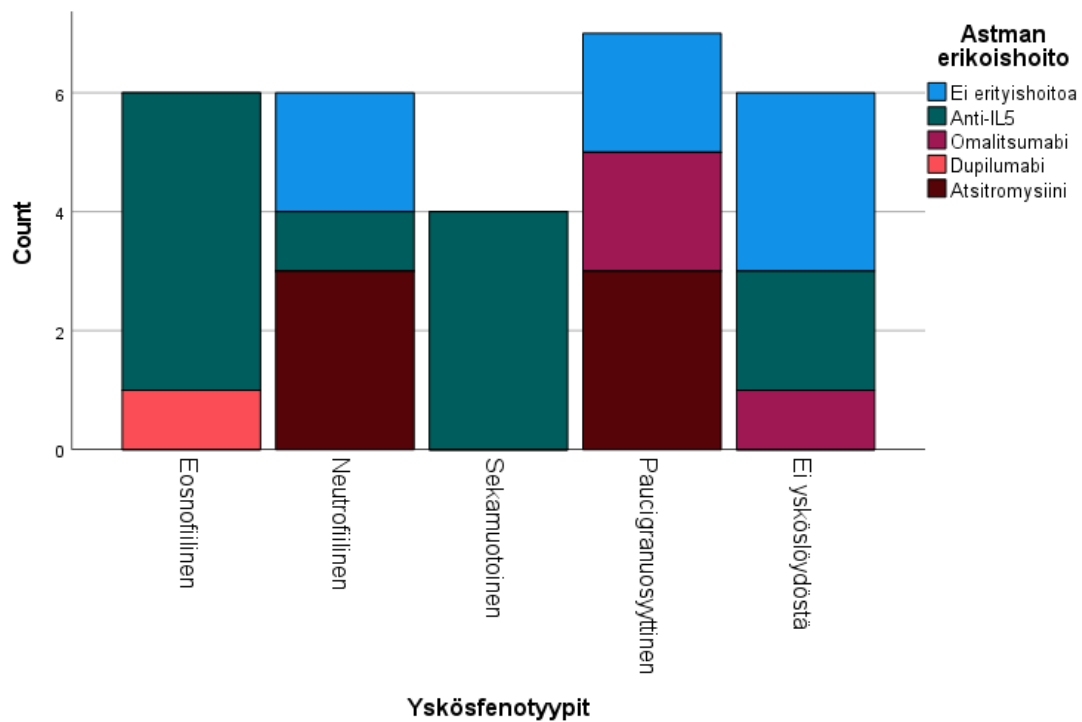
Potilaista 16:lle aloitettiin biologinen lääke, ja näistä 13:lla saatiin hoitovasteen seurantatieto tarkastelujakson aikana. Kuudelle potilaalle aloitettiin atsitromysiinilääkitys ja kaikista saatiin tieto hoitovasteesta. Erikoislääkityksen aloittaminen yskösnäytteistä saatujen tietojen perusteella (Kuva 1) osoittaa, että potilaista, joiden yskösnäyte oli hyvä ja laadukas, 10:lle aloitettiin biologinen lääke, 5:lle atsitromysiini ja 2:lle ei erityislääkettä. Kuudelta potilaalta ei pystytty analysoimaan ysköstä ollenkaan, mutta heistä kolmelle aloitettiin biologinen lääke. Eosinofiiliseen astmaan tarkoitettu anti-IL-5-lääke aloitettiin kolmelle potilaalle, joiden ysköslöydös ei ollut hyvä ja edustava ja kahdelle, joiden ysköstä ei pystytty tulkitsemaan.

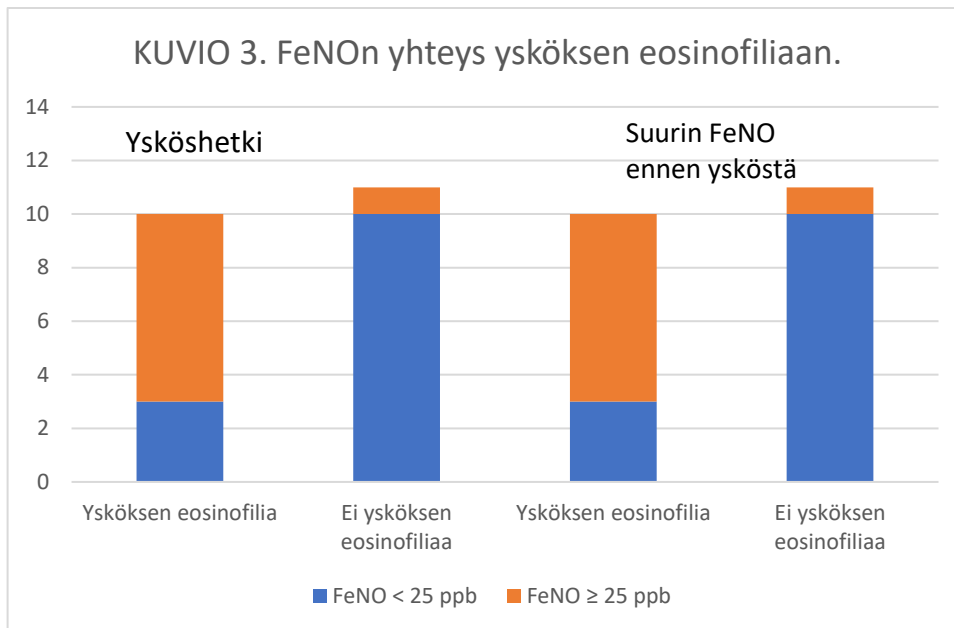


Tutkittavat potilaat jakoutuivat yskösnäytteen tuloksien perusteella viiteen eri luokkaan (Kuvio 2). Kuviossa esitetään lisäksi aloitettu erikoislääkitys alatyypeittäin. Käytetyistä biologisista lääkkeistä mepolitsumabilla ja benralitsumabilla on samankaltainen vaikutus, joten niitä tarkastellaan yhdessä ryhmässä (Anti-IL5).⁴¹ Ysköksen perusteella eosinofiilista astmaa sairastavia potilaita oli kuusi, joista viidelle aloitettiin Anti-IL5-lääkitys ja yhdelle Anti-IL4/13-lääkitys. Yskösnäytteen perusteella neutrofiilinen astma oli 6 potilaalla, joista kolmelle aloitettiin atsitromysiini, yhdelle Anti-IL5 ja kahdelle ei aloitettu erikoishoitoa.

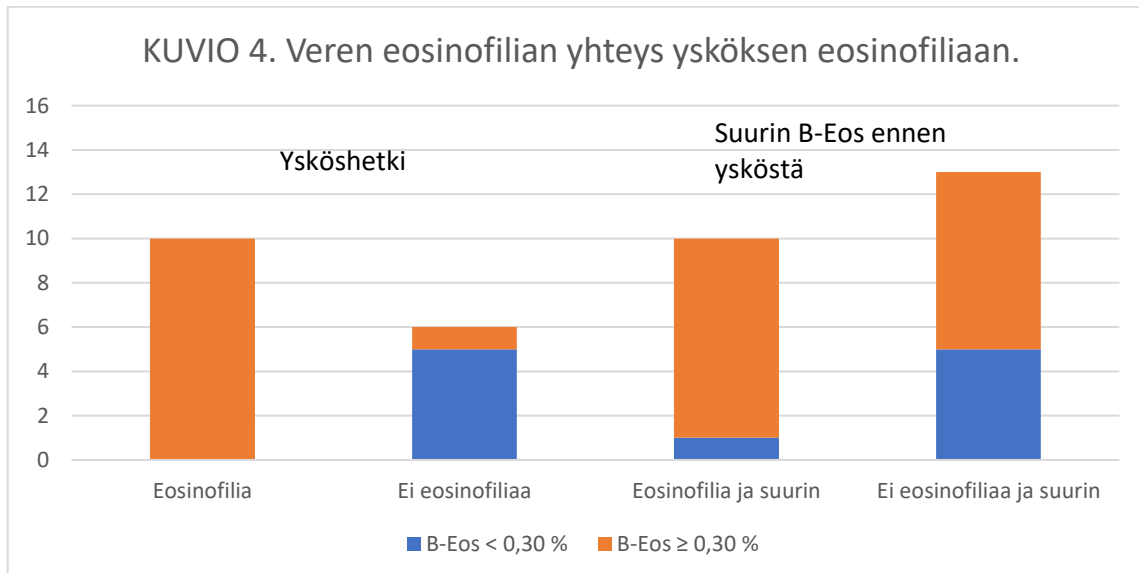
Sekamuotoinen astma oli neljällä tutkittavalla, joista jokaiselle aloitettiin Anti-IL5-lääkitys. Paucigranulosyyttistä astmaa potevista tutkittavista kolmelle aloitettiin atsitromysiini, kahdelle omalitsumabi ja kahdelle ei aloitettu mitään erikoishoitoa. Tutkittavista, joilta ei saatu yskösnäytettä, yhdelle aloitettiin omalitsumabi, kahdelle Anti-IL5 ja kolmelle ei aloitettu erikoishoitoa.

KUVIO 2. Biologisten lääkkeiden aloittaminen indusoidulla yskösnäytteellä määritettyjen alatyypien mukaan.





Sekä suurimman ysköstä edeltävän FeNO-arvon että ysköshetken FeNO-arvon sensitiivisyys oli $7/10 = 70\%$ ja spesifisyys oli $10/11 = 91\%$ ysköksen eosinofilian ennustamisessa tutkittavilla, joilta oli mitattu FeNO ennen ysköstä tai tutkimushetkellä ja lisäksi yskösnäytteellä tyypitetty tulehdus (Kuvio 3).



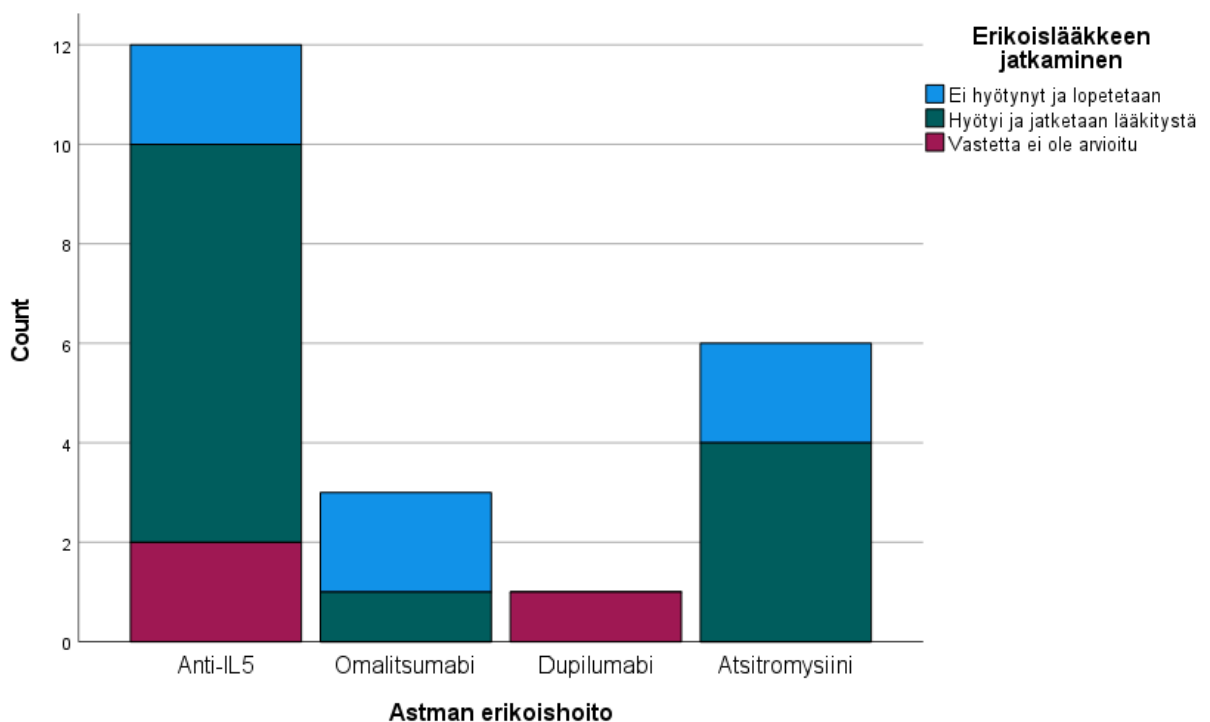
Ysköshetken B-Eos-arvon sensitiivisyys = $10/10 = 100\%$ ja spesifisyys = $5/6 = 83\%$ ysköksen eosinofilian ennustamisessa (Kuvio 4). Suurimman ysköstä edeltävän B-Eos-arvon sensitiivisyys oli $9/10 = 90\%$ ja spesifisyys oli $5/13 = 38\%$ ysköksen eosinofilian ennustamisessa. Seitsemältä potilaalta ei ollut mitattu veren eosinofiilisten valkosolujen

pitoisuutta ysköshetkellä, minkä vuoksi saatu sensitiivisyys ja spesifisyys lienevät todellista korkeammat.

5.4 Erikoislääkehoidon hoitovaste

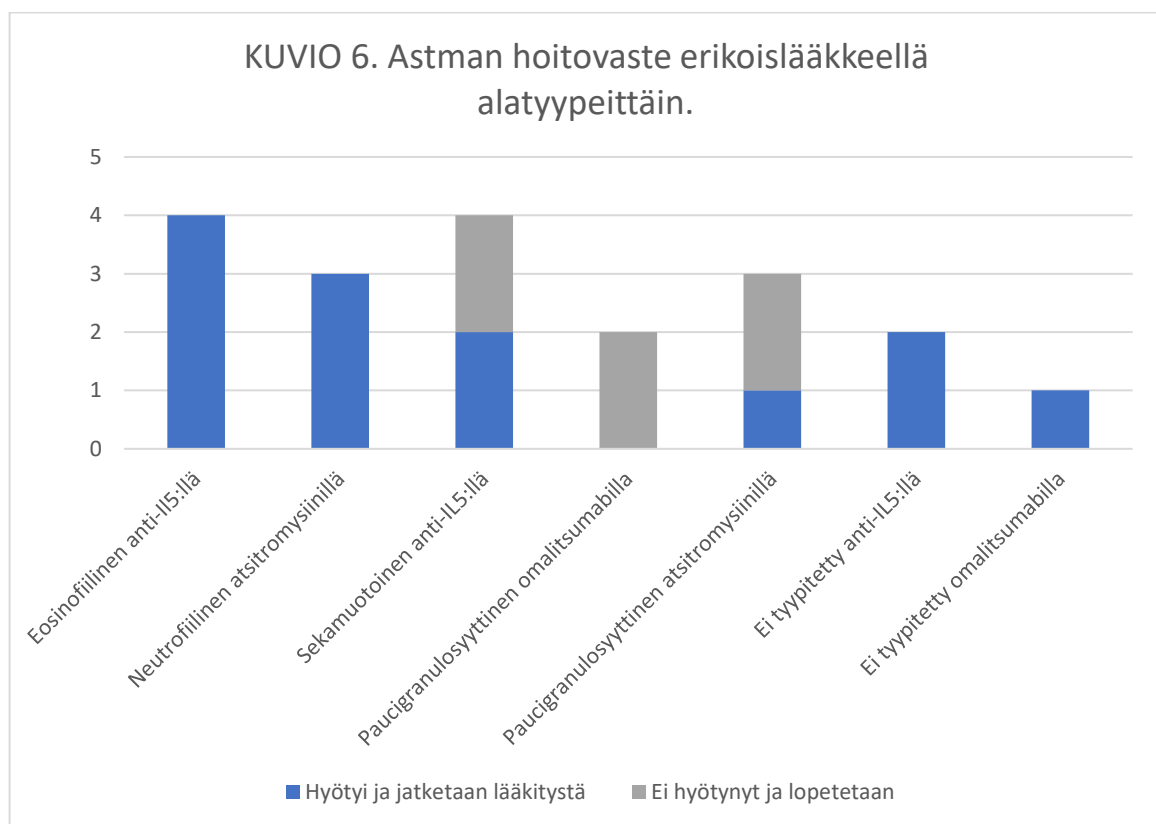
Kuviossa 5 on esitetty potilaiden lääkitys ja hyötyminen hoidosta seurantajakson loppuun tai lääkkeen lopettamiseen asti. Benralitsumabi ja mepolitsumabi esitetään yhdessä ryhmässä anti-IL5-lääkkeenä niiden samankaltaisen biologisen vaikutuksen takia. Ensisijaisena erikoislääkkeenä benralitsumabia tai mepolitsumabia sai 12, omalitsumabia 3, dupilumabia 1 ja atsitromysiiniä 6 potilasta. Lääkehoidon vasteen arviointiin otettiin mukaan ne potilaat, joilta saatiin seurantatieto erikoislääkityksen vaikutuksesta (N = 19). Näistä 10 sai Anti-IL5-lääkettä, 3 omalitsumabia ja 6 atsitromysiiniä. Anti-IL5-lääkkeestä hyötyi 8 potilasta, omalitsumabista yksi potilas ja atsitromysiinistä 4 potilasta.

KUVIO 5. Erikoislääkityksestä saatu hyöty tutkimusryhmässä lääkkeitäin.



Indusoitu yskösnäyte auttoi tunnistamaan tutkittavia, joita hoito auttoi. Ysköksen herkkyys lääkityksestä hyötynneiden potilaiden tunnistamisessa oli parempi kuin veren eosinofiilien määrityksellä. Eosinofiilistä ja sekamuotoista astmaa hoidettiin anti-IL-5:llä (Kuvio 6). Kaikki yskösnäytteen perusteella eosinofiilistä astmaa sairastavat potilaat hyöttyivät lääkityksestä.

Sekamuotoista astmaa sairastavista potilaista 2 hyötyi biologisesta lääkkeestä, mutta 2 ei hyötynyt. FeNO \geq 25 vaikutti olevan paras biomerkkiaine hyvän hoitovasteen ennustamisessa. Lisäksi anti-IL-5-lääke aloitettiin kahdelle potilaalle, joita ei ollut pystytty tyypittämään indusoidun yskösnäytteen perusteella. Paucigranulosyyttisistä potilaista 3 hoidettiin atsitromysiinillä. Heistä 1 hyötyi lääkkeestä, 1 sai apua limaisuuteen, mutta lääke lopetettiin lihassärkyjen takia ja yhdellä lääkkeestä ei ollut hyötyä. Omalitsumabi aloitettiin yhdelle tyypittämättömälle potilaalle, joka hyötyi hoidosta. Neutrofiilistä astmaa sairastaville aloitettiin ainoastaan atsitromysiiniä. Kaikki ryhmän potilaat hyöttyivät lääkkeestä.



6 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään indusoidun yskösnäytteen merkitystä vaikean astman arvioinnissa. Yskös on kultainen standardi eosinofiilisen tulehduksen tunnistamisessa ja se osoittaa tyypin 2 tulehdusta limakalvolta, mutta yskösnäytteen löydös ei ole täysin yhteneväinen hyötöyn biologisesta lääkityksestä.^{46, 45, 25} Tässä tutkimuksessa potilaat, joille ysköstutkimus tehtiin, olivat kliinisen taudinkuvan ja B-Eos- ja FeNO-määritysten perusteella tulehduksellisen alatyypin suhteen epäselviä. Indusoitu yskösnäyte auttoi tyypittämään potilaat immunologisen alatyypin mukaan ja ysköksen tarkkuus biologisesta lääkkeestä

hyötyneiden potilaiden tunnistamisessa oli hyvä (Kuvio 6). Herkkyys oli heikompi ja ysköksen avulla ei tunnistettu kaikkia biologisesta lääkähoidosta hyötyneitä.

Lisäksi yskösnäyte auttoi tunnistamaan keuhkoputkien tulehduksen neutrofiilistä komponenttia, johon ei ole hyvää biomerkkiainetta käytössä (Kuvio 2). Neutrofiilien perusteella erotettiin neutrofiilinen astma, jossa hyöty atsitromysiinistä oli suurin ja sekamuotoinen astma, jossa hoitovaste biologiselle lääkkeelle oli huonompi kuin eosinofiilisessa astmassa. Ysköshetken eosinofiilien ennustearvo 100 % tarkkuus ja 83 % herkkyys ysköksen eosinofiiliselle tulehdukselle oli tässä aineistossa huomattavasti parempi kuin kirjallisuuden perusteella voisi odottaa (Kuvio 4). Kirjallisuudessa meta-analyyssissä esitetyt sensitiivisyyden ja spesifisyyden optimaaliset leikkauspisteet olivat FeNOlle 66 % ja 76 % ja veren eosinofiileille 71 % ja 77 %.¹⁶ Toisaalta toistettujen mittauksien korkeimman B-Eos arvon käyttäminen voi johtaa eosinofiilisen tulehduksen ylidiagnostiikkaan, sillä menetelmän herkkyys oli maksimiarvon perusteella vain 38 %. Myös FeNO:n sensitiivisyys ja spesifisyys olivat paremmat kuin kirjallisuudessa (Kuvio 3).¹⁶

Havaittiin, että vaikeaa astmaa sairastavan potilaan voi olla vaikeaa antaa hyvää ja edustavaa indusoitua yskösnäytettä. Tutkittavia oli 29, joista 1 ei saanut annettua indusoitua yskösnäytettä ja 5 tutkittavalla (18 %:lla potilaista, joilta yskösnäyte oli saatu) näytteen laatu oli liian huono tyyppitystä varten (vrt. taulukko 5 ja taulukko 6). Lausutuista 23 näytteestä 17 oli laadultaan hyviä ja edustavia, eli kokonaisuudessaan hyvä ja edustava yskösnäyte oli saatu vain 59 % tutkittavista.

B-Eos on saavutettavampi ja varmempi tutkimus kuin indusoitu yskösnäyte ja voidaan siksi mitata helpommin eri ajanhetkillä, jolloin saadaan tietoa eosinofiilisen tulehduksen vaihtelusta. Nykyään suositellaankin ottamaan jo astman diagnostiikkavaiheessa B-Eos alatyyppin määrittämiseksi. FeNO:n ja B-Eos tarkkuutta eosinofilian biomerkkiaineina on aiemmin kirjallisuudessa arvioitu vertaamalla niitä yskösnäytteeseen. Tästä on pystytty laskemaan näille biomerkkiaineille raja-arvoja eosinofiiliselle tulehdukselle. Tutkimusmenetelmän ongelmana on, että siinä verrataan biomerkkiaineita toiseen tapaan arvioida limakalvon tulehduksesta eikä suoraan hyötyyn lääkähoidosta. Tulehduksen luonne voi vaihdella ja jotkut potilaat saavat biologisista lääkkeistä hyötyä, vaikkei heidän limakalvon

tulehduksensa ole ysköksen ottohetkellä ollut eosinofiilinen. Veren eosinofiilit ovatkin korreloineet joissain tutkimuksissa biologisista lääkkeitä saatuun hyötyyn paremmin kuin ysköksen eosinofiilit.²⁵

Erään tutkimuksen mukaan FeNO ja B-Eos lisämittauksista ei ollut hyötyä eosinofilian tunnistuksessa yhteen tai kahteen mittaukseen verrattuna.²⁵ Tämän tutkimuksen aineistossa veren eosinofiilit vaihtelivat runsaasti toistomittauksissa ja erityisen suurta eosinofiiliarvojen vaihtelu oli potilaille, joilta mitattiin matalia arvoja ensimmäisessä mittauksessa. Useista B-Eos mittauksista oli hieman hyötyä yksittäiseen mittaukseen verrattuna, kun tarkastellaan menetelmän tarkkuutta tunnistaa eosinofiilista tulehdusta ja biologisesta lääkityksestä hyötyneitä potilaita, mikä on linjassa useimpien tutkimuksien kanssa.^{27, 28} Toisaalta useat mittaukset heikensivät menetelmän herkkyyttä. Useista määrityksistä voisi olla hyötyä etenkin potilaille, joiden astman eosinofiilisesta luonteesta ei olla varmoja. Näytteitä voisi ottaa esimerkiksi muiden verikokeiden yhteydessä.

Anti-IL5-lääkkeen vaste oli tässä aineistossa erityisen hyvä niillä, joilla FeNO oli yli 25. FeNO:n merkitys lääkevasteen ennakoimisessa oli veren eosinofiileja parempi, mutta pienessä aineistossa havainto ei ollut tilastollisesti merkitsevä. FeNO on ollut aiemmissa tutkimuksissa yhteydessä sekä eosinofiiliseen tulehdukseen että biologisista lääkkeitä saatuun hyötyyn, ja tämä tutkimuslöydös on linjassa sen kanssa.²³

Aineisto on pieni, joten vaikka tuloksista havaitaan tiettyjä trendejä, varmoja päätelmiä ei voi tehdä. Kirjallisuuden perusteella vaikeaan astmaan on käytössä biologisista lääkkeitä anti-IgE, jota käytetään allergiseen eosinofiiliseen astmaan, anti-IL5 ja anti-IL4/13 vaikeaan eosinofiiliseen astmaan ja tetsepelumabi vaikeaan astmaan tulehdustyypistä riippumatta.^{33, 34} Atsitromysiiniä voidaan käyttää eosinofiilisen ja neutrofiilisen astman hoidossa, mutta paucigranulosyyttisen astmaan ei ole erityislääkettä.⁴³ Vaikkei tutkittavalta ole saatu indusoitua yskösnäytettä, voidaan hänen immunologista alatyyppiään arvioida lääkkeen aloitusta varten muilla indikaattoreilla, joista aineiston potilailta on määritetty FeNO ja B-Eos.^{17, 25, 2}

Puhtaalle eosinofiiliselle alatyypille aloitettiin kahta erilaisen vaikutusmekanismin biologista lääkettä. Viidelle potilaalle aloitettiin benralitsumabi tai mepolitsumabi ja yhdelle dupilumabi. Jokaiselle neljälle sekamuotoista astmaa sairastavasta aloitettiin benralitsumabi tai mepolitsumabi. Otoksoon kasvattamiseksi benralitsumabia ja mepolitsumabia arvioitiin yhdessä ryhmässä (Anti-IL-5), vaikka kirjallisuudessa lääkkeiden tehossa on raportoitu pientä eroa.⁴¹ Kaikille ysköslöydökseltään eosinofiilisille potilaille aloitettiin biologinen lääke, joka on suunnattu eosinofiilisen vaikean astman hoitoon. Dupilumabi tuli käyttöön myöhemmin tutkimuksen seuranta-aikana, joten sitä määrättiin vain yhdelle tutkittavalle. Anti-IL5-lääkitystä saaneiden joukossa oli potilaita, joille dupilumabi olisi saattanut sopia kliinisen kuvan perusteella paremmin.

Neutrofiiliseen alatyypin yhdelle tutkittavalle aloitettiin Anti-IL5-lääkitys, vaikei indusoidussa yskösnäytteessä ollut eosinofiilista tulehdusta. Aloituspäätös oli tehty kliinisen kuvan ja muiden eosinofilian indikaattoreiden perusteella. Kolmelle neutrofiiliselle tutkittavalle aloitettiin atsitromysiinilääkitys. Kaikki hyötyivät lääkkeestä, mikä on linjassa toisen tutkimuksen kanssa.⁴³

Paucigranulosyyttisessä ryhmässä kahdelle potilaalle aloitettiin omalitsumabia kolmelle atsitromysiiniä ja kahdelle ei aloitettu erikoishoitoa. Yksi kolmesta hyötyi atsitromysiinistä eli hyöty oli vähäisempää kuin neutrofiilisilla tutkittavilla.

Omalitsumabilääkitystä saaneet potilaat olivat nuorimpia, ja allerginen astma puhkeaa nuorempana kuin ei-allerginen astma. Atsitromysiiniä saivat muita vanhemmat potilaat. Seurantajakson loppupuolella koronaviruspandemian aiheuttamat suojatoimenpiteet ovat astuneet voimaan. Hengitystieinfektioiden määrä on vähentynyt murto-osaan aiemmasta paremman hygienian, vähentyneiden ihmiskontaktien ja kasvomaskien käytön takia. Näin ollen astmaa pahentavien infektioiden määrä on ollut vuoden 2020 aikana merkittävästi muuta seuranta-aikaa vähäisempi. Astmatestien tulosten paranemisen ei ole varmistettu liittyvän nimenomaan astmanhoitoon, ja infektiokuorman vähentyminen todennäköisesti vaikuttaa tuloksiin.

Tutkimukseen liittyy virhemahdollisuuksia, koska tutkimus on retrospektiivinen eikä olosuhteita ollut vakioitu kaikkien tutkittavien suhteen. B-Eos- sekä FeNO-arvoja mitattiin tutkittavilta osana hoitoa, joten osalta koehenkilöistä on otettu lukuisia mittauksia ja joiltain vain muutamia. Mittausvälit eivät olleet säännönmukaisia. Näistä syistä inhaloitavien glukokortikoidien käyttö tai muut elintavat ennen mittausta ovat voineet vaikuttaa saatuihin tuloksiin. Tupakointia ei kartoitettu erikseen alaryhmissä, joten sen vaikutus uloshengitysilman typpioksidipitoisuuteen jäi tässä tutkimuksessa tarkastelematta. Toisaalta biomerkkiaineet ovat kirjallisuuden perusteella varsin luotettavia osoittamaan eosinofiilista tulehdusta sekoittavista tekijöistä huolimatta.¹⁷ Tutkimuksessa ei arviotu toistettujen FeNO- tai B-Eos-mittauksien perusteella todettavissa olevaa tulehdustyyppin pysyvyyttä tai sen merkitystä.

Lausutuissa 23 yskösnäytteessä, joista 6 ei ollut joko edustavia tai laadultaan hyviä, oli mukana kolme laadultaan välttävää, yksi kohtalainen ja neljä epäedustavaa näytettä, mikä heikentää analyysin luotettavuutta ja toistettavuutta näiden näytteiden osalta.⁴⁵ Nämä näytteet otettiin kuitenkin mukaan 23 yskösnäytteen tuloksien vertailuun, sillä solujakauma oli pystytty laskemaan. Tiedot erikoislääkkeen aloituksesta yskösnäytteen laadun ja edustavuuden mukaan arvioitiin erikseen (Kuvio 1), mutta tiedon merkitys jäi tässä tutkimuksessa epäselväksi. Kuudelta potilaalta ei saatu tyyppitettyä yskösnäytettä, ja näistä kolmelle aloitettiin biologinen lääke kliinisten tietojen pohjalta.

Veren eosinofiilisten valkosolujen osuus ja hengitysilman typpioksidipitoisuus eivät ole täysin spesifisiä biomerkkiaineita eosinofiiliselle astmalle, vaan ne voivat vaihdella muista syistä tyyppin 2 tulehduksesta riippumatta.^{16, 27} Tästä syystä toistetuilla mittauksilla lienee korkeampi ennustearvo havaita tyyppin 2 tulehdusprosessi.²⁵ Eosinofiilisen tulehduksen arvioimiseksi voidaan käyttää kaikki potilaalta kerätty tieto ennen tutkimushetkeä. Eosinofilian kannalta oleellisia mittareita olivat veren eosinofiilien ja uloshengitysilman typpioksidin mittaukset.^{10, 16} Aiemman kirjallisuuden tulokset viittaavat siihen, että veren eosinofiilien vaihtelu on suurta, ja siten yksittäinen arvo lienee riittämätön eosinofiilisen astman toteamiseen ja biologisista lääkkeistä saatavan hyödyn ennustamiseen.^{27, 28} Tämän tutkimuksen rajoitteena on, ettei siinä kontrolloitu muita eosinofiilitasoon vaikuttavia tekijöitä, kuten liikuntaa ja ruokavaliota.²¹

Yskösnäytteen ottaminen sekä analysointi on kallista ja haastavaa, joten korvaavia biomerkkiaineita on pohdittu. Ideaalitalanteessa ysköksen ottamista voitaisiin välttää hinnan ja huonon saatavuuden takia ja perustaa päätös biomerkkiaineiden ja kliinisten ominaispiirteiden muodostamaan kokonaisuuteen. Toisaalta neutrofiilisen tulehduksen tunnistamiseen ei ole vielä olemassa hyviä biomerkkiaineita epäselvän patofysiologian takia. Yskösnäytteestä katsotaan olevan eniten hyötyä neutrofiilisen tulehduksen toteamisessa ja merkitys kasvaa jatkossa, mikäli fenotyypin hoitoon hyväksytään neutrofiiliseen tulehdukseen spesifisti kohdistuvia biologisia täsmälääkkeitä.

Kokonaisuudessaan yskösnäytteestä oli selvästi hyötyä biologisista lääkkeistä hyötynneiden potilaiden tunnistamisessa. Kaikki ysköksen perusteella eosinofiiliset potilaat hyöttyivät biologisesta lääkkeestä. Ysköksellä pystyttiin erottamaan eosinofiilinen ja sekamuotoinen astma. Sekamuotoisessa astmassa hyöty biologisista Anti-IL5-lääkkeistä oli eosinofiilista astmaa vähäisempää ja muut hoitomuodot saattaisivat olla hyödyllisiä. Neutrofiilinen astma erotettiin paucigranulosyyttisestä, ja neutrofiiliseen tulehdukseen hyöty atsitromysiinistä oli suurin. Tiedoilla voi olla enemmän merkitystä jatkossa, kun tetsepelumabi on hyväksytty lääkkeeksi ei eosinofiiliseen astmaan ja uusia biologisia lääkkeitä on kehitteillä.

Ysköksen huonona puolena oli tutkimuksen kustannus ja se, että näyte saatiin otettua ja tulkittua luotettavasti vain osalla potilaista. Näyte kertoo tulehduksen tilanteesta vain tietyllä ajanhetkellä. Jos lääkityspäätöksissä tehtäisiin puhtaasti indusoidun yskösnäytteen perusteella, olisi vaarana erityisesti jättää havaitsematta sellaisia potilaita, jotka olisivat hyöttyneet biologisesta lääkkeestä. Toisaalta kun biomerkkiaineiden mittauksia toistetaan, on vaarana yli diagnosoida eosinofiilista tulehdusta.

Lähteet

1. Håkansson KEJ, Løkke A, Ibsen R, Hilberg O, Backer V, Ulrik CS. Beyond direct costs: individual and societal financial burden of asthma in young adults in a Danish nationwide study. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1). doi:10.1136/bmjresp-2022-001437
2. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;74(10):1835-1851. doi:10.1111/all.13806
3. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Päivitetty Heinäkuussa 2023. Saatavilla: Www.Ginasthma.Org.*
4. Juniper EF, Sonia Buist A, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265-1270. doi:10.1378/chest.115.5.1265
5. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;117(3):549-556. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.011
6. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;124(4):719-723.e1. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.053
7. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37(3):137-152. doi:10.1007/s12016-009-8128-z
8. Johnson JD, Theurer WM. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):359-366.
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal.* 2014;43(2):343-373. doi:10.1183/09031936.00202013
10. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;75(2):302-310. doi:10.1111/all.13966
11. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;75(2):311-325. doi:10.1111/all.13985
12. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46(October):101333. doi:10.1016/j.smim.2019.101333
13. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *European Respiratory Journal.* 2011;38(3):594-602. doi:10.1183/09031936.00139810
14. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clinical and Experimental Allergy.* 2014;44(9):1137-1145. doi:10.1111/cea.12345
15. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: Predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2466-13-11
16. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300. doi:10.1016/S2213-2600(15)00050-8
17. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *European Respiratory Journal.* 2015;46(3):688-696. doi:10.1183/09031936.00012415

18. Arron JR, Choy DF, Scheerens H, Matthews JG. Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(SUPPL). doi:10.1513/AnnalsATS.201303-047AW
19. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;132(4). doi:10.1016/j.jaci.2013.06.007
20. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;68(3):402-406. doi:10.1111/all.12101
21. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: Typical values and potential confounders. *European Respiratory Journal.* 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.01874-2019
22. Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2014;113(1):19-24. doi:10.1016/j.anai.2014.04.011
23. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clinical and Experimental Allergy.* 2018;48(9):1137-1146. doi:10.1111/cea.13170
24. Rossios C, Pavlidis S, Hoda U, et al. Sputum transcriptomics reveal upregulation of IL-1 receptor family members in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(2):560-570. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.045
25. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531-536. doi:10.1513/AnnalsATS.201310-354OC
26. Barber C, Azim A, Newell C, et al. Validation and further insight into the International Severe Asthma Registry (ISAR) eosinophil gradient algorithm in the Wessex AsThma CoHort of difficult asthma (WATCH) using historical blood eosinophil counts and induced sputum. *Clinical and Experimental Allergy.* 2022;52(6):792-796. doi:10.1111/cea.14109
27. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2020;125(2):171-176. doi:10.1016/j.anai.2020.04.011
28. Li H, Zhang Q, Wang J, et al. Variability of Type 2 inflammatory markers guiding biologic therapy of severe asthma: A 5-year retrospective study from a single tertiary hospital. *World Allergy Organization Journal.* 2021;14(9). doi:10.1016/j.waojou.2021.100547
29. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994;343(8890):133-135. doi:10.1016/s0140-6736(94)90931-8
30. Kharitonov SA, Chung FK, Evans DJ, et al. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1773-80.
31. Lou Y, Ke Q, Cui H, Shang Y, Yang C. Correlation study of cytokine levels in alveolar lavage fluid with exhaled nitric oxide and lung function in children with bronchial asthma. *Transl Pediatr.* 2021;10(8):2069-2075. doi:10.21037/tp-21-322
32. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FE NO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602-615. doi:10.1164/rccm.912011ST

33. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;124(1):44-56. doi:10.1016/j.anai.2019.10.016
34. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(19):1800-1809. doi:10.1056/nejmoa2034975
35. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children Search methods Selection criteria Main results Authors ' conclusions. 2021;(June 2013):1-79. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4/full
36. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Al YET. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.008
37. Grainge CL, Maltby S, Gibson PG, Wark PAB. Targeted Therapeutics for Severe Refractory Asthma : Monoclonal Antibodies. 2016;2433(March). doi:10.1586/17512433.2016.1172208
38. Gudmundsson K, Theodórs A, Gr W, et al. Management of severe asthma : targeting the airways , comorbidities and risk factors. Published online 2017:623-631. doi:10.1111/imj.13444
39. Tian B ping, Zhang G sheng, Lou J, Zhou H bin, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Asthma*. 2017;0(0):1-10. doi:10.1080/02770903.2017.1379534
40. Goldman M, Trial Z. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. Published online 2017:1-11. doi:10.1056/NEJMoa1703501
41. Langton D, Politis J, Collyer T, Khung SW, Bardin P. Benralizumab and mepolizumab treatment outcomes in two severe asthma clinics. *Respirology*. 2023;28(12):1117-1125. doi:10.1111/resp.14578
42. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;74(9):1716-1726. doi:10.1111/all.13850
43. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10095):659-668. doi:10.1016/S0140-6736(17)31281-3
44. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, et al. Sputum induction. *European Respiratory Journal, Supplement*. 2002;20(37):3-8. doi:10.1183/09031936.02.00000302
45. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: Step by step. *Breathe*. 2013;9(4):301-306. doi:10.1183/20734735.042912
46. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. *Inflammatory Subtypes in Asthma: Assessment and Identification Using Induced Sputum*. Vol 11.; 2006.

Liitteet

Liite 1. Tyksin lomake indusoituun ysköstutkimukseen (ks. Seuraava sivu)

LÄHETTÄVÄ OSASTO TÄYTTÄÄ:

Lähetävä osasto ja puhelinnumero: _____

Kenelle/Minne vastaus lähetetään: _____

Näytteenottopäivämäärä ja – aika: _____

Potilaan etu- ja sukunimi: _____

Potilaan henkilötunnus: _____

Milloin näyte annettiin lähetille (klo): _____

SYTOLOGIAN LABORATORIO TÄYTTÄÄ:

Milloin näyte saapui laboratorioon (klo): _____

PAINO: _____ johon lisätty _____ ml sputolysiini + _____ ml Aqua

Kokonaissolumäärä: _____ Kuolleiden solujen määrä (Trypan Blue): _____ Värjäys: _____

Näytelasilta lasketaan solujakauma 200:sta solusta sekä levyepiteelin määrä laskettuja soluja kohti:

Neutrofiili	%
Lymfosyytti	%
Eosinofiili	%
Makrofagi	%
Lieriöepiteeli	%
Levyepiteeli	

Näytteen laatu:

(levyepiteelisolumäärä 200 solussa)

hyvä

< 50

kohtalainen

50–100

välttävä

> 100

Näytteen edustavuus:

edustava (löytyy makrofageja)

epäedustava (ei makrofageja)

PATOLOGIN LAUSUNTO:

Allekirjoitus ja pvm _____

Liite 2. Tyksin protokolla insudoisun yskösnäytteen ottoon.

INDUSOITU YSKÖS, VSSHHP keuhkosairauksien klinikka.

YLEISTÄ

Yskös indusoidaan isotonisella-hypertonisella (0.9 %-5 %) keittosuolaliuosnebulisaatioilla 1-5 min jaksoissa (max 15 min yhteensä). Bronkokonstriktion estämiseksi potilaalle annetaan tilanjatkeella salbutamolia 0.4 mg (tai terbutaliini) ennen ysköksen induktiota. Jos missä tahansa testin vaiheessa FEV1 laskee enemmän kuin 20 % lähtöarvostaan, koe keskeytetään ja annetaan potilaalle 0.4 mg salbutamolia (ipratropiumbromidia). Kontraindikaatiot samat kuin spirometriassa. Tilan varusteluna on oltava elvystyskärry, hapen antomahdollisuus ja lääkärin valvonta. Hoitajalla hanskat. Yskös yskitään kierrekorkilliseen astiaan Ysköksen toimitus laboratorioon mahdollisimman pian eli alle 2 tuntia kylmäkallen kanssa kiirelähetillä

PROTOKOLLA:

1. Potilas niistää nenän ja huuhtelee suun vedellä ja opastetaan yskimistekniikka. Selitä tutkittavalle tutkimuksen tarkoitus.
2. Baseline spirometria
3. Anna tutkittavalle on salbutamolia (Ventoline) 0,4 mg. Odota vähintään 15 min (max 30 min).
4. Tehdään spirometria bronkodilaation jälkeen ja FEV1-arvon mukaan valitaan käytettävä protokolla:
 - a. **Herkän** potilaan protokolla valitaan, jos $Z < -2,5$ (tai tiedepotilaan $FEV1 < 60$ %).
 - i. NaCl 0.9 % 1 min, jatka 5:een minuuttiin
 - ii. tarvittaessa NaCl 3 %, jos edellä 0.9 % NaCl ei tuota ysköstä (2 x 5 min)
 - b. **Standardi potilaan** protokolla valitaan, jos $Z \geq -2.5$ (tiedepotilaan $FEV1 \geq 60$ %)
 - i. 5 minuutin portain nouseva NaCl-konsentraatio 3 %, 4% ja 5%
5. U1 ultraäänisumuttimen lääkesäiliöön kaadetaan 5 ml NaCl-liuosta.
6. Potilas hengittää NaCl-höyryä ilman nenäklipsiä ensimmäiset 5min rauhallisesti.
7. Ennen yskösnäytteen ottoa pitää niistää nenä, sylkeä suussa oleva sylki pois, huuhdella suu vedellä ja sitten tutkittava voi aloittaa yskösnäytteen oton.
8. Yskös kerätään kierrekorkilliseen astiaan. Pelkkä sylki ei riitä näytteeksi. Ysköksen pitää tulla syvemmltä hengitysteistä. Yskösnäytteen silmämääräinen tarkastelu → Jos heti runsas ja riittävä, niin tutkimus loppuu ja potilaalle annetaan salbutamoli 0.4 mg.
9. Jos näyte niukka tai sitä ei saada, niin edetään seuraaviin NaCl-inhalaatioihin
10. Spirometrialla FEV1 määrittäminen päätös tutkimuksen jatkamisesta a-c:
 - a. Ei jatketa tutkimusta, jos FEV1 on pudonnut > 20 %:ia alkuperäisestä post bronkodilaatioarvosta ja annetaan 0.4mg salbutamolia

- b. jos FEV1 putoaa 10 %-20 % alkuperäisestä postbronkodilaatioarvosta, niin jatketaan samalla/edellisellä konsentraatiolla indusointia eikä nosteta NaCl konsentraatiota.
 - c. Jos FEV1 putoaa alle 10 % post bronkodilataatio lähtöarvosta, jatketaan protokollan mukaan seuraaviin NaCl konsentraatioihin
 - d. Indusointi lopetetaan mikäli tutkittavalle tulee hengenahdistusta tai muuta voimakasta epämukavuutta.
11. Tutkittava hengittää vielä 5 min protokollan/spirometrian mukaisen 5 ml NaCl-liuoksen nebulisaattorilla
 12. Ennen yskösnäytteen ottoa pitää niistää nenä, sylkeä suussa oleva sylki pois, huuhdella suu vedellä ja sitten tutkittava voi aloittaa yskösnäytteen oton.
 13. Tarvittaessa spirometrian jälkeen vielä kolmas keittosuolainhalaatio, jos ysköstä ei vielä ole saatu tarpeeksi. Katso 9.
 14. Ennen yskösnäytteen ottoa pitää niistää nenä, sylkeä suussa oleva sylki pois, huuhdella suu vedellä ja sitten tutkittava voi aloittaa yskösnäytteen oton.
 15. Salbutamoli 0.4 mg ja tutkimuksen lopetus.
 16. Lopuksi laitetaan nimitarra ysköspurkkiin ja toimitetaan näyte mahdollisimman pian laboratorioon (alle 2 t). Näytepurkin alla pidetään kylmäkallea tutkimuksen ajan ja kun se viedään laboratorioon. Kiirelähetin käyttö.



Bispebjerg mukaeltu

	FEV1 post bronkodil _____ L
Valitaan protokolla standardi tai herkkä potilas: FEV1 post bronkodil. Z arvona (tai tiedepotilas %) viitearvoista _____	
Lopetus raja , jos FEV1 putoaa ≥ 20 % alkuperäisestä: eli $FEV1 \times 0.8 =$ _____ L	
Jäädään edelliseen keittosuola konsentraatioon jos FEV1 putoaa 10-20 % alkuperäisestä postbronkodil arvosta _____ L - _____ L	
Standardi potilas FEV1 Z > -2.5 (tiede >60%)	
	1. FEV1 3 % NaCl jälkeen L
	2. FEV1 4 % NaCl jälkeen L
	3. FEV1 5 % NaCl jälkeen L
Herkkä potilas FEV1 < z-2.5 (tiede <60 %)	
	1. FEV1 0.9 % NaCl jälkeen L
	2. FEV1 3 % NaCl jälkeen L
	3. FEV1 3 % NaCl jälkeen L