

Katariina Kökkö

ALLERGISEN, EOSINOFIILISEN JA LIHAVUUTEEN LIITTYVÄN ASTMAN
TAUDINKUVA JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET TYKSIN ASTMAKOHORTISSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Katariina Kökkö

ALLERGISEN, EOSINOFIILISEN JA LIHAVUUTEEN LIITTYVÄN ASTMAN
TAUDINKUVA JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET TYKSIN ASTMAKOHORTISSA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilö: Arja Viinanen

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin Originality Check -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KÖKKÖ, KATARIINA: Allergisen, eosinofiilisen ja lihavuuteen liittyvän astman taudinkuva ja liitännäissairaudet Tyksin astmakohortissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 30 s.

Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia

Maaliskuu 2021

Astma on heterogeeninen sairaus, jota nykykäsityksen mukaan ei tule rajata yhdeksi yksittäiseksi oireyhtymäksi vaan jota tulee pitää sateenvarjokäsitteenä usealle eri tautialatyypille. Vuodesta 2008 lähtien tutkijat ovat klusterianalyysin keinoin määrittäneet astman kliinisiä ilmenemismuotoja eli fenotyyppejä. Tämän tutkielman tarkoituksena oli luoda katsaus astman patobiologisiin mekanismeihin ja aiemmin havaittuihin fenotyyppeihin ja selvittää retrospektiivisen tutkimuksen keinoin, millainen on vaikean astman alatyypin jakauma suuressa, valikoimattomassa kliinisessä aineistossa Tyksin keuhkosairauksien vastuualueella, kuinka paljon klustereissa on päällekkäisyyksiä ja mitkä sairauden piirteet ja liitännäissairaudet määrittävät eniten potilaiden astman taudinkuvaa ja vaikeusastetta. Tämän avulla potilaiden tutkimista voidaan systematisoida ja hoitoa sujuvoittaa.

Tutkimusaineisto koostui 4746 erikoissairaanhoidon piirissä olevasta astmapotilaasta. Tutkimuskohortti jaettiin kahdeksaan klusteriin kolmeen kategoriseen muuttujaan perustuen: veren eosinofiilisten granulosyyttien pitoisuus, hengitystieallergia ja lihavuus. Klusteroitavaan kohorttiin valittiin ne potilaat, joilta oli löydettävissä tieto kaikista näistä muuttujista (n=2868). Muodostuneita klustereita verrattiin toisiinsa demografisten ominaisuuksien, tupakoinnin, keuhkoputkitulehduksen, keuhkofunktio-tason, astman oirehallinnan ja vaikeusasteen sekä liitännäissairausprofiilien osalta.

Tutkimuksessa kaksi kolmesta astmapotilaasta sijoittui klustereihin, joissa potilailla todettiin korkeintaan yksi klustereita määrittävistä ominaisuuksista. Kohortissa erottui selvästi varhain alkavan allergisen astman fenotyyppi, joka oli vaikeusasteeltaan korkeintaan kohtalainen. Allergiakomponentin todettiin assosioituvan parempaan keuhkofunktioon ja parempaan hoitovasteeseen astman perinteiselle lääkehoidolle riippumatta siitä, esiintyykö se yksin vai yhdessä muiden astmaa määrittävien tekijöiden kanssa. Tutkimus antaa lisäksi viitteitä siitä, että lihavuus sekä naissukupuoli altistavat suurelle oheissairastavuudelle, vaikeille astmaoireille ja runsaalle lääkehoidolle keuhkofunktio-asteesta riippumatta. Ei-allergista eosinofiilistä astmaa sairastavilla potilailla todettiin muita enemmän pitkäaikaiseen glukokortikoidihoitoon liittyviä liitännäissairauksia, minkä vuoksi nämä potilaat tulisi ohjata nykyistä varhaisemmin biologisten lääkehoitojen piiriin.

Avainsanat: astma, fenotyyppi, patobiologia, klusterianalyysi

Sisällys

1 Johdanto.....	1
2 Astman patobiologia.....	2
3 Klusterianalyysi astman fenotyyppien tutkimusmenetelmänä	5
4 Todetut astman fenotyypit	6
4.1 Allerginen astma	7
4.2 Ei-allerginen eosinofiilinen astma.....	7
4.3 Lihavuuteen liittyvä astma	8
5 Astman fenotyypit Tyksin keuhkoklinikassa	9
5.1 Tutkimuksen tavoite.....	9
5.2 Menetelmät.....	9
5.2.1 Tutkimuskohortti.....	9
5.2.2 Määritelmät	11
5.2.3 Tutkimuskohortin kliiniset tiedot	12
5.2.4 Klustereiden muodostaminen.....	14
5.2.5 Tilastolliset analyysit.....	14
5.3 Tulokset.....	15
5.3.1 Klusterit.....	15
5.3.2 Logistinen regressio	21
6 Pohdinta.....	22
Viitteet	28

1 Johdanto

Astma on keuhkoputkien krooninen tulehduksellinen sairaus, jossa keuhkoputkien ahtautumisen seurauksena uloshengitys on rajoittunut vaihteleva-asteisesti. Astman tyypioireita ovat hengenahdistus, hengityksen vinkuna, limaneritys ja pitkäaikainen yskä. Oireiden intensiteetissä on tavallisesti huomattavaa ajallista vaihtelua. Astmaa sairastaa maailmanlaajuisesti yli 300 miljoonaa ihmistä. Astman esiintyvyys on suurin teollisuusmaissa. Suomessa astmaa sairastaa noin kymmenesosa väestöstä. Yleisyytensä vuoksi astma on yksi maamme merkittävimmistä kansantaudeista.

Vaikeusasteensa mukaan astma voidaan jakaa lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan tautimuotoon. Tuoreimpien GINA-hoitosuositusten (Global Initiative for Asthma, 2020) mukaan astman vaikeusaste voidaan määritellä, kun potilaalla on ollut käytössään säännöllinen hoitava astmalääke vähintään kolmen kuukauden ajan. (1) Lievässä astmassa hyvä hoitotasapaino saavutetaan tarvittaessa otettavalla hoitavan ja avaavan lääkkeen yhdistelmällä tai pieniannoksisella hoitavalla lääkkeellä, kuten pieniannoksisella inhaloitavalla glukokortikoidilla tai leukotrieenireseptoriantagonistilla (esim. montelukastilla). Keskivaikeassa astmassa potilaalla on käytössään pieniannoksinen inhaloitava glukokortikoidi, johon on kombinoitu pitkävaikutteinen beetasympatomimeetti.

Vaikean astman määritelmä on monimutkaisempi. ERS/ATS-kriteerien mukaan astma on vaikea, mikäli hyvän hoitotasapainon ylläpitäminen vaatii suuriannoksisen inhaloitavan glukokortikoidin ja pitkävaikutteisen beetasympatomimeetin yhdistelmähoitoa tai systeemistä glukokortikoidihoitoa tai mikäli hyvää hoitotasapainoa ei saavuteta tälläkään hoidolla. (2) Merkittävällä osalla huonosta hoitotasapainosta kärsivistä potilaista on kuitenkin haasteita säännöllisen lääkehoidon toteutumisen kanssa tai heillä on hoitotasapainoa heikentävä liitännäissairaus, kuten krooninen nenän sivuontelotulehdus tai ylipaino. Tämän vuoksi todellisen hoitoresistentin astman tunnistaminen on pulmallista. Astma voidaankin todeta vaikeaksi vasta, kun astman huonon hoitotasapainon syytä on arvioitu systemaattisesti ja lääkehoito on optimoitu. (3)

Nykykäsityksen mukaan astma on heterogeeninen sairaus, jota ei tule rajata yksittäiseksi oireyhtymäksi vaan jota tulee ennemminkin pitää sateenvarjodiagnoosina usealle eri tautialatyypille. Astmapotilaiden muodostamia tutkimuskohortteja klusteroimalla on Haldarin

ja työtovereiden jalanjäljissä pyritty erottamaan kliinisesti toisistaan erottuvia astman ilmenemismuotoja eli fenotyyppejä. (4) Valtaosa tutkimuksista on kohdennettu vaikeaa astmaa sairastaviin astmapotilaisiin.

Fenotyyppien on kuitenkin todettu vastaavan melko huonosti taudin taustalla olevia patobiologisia mekanismeja. Näiden eri patobiologisten mekanismien muodostamia kokonaisuuksia kutsutaan endotyypeiksi. Yhden endotyypin ajatellaan voivan ilmetä useampana eri fenotyypinä, ja toisaalta useampi endotyyppi voi ilmetä samanlaisena fenotyypinä. (5) Fenotyyppien ja endotyyppien määrittämisellä pyritään lisäämään ymmärrystä astman heterogeenisyydestä ja siten kehittämään uusia kohdennettuja patobiologisiin mekanismeihin kohdistuvia hoitomuotoja. Kehitystyön toivotaan vaikuttavan positiivisesti erityisesti vaikeaa astmaa sairastavien astmapotilaiden hoitotuloksiin.

2 Astman patobiologia

1990-luvulle saakka astman ajateltiin jakautuvan allergiseen ja ei-allergiseen tautimuotoon. Allergista tautimuotoa sairastavat potilaat olivat sairastuneet astmaan lapsuus- tai nuoruusiässä, kun taas ei-allergisen astman uskottiin kehittyvän vasta 40 ikävuoden jälkeen. Allergisessa tautimuodossa potilailla oli osoitettavissa jokin astman laukaissut tekijä, muu allerginen sairaus tai perinnöllinen taipumus. Ei-allergisen astman ajateltiin puolestaan liittyvän aspiriiniyliherkkyyteen. 1990-luvun loppupuolella Humbertin ja kumppaneitten tutkimustulokset kyseenalaistivat teorian astman jakautumisesta eri alaryhmiin, kunnes vuosituhaten vaihteessa löydetty neutrofiilinen hengitystietulehdus vahvisti teoriaa astman heterogeenisestä luonteesta. (6,7)

Astma voidaan patobiologisesti jakaa eosinofiiliseen tautimuotoon, jossa tyypin 2 keuhkoputkitulehdus hallitsee hengitysteiden tulehdusta, sekä ei-eosinofiiliseen muotoon, jossa voimakasta tyypin 2 tulehdusta ei todeta. Tyypin 2 tulehduksella tarkoitetaan tyypin 2 sytokiinien, erityisesti interleukiinien (IL) 4, 5 ja 13 välittämää tulehdusta, jossa sekä hankitulla että luontaisella immuniteetilla on merkitystä. Ei-eosinofiilinen astma voidaan edelleen jakaa neutrofiiliseen ja vähägranulosyyttiseen muotoon, joiden lisäksi tavataan sekamuotoista tautimuotoa, jossa todetaan ylimäärin sekä neutrofiileja että eosinofiileja. (8,9)

Ei-eosinofiilisen astman patogeneesi tunnetaan huonosti, ja lukuisia eri patobiologisia mekanismeja on ehdotettu sen kliinisten alamuotojen taustatekijöiksi. Neutrofiilisessa tulehduksessa ilmeisesti luontaisella immunitetilla kudismakrofageineen ja luonnollisine tappajasoluineen on merkittävä rooli. Sytokiineista erityisesti IL-8:n ja IL-17:n on todettu osallistuvan neutrofiilisen tulehduksen välittämiseen. (8) Neutrofiilisen tulehduksen syntyyn saattaa vaikuttaa myös glukokortikoidihoito. (10) Lihavuuteen liitettyssä ei-eosinofiilisessä astmassa rasvakudoksen ylimäärän sekä runsasrasvaisen ruokavalion yhteyttä havaittuun keuhkoputkitulehdukseen selvitetään. (11)

Eosinofiilisessa astmassa tyypin 2 tulehduksen laukaisee jokin ympäristötekijä, tyypillisimmin allergeeni. Geneettisesti alttiilla yksilöillä altistuminen allergeenille johtaa IL-25:n ja IL-33:n sekä kateenkorvan stromaalisien lymfopoietiinien (TSLP) vapautumiseen keuhkoputkien epiteelisoluista. Samoja sytokiineja voi vapautua epiteelisoluista myös hengitysilman epäpuhtauksien tai mikrobien aiheuttaman epiteelivaurion seurauksena. Nämä sytokiinit aktivoivat antigeenia esitteleviä soluja, jotka saavat aikaan naiivien T-solujen aktivoitumisen ja lopulta paikallisten välittäjäaineiden, kuten IL-4:n, vaikutuksesta solujen erilaistumisen tyypin 2 auttaja-T- (Th2) -soluiksi. Tämän Th2-polarisaation lisäksi samat sytokiinit johtavat tyypin 2 luontaisten lymfosyyttien (ILC2-solu) aktivoitumiseen, jota tapahtuu erityisesti epiteelivaurion seurauksena. Erilaistuneet Th2-solut ja aktivoituneet ILC2-solut erittävät suuria määriä tyypin 2 sytokiineja, erityisesti IL-5:a ja IL-13:a. Th2-solujen välittämässä tulehduksessa vapautuu runsaasti myös muun muassa IL-4:a ja IL-9:a. Näiden sytokiinien vaikutuksesta syöttösoluja, basofiilejä ja eosinofiilejä kerääntyy keuhkoputkien epiteeliin, ja IgE-vasta-ainesynteesi käynnistyy. Hengitystiet muuttuvat hyperreaktiivisiksi, limaa alkaa erittyä ja keuhkoputkien sileä lihas supistuu. Jos tulehdus pitkittyy, limakalvo ja sen alainen kudos muovautuvat uudelleen. (8,9)

Eosinofiilisessa astmassa keuhkoputkitulehduksen IgE-välitteisen komponentin on todettu vaihtelevan merkittävästi yksilöiden välillä, ja vain osalla potilaista on voitu osoittaa herkistyminen jollekin ympäristön allergeenille. Selittäväksi tekijäksi on esitetty luontaista immuunipuolustusta ILC2-soluineen. Lopputuloksena on ei-allerginen eosinofiilinen astma, joka tavallisimmin todetaan allergista astmaa myöhemmällä iällä. Luontaisen immunitetin osuus eosinofiilisen astman patogeneesissä onkin ollut yksi viime vuosien merkittävimmistä havainnoista astmatutkimuksen saralla. (8)

Allergisessa eosinofiilisessä astmassa todetaan tyypillisesti hyvä vaste glukokortikoidihoidolle. Eosinofilian määrittäminen on avuksi paitsi glukokortikoidivasteen ennustamisessa myös vaikeassa astmassa biologisista täsmälääkkeistä hyötyvien potilaiden tunnistamisessa. Yskösnäytteen solujakauman on todettu kuvaavan luotettavasti hengitysteiden tulehdusta, ja hieman tutkimusasetelmasta toiseen vaihdellen ysköksen yli 2–3 %:n eosinofiilipitoisuutta on pidetty osoituksena eosinofiilisestä keuhkoputkitulehduksesta. (12) Luotettava pitoisuusmäärittäminen edellyttää kuitenkin hyvin onnistunutta näytteenottoa, ja vaikka yskösten induktiossa onkin otettu viime aikoina edistysaskeleita, ei täydellisesti standardisoitua näytteenottomenetelmää ole toistaiseksi onnistuttu kehittämään. Näytteenottovaikeuksien lisäksi yskösnäytteiden analysointi on vaativaa, minkä vuoksi yskösnäytteiden käyttö ei sovellu astman rutiinidiagnostiikkaan, ja helpompikäyttöisiä biomarkkereita on pyritty kehittämään. Periostiini on verenkiertoon erittyvä biomarkkeri, jota hengitysteiden epiteelisolut tuottavat ja jonka on todettu korreloivan ysköksen eosinofilian kanssa. Sen käyttö ei kuitenkaan ole astmadiagnostiikassa toistaiseksi vakiintunut. (13)

Tällä hetkellä laajimman diagnostisen käytön mahdollistava biomarkkeri on veren eosinofiilisten granulocyttien pitoisuus, jonka on todettu korreloivan yskösnäytteen eosinofiilipitoisuuteen ja siten eosinofiiliseen keuhkoputkitulehdukseen. (14) Verinäytteenotto on diagnostisena menetelmänä yksinkertainen ja helposti toistettava. Anti-IL-5-lääketutkimuksissa on hoitovastetta arvioimalla pyritty selvittämään sitä, mikä on alin eosinofiilisestä tautimuodosta kertova veren eosinofiilipitoisuus, ja sen on todettu olevan matalampi kuin eosinofiilipitoisuuden viitealueen yläraja. Suurimmassa osassa anti-IL-5-hoitoa käsittelevistä tutkimuksista eosinofiilisen astman diagnoosi on edellyttänyt veren eosinofiilipitoisuutta 300–400 solua μ l:ssa, mutta pienempienkin pitoisuuksien on todettu joissain tapauksissa riittäneen hyvän hoitotuloksen saavuttamiseen. (15,16)

Uloshengitysilman typpioksidipitoisuutta (FeNO) on niin ikään hyödynnetty eosinofiilisen astmatulehduksen osoittamisessa ja glukokortikoidivasteen ennustamisessa, sillä sen on todettu korreloivan eosinofiiliseen keuhkoputkitulehdukseen. (14) Eosinofiilista tulehdusta välittävien sytokiinien, erityisesti IL-13:n, on osoitettu aktivoivan hengitysteiden limakalvon indusoituvaa typpioksidisyntaasia, minkä seurauksena uloshengitysilman typpioksidipitoisuus kasvaa eosinofiilisessä astmassa. Tuoreimman ATS-suosituksen mukaan yli 50 ppb:n typpioksidipitoisuus on mitä todennäköisimmin osoitus hoitamattomasta eosinofiilisestä keuhkoputkitulehduksesta, mutta oireisella potilaalla jo yli 25 ppb:n pitoisuus herättää epäilyn

eosinofiilisestä astmasta hengitystieoireiden taustalla. (17) Täysin kajoamattomana tutkimuksena FeNO-mittaus on erityisen ihanteellinen diagnostinen työkalu.

Korkeisiin raja-arvoihin liittyvän heikon sensitiivisyyden ja toisaalta mataliin raja-arvoihin liittyvän heikon spesifisyyden vuoksi näiden biomarkkereiden käyttö ei kuitenkaan ole ongelmatonta, ja käyttökelpoisimmillaan biomarkkerit ovatkin yhdessä käytettyinä niiden tulkintaan harjaantuneen ammattilaisen käsissä. (18)

3 Klusterianalyysi astman fenotyypin tutkimusmenetelmänä

2000-luvun loppupuolelta lähtien astman kliinisiä fenotyyppiejä määrittelevät tutkimusryhmät ovat hyödyntäneet työskentelyssään yhä enenevässä määrin koneoppimisen keinoja. Tutkimusryhmien käytössä on vakiintunut erityisesti ohjaamattomaan koneoppimiseen perustuva klusterianalyysi. Klusterianalyysin käyttöönoton myötä useita laajoja monikeskustutkimuksia on toteutettu ympäri maailman ja kliinisiä fenotyyppiejä on nimetty lukuisia. (4,19–27) Tutkimuskohorttien koot ovat vaihdelleet muutamista kymmenistä astmapotilaista useisiin tuhansiin astmaatikoihin. Tutkimusasetelmista suosituimpia ovat olleet poikittaistutkimus sekä prospektiivinen pitkäaikainen tutkimus. Osa tutkimusryhmistä on arvioinut fenotyyppien pysyvyyttä seurantajaksoa hyödyntämällä tai sisällyttänyt tutkimukseensa erillisen aineiston tulosten validoimista varten.

Klusterianalyysissä tutkimuskohortti jaetaan määritettyjen muuttujien perusteella alaryhmiin eli klustereihin. Klusterien optimaalinen lukumäärä voidaan määrittää koneavusteisesti hierarkista klusterointia (esim. Wardin menetelmä) hyödyntämällä, kun taas varsinainen klusterianalyysi on valtaosassa fenotyyppitutkimuksista toteutettu ei-hierarkisilla menetelmin (esim. *k*-means-algoritmi). Klusteroinnissa tutkimuskohortin ryhmittely tapahtuu siten, että muodostuneissa klustereissa klusterin jokainen astmaatikko muistuttaa kaikkien valittujen muuttujien suhteen keskimäärin enemmän omaa klusterin muita astmaatikkoja kuin muiden klustereiden astmapotilaita. Tavoitteena on siten mahdollisimman pieni klusterin sisäinen vaihtelu ja mahdollisimman suuri klustereiden välinen vaihtelu. (28)

Monessa tutkimuksessa muuttujat on valittu asiantuntijoiden kliiniseen kokemukseen ja aikaisempaan tutkimustietoon perustuen. Vaihtoehtoisesti muuttujia on voitu pyrkiä valikoimaan objektiivisesti esimerkiksi pääkomponenttianalyysin tai faktorianalyysin avulla,

minkä ongelmaksi on kuitenkin osoittautunut lopullisten muuttujien suuri määrä. Useammassa tutkimuksessa onkin päädytty hyödyntämään molempia menetelmiä niiden parhaita puolia yhdistelemällä: koneavusteisesti valikoiduista muuttujista on karsittu ne tekijät, jotka muuttujien tunnetut korrelaatiot huomioiden ovat sisältyneet johonkin toiseen tekijään, sekä ne, jotka aineiston osittaisen puutteellisuuden tai asiantuntija-arvion takia on ollut syytä sulkea klusterianalyysin ulkopuolelle. Käytetyt muuttujat ovat vaihdelleet merkittävästi tutkimuksesta toiseen. Yleisiä muuttujia ovat olleet tutkimushenkilöiden demografiset ominaisuudet, astman diagnoosi-ikä ja kesto, keuhkofunktiota ja hengitystietulehdusta kuvaavat suuret sekä lääkehoidon komponentit lääkeannoksineen. Monissa tutkimuksissa on otettu huomioon tutkimushenkilöiden subjektiiviset raportit astmaoireiden hankaluudesta. (28)

Klustereita määrittävien muuttujien valikoiminen asiantuntija-arvioon perustuen tuo mukanaan valikoitumisharhan mahdollisuuden. Lääketieteellinen data sisältää sekä kategorisia että jatkuvia muuttujia, minkä vuoksi koneavusteisia tutkimusmenetelmiä käytettäessä raakadata lisäksi vaatii usein manuaalista käsittelyä ennen statististen analyysien suorittamista. Tällaisen manuaalisen datankäsittelyn vaarana on tutkimuksen objektiivisuuden heikkeneminen ja kliinisesti merkittävän informaation katoaminen. Statistisissa analyyseissä kategoriset muuttujat näyttäisivät lisäksi korostuvan ja omaavan jatkuvia muuttujia suuremman tilastollisen voiman. Prospero kumppaneineen on osoittanut, että sama tutkimuskohortti jakautuu erilaisiin klustereihin, jos muuttujien esitystapaa vaihdellaan. (29) Monissa klusterianalyyseissä tutkimuskohortille on lisäksi asetettu sisäänottokriteereitä, kuten tupakoimattomuus tai normaalipainoisuus. Näiden syiden vuoksi klusterianalyyseillä määritettyjen fenotyyppien tutkiminen todellisessa potilasaineistossa on tärkeää. Viime vuosina onkin todettu tarve tunnistettujen fenotyyppien liitännäissairausprofiilien määrittämiseen erityisesti vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden hoitotulosten parantamiseksi. (30)

4 Todetut astman fenotyypit

Klusterianalyyseissä laajimmin tunnistetuiksi astman fenotyypeiksi ovat nousseet varhain alkava allerginen astma, myöhemmällä iällä alkava ei-allerginen eosinofiilinen astma ja lihavuuteen liittyvä astma. Näiden lisäksi kohorttitutkimuksissa on saatu viitteitä naisille myöhään ilmaantuvasta, runsaasti pahenemisvaiheita sisältävästä astmasta, neutrofiilisestä astmasta sekä tupakointiin liittyvästä, keuhkohtaumataudin kanssa samanaikaisesti ilmenevästä astmasta. (31) Muita ehdotettuja fenotyyppisiä ovat aspiriiniyliherkkyyteen liittyvä

astma, rasisastma, vähägranulosyyttinen astma, jossa todetaan pysyvä obstruktio, sekä astma, johon ei liity pitkittynyttä nuhaa. (25,32) Osassa tutkimuksista etninen tausta ja sosioekonominen status ovat muodostuneet astman kliinistä ilmenemismuotoa määritteleviksi tekijöiksi. (26,27)

Viime vuosina fenotyyppejä on ryhdytty määrittelemään myös niille ominaisten liitännäissairauksien perusteella. Liitännäissairauksien, erityisesti kroonisen rinosinuiitin ja refluksitaudin, hoitotasapainon on havaittu vaikuttavan olennaisesti astman oireisuuteen ja pahenemisvaiheiden määrään. Myös verenpainetauti, uniapnea, diabetes ja osteoporoosi korreloivat astman pahenemisvaiheiden esiintymistiheyteen. (33)

4.1 Allerginen astma

Allerginen eosinofiilinen astma on fenotyypeistä parhaiten tunnettu ja yleisin. Se diagnosoidaan tyypillisesti lapsuus- tai nuoruusiässä. Tavallisesti allergista astmaa sairastavalla potilaalla on myös muita allergisia sairauksia, kuten allergista nuhaa ja atooppista ihottumaa. Yleensä astmaa esiintyy myös lähisukulaisilla. Allergisessa astmassa atooppisesta taipumuksesta voivat kertoa koholla olevat kokonais-IgE- ja spesifiset IgE-pitoisuudet. Allergisessa astmassa keuhkofunktio säilyy tavallisesti suhteellisen hyvänä, mutta vaikeakin tautimuotoa tavataan. (34)

Valtaosa tämän fenotyypin astmaatikoista hyötyy inhaloitavista glukokortikoideista. Vaikean eosinofiilisen astman hoitoon on lisäksi kehitetty pistosmuotoisia monoklonaalisia vasta-ainehoidoja, joista vaikean allergisen astman hoitoon soveltuu parhaiten anti-IgE-vasta-aineomalitsumabi. Muita injektiovalmisteita ovat IL-5:n vaikutusta estävät IL-5-vasta-aineet mepolitsumabi ja reslitsumabi ja IL-5-reseptoriantagonisti benralitsumabi sekä IL-13:n ja IL-4:n vaikutuksen estävä dupilumabi, joita voidaan tapauskohtaisesti myös käyttää hoidoille resistenteissä allergisen astman tautitapauksissa. Myös siedätyshoidolla on saavutettu hyviä tuloksia tarkoin valikoiduissa potilasryhmissä. (1)

4.2 Ei-allerginen eosinofiilinen astma

Ei-allerginen eosinofiilinen astma tunnetaan allergista astmaa huonommin. Tautimuoto on usein vaikea alusta alkaen. Ei-allergiseen eosinofiiliseen astmaan liittyy usein nenäpolypoosi,

jossa eosinofiliaa niin ikään tavataan. Aspiriinin pahentamaa astmaa (AERD) pidetään yhtenä ei-allergisen eosinofiilisen astman alatyypinä. (31)

Vaikeassa ei-allergisessa eosinofiilisessä astmassa hyvän hoitovasteen saavuttaminen glukokortikoidilla edellyttää suurta, systeemisesti käytettyä annostelua. Hoitoon liitetään toisinaan myös leukotrieenireseptorisalpaaja, sillä etenkin AERD:ssa todetaan merkittäviä kysteinyylileukotrieenipitoisuuksia. (31) Edellä allergisen astman yhteydessä esiteltyjen sytokiinisalpaukseen perustuvien pistosmuotoisten monoklonaalisten vasta-ainehoidojen käyttö yleistyy jatkuvasti osana vaikean ei-allergisen eosinofiilisen astman hoitoa. Biologisilla lääkkehoidoilla voidaan vähentää erityisesti astman pahenemisvaiheita ja tablettiglukokortikoidien käyttöä. (1)

4.3 Lihavuuteen liittyvä astma

Lihavuus on itsenäinen altistava tekijä vaikealle astmalle tautialatyypistä riippumatta. Tämä selittyy niin mekaanisilla tekijöillä kuin lisääntyneen rasvakudoksen tulehdusvälittäjäaineillakin: lihavan potilaan rasituksensieto on alentunut, potilas kokee herkemmin hengenahdistusta ja potilaalla on suurempi riski sairastua astman hoitotasapainoa heikentäviin liittännäissairauksiin. Tämän lisäksi lihavuuteen liittyvän astman on ehdotettu olevan erillinen astma-alatyypipi. Tässä alatyypissä tyypin 2 tulehdusta tai allergista komponenttia ei todeta, valtaosa astmatikoista on naisia, astma todetaan myöhään aikuisiällä ja potilaat raportoivat vaikeita oireita. (34,35)

Lihavuuteen liittyvä astma reagoi tavallisesti huonosti inhaloitavaan glukokortikoidihoitoon, mikä todennäköisimmin aiheutuu useammasta eri tekijästä. Vähäeosinofiilisessä tautimuodossa glukokortikoidihoidon teho on tavallisesti heikko. Toisaalta inhaloitavat lääkeaineet eivät välttämättä lihavalla potilaalla kulkeudu alempiin hengitysteihin yhtä tehokkaasti kuin normaalipainoisella potilaalla lihavuuteen liittyvien rintakehän mekaniikan muutosten vuoksi. Parhaimpia hoitotuloksia on saavutettu painonpudotuksella, jota useissa tutkimuksissa on tuettu lihavuusleikkauksella. (36)

5 Astman fenotyypit Tyksin keuhkoklinikassa

5.1 Tutkimuksen tavoite

Suomessa suurin osa astmaatikoista on perusterveydenhuollon piirissä. Vaikeahoitoista astmaa sairastavat potilaat saavat perusterveydenhuollon yksiköstä lähetteen erikoissairaanhoidon lisätutkimuksiin. Lisäksi keuhkosairauksien haastava erotusdiagnostiikka on keskitetty erikoissairaanhoidon. Tietoa erikoissairaanhoidossa olevien astmapotilaiden lukumääristä, sairauden fenotyyppien osuuksista sekä fenotyyppien vaikutuksista kokonaissairastavuuteen ja sairauden vaikeusasteeseen on vähän. Kun saadaan selville, miten erikoissairaanhoidon astmapotilaat jakautuvat eri muuttujien perusteella luokiteltuihin klustereihin, voidaan arvioida, millainen on vaikean astman alatyypin jakauma suuressa, valikoimattomassa kliinisessä aineistossa, kuinka paljon klustereissa on päällekkäisyyksiä ja mitkä sairauden piirteet määrittävät eniten potilaiden astman taudinkuvaa ja vaikeusastetta. Tämän avulla potilaiden tutkimista voidaan systematisoida ja hoitoa sujuvoittaa.

Tutkimuksessa arvioitiin astman fenotyyppiä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyks) astman vuoksi hoidossa olleilta aikuispotilailta. Tutkimuksen tavoitteena oli hyödyntää aiempia tutkimustuloksia ja selvittää, miten kliininen potilasaineisto voidaan jakaa klustereihin perustuen tunnetuimpiin fenotyyppiä määrittäviin tekijöihin: hengitystieallergiaan, eosinofiliaan ja lihavuuteen. Lisäksi haluttiin tutkia, mitkä liitännäissairaudet korostuvat eri fenotyypeissä ja niiden yhdistelmissä ja miten fenotyyppiä määrittävät tekijät vaikuttavat astman vaikeusastetta ja oirehallintaa mittaaviin parametreihin.

5.2 Menetelmät

5.2.1 Tutkimuskohortti

Yhteistyössä Auria-tietopalvelun kanssa tutkimuksessa määritettiin kohortti, johon kuuluivat kaikki potilaat, jotka olivat olleet hoidossa Tyksin keuhkosairauksien vastuualueella 1.1.2010-19.4.2016 ja joilla astma oli merkitty tällöin jonkin keuhkosairauksien poliklinikkakäynnin tai vuodeosastojakson päädiagnoosiksi. Kohorttipotilaiden sairauskertomuksiin kirjattuja diagnoositietoja ja tekstimuotoisia tiedostoja oli käytettävissä vuodesta 2002 alkaen ja laboratoriotutkimuksia 1.1.2010 alkaen. Potilaiden tietoja kerättiin tiedostoista 30.4.2018 asti.

Taulukko 1. Poimitut tiedot.

Sukupuoli
Ikä ¹
Astman diagnoosi-ikä
Painoindeksi ²
Tupakointi ³
Allergia ⁴
Potilaan kaikki diagnoosit ⁵
Astman ja nuhan lääkehoito
FESS ⁶ -toimenpiteet
Spirometriatulokset ⁷
Korkein B-Eos ⁸
FeNO ⁹
Astmatestin pisteet ¹⁰
¹ ikä viimeisellä käynnillä ² painoindeksi viimeisellä käynnillä ³ nykyinen tupakointi, aikaisempi tupakointi ja askivuodet ⁴ yhdistetty tieto allergiatestitietokannasta ja sairauskertomustekstihauusta; haku ei mahdollistanut oireettoman herkistymisen erottamista oireisesta allergiasta. ⁵ poimittu diagnoosikirjauksista sekä täydentävillä tekstihauilla sairauskertomuksista ⁶ functional endoscopic sinus surgery ⁷ FEV1, FVC ja FEV1/FVC; viimeisin 1.1.2017 tai sitä aiemmin tehty tutkimus ⁸ veren eosinofiilisten granulosyyttien määrä; solua µl:ssa ⁹ uloshengitysilman typpioksidipitoisuus ¹⁰ korkein, matalin ja viimeisin arvo

Auria-tietopalvelu poimi potilaiden tiedostoista sinne tallennetun numeerisen tiedon laboratoriokokeista, allergiatestitietokannasta, sähköisen potilaskertomuksen hoitotaulukosta ja spirometriatietokannasta. Numeerinen tieto oli käytössä veren eosinofiilisten granulosyyttien määrästä (B-Eos), painoindeksistä, spirometriatutkimuksen ulospuhalluksen sekuntikapasiteetista (FEV1), ulospuhalluksen voimistetusta vitaalikapasiteetista (FVC) sekä FEV1- ja FVC-arvojen suhteesta (FEV1/FVC), uloshengitysilman typpioksidipitoisuudesta (FeNO) ja Astmatestin pistemäärästä. Astmatesti on astman oirehallintaa mittaava validoitu kysely. (37) Lisäksi poimittiin sähköisen potilaskertomuksen tekstimuotoista tietoa hakulausekkeiden avulla. Tekstimuodossa poimittu tieto tallennettiin avainsanat sisältävinä lyhyinä tekstipätkinä Excel-taulukkoon, josta tieto saatiin manuaalisesti tarkistettua ja koodattua. Silloin kun tekstimuodossa poimittu tieto ei ollut tarpeeksi yksiselitteistä tai tarvittiin täydentävää tietoa, lisätieto haettiin suoraan kohorttipotilaiden sairauskertomuksista.

Tällaista tietoa olivat astman diagnoosi-ikä ja tupakoinnin askivuodet. Poimitut tiedot on esitetty taulukossa 1. Tutkimuksessa astmaa kuvaavina muuttujina käytettiin astman lääkeperustaista vaikeusastetta, obstruktion vaikeusastetta, FeNO-arvolla määritettyä tulehduksen kuvaa ja astman oirehallintaa.

Taulukko 2. Astmaa kuvaavien muuttujien määritelmät.

Käsite	Määritelmä
Eosinofilia	Korkein B-Eos vähintään 300 solua μ l:ssa
Hengitystieallergia	Allergia todettu siitepölylle, eläinpiteelille tai huonepölypunkille
Lihavuus	Painoindeksi yli 30 kg/m ²
Huono keuhkofunktio	Viimeisin FEV1-arvo alle 60 % viitearvosta ¹
Korkea FeNO	Yli 50 ppb
Astman vaikeusaste	ERS/ATS-kriteerien mukaisesti viimeisimmän käytössä olleen lääkityksen perusteella: vähintään 1000 μ g flutikasonipropionaattia vastaava ICS-annos ja sen ohella toinen säännöllisesti otettava astmalääke
Epätyydyttävä oirehallinta	Oirehallintaa ei saavutettu yhdelläkään käynnillä ²
Liitännäissairauksien lukumäärä	Yhteenlaskettu sairauksien lukumäärä seuraavista: allerginen nuha, ei-allerginen nuha ja/tai krooninen nenän sivuontelotulehdus, keuhkohtaumatauti, uniapnea, keuhkokuudossairaus, muu hengitysteihin tai astmaan liittyvä keuhkosairaus (bronkiektasiatauti, ABPA ³ , EGPA ⁴ tai eosinofiilinen pneumonia), verenpainetauti, sydänsairaus (ml. arytmiat), valtimosuonten sairaus, aivoverenkiertosaireus, psykiatrinen sairaus, hyperventilaatio-oire, atooppinen ihottuma, urtikaria, krooninen kurkunpääntulehdus tai kurkunpään toimintahäiriö, refluksitauti, tulehduksellinen suolistosairaus, kaihi, osteoporoosi, diabetes, hypotyreoosi, pahanlaatuisen kasvain, reuma- tai sidekudossairaus
¹ 60 %:n rajaa käytetty GINA-suosituksessa astmapotilaan pahenemisvaiheen riskinarvioissa ² Astmatestin pisteet joka käynnillä alle 20 ³ allerginen bronkopulmonaalinen arpergilloosi ⁴ eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti	

5.2.2 Määritelmät

Astmaa kuvaavat muuttujat on määritelty taulukossa 2. Potilaan astma määriteltiin eosinofiiliseksi, mikäli B-Eos oli yhdellä tai useammalla käynnillä vähintään 300 solua μ l:ssa. Hengitystieallergian kriteerinä oli laboratoriotutkimuksin todettu allergia siitepölylle, eläinpiteelille tai huonepölypunkille. Lihavuuden määritelmä oli yli 30 kg/m²:n painoindeksi. Vähintään 20 ppb:n FeNO viittasi tutkimuksessa tyyppin 2 tulehdukseen hengitysteissä, ja

korkean FeNO:n rajana käytettiin 50 ppb:a. Astman vaikeusaste määritettiin ERS/ATS-suosituksen mukaisesti potilaalle viimeksi kirjatun peruslääkityksen perusteella. (2) Astman oirehallinta määriteltiin Astmatestin tulkintakriteereillä, joiden mukaan vähintään 20 pistettä 25 pisteestä merkitsee hyvää oirehallintaa. (1) Mikäli hyvää oirehallintaa ei saavutettu missään vaiheessa, oirehallinta määriteltiin epätydyttäväksi. Lisäksi astman vaikeutta kuvaavana muuttujana käytettiin keuhkofunktioasoa, joka määriteltiin huonoksi viimeisimmän FEV1-arvon ollessa alle 60 %. Liitännäissairauksia tarkasteltiin sekä itsenäisesti että liitännäissairauksien kokonaismäärä huomioiden.

5.2.3 Tutkimuskohortin kliiniset tiedot

Tutkimuskohortti muodostui 4746 astmaatikosta. Tutkimuskohortti on kuvattu taulukossa 3. Kohorttipotilaista valtaosa oli naisia (61 %). Potilaiden keski-ikä viimeisimmällä vastaanottokäynnillä oli 56 vuotta (SD 18 vuotta). Suurin osa (61 %) oli saanut astmadiagnoosin 20–60-vuotiaana. Noin viidenneksellä potilaista (21 %) astma oli kestänyt yli 20 vuotta.

IgE-välitteinen hengitystieallergia oli todettu 43 %:lla potilaista, ja eosinofilia oli todettu 42 %:lla potilaista. Yli kolmannes potilaista (35 %) oli lihavia. Yli neljänneksellä (27 %) potilaista astma oli luokiteltu ERS/ATS-kriteerien mukaan vaikea-asteiseksi, kun taas lähes puolella potilaista (49 %) Astmatestin perusteella arvioitu oirehallinta oli kaikilla käynneillä epätydyttävällä tasolla. Viidenneksellä potilaista (20 %) oli todettu huono keuhkofunktioaso (FEV1 < 60 % viitearvosta). Korkea FeNO (yli 50 ppb) oli todettu puolestaan 13 %:lla potilaista.

Noin neljänneksellä potilaista (26 %) oli todettu vähintään viisi liitännäissairautta. Potilaista 45 % tupakoi parhaillaan tai oli joskus tupakoinut, ja potilaista 17 %:lla oli astman lisäksi todettu keuhkohtaumatauti. Pitkittynyt nuha oli todettu 54 %:lla potilaista. Nenäpolypoosi oli todettu 9 %:lla potilaista. Krooninen kurkunpää tulehdus oli todettu 7 %:lla potilaista. Uniapnea oli todettu 17 %:lla potilaista, kun taas potilaista 26 %:lla oli diagnosoitu jokin sydänsairaus ja 35 %:lla verenpainetauti. Osteoporoosi oli todettu 7 %:lla potilaista. Potilaista 13 % oli joskus sairastunut masennukseen.

Taulukko 3. Tutkimuskohortin ominaisuudet.

	%	n ¹
mies	38,5	4746
diagnoosi-ikä	0–20	4270
	20–60	
	yli 60	
astman kesto yli 20 vuotta	21,0	3753
eosinofilia	41,6	3089
hengitystieallergia	43,0	4746
lihavuus	34,5	4362
vaikea astma	27,1	4315
huono keuhkofunktio	20,4	4065
FeNO > 50 ppb	12,8	1065
FeNO > 20 ppb	42,4	
epätyydyttävä oirehallinta	49,1	1321
tupakointi	ei tupakoinut	4651
	tupakoi	
	tupakoinut aiemmin	
päivystyskäynnit	19,3	4746
osastojaksot	7,6	4746
liitännäissairaudet	0–2	4746
	3–4	
	5 tai enemmän	
krooninen nenän sivuontelotulehdus	polypoosi	4746
	ei polypoosia	
	yhteensä	
pitkittänyt nuha	allerginen	4746
	ei-allerginen	
	yhteensä	
krooninen kurkunpääntulehdus	7,3	4746
bronkiektasiatauti	5,7	4746
aspiriiniyliherkkyys	4,9	4746
hyperventilaatio-oireyhtymä	7,0	4746
sydänsairaus	25,5	4746
iskeeminen sydänsairaus	12,7	4746
verenpaine- tauti	35,3	4746
diabetes	tyyppi 2	4746
	tyyppi 1	
	yhteensä	
kilpirauhasen vajaatoiminta	9,4	4746
uniapnea	16,8	4746
keuhkohtaumatauti	17,0	4746
osteoporoosi	7,4	4746
kaihi	15,1	4746
masennus	13,2	4746
ahdistuneisuus	8,5	4746
¹ n kertoo, kuinka monelta tieto oli saatavissa		

5.2.4 Klustereiden muodostaminen

Tutkimuskohortti jaettiin kahdeksaan klusteriin kolmeen kategoriseen muuttujaan perustuen: eosinofilia, hengitystieallergia ja lihavuus. Klusteroitavaan kohorttiin valittiin kaikki ne potilaat, joilta oli löydettävissä tieto näistä kolmesta muuttujasta. Klusterointi suoritettiin lopulta 2868 astmaatikolle. Klusterointi toteutettiin taulukossa 4 esitetyllä tavalla. Muodostuneita klustereita verrattiin toisiinsa demografisten ominaisuuksien, tupakoinnin, keuhkoputkitulehduksen, keuhkofunktiotason, astman oirehallinnan ja vaikeusasteen sekä liitännäissairauksien osalta.

Taulukko 4. Klusterit 1–8.

	Klusteri 1	Klusteri 2	Klusteri 3	Klusteri 4	Klusteri 5	Klusteri 6	Klusteri 7	Klusteri 8
Eosinofilia	-	E	-	-	E	E	-	E
Allergia	-	-	A	-	A	-	A	A
Lihavuus	-	-	-	L	-	L	L	L

5.2.5 Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmistolla. Klustereiden vertailussa käytettiin kuvailevia analyyseja: prosenttiosuuksia, keskiarvoja ja mediaaneja. Tutkittavina muuttujina olivat potilaan ikä, sukupuoli, astman diagnoosi-ikä, tupakointi, FeNO, astman vaikeutta kuvaavat muuttujat ja liitännäissairaudet.

Klusterien vertailun lisäksi hengitystieallergian, eosinofilian ja lihavuuden yhteyttä astmaa kuvaaviin muuttujiin ja liitännäissairauksiin tutkittiin logistisella regressiolla huomioimalla sekä eosinofilia, allergia että lihavuus samanaikaisesti. Liitännäissairaudet luokiteltiin monimuuttujamallissa kahteen luokkaan: 0–3 liitännäissairautta ja vähintään neljä liitännäissairautta. Tyypin 2 tulehdusta kuvaavaksi FeNO-rajaksi valittiin tässä analyysissä FeNO yli 20 ppb. Valittu monimuuttujamalli vakioitiin iän, sukupuolen ja tupakointihistorian suhteen. Ikä oli mallissa jatkuvana muuttujana. Potilaat luokiteltiin 0, enintään 10 ja yli 10 askivuotta tupakoineiden ryhmiin. Yhteyttä kuvattiin OR:lla (odds ratio). Näissä analyysissä olivat mukana potilaat, joilta oli käytettävissä tieto kaikista kyseisistä muuttujista. P-arvo < 0,05 katsottiin merkitseväksi kaikissa tilastollisissa analyysissä.

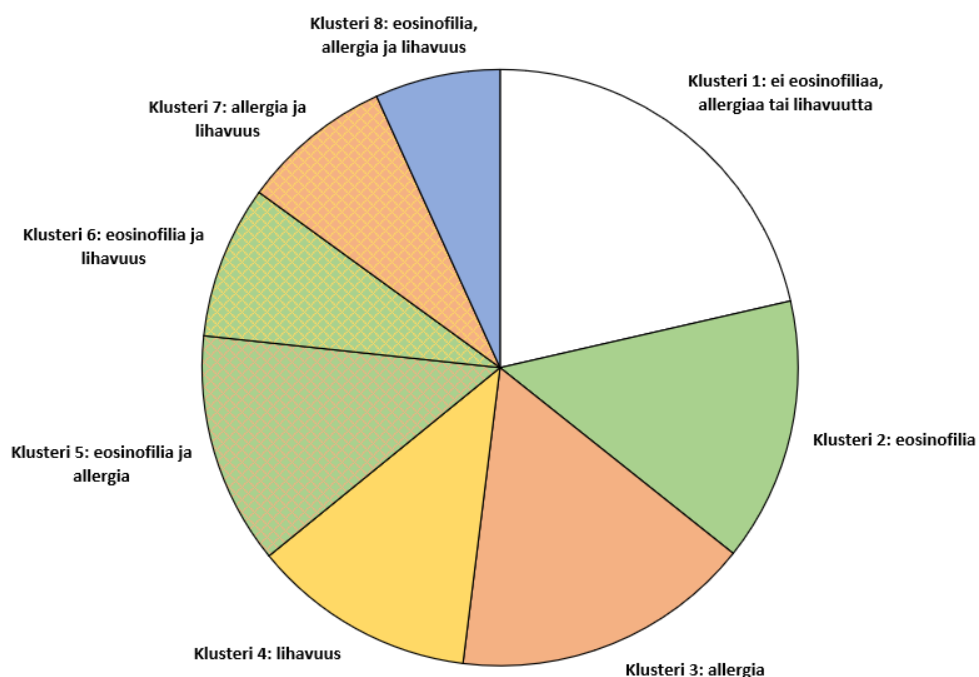
Taulukoista 5 ja 6 nähdään, kuinka suurelta osalta kohorttipotilaista mikin astmaa kuvaava muuttuja oli määritetty. Diagnoosi-ikä kyettiin määrittämään 98 %:lle potilaista, tupakointistatus lähes kaikille, keuhkofunktiotaso 94 %:lle potilaista ja astman lääkeperustainen vaikeusaste 94 %:lle potilaista. FeNO ja Astmatestin pisteet olivat sen sijaan käytettävissä selvästi pienemmältä osalta potilaista: klusterointikohortin potilaista 27 %:lle oli suoritettu FeNO-mittaus, ja 34 %:lla oli käytössä Astmatesti oirehallinnan subjektiivisessa arvioinnissa. Klustereiden 3, 5, 7 ja 8 kohdalla FeNO ja Astmatestin pisteet olivat useamman potilaan kohdalla käytettävissä kuin klustereiden 1, 2, 4 ja 6.

5.3 Tulokset

5.3.1 Klusterit

Potilaat jakautuivat kahdeksaan klusteriin kuvassa 1 osoitetulla tavalla. Eniten potilaita oli klusterissa 1 (n = 614; 21 %), jossa potilailla ei ollut todettu eosinofiliaa, hengitystieallergiaa eikä lihavuutta. Vähiten potilaita oli puolestaan klusterissa 8 (n = 195; 7 %), jossa potilailla oli todettu sekä eosinofilia, hengitystieallergia että lihavuus. Potilaista 43 %:lla oli todettu joko eosinofilia, hengitystieallergia tai lihavuus, kun taas potilaista 29 %:lla oli näistä kolmesta todettu jotkin kaksi.

Kuva 1. Klusterit.



Klustereiden ominaisuudet on kuvattu taulukoissa 5, 6 ja 7. Klusteroidun kohortin potilaista valtaosa oli naisia (64 %). Potilaiden keski-ikä viimeisimmällä vastaanottokäynnillä oli 57 vuotta (SD 18 vuotta). Suurin osa (62 %) oli saanut astmadiagnoosin 20–60-vuotiaana. Lähes kolmanneksella (30 %) potilaista astma oli luokiteltu ERS/ATS-kriteerien mukaan vaikeasteiseksi, kun taas yli puolella potilaista (51 %) Astmatestin perusteella arvioitu oirehallinta oli epätydyttävällä tasolla. Noin viidenneksellä potilaista (21 %) oli todettu huono keuhkofunktio. Korkea FeNO oli todettu puolestaan 13 %:lla potilaista.

Noin kolmanneksella potilaista (32 %) oli todettu vähintään viisi liitännäissairautta. Potilaista 44 % tupakoi parhaillaan tai oli joskus tupakoinut, ja potilaista 17 %:lla oli astman lisäksi todettu keuhkohtaumatauti. Pitkittänyt nuha oli todettu 56 %:lla potilaista. Nenäpolypoosi oli todettu 24 %:lla potilaista. Krooninen kurkunpääntulehdus oli todettu 9 %:lla potilaista. Uniapnea oli todettu 19 %:lla potilaista, kun taas potilaista 27 %:lla oli diagnosoitu jokin sydänsairaus ja 38 %:lla verenpainetauti. Osteoporoosi oli todettu 9 %:lla potilaista. Potilaista 15 % oli joskus sairastunut masennukseen.

Klusterin 1 (ei eosinofiliaa, allergiaa eikä lihavuutta) keski-ikä oli 61 vuotta, ja potilaista verrattain suuri osa oli saanut astmadiagnoosin yli 60-vuotiaana. Klusterissa keuhkofunktio oli huono 27 %:lla potilaista, mutta vaikeaa astmaa klusterissa esiintyi vähemmän kuin kohortissa keskimäärin. FeNO oli klusterissa matala. Klusterissa oli eniten sellaisia potilaita, jotka tupakoivat parhaillaan. Keuhkohtaumataudin esiintyvyys tässä klusterissa oli kohortin toiseksi suurin. Potilailla oli todettu klustereista vähiten pitkittänyttä nuhaa, samoin aspiriiniyliherkkyyttä esiintyi klustereista vähiten.

Klusterissa 2 (n = 410) astmaatikoilla oli todettu eosinofiilinen tulehdus mutta ei allergiaa eikä lihavuutta. Klusteri oli kooltaan kolmanneksi suurin. Klusteri 2 oli klustereista ainoa, jossa enemmistö potilaista oli miehiä. Klusteri oli iältään vanhin keski-ikä 64 vuotta, ja peräti 43 % potilaista oli saanut astmadiagnoosin yli 60-vuotiaana. Klusterissa todettiin korkea FeNO, ja keskimääräinen keuhkofunktio oli kohtalainen. Klusterissa osteoporoosin, kaihin ja bronkiektasiataudin esiintyvyydet olivat kohortin suurimmat. Erikoissairaanhoidon päivystyskäyntejä ja osastohoitojaksoja oli melko paljon.

Taulukko 5. Kategoriset muuttujat klustereissa (E = eosinofilia, A = allergia ja L = lihavuus).

	1	2 (E)	3 (A)	4 (L)	5 (EA)	6 (EL)	7 (AL)	8 (EAL)	Kaikki	p	
diagnoosi-ikä (%)	0–20-v.	8,3	8,1	20,0	5,2	25,5	4,1	15,0	18,9	13,0	< 0,001
	20–60-v.	55,2	49,2	69,3	61,9	65,8	61,0	70,5	68,9	61,5	
	yli 60-v.	36,5	42,6	10,7	32,9	8,7	34,9	14,5	12,1	25,4	
	määritetty: n (%)	597 (97,2)	403 (98,3)	459 (98,3)	339 (97,4)	358 (99,2)	227 (95,4)	227 (96,6)	192 (98,5)	2802 (97,7)	
naisia (%)		61,6	48,5	70,0	70,7	63,2	62,2	70,6	71,3	63,8	< 0,001
tupakointistatus (%)	ei tupakoinut	56,2	57,9	59,1	52,0	61,8	46,6	55,3	49,5	55,8	< 0,001
	tupakoi	17,2	12,7	15,1	15,8	15,8	14,7	16,2	11,9	15,2	
	tupakoinut aiemmin	26,6	29,3	25,8	32,2	22,4	38,7	28,5	38,7	29,0	
	määritetty: n (%)	612 (99,7)	409 (99,8)	465 (99,6)	348 (100,0)	361 (100,0)	238 (100,0)	235 (100,0)	194 (99,5)	2862 (99,8)	
korkea FeNO (%)		3,8	31,6	7,5	6,5	19,8	10,9	3,8	28,4	12,9	< 0,001
	määritetty: n (%)	130 (21,2)	76 (18,5)	161 (34,5)	77 (22,1)	116 (32,1)	55 (23,1)	79 (33,6)	74 (37,9)	768 (26,8)	
huono keuhkofunktiotaso (%)		27,1	23,4	13,1	25,5	14,0	27,2	12,0	21,3	20,8	< 0,001
	määritetty: n (%)	575 (93,6)	385 (93,9)	442 (94,6)	318 (91,4)	342 (94,7)	217 (91,2)	216 (91,9)	188 (96,4)	2683 (93,5)	
epättydyttävä oirehallinta (%)		56,2	47,7	43,1	51,9	46,0	62,9	55,1	54,0	50,8	0,06
	määritetty: n (%)	162 (26,4)	111 (27,1)	202 (43,3)	104 (29,9)	137 (38,0)	70 (29,4)	89 (37,9)	100 (51,3)	975 (34,0)	
vaikea astma (%)		27,0	30,3	25,4	31,8	26,4	33,9	33,9	41,6	29,9	< 0,001
	määritetty: n (%)	570 (92,8)	386 (94,1)	437 (93,6)	337 (96,8)	341 (94,5)	224 (94,1)	218 (92,8)	185 (94,9)	2689 (93,8)	
liitännäissairauksien määrä (%)	0–2	40,2	33,2	54,2	28,2	50,4	26,5	37,0	29,7	39,2	< 0,001
	3–4	30,9	29,5	25,9	32,8	26,3	24,4	28,9	30,8	28,8	
	5 tai yli	28,8	37,3	19,9	39,1	23,3	49,2	34,0	39,5	32,0	
päivystyskäynnit (%)		19,1	26,1	19,1	24,4	23,3	27,7	28,1	26,7	23,2	< 0,001
osastohoitojaksot (%)		8,5	11,5	6,6	12,4	7,2	13,0	6,8	11,8	9,4	< 0,001

Taulukko 6. Jatkuvat muuttujat.klustereissa (E = eosinofilia, A = allergia ja L = lihavuus).

	1		2 (E)		3 (A)		4 (L)		5 (EA)		6 (EL)		7 (AL)		8 (EAL)		Kaikki	
	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med	ka	med
ikä	61	64	64	68	48	48	62	64	49	52	62	64	53	53	54	54	57	60
Astmatestin pisteet ¹	18,2	19,0	19,2	20,0	19,1	20,0	18,2	19,0	19,5	20,0	17,5	17,0	17,6	18,0	18,1	19,0	18,6	19,0
määritetty: n (%)	162 (26,4)		111 (27,1)		202 (43,3)		104 (29,9)		137 (38,0)		70 (29,4)		89 (37,9)		100 (51,3)		975 (34,0)	
FeNO (ppb)	15,9	12,0	27,4	20,5	16,6	12,0	16,3	12,0	25,5	20,0	19,3	15,0	15,9	13,0	28,2	18,5	20,1	14,0
määritetty: n (%)	130 (21,2)		76 (18,5)		161 (34,5)		77 (22,1)		116 (32,1)		55 (23,1)		79 (33,6)		74 (37,9)		768 (26,8)	
FEV1 (% viitearvosta)	73,4	74,8	73,1	74,7	82,7	84,6	72,4	72,6	80,8	83,7	71,6	71,9	80,4	82,3	75,6	77,0	76,3	78,3
määritetty: n (%)	575 (93,6)		385 (93,9)		442 (94,6)		318 (91,4)		342 (94,7)		217 (91,2)		216 (91,9)		188 (96,5)		2683 (93,5)	

¹5–25 pistettä; yli 19 pistettä viittaa hyvään oirehallintaan

Taulukko 7. Liitännäissairaudet.klustereissa (%; E = eosinofilia, A = allergia ja L = lihavuus).

	1	2 (E)	3 (A)	4 (L)	5 (EA)	6 (EL)	7 (AL)	8 (EAL)	Kaikki	p
pitkittänyt nuha	43,0	53,9	70,2	44,8	77,8	48,7	70,6	74,4	58,5	< 0,001
keuhkohtaumatauti	21,2	20,5	12,8	21,0	9,7	23,1	9,4	15,4	17,1	< 0,001
bronkiektasiatauti	7,2	11,0	5,8	5,7	9,1	7,1	4,7	3,6	7,1	< 0,001
krooninen nenän sivuontelotulehdus	polypoosi	5,0	15,6	5,4	3,2	19,4	10,1	8,1	14,4	< 0,001
	ei polypoosia	10,4	12,0	17,3	12,1	15,2	11,8	18,7	19,5	
	yhteensä	15,4	27,6	22,7	15,3	34,6	21,9	26,8	33,9	
aspiriiniyliherkkyys	2,9	7,3	6,0	4,6	8,3	4,6	9,4	12,3	6,2	< 0,001
uniapnea	10,7	11,0	8,4	34,8	9,7	35,7	29,4	39,5	18,7	< 0,001
osteoporoosi	9,8	15,4	6,9	7,5	9,1	9,2	5,1	8,2	9,2	< 0,001
sydänsairaus ¹	31,6	35,4	14,8	36,2	14,4	38,2	24,3	25,6	27,3	< 0,001
verenpainetauti	38,4	42,9	18,8	56,6	20,8	63,9	39,6	40,5	38,2	< 0,001
diabetes	tyyppi 1	0,8	2,0	0,6	0,6	0,8	4,6	2,6	2,1	< 0,001
	tyyppi 2	11,6	13,7	5,8	22,7	3,6	26,1	15,7	22,1	
	yhteensä	12,4	15,6	6,4	23,3	4,4	30,7	18,3	24,1	
kilpirauhasen vajaatoiminta	9,9	11,2	6,6	13,5	6,9	15,5	15,7	13,8	10,8	< 0,001
masennus	11,2	9,5	11,8	18,4	15,2	21,8	18,7	23,1	14,7	< 0,001
kaihi	19,4	25,9	9,2	19,8	10,0	19,7	11,9	15,4	16,7	< 0,001
krooninen kurkunpääntulehdus	8,6	4,9	11,3	8,0	8,3	8,8	12,3	9,7	8,8	< 0,001
refluksitauti	20,4	19,5	18,8	24,1	18,3	23,5	26,4	25,6	21,3	0,074

¹sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta tai keuhkoverenkiertosaigus

Klusterin 3 (n = 467) potilailla oli todettu IgE-välitteinen hengitystieallergia mutta ei eosinofiliaa eikä lihavuutta. Klusteri oli kooltaan toiseksi suurin ja iältään nuorin keski-ikällä 48 vuotta. Klusterissa oli toiseksi eniten alle 20-vuotiaana astmadiagnoosin saaneita potilaita (20 %). Klusterissa tupakoimattomien astmaatikkojen osuus oli toiseksi suurin (59 %). Klusterissa keskimääräinen keuhkofunktio taso oli hyvä, vaikeaa astmaa esiintyi klustereista vähiten ja oirehallinta oli hyvällä tasolla. Klusterin potilailla oli lisäksi todettu vähiten astman liittännäissairauksia. Klusterissa 3 erikoissairaanhoidon päivystyskäyntejä ja osastohoitojaksoja oli vähiten.

Klusterin 4 (n = 348) potilailla oli todettu lihavuus mutta ei eosinofiliaa eikä allergiaa. Klusteri oli kooltaan neljänneksi pienin. Naisia oli klusterissa suuri enemmistö (71 %). Klusterissa todettiin huono keuhkofunktio taso ilman selvää tyypin 2 tulehdusta. Potilaista 72 %:lla oli todettu vähintään kolme astman liittännäissairautta, joista yliehdustettuina olivat verenpainetauti, sydänsairaudet ja uniapnea. Pitkittynyttä nuhaa ja kroonista nenän sivuontelotulehdusta oli kuitenkin todettu vähemmän kuin muissa klustereissa.

Klusterissa 5 (n = 361) potilailla oli todettu sekä eosinofiilinen tulehdus että IgE-välitteinen hengitystieallergia mutta ei lihavuutta. Klusteri oli kooltaan neljänneksi suurin. Klusteri oli iältään toiseksi nuorin ja potilaista peräti 26 % oli saanut astmadiagnoosin alle 20-vuotiaana. Tupakoimattomien astmaatikkojen osuus oli kohortin suurin. Klusterissa keskimääräinen keuhkofunktio taso oli hyvä, ja vaikeaa astmaa esiintyi klustereista toiseksi vähiten. Astman liittännäissairauksia oli todettu vähän.

Klusterin 6 (n = 238) potilailla oli todettu eosinofiilinen tulehdus sekä lihavuus mutta ei allergiaa. Klusteri oli kooltaan kolmanneksi pienin. Vain 4 % klusterin potilaista oli saanut astmadiagnoosin alle 20-vuotiaana. Joskus elämänsä aikana tupakoineita potilaita oli klusterissa eniten. Klusterissa keskimääräinen keuhkofunktio taso oli kaikista klustereista huonoin. Astma oli kohortissa toiseksi useimmin vaikea-asteinen, ja oirehallinta oli niin ikään huonolla tasolla. Erikoissairaanhoidon päivystyskäyntejä oli klusterissa verrattain paljon, samoin osastohoitojaksoja. Klusterissa todettiin eniten liittännäissairauksia: Klusterissa keuhkohtaumataudin, verenpainetaudin, sydänsairauksien ja diabeteksen esiintyvyydet olivat kohortin suurimmat. Myös uniapneaa, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai masennusta sairastavia oli klusterissa runsaasti.

Klusterin 7 (n = 235) potilailla oli todettu IgE-välitteinen hengitystieallergia ja lihavuus mutta ei eosinofiliaa. Klusteri oli kooltaan toiseksi pienin. Naiset muodostivat suuren enemmistön (71 %). Klusterissa keksimääräinen keuhkofunktio taso oli hyvä ja FeNO matala, mistä huolimatta klusterissa todettiin toiseksi eniten vaikeaa astmaa. Liitännäissairauksista kilpirauhasen vajaatoiminnan, kurkunpää tulehduksen ja refluksitaudin esiintyvyydet olivat klusterissa kohortin suurimmat. Keuhkohtaumatautia tai osteoporoosia sairastavia potilaita oli puolestaan vähiten. Erikoissairaanhoidon päivystyskäyntejä klusterin potilailla oli kohortissa eniten, mutta osastohoitojaksojen määrä jäi selvästi alle kohortin keskiarvon.

Klusterissa 8 potilailla oli todettu sekä eosinofiilinen tulehdus, IgE-välitteinen allergia että lihavuus. Naisten osuus potilaista oli klustereista suurin. Keskimääräinen keuhkofunktio taso oli klusterissa kohtalainen ja FeNO kohortin korkein. Klusterissa esiintyi eniten vaikeaa astmaa. Potilaista puolet oli tupakoinut joskus elämänsä aikana. Liitännäissairauksista kroonista nenän sivuontelotulehdusta, uniapneaa ja masennusta esiintyi klusterissa eniten. Myös pitkittynyttä nuhaa, diabetesta tai refluksitautia sairastavia potilaita oli runsaasti. Erikoissairaanhoidon päivystyskäyntejä ja osastohoitojaksoja oli melko paljon.

5.3.2 Logistinen regressio

Logistisen regressioanalyysin tulokset on kuvattu taulukoissa 8 ja 9. Tutkimuskohortissa nenäpolypoosi, uniapnea, sydänsairaudet, huono keuhkofunktio taso ja tyypin 2 tulehdus liittyivät naissukupuolta todennäköisemmin miessukupuoleen, kun taas naissukupuoleen assosioituivat krooninen kurkunpää tulehdus, osteoporoosi, mielialahäiriöt ja runsas oheissairastavuus. Mielialahäiriöitä ja kroonista kurkunpää tulehdusta lukuun ottamatta korkea ikä kasvatti riskiä monimuuttujamallin päätetapahtumille tilastollisesti merkitsevästi.

Potilaalla, jolla oli todettu eosinofilia, todettiin 3,1 kertaa todennäköisemmin nenäpolypoosi, 2,8 kertaa todennäköisemmin FeNO-perustaisesti osoitettu tyypin 2 tulehdus ja 1,6 kertaa todennäköisemmin osteoporoosi kuin potilaalla, jolla eosinofiliaa ei ollut todettu. Kroonisen kurkunpää tulehduksen osalta eosinofiliaan sen sijaan liittyi pienentynyt riski. Myös allergisella potilaalla nenäpolypoosin esiintyvyys oli suurempi kuin ei-allergisella potilaalla. Tämän lisäksi allergian todettiin lisäävän riskiä krooniselle kurkunpää tulehdukselle ja uniapnealle. Ei-allergisilla potilailla oli puolestaan useammin verenpainetautia kuin allergisilla potilailla.

Lihavuuden todettiin lisäävän uniapnean, verenpainetaudin, mielialahäiriöiden ja sydänsairauksien riskiä. Lihavilla potilailla oli lähes 39 % pienempi todennäköisyys sairastaa osteoporoosia kuin normaalipainoisilla tai lievästi ylipainoisilla potilailla. Yli 10 askivuotta tupakoineilla potilailla todettiin vähemmän nenäpolypoosia ja tyyppin 2 tulehdusta kuin tupakoimattomilla potilailla.

Tutkimuksessa allergia, lihavuus ja tupakointi lisäsivät itsenäisesti astman vaikea-asteisuuden riskiä tilastollisesti merkitsevästi. Allerginen potilas sairasti vaikeaa astmaa 1,3 kertaa todennäköisemmin kuin ei-allerginen potilas, lihavuuden kohdalla vastaava OR oli 1,4 ja tupakoinnin kohdalla 1,5. Lisäksi eosinofilia, allergia, lihavuus ja tupakointi lisäsivät kaikki itsenäisesti riskiä runsaalle oheissairastavuudelle. Huonolle keuhkofunktioitasolle ja epätyytyttävälle oirehallinnalle merkittävimpänä riskitekijänä oli tupakointi.

6 Pohdinta

Astman fenotyyppien osuuksien hahmottuminen kliinisessä potilasaineistossa mahdollistaa potilaiden tarkoituksenmukaisen luokittelun ja yksilöityjen hoitopolkujen rakentamisen. Tutkimuksen mukaan arviolta kolmannes kaikista Tyksin astmapotilaista sairastaa vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista allergista astmaa. Eosinofiilinen ei-allerginen astma todettiin 23 %:lla potilaista. Potilaista noin kolmasosa on painoindeksiin perustuen lihavia, ja lihavuuden todettiin assosioituvan vaikeahoitoiseen astmaan. Lihavuuden lisäksi tupakointi on itsenäinen taudin vaikeusasteeseen ja oireisuuteen vaikuttava tekijä, mikä osaltaan selittää astman vaikea-asteisuutta siinä potilasryhmässä, jossa allergiaa, eosinofiliaa tai lihavuutta ei todettu.

Klusteri 5 (eosinofilia ja allergia) vastasi ominaisuuksiltaan monin osin klusteria 3 (allergia). Potilaat olivat nuoria, astma oli diagnosoitu varhain ja keuhkofunktio oli säilynyt hyvänä. Molemmissa klustereissa oheissairastavuus oli kaiken kaikkiaan vähäistä, mutta klusterissa 3 esiintyi merkittävän paljon kroonista kurkunpäättulehdusta, kun taas klusterissa 5 kroonisen rinosinuiitin esiintyvyys oli kohortin suurin. Pitkittynyttä nuhaa esiintyi eniten klustereissa, joissa potilailla oli todettu IgE-välitteinen hengitystieallergia. Monimuuttujamallissa todettiin positiivinen yhteys myös allergian ja uniapnean välillä. Sekä klusterissa 3 että 5 vaikeaa astmaa

Taulukko 8. Liitännäissairaudet logistisessa regressiossa (OR = odds ratio).

	Nenäpolypoosi		Krooninen kurkunpää tulehdus		Uniapnea		Verenpainetauti		Osteoporoosi		Mielialahäiriöt		Sydän- ja verenkiertosaurodet	
	n = 2675		n = 2675		n = 2675		n = 2675		n = 2675		n = 2675		n = 2675	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Mies	1,61	0,001	0,53	< 0,001	2,03	< 0,001	0,99	0,95	0,26	< 0,001	0,44	< 0,001	1,56	< 0,001
Ikä	1,02	0,001	1,01	0,08	1,03	< 0,001	1,08	< 0,001	1,07	< 0,001	0,99	< 0,001	1,08	< 0,001
Eosinofilia	3,13	< 0,001	0,72	0,002	1,11	0,36	1,07	0,46	1,58	0,001	1,22	0,08	0,97	0,77
Allergia	1,68	< 0,001	1,53	0,004	1,30	0,03	0,77	0,010	1,17	0,32	1,05	0,71	0,90	0,33
Obesiteetti	0,79	0,11	1,08	0,61	5,37	< 0,001	2,93	< 0,001	0,61	0,002	1,77	< 0,001	1,62	< 0,001
Tupakointi ¹	0,60	0,002	0,92	0,36	1,19	0,16	1,21	0,07	1,24	0,18	2,71	< 0,001	1,06	0,63

¹yli 10 askivuotta verrattuna tupakoimattomiin. Tupakoimattomien ja alle 10 askivuotta tupakoineiden välillä ei havaittu merkitseviä eroja.

Taulukko 9. Astmaa kuvaavat muuttujat logistisessa regressiossa (OR = odds ratio).

	Vaikea astma		Huono keuhkofunktio taso		Epättydyttävä oirehallinta		Tyypin 2 tulehdus ²		Vähintään neljä liitännäissairautta	
	n = 2552		n = 2566		n = 939		n = 734		n = 2675	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Mies	1,1	0,32	1,53	< 0,001	0,78	0,11	1,70	0,003	0,82	0,04
Ikä	1,02	< 0,001	1,06	< 0,001	1,02	< 0,001	1,03	< 0,001	1,07	< 0,001
Eosinofilia	1,13	0,16	0,94	0,59	0,95	0,71	2,85	< 0,001	1,24	0,02
Allergia	1,32	0,003	0,87	0,23	0,99	0,97	1,24	0,21	1,32	0,004
Obesiteetti	1,36	0,001	1,09	0,43	1,14	0,34	0,82	0,23	1,84	< 0,001
Tupakointi ¹	1,47	< 0,001	2,81	< 0,001	1,69	0,001	0,37	< 0,001	1,96	< 0,001

¹yli 10 askivuotta verrattuna tupakoimattomiin. Tupakoimattomien ja alle 10 askivuotta tupakoineiden välillä ei havaittu merkitseviä eroja.

²FeNO > 20 ppb

esiintyi vähän. Yhdessä nämä kaksi klusteria muodostavat varhain diagnosoidun allergisen astman fenotyypin, jossa astman vaikeusasteen voidaan ajatella olevan korkeintaan kohtalainen. Klusteroidusta potilasaineistosta tämä fenotyyppi käsittää 29 %. Vastaavanlainen fenotyyppi on löydetty monissa aiemmissakin kohorttitutkimuksissa.

Kun eosinofilian sijasta allergiaan kombinoitui lihavuus (klusteri 7), astma muuttui lääkeperusteella useammin vaikea-asteiseksi hyvästä keuhkofunktiosta huolimatta. Potilaat hakeutuivat päivystykseen kaikista klusterointikohortin potilaista useimmin vaatimatta kuitenkaan yleensä osastohoitoa. Liitännäissairauksista yleisimpiä olivat tässä klusterissa krooninen kurkunpäättulehdus ja refluksitauti verrattuna muihin klustereihin, kun taas pelkän lihavuuden klusterissa (klusteri 4) liitännäissairausprofiilissa korostuivat verenpainetauti, sydänsairaudet ja uniapnea. Molemmissa klustereissa naiset muodostivat selvän enemmistön. Tutkimus antaa viitteitä siitä, että lihavuus sekä naissukupuoli altistavat suurelle oheissairastavuudelle, vaikeille astmaoireille ja runsaalle lääkehoidolle keuhkofunktioitasosta riippumatta, mikä on syytä ottaa huomioon astmapotilaiden hoitosuunnitelmia laadittaessa.

Sen sijaan klusterissa 6, jossa potilailla oli todettu eosinofilia ja lihavuus, kyse oli vaikea-asteisesta astmasta, jossa keuhkofunktioitasokin todettiin huonoksi. Tässä klusterissa keuhkofunktio oli kaikista klustereista huonoin, oheissairastavuus suurinta ja oireet vaikeimmat. Eosinofilian ja lihavuuden lisäksi astmaan oli vaikuttamassa olennaisesti kuitenkin myös tupakointi, sillä klusterin potilaista yli puolet oli tupakoinut elämänsä aikana yli kymmenen askivuotta ja potilaista 23 %:lla oli astman lisäksi todettu keuhkohtaumatauti. Tupakoinnin merkittävää roolia tukee myös monimuuttujamalli, jossa eosinofilian ei todettu olevan alentuneen keuhkofunktioitason tai epätyytyttävän oirehallinnan itsenäinen riskitekijä. Klusterissa 6 astman ilmiänsä vaikuttaisivat siten määräävän ennen kaikkea tupakoinnin heikentämä keuhkofunktio sekä lihavuus lukuisine liitännäissairauksineen. Tässä klusterissa onnistunut elintapaohjaus voisikin olla interventioista vaikuttavin.

Klusterissa 2 potilaat olivat usein iäkkäitä ja miehiä. Astma oli todettu 43 %:lla vasta yli 60 vuoden iässä. Klusterissa vaikeaa astmaa ei esiintynyt yhtä paljon kuin klusterissa 6, ja keuhkofunktioikin oli paremmalla tasolla. Eosinofiiliseen astmaan liitetyistä sairauksista nenäpolypoosia ja bronkiektasiatautia esiintyi klusterin potilailla paljon. Nenäpolypoosin osalta huomionarvoista kuitenkin on, että sen esiintyvyys oli suurin niissä klustereissa, joissa eosinofiliaan liittyi myös IgE-välitteinen hengitystieallergia. Klusterissa 2 todettiin myös muita klustereita enemmän suuriannoksiseen glukokortikoidihoitoon liitettyjä sairauksia, kuten kaihia

ja osteoporoosia. Tämä sopii aiempiin havaintoihin siitä, että ei-allergista eosinofiilista astmaa sairastavien potilaiden hoidossa joudutaan käyttämään keskimääräistä suurempia glukokortikoidiannoksia, jolloin myös hoidon pitkäaikaishaitat korostuvat. (38) Tämä potilasryhmä tulisi ohjata nykyistä varhaisemmin biologisten lääkehoitojen piiriin.

Klusterissa 8 potilaat kärsivät eosinofilian ja lihavuuden lisäksi allergiasta, ja kun vertailua tehdään klusteriin 6, ovat keuhkofunktio sekä astman oirehallinta tässä potilasryhmässä paremmat runsaasta lääkityksestä sekä klustereita yhdistävästä merkittävästä tupakointihistoriasta huolimatta. Tarkasteltaessa muitakin klustereita, joissa potilailla oli todettu IgE-välitteinen hengitystieallergia, vaikuttaisi allergia olevan yhteydessä verrattain korkeaan keuhkofunktioitasoon. Tuloksista voitaneenkin päätellä, että allergiakomponentti ennustaa parempaa vastetta astman perinteiselle lääkehoidolle ja parempaa keuhkofunktiota riippumatta siitä, esiintyykö allergia yksin tai yhdessä muiden astmaa määrittävien tekijöiden kanssa. Perinteisellä lääkehoidolla on siis edelleen kiinteä paikkansa myös vaikean astman hoidossa.

Klusterointikohortissa tieto uloshengitysilman typpioksidipitoisuudesta ja Astmatestin pisteistä puuttui valtaosalta potilaista. Klusterissa 8 oli eniten potilaita, joille molemmat määrytykset oli tiettävästi tehty ainakin kerran tiedonkeruuajana. Muita paljon tutkittuja klustereita olivat klusterit 3, 5 ja 7. FeNO-mittaus ei kuulu astmapotilaiden rutiinitutkimuksiin, vaan sitä käytetään potilaiden seurannassa silloin, kun astman hoitotasapaino on vaihteleva ja oireiden hallinta hankalaa. Diagnostisena apuvälineenä FeNO-mittaus on käytössä silloin, kun hengitystieoireista kärsivän potilaan kohdalla keuhkofunktio tutkimukset eivät suoraan johda astmadiagnoosiin. Astmatesti on ollut käytössä Tyksin keuhkoklinikan astmapotilainen arvioinnissa vuodesta 2013 lähtien. Nykyisin Astmatestin pisteiden määrytyksen tulisi kuulua osaksi jokaisen astmapotilaan kontrollikäyntiä, mutta täysin systemaattisesti tämä strukturoitu oirearvio ei vielä toteudu ja toisaalta pistemäärien tallettamisessa potilastietojärjestelmään saattaa olla puutteita. Klustereiden 3, 5, 7 ja 8 potilaat ovatkin todennäköisesti niitä, joiden hoitotasapainoa seurataan säännöllisesti erikoissairaanhoidossa.

Liitännäissairaudet liittyvät paitsi suoraan astmaan, myös astmaa vaikeuttaviin riskitekijöihin. Tutkimuksessa osoitetut klusterikohtaiset liitännäissairausprofiilit auttavat jatkossa tähtäämään astmapotilaiden kohdennetumpaan arviointiin ja kokonaisvaltaisempaan hoitoon. Vaikka tutkimus osoittaa runsaan oheissairastavuuden heikentävän astman hoitotasapainoa, vielä ei tiedetä, mitkä liitännäissairaudet erityisesti vaikuttavat astmapotilaiden oirehallintaan ja

hoitoon hakeutumiseen. Yksittäisten liitännäissairauksien ja astman oirehallinnan välisiä assosiaatioita olisikin jatkossa olennaista selvittää erikoisalojen välisen yhteistyön optimoimiseksi.

Koska tutkimuksen potilastiedot kerättiin retrospektiivisesti tavallisten poliklinikkakäyntien ja osastohoitojaksojen sairauskertomusmerkinnöistä ja mittaustuloksista noin 16 vuoden ajanjaksolta, ajanjakson hoitokontaktien määrä oli kunkin potilaan kohdalla yksilöllinen. Toisista potilaista tietoa oli siis saatavilla enemmän kuin toisista. Painoindeksin ja keuhkofunktio tutkimusten osalta haluttiin huomioida vain viimeisimmät mittaustulokset, sillä tällöin useimmilla potilailla astman hoitoa oli jo ehditty optimoimaan erikoissairaanhoidon toimin. Tästä syystä myös astman vaikeusaste määriteltiin viimeisimpään lääkitykseen perustuen. Astma luokiteltiin eosinofiiliseksi, mikäli potilastiedoista löytyi yksikin eosinofiliaan viittaava mittaustulos perustuen aiempaan tietoon siitä, että systeeminen glukokortikoidihoito alentaa veren eosinofiilipitoisuutta. (39) Kun huomioidaan vain yksi näytteenotokerta, voi jatkossa pohtia, tulisiko kliinisesti merkittävän eosinofilian raja-arvo nostaa yli tässä tutkimuksessa käytetyn 300 solua μ l:ssa. Tutkimuksessa käytettyihin potilastietoihin liittyy epätarkkuuksia, joita suuren otoskoon ja pitkän tiedonkeruajan voidaan kuitenkin ajatella vähintäänkin osittain kompensoivan.

Tutkimuksen ehdoton vahvuus on koko Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin erikoissairaanhoidon kattava otos. Tutkimuksen kohteena oli valikoimaton potilasaineisto, johon sisältyivät useimmista fenotyypejä määrittäneistä tutkimuksista poiketen niin ylipainoiset kuin tupakoivatkin astmaatikot ikään ja diagnoosihetkeen katsomatta. Auriatietopalvelun avulla potilastietojärjestelmistä saatiin kerättyä useita keskeisiä muuttujia suuresta potilasaineistosta. Tieto veren eosinofiilisten granulosyyttien pitoisuudesta, hengitystieallergiasta ja painoindeksistä oli saatavilla isolta potilasjoukolta, minkä ansiosta klustereihin saatiin sisällytettyä lähes 3000 astmapotilasta. Klustereiden ulkopuolelle jäi kuitenkin lähes 2000 astmaatikkaa, joilta pääasiassa puuttui tieto veren eosinofiilipitoisuudesta. Verrattaessa koko potilasaineiston ominaisuuksia klusterointikohortin ominaisuuksiin nähdään, että liitännäissairauksia esiintyi klusterointikohortin potilailla enemmän kuin potilasaineistossa keskimäärin. Lisäksi naisten osuus oli klusterointikohortissa koko potilasaineistoa suurempi. Siten on mahdollista, että koko potilasaineistossa esimerkiksi lievempioireisia potilaita on jonkin verran tutkimuksessa esitettyä enemmän.

Kankaanrannan ja työtovereiden SAAS-tutkimuksessa seurattiin noin 250 suomalaista astmaatikkoa 12 vuoden ajan diagnoosihetkestä lähtien ja selvitettiin astman taudinkulkua ja ennustetta sekä potilasaineistossa esiintyviä fenotyyppejä. (25,40,41) SAAS-tutkimuksen potilasaineistossa vaikeaa astmaa esiintyi melko vähän, ja jatkossa olisikin hyvä tehdä prospektiivista tutkimusta vaikeahoitoisesta astmasta ja siihen vaikuttavista tekijöistä sekä astman tautityypin mukaisten interventioiden soveltuvuuksista. Prospektiivinen tutkimusasetelma mahdollistaa muuttujien määrittämisen ennakolta, jolloin puutteet potilastiedoissa onnistutaan minimoimaan. Toisaalta hoitopolkujen vakiintuessa ja potilastietojärjestelmien päivittyessä suosimaan rakenteellisia sairauskertomusmerkintöjä myös retrospektiivisten tutkimusten toteuttaminen laajoista valikoimattomista potilasaineistoista tietopalveluavusteisesti voi tulevaisuudessa olla vielä nykyistäkin informatiivisempaa.

Viitteet

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Saatavilla: www.ginasthma.org.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
3. Porsbjerg C, Ulrik C, Skjold T, Backer V, Laerum B, Lehman S, et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur Clin Respir J*. 2018 Jan;5(1):1440868.
4. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218–24.
5. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355–60.
6. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today*. 1999 Nov;20(11):528–33.
7. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2213–4.
8. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):22–37.
9. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017 Feb;47(2):161–75.
10. Wang M, Gao P, Wu X, Chen Y, Feng Y, Yang Q, et al. Impaired anti-inflammatory action of glucocorticoid in neutrophil from patients with steroid-resistant asthma. *Respir Res*. 2016 Nov 16;17(1):153.
11. Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med*. 2021 Jan 6;10(2):169.
12. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006 Jan;11(1):54–61.
13. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):647-654.e10.
14. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, 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 Apr;3(4):290–300.

15. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan;55(1).
16. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Aug;125(2):171–6.
17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):602–15.
18. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):688–96.
19. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15;181(4):315–23.
20. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PMB, van Spiegel PI, Krouwels FH, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*. 2013;68(5):674–80.
21. Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, et al. Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 ADRB2 Genotypes. *Allergol Int*. 2013;62(1):113–21.
22. Kim T-B, Jang A-S, Kwon H-S, Park J-S, Chang Y-S, Cho S-H, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1308–14.
23. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical Cluster Analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: Clinical Outcomes and Phenotype Stability. *PLoS One*. 2014;9(7):11.
24. For the ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics) and U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) investigators, Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016 Dec;17(1):165.
25. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul;5(4):967-978.e3.
26. Schatz M, Hsu J-WY, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1549–56.
27. Wang L, Liang R, Zhou T, Zheng J, Liang BM, Zhang HP, et al. Identification and validation of asthma phenotypes in Chinese population using cluster analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Oct;119(4):324–32.

28. Deliu M, Sperrin M, Belgrave D, Custovic A. Identification of Asthma Subtypes Using Clustering Methodologies. *Pulm Ther.* 2016 Jun;2(1):19–41.
29. Prosperi MCF, Sahiner UM, Belgrave D, Sackesen C, Buchan IE, Simpson A, et al. Challenges in identifying asthma subgroups using unsupervised statistical learning techniques. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Dec 1;188(11):1303–12.
30. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017 May;22(4):651–61.
31. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012 May;18(5):716–25.
32. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Dec;26(6):710–5.
33. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Feb 1;195(3):302–13.
34. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1–19.
35. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep 1;122(3):507-511.e6.
36. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):508-515.e1-2.
37. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Mar;117(3):549–56.
38. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2016 Apr;71(4):339–46.
39. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals.* 2010 Mar 8;3(3):514–40.
40. Kankaanranta H, Ilmarinen P, Kankaanranta T, Tuomisto LE. Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS): a protocol for a 12-year real-life follow-up study of new-onset asthma diagnosed at adult age and treated in primary and specialised care. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015 Jun 25;25:15042.
41. Tuomisto LE, Ilmarinen P, Niemelä O, Haanpää J, Kankaanranta T, Kankaanranta H. A 12-year prognosis of adult-onset asthma: Seinäjoki Adult Asthma Study. *Respir Med.* 2016 Aug;117:223–9.