

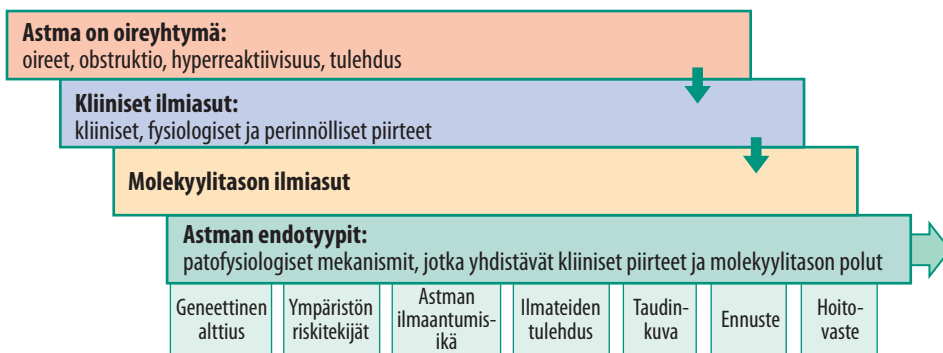
Terttu Harju, Hannu Kankaanranta ja Pinja Ilmarinen

## Aikuisen astman ilmiäsujuen kirjo on laaja – ilmiäsu ohjaa hoidon valintaa

Aikuisen astman ilmiäsua määrittelee astman alkamisikä. Aikuisen astma voi olla allerginen, lapsuudessa alkaneen astman kaltainen sekä elinympäristön, altisteiden, lääkehoidon, ikääntymisen ja liitännäissairauksien vuosien kuluessa muokkaama. Aikuisena alkaneen astman eri ilmiäsuja on viime aikoina tunnistettu, ja niihin vaikuttavat tavanomaisten astmamekanismien lisäksi merkittävästi lihavuus, tupakointi ja monisairastavuus. Aikuisena alkavan astman ilmiäsujuen kirjo on laaja. Tulehdustyypit vaihtelee, ja ilmiäsu vaikuttaa hoidon valintaan. Eri ilmiäsujuen ennuste ja hoitovaste vaihtelevat. Ikääntyneen astma voi olla varhain ilmaantunut ja koko eliniän jatkunut allerginen astma. Iäkkään uusi astma taas on usein ei-atoppinen, ja remissio on harvinainen. Useat samanaikaiset sairaudet, merkittävä astmaan liittyvä sairastavuus, monilääkitys sekä lääkkeiden yhteis- ja haittavaikutukset tekevät iäkkäiden astman hoidosta vaativaa.

**A**stma on oireyhtymä, jossa oireet, obstruktio, hyperreaktiivisuus ja tulehdus vaihtelevat yksilöittäin. Aikuisen astman ilmiäsu voidaan jakaa astman alkamisikänsä mukaan varhain tai myöhään ilmaantuneeseen astmaan. Fysiologinen ilmentymä ja perimä myötävaikuttavat astman kliiniseen ilmiäsukseen. Elämänkaaren eri vaiheissa eri kliinisten

ilmiäsujuen esiintyvyys vaihtelee, ja aikuisiän astmaa muokkaavat ympäristötekijöiden ja altisteiden ohella lääkehoito ja muut samanaikaiset sairaudet. Patofysiologiset mekanismit yhdistävät kliiniset piirteet ja molekyyli-tason polut astman endotyypiksi (KUVA 1) (1). Ilmiäsujen tunnistamisen tärkeys korostuu, kun astma on vaikea tai vaikeahoitoinen.



**KUVA 1.** Astman ilmiäsujuen luokittelun kehittyminen astmaoireyhtymästä kliinisen ilmiäsujen kautta molekyyli-tason ilmiäsuihin ja astman endotyyppeihin (1). Endotyyppeissä voidaan tunnistaa biologinen polku, joka selittää havaitut ilmiäsujen ominaisuudet ja tekee mahdolliseksi tunnistaa biomerkkiaineita hoitovasteen ennustamiseksi. Endotyypit eroavat geneettisen alttiuden, ympäristön riskitekijöiden, astman ilmaantumisikänsä, ilmateiden tulehduksen, kliinisten piirteiden (allerginen vai ei-allerginen; keuhkojen toiminta), ennusteen ja hoitovasteen osalta.

## Astman ilmiösut lapsuudessa

Astma on monimuotoinen sairaus lapsuudesta vanhuuteen. On tunnistettu useita lapsuuden astman ilmiösuja, jotka liittyvät ilmaantumiseikään, laukaiseviin tekijöihin, liitännäissairauksiin, vaikeuteen (toistuvat pahenemisvaiheet, keuhkojen toiminnan heikentyminen) ja valitsevaan tulehdukselliseen solutyyppiin. Nämä ilmiösut voivat vaihdella ajan myötä.

Jos astmaa sairastavalla lapsella on laajalaiset allergiat, sairaus on puhjennut varhain ja siihen liittyy allergisia liitännäissairauksia, astma oireilee usein ja saattaa johtaa toistuviin pahenemisvaiheisiin sekä keuhkojen toiminnan heikentymiseen (1). Lapsuudessa alkavan astman seurantakohortteja on maailmassa lukuisia. Jopa 75 % lapsuudessa alkavasta astmasta tulee oireettomaksi eikä edellytä lääkitystä (2).

## Astman alkamisikä

Astmaa on tavanomaisesti pidetty sairauteena, joka alkaa lapsuudessa allergisoitumisen seurauksena. Astman erilaisia ilmiösuja lapsuudesta vanhuuteen esitetään **KUVASSA 2** (3). Lapsuudessa alkava astma onkin usein allerginen, ja lapsena astmadiagnoosin saaneista selvä enemmistö on poikia (4). Aikuisiässä uutena sairautena alkava astma ei kuitenkaan ole harvinainen. Lapsuudessa alkanut ja sittemmin rauhoittunut astma saattaa aktivoitua uudelleen aikuisena. Aikuisista, varsinkin keski-ikäisistä ja sitä vanhemmista astmaa sairastavista suurin osa on naisia (4).

Astman alkamisikää on vaikeaa tutkia, koska taudin alkuhetkeä on vaikea tunnistaa. Suomessa jopa 75 % uusista astman vuoksi myönnettyistä erityiskorvausoikeuksista myönnettiin yli 15-vuotiaille. Pojat saivat uuden astmadiagnoosin yleisimmin lapsina, naiset keski-ikäisinä (4). Miesten aikuisena diagnosoitu sairaus on lapsuudessa alkanutta astmaa yleisempi vasta 50–54 ikävuoden jälkeen. Hyvin samanlaiset tulokset on saatu yhdysvaltalaisen sydäntutkimuskohortin pitkäaikaisseurannassa, jossa rekisteröitiin myös uudet astmadiagnoosit (5).

Aikuisena alkavan astman ennuste tunnetaan huonosti. Tuoreessa systemoidussa kat-

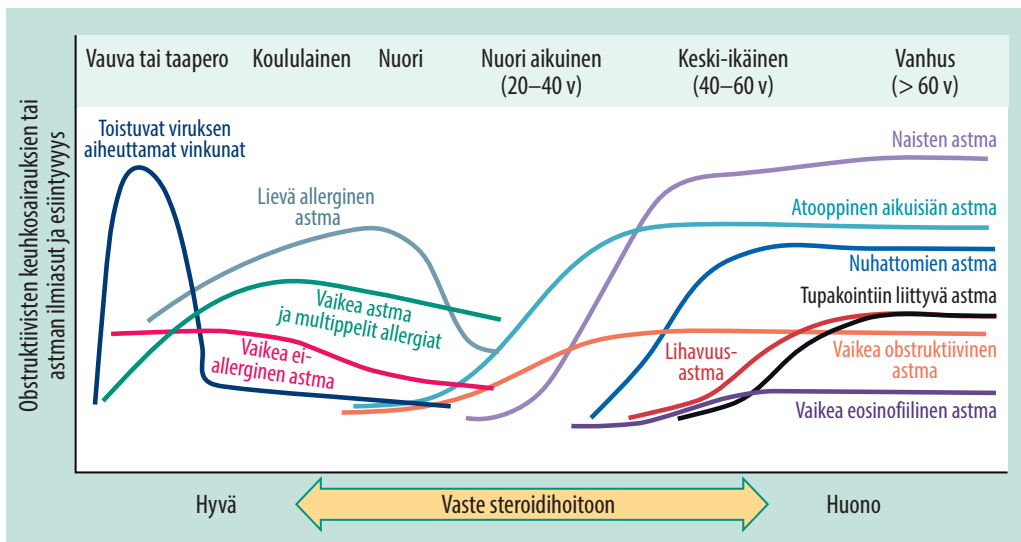
sauksessa löydettiin vain yksi aikuisena diagnosoitun astman yli viiden vuoden seurantatutkimus, jossa oli seurattu lähes kuuden vuoden ajan aikuisena astmaan sairastuneita ruotsalaisia ja mitattu keuhkojen toimintaa seurantavaiheessa (6,7). Suomalainen aikuisena astmaan sairastuneiden omahoitokäytänteitä vertaileva kymmenen vuoden seuranta antoi lisätietoa (8). Maailmassa käynnissä olevat aikuisiässä astmaan sairastuneiden kohorttien seurantatutkimukset, ruotsalainen Obstructive Lung Diseases in Northern Sweden -kohortti (OLIN), hollantilainen Adult-Onset Asthma and Inflammatory Subtypes (ADONIS) ja Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) tuovat lisätietoa ennusteesta (7,9–12,14).

Vaikuttaa siltä, että aikuisena alkavan astman remissio on harvinainen (1,5–16 %). Noin puolet potilaista sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa, 66–75 %:n hoitotasapaino ei ole hyvä ja noin kolmasosa potilaista on tarvinnut glukokortikoidikuureja (7,8,12). Kun aikuinen saa uuden astmadiagnoosin oireiden ja keuhkojen toiminnan perusteella, sairaus on todennäköisesti krooninen. Tällöin tarvitaan säännöllistä lääkitystä ja taudin paraneminen (remissio) on harvinaista. Nenäpolyyppit ja hyperreaktiivisuus ennustavat astman kroonistumista (13). Lihavuus, keuhkojen toiminnan heikentyminen ja tupakointi liittyvät huonoon hoitotasapainoon sekä vaikeampaan astmaan (7,12).

## Kliiniset ilmiösut

Astman ilmiösujen tutkimus on paljolti keskittynyt vaikeaan astmaan. Parhaiten tunnistettuja ilmiösuja ovat varhain alkanut allerginen astma, myöhään alkanut lihavan potilaan astma ja myöhään alkanut eosinofiilinen astma (15). Muita kuvattuja kliinisiä aikuisastman ilmiösuja ovat tupakointiin liittyvä astma, tupakoimattomien vaikea obstruktiivinen astma sekä lievempi hallinnassa oleva astma (16–18).

Endotyypillä tarkoitetaan ilmiösun määrittämistä patofysiologisten mekanismien perusteella (13). Yhden kliinisen ilmiösun sisällä voi olla useita endotyyppejä sekä eri tulehdustyyppejä, ja siksi yksittäinen hoito ei todennäköisesti toimi yhtä hyvin kaikille potilaille, vaikka



**KUVA 2.** Astman kliiniset ilmiäisykset elämänkaaren eri vaiheissa (3,16,17,19,48,73). Käyrät ovat viitteellisiä. Suoria vertailuja lapsuus- ja aikuisiässä ilmaantuvien fenotyyppien välillä esimerkiksi steroidivasteen osalta ei ole tehty, mutta yleissääntönä on, että mitä varhemmin alkava astman muoto on kyseessä, sen parempi on steroidivaste.

kliininen ilmiäisyksiä olisi sama. Tulevaisuudessa olisikin hyvä löytää endotyyppeille sellaisia biomerkkiaineita, joita voitaisiin hyödyntää ennusteen arvioinnissa sekä oikean hoidon valinnassa. Vaikean astman tulehdukselliset ilmiäisykset, niiden endotyyppeihin liittyvät tulehdukselliset solut ja niihin liittyvät sytokiinit käsitellään tarkemmin Lehtimäen ja Karjalaisen artikkelissa tässä numerossa. Kliinisen ilmiäisyksen määrittämiseen tarvittavat tiedot esitetään **TAULUKOSSA 1**.

**Aikuisen astman ilmiäisykset Suomessa.** Aikuisiässä (yli 15-vuotiaana) alkaneen astman suomalaisessa kahdentoista vuoden seuranta-tutkimuksessa (SAAS) tunnistettiin viisi astmaklusteria: atooppinen, nuhattomien, naisten, lihaviin ja tupakoivien astma (**KUVA 3**) (19). Näiden astman ilmiäisyksien ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä esitetään **KUVASSA 2**. SAAS-tutkimuksen aikuisiässä alkaneen astman klusterit esitetään **TAULUKOSSA 2**.

## Astma ja tupakointi

Astmaa sairastavat tupakoivat käytännössä yhtä usein kuin astmaa sairastamattomatkin, eikä astman puhkeaminen saa kaikkia tupakoitsijoita lopettamaan tupakointia (20,21). Jotkut astmatikoista saattavat aloittaa tupakoinnin

astman puhkeamisen jälkeen (12). Lähes kaikissa astmatutkimuksissa tupakointi on pois-sulkukriteeri, joten tupakoinnin vaikutuksesta astmaan ei vielä tiedetä kovin paljon.

Suomalaisista astmaa sairastavista 15–18 % tupakoi, ja joka toisella on merkittävä tupakointihistoria (12,22). On jopa raportoitu, että astmaa sairastavat tupakoivat useammin kuin sitä sairastamattomat (21). Tupakointi muuttaa astmatulehduksen eosinofiilisesta neutrofiilisempaan suuntaan. Tupakoitsijoiden astman tulehduksessa oleellista on makrofagien ja neutrofiilien aktivoituminen ilmeisesti samaan

**TAULUKKO 1.** Astman kliinisen ilmiäisyksen määrittämiseen tarvittavia tietoja.

Ikä astman alkaessa
IgE-välitteiset allergiat ja muut allergiset sairaudet kuten allerginen nuha ja sidekalvotulehdus
Veren eosinofiilimäärä ja uloshengityksen typpioksidipitoisuus (FeNO): Yli 50 ppb FeNO-arvo ennustaa eosinofiilisen ilmiäisyksen todennäköisyyttä, kun alle 25 ppb:n FeNO-arvon yhteydessä eosinofilia on epä-todennäköinen
Tieto pysyvistä ilmiäisyksistä
Painoindeksi sekä tieto tupakointihistoriasta eli aski-vuosien määrä ja nykyinen tupakointi
Liittännäissairaudet kuten diabetes, sydäntaudit, keuhko- ahtaumatauti ja masennus



KUVA 3. Aikuisena alkavan astman ilmiä.

tapaan kuin alkavassa keuhkohtaumataudissa. Neutrofiilit voivat myös lisätä limaneritystä ja indusoida musiniigeenien ilmentymistä epiteelin pikarisoluissa (goblet cells) (21). Allergisen astman eläinmallissa tupakansavuallistutus vähensi hyperreaktiivisuutta mutta voimisti viivästynyttä astmareaktiota ja lisäsi neutrofiilista tulehdusta (23).

Astmaa sairastavilla tupakoitsijoilla on yleensä enemmän astmaoireita ja heikompi rasituksensieto, mahdollisesti myös enemmän pahenemisvaiheita sekä huonompi elämänlaatu (21,24). He käyttävät enemmän terveydenhuollon palveluita, heillä on enemmän liitännäissairauksia ja heidän kuolleisuutensa on suurempi kuin tupakoimattomien (21). Tupakoinnin negatiiviset vaikutukset näyttävät olevan annosriippuvaisia, sillä tupakointi lisää sairaalahoitoja annosriippuvaisesti (25). Askiuosien vaikutuskin pysyy, vaikka potilas olisi lopettanut tupakoinnin.

On ilmeistä, että tupakointi huonontaa astmaa sairastavien potilaiden keuhkojen toimintaa, mutta vasta vuonna 2016 osoitettiin ensimmäistä kertaa, että tupakointi kiihdyttää astmaa sairastavien uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV<sub>1</sub>) pienemismuutosta (22). On esitetty, että tupakointi huonontaa vastetta astman steroidihoitoon lyhyellä ja keskipitkällä aikavälillä, ei kuitenkaan välttämättä pitkällä aikavälillä (20,21). Tätä lyhyen ja keskipitkän aikavälin vasteen vaimentumista ei kuitenkaan todettu äskettäisessä allergisen astman koe-eläintutkimuksessa eikä SAAS-tutkimuksen keskimäärin kahdeksan kuukauden seurannassa inhaloitavan steroidin aloituksen jälkeen (22,23). Koe-eläinmallissa pitkävaikutteisten avaavien lääkeaineiden, beeta2-agonistin tai antikolinergin, toimintaan tupakansavu ei näyttänyt vaikuttavan (23).

Tieto tupakoinnin astmaa pahentavasta vaikutuksesta lisääntyy. On ehdotettu, että jos

astmaa sairastavan potilaan tupakointihistoria on merkittävä eikä hänellä ole spirometrialla todettua keuhkohtaumatautia, kyseessä olisi uusi astman fenotyyppi (21). Ainakin kahdessa aasialaisessa astmakohortissa sekä suomalaisessa SAAS-tutkimuksessa on kuvattu tupakointiin liittyvä astman fenotyyppi (16,19). Se, että eurooppalaisissa tai yhdysvaltalaisissa astmakohorteissa vastaavaa fenotyyppiä ei ole kuvattu, selittyyneen astmaa sairastavien tupakoitsijoiden sulkemisella pois tutkimuksesta (15).

## Astma-keuhkohtaumatauti

Äskettäin kliiniseen käyttöön ja tutkimuksen kohteeksi nousi uusi käsite, astman ja keuhkohtaumataudin sekamuoto (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS) (26). On keskusteltu siitä, onko kyse erillisestä oireyhtymästä, kahdesta taudista yhdellä potilaalla vai mahdollisesti vain keuhkohtaumataudin muodosta, joka on tavanomaista paremmin hoidettavissa inhaloitavalla steroidilla. Termin oireyhtymäkäytöstä on äskettäin luovuttu, ja kansainvälisessä kirjallisuudessa käyttöön on vakiintumassa termi ACO (asthma-COPD overlap). Keuhkohtaumataudin Käypä hoito -suositus huomioi tämän tautimuodon viimeisimmässä päivityksessään vuonna 2014, ja suomalaisen kliiniseen ajatteluun tuntui parhaiten sopivan ajatus astma-keuhkohtaumatauti-ilmiasusta tai -sekamuodosta (27,28). Sekamuodon ominaisuudet esitetään **TAULUKOSSA 3** (21,24,27–32).

Keuhkohtaumatautitutkimuksissa astman ja keuhkohtaumataudin sekamuoto on tunnistettu kolmella eri tavalla: Ensimmäinen liittyy keuhkohtaumatautipotilaan aikaisempaan astmahistoriaan. Jos keuhkohtaumatautipotilaan astma tai astmaan sopivat oireet alkavat ennen 40 vuoden ikää tai jos astmaan sopivat oireet ovat alkaneet myöhemmin, toimii poikkeavan suuri obstruktion palautuvuus astman merkinä (bronkodilataatiovaste FEV<sub>1</sub>:een yli 400 ml) (11,26,33). Tätä kriteeriä on arvosteltu, sillä esimerkiksi Suomessa suurin osa astmasta, erityisesti naisten osalta, diagnosoidaan vasta 40. ikävuoden jälkeen, jolloin todennäköisesti huomattava osa astman ja keuhkohtaumataudin sekamuodoista jää diagnosoimatta (34).

**TAULUKKO 2.** SAAS (Seinäjoki Adult Asthma Study) -tutkimuksen aikuisiässä alkaneen astman klusterit.

**Atooppisten ryhmässä** astman alkamisikä oli varhaisin, veren eosinofiilimäärät suurimmat ja FEV<sub>1</sub>-palautuvuutta eniten diagnosoitukellä. Seurannassa näiden potilaiden inhaloitavan steroidin annos oli pieni, mutta 56 %:lla astma oli hyvin hallinnassa. Ennuste oli hyvä, kun otetaan huomioon myös vähäinen terveyspalvelujen käyttö seuranta-aikana.

**Nuhattomien klusterin** muodostivat keski-ikäiset ei-atoppiset miehet, joilla oli kohtalainen tupakointihistoria. Heistä 40 %:lle kehittyi pysyvä ahtauma, mutta astma oli harvoin hallitsematon (5 %). Vain 10 %:lla oli nuha. Myös tämän ryhmän terveyspalvelujen käyttömäärä oli pieni ja pitkäaikaisennuste hyvä.

**Naisten klusterissa** oli tupakoimattomia naisia, joiden keuhkot toimivat hyvin ja joiden astma oli hyvin tai osittain hallinnassa. Terveyspalveluja käytettiin tässä ryhmässä suhteellisen runsaasti, kun otetaan huomioon kliiniset parametrit, jotka olivat normaalit.

**Neljännän klusterin** muodostivat **lihavat**, oireiset naispotilaat, joilla oli seurannan aikana useita liitännäissairauksia, esimerkiksi diabetes. Ryhmäläisistä 40 %:lla oli psykiatrinen sairaus. Potilaiden astma oli huonosti tai osittain hallinnassa, he käyttivät runsaasti terveyspalveluja ja heillä oli eniten pahenemisvaiheita huolimatta suurista inhaloitavan steroidin annoksista ja lisälääkkeiden käytöstä.

**Tupakointiin liittyvän astman klusterissa** oli vanhempia miehiä, joilla oli vahva tupakointihistoria, huono keuhkojen toiminta ja pysyvä ahtauma. Seurannassa heidän astmansa oli huonosti hallinnassa (84 %) huolimatta suurista inhaloitavan steroidin annoksista ja lisälääkkeiden käytöstä. Ryhmän potilaat käyttivät runsaasti terveyspalveluja ja heillä oli eniten astmaan liittyviä sairaalahoitojaksoja.

Toisen tunnistamistavan mukaan keuhkohtaumatautipotilaan bronkodilataatiovaste FEV<sub>1</sub>:een on poikkeavan suuri, minkä on katsottu kuvastavan astmaan sopivaa tulehdustilaa ja tavanomaista keuhkohtaumatautia suurempaa keuhkoputken ahtauman palautuvuutta. Kolmas tunnistamistapa on eosinofiilisen tulehduksen osoittaminen keuhkohtaumataudin yhteydessä. Keuhkohtaumatautipotilaan eosinofilia saattaa ennustaa positiivista vastetta inhaloitavaan steroidilääkitykseen.

SAAS-tutkimuksessa astma-keuhkohtaumatautisekamuotoa sairastavien potilaiden obstruktion palautuvuus, liitännäissairauksien määrä sekä veren neutrofiili- ja interleukiini 6 (IL-6) -arvot olivat suuremmat verrattuna tupakoimattomiin tai tupakoitsijoihin, joilla ei ollut palautumatonta obstruktiota (35). Lisäksi

**TAULUKKO 3.** Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuotoa luonnehtivat ominaisuudet (21,24,27–32).

Potilaat on suljettu pois lähes kaikista astma- ja keuhkohtaumatautitutkimuksista, joten heistä on hyvin vähän tutkimustietoa.

Yleisyys astma- ja keuhkohtaumatautipotilaiden joukossa on 15–50 % ja väestössä 1–4 % (21,29–31).

Tähänastisen tutkimusnäytön perusteella potilaat sairastavat runsaasti. Sekamuotoa kuvastavat suurempi lääke- ja muun hoidon tarve, suurempi oireiden, pahenemisvaiheiden ja sairaalahoitojen määrä, huonompi elämänlaatu sekä huonompi ennuste kuin pelkän astman tai keuhkohtaumataudin yhteydessä (24,27,28,32).

Sekamuodon diagnosoiminen muuttaa hoitoa oleellisesti. ”Keuhkohtaumataudin hoito perustuu pitkävaikutteisiin avaaviin lääkkeisiin, ja inhaloitavan steroidin lisääminen lääkitykseen on pidemmälle edenneen, toistuvina pahenemisvaiheina oireilevan sairauden hoitomuoto (27,28). Sekamuodon hoito perustuu inhaloitavaan steroidiin, jolla hillitään astmaan sopivaa tulehdusreaktiota, ja yleensä tarvitaan myös pitkävaikutteisia avaavia lääkkeitä. Sekamuotoa voidaan hoitaa myös muilla astman hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä, kuten leukotrieenin salpaajilla ja biologisilla astmalääkkeillä (27,28). Sekamuotoa sairastavilla potilailla on tehty vain hyvin vähän lääketutkimuksia.

ensin mainittujen keuhkojen toiminta ja diffuusiokapasiteetti olivat huonommat. Tavanomaiset astman tulehdusmittarit, esimerkiksi IgE-pitoisuus, veren eosinofilimäärä tai uloshengitysilman typpioksidipitoisuus eivät erottaneet aikuisiässä alkavaa astmaa ja astma-keuhkohtaumatautisekamuotoa toisistaan (35).

Tärkeimmät tutkimukset astman ja sekamuodon erottamiseksi toisistaan ovat anamneesi (tupakointihistoria), spirometria ja bronkodilataatiokoe (pysyvä obstruktio). Tarvittaessa arviota voidaan täydentää kaasujenvaihdon (diffuusiokapasiteetti) mittaamisella. Tutkimuksia astma-keuhkohtaumatautisekamuodon kehittymisestä lapsuusiässä alkavaa astmaa sairastaville ei ole, eikä tiedetä, poikkeavatko nämä potilaat aikuisiässä astmaan sairastuneille kehittyvästä astma-keuhkohtaumatautisekamuodosta.

## Sukupuoli ja hormonit

Astma lapsuudessa on yleisempi pojilla, murrosiän jälkeen ja iän karttuessa puolestaan naisilla, joiden tauti on myös vaikeampi (36). Var-

haiseen menarkeen sekä monisyntytyyteen liittyvä suuri kumulatiivinen altistuminen sukupuolihormoneille liittyy astman yleisyyteen ja vaikeuteen (37,38). Hormonipitoisuuksien vaihtelu kuukautiskierron aikana voi vaikuttaa hengitystieoireisiin, PEF-arvoihin sekä taudin vaikeuteen, ja vaikutuksia voi tuskin osoittaa yhdestä hormonista johtuviksi (39–41). Kuukautiskierron vaikutukset hengitystieoireisiin ovat havaittavissa myös astmaa sairastamattomilla naisilla, ja oirevaihteluun vaikuttavia merkittäviä tekijöitä ovat myös painoindeksi ja tupakointi, jotka muokkaavat sekä hormonipitoisuuksia että tulehdusta (39).

Kanadalaisen kohorttitutkimuksen mukaan raskaana olevilla astmapotilailla on enemmän edeltäviä liitännäissairauksia ja he tupakoivat useammin kuin astmaa sairastamattomat verrokkit (42). Vaikka noin kolmanneksella astman oireet lisääntyvät raskauden aikana, yhtä usealla ne vähenevät, ja vain noin 5 % kokee pahenemisvaiheen (43). Ennen raskautta vaikeaa astmaa potevat kärsivät todennäköisemmin pahenemisvaiheista myös raskauden aikana (44).

Keski-ikäisten naisten astman ilmaantuvuus lisääntyy (4). Vaihdevuodet ilmeisesti vaikuttavatkin negatiivisesti keuhkojen terveyteen, hengitystieoireet ja astmariski lisääntyvät ja keuhkojen toiminnan heikkeneminen kiihtyy menopaussin yhteydessä sekä sen jälkeen (45–47). Useissa tutkimuksissa on noussut esiin lihaviiden naisten keski-ikässä alkava usein vaikea astman ilmiasu (18,33,48). Menopausvaiheessa alkavan astman ilmiasuun liittyvät lihavuus, ei-atooppisuus, huono vaste steroidihoitoon ja pahenemisvaiheet (49,50).

Hormonikorvaushoidon vaikutuksia astmariskiin ja keuhkojen toimintaan on tutkittu paljon, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia (51). Vaihdevuosiin ja hormonipitoisuuksien pienenemiseen liittyy muun muassa metabolisia muutoksia sekä lievän tulehduksen ja insuliiniresistenssin lisääntymistä, joihin tämän astmatyyppin patogeneesi voi liittyä (vertaa lihavuusastmaan). On viitteitä siitä, että iäkkäiden miesten astman ilmaantuvuus voi lisääntyä tai heidän astmansa saattaa vaikeutua, mikä voi osittain selittyä testosteronipitoisuuden pienenemisellä (4,40,52).

## Lihavan potilaan astma

Lihavan potilaan astman ilmiäsu tunnistetaan jo lapsuusiän astman yhteydessä. Se on monitekijäinen usean eri mekanismin summa, joka liittyy vaikeaan astmaan ja huonoon astman hallintaan (53). Lihavan potilaan astma voidaan jakaa lapsuudessa alkavaan allergiseen astmaan, jota lihavuus vaikeuttaa, sekä aikuisena alkavaan ei-allergiseen naisten astmaan, jossa lihavuus useammin liittyy etiologiaan. Yhdysvaltalaisutkimuksessa varhain alkaneeseen lihavuusastmaan liittyi useammin obstruktio, hyperreaktiivisuus, atooppisuus, suurentunut IgE-pitoisuus ja enemmän steroidikuureja verrattuna myöhään alkaneeseen (54).

Lihavien astmaan liittyy tyypillisesti paljon pahenemisvaiheita ja terveyspalvelujen käyttöä suuresta inhaloitavan steroidin annoksesta huolimatta, mikä viittaa steroidivasteen heikkouteen. Myös liitännäissairaudet liittyvät astmaoireiden lisääntymiseen (55). Tulehdus on tyypillisimmin neutrofiilinen, sekamuotoinen (vaikeampi astma) tai niukkagranulosyyttinen (lievempi astma) (56–59). Erityisesti naisten painoindeksillä on havaittu olevan positiivinen yhteys veren ja yskösten neutrofiilimäärään (58–60). Tämä voi johtua naisten suuremman ihonalaisen rasvakudoksen määrästä, joka on metabolisesti aktiivisempaa kuin miehille tyypillinen vatsansisäinen rasvakudos (58).

Lihavuusastmassa tulehdustyypin selvittämisestä on hyötyä hoidon arvioinnissa, ja erityisesti ei-eosinofiilisen lihavien astman steroidihoito voi olla tehottomampaa. Painon vähentämistä suositellaan, sillä sen on osoitettu helpottavan oireita sekä parantavan astman hallintaa ja keuhkojen toimintaa (61–63). Painon vähentämisestä vähintään 5–10 %:lla on tutkimusten mukaan kliinistä hyötyä, ja paremmat tulokset saadaan yhdistämällä ruokavalio ja liikunta kuin kummallakaan erikseen (64). Silti elintapaohjauksen osuus astman hoidossa on vielä lapsenkengissä.

Systeemisen tulehduksen sekä mekaanisten ja geneettisten tekijöiden on arveltu olevan pääasiallisia syitä lihavuuden vaikutuksiin astmassa, mutta myös insuliiniresistenssin ja diabeteksen liittymisestä lihavuusastman etio-

## Ydinasiat

- ▶ Varhain ilmaantuva astma on usein allerginen, myöhään alkavan astman ilmiäsu on monimuotoinen.
- ▶ Aikuisena alkavan astman klinisiä ilmiäsuja ovat atooppinen, nuhaton, naisten, lihavien ja tupakointiin liittyvä astma.
- ▶ Ikääntyneiden astman erityispiirteitä ovat monisairastavuus, monilääkitys, lääkkeiden yhteisvaikutukset ja haitat sekä suu-rempi sairastavuus ja kuolleisuus.

logiaan ja pahenemiseen on viitteitä (65–67). Insuliiniresistenssin hoito voisi vaikuttaa positiivisesti astmaankin. Uusia lääkkehityskohteita tarvitaan tämän astmatyyppin hoitamiseksi.

## Liitännäissairaudet

Kohorttitutkimuksissa tavallisimmat astman liitännäissairaudet ovat atooppiset sairaudet, refluksitauti, ahdistuneisuushäiriö, masennus ja keuhkohtaumatauti (68). Osan yleisimmistä astman liitännäissairauksista ajatellaan olevan myös astman riskitekijöitä, mutta ne voivat myös pahentaa astmaa (Kotisalmi ym. tässä numerossa). Lihavuus, metabolinen oireyhtymä ja tyypin 2 diabetes näyttävät lisäävän astmariskiä, mutta aikuisiässä todettu astma taas näyttää lisäävän naisten sydäntautiriskiä (63). Toisen sairauden aiheuttama lisääntynyt riski sairastua astmaan ja toisen sairauden vaikutus jo olemassa olevan kliinisen astman vaikeuteen ja hoitoon ovat kuitenkin eri asioita (63).

Käytännössä edellä mainituista sairauksista vain lihavuuden tiedetään vaikeuttavan astmaa ja painon vähentämisen helpottavan tilannetta, mutta esimerkiksi diabeteksen tai sydäntautien vaikutuksesta kliiniseen astmaan ja sen hoitoon ei ole julkaistu potilastutkimuksia (63). Sen sijaan Kelan ja THL:n aineistoja hyödyntävässä tutkimuksessa osoitettiin, että aikuisten astmapotilaiden yleisimpiä liitännäissairauksia olivat kohonnut verenpaine, iskeemiset sydäntaudit, vaikeat psykiatriset sairaudet ja diabetes. Mikäli potilas sairasti astmaa ja diabetesta, sairaala-

hoidon kustannukset olivat huomattavasti suuremmat kuin pelkkää astmaa sairastavien, mikä viittaa siihen, että diabetes komplisoi astman hoitoa (69).

SAAS-tutkimuksessa tavallisimmat liitännäissairaudet olivat kohonnut verenpaine (30 %), psykiatrinen sairaus (14 %) ja tyyppin 2 diabetes (13 %). Liitännäissairaudet ja systeeminen tulehdus liittyivät huonompaan ennusteeseen (55). Monisairastavuus on ikääntyvien astmaatikkojen ongelma, mutta tavallista myös vaikeahoitoisen ja vaikean astman yhteydessä.

## Astma ja ikääntyminen

Väestön ikääntyessä iäkkäiden osuus astmaa sairastavista kasvaa. Ikääntyneen astma voi olla varhain alkanut ja koko eliniän jatkunut. Tuolloin sen ilmiäsu on yleensä allerginen, ja liitännäissairautena on usein allerginen nuha (70). Astma voi kuitenkin ilmetä missä iässä tahansa. Yli 65-vuotiaan uusi, myöhään alkanut astma on usein ei-atooppinen, ja sen remissio on harvinainen (71). Geriatrinen astman erityispiirteitä ovat monisairastavuus, monilääkitys, lääkkeiden yhteisvaikutukset ja haitat sekä suurempi sairastavuus ja kuolleisuus (72). Näistä erityispiirteistä huolimatta varsinaista geriatrasta astman ilmiäsuä tuskin tunnustetaan tulevaisuudessakaan, ja iäkkäiden astman ilmiäsuut ovat muiden astman ilmiäsuujen kaltaisia.

Vastauksia siihen, miten vuosikymmenten aikaiset altisteet ulkoilmassa, kotona ja työssä, sairastetut infektiot, liitännäissairaudet sekä astman ja muiden sairauksien lääkehoito muokkaavat astman ilmiäsuä, odotetaan tulevaisuuden kohorttitutkimuksista. Tulevaisuuden astmapotilaat syntyvät ja kasvavat erilaisessa ympäris-

tössä kuin nykyiset ikääntyneet astmapotilaat ovat eläneet, ja nähtäväksi jääkin, millaisia astman kliiniset ilmiäsuut ovat tulevaisuudessa.

## Lopuksi

Astma ei ole vain yksi sairaus vaan ennemmin oireyhtymä. Ymmärrys astman kliinisistä ilmiäsuista raivaa tietä astman eri tyyppien molekyyliäsuon tunnistamiselle, hoitovästä enustavien biomerkkiäsuineiden kehittämislle ja hoitovästä enustaville biomerkkiäsuille. Tulevaisuuden astman hoito on yksilöllisesti räätälöityä täsmähoitoa. ■

Artikkelin kirjallisuusluettelo löytyy [INTERNETOHEIS-AINEISTOSTA](#).

**TERTTU HARJU, LT, dosentti, apulaisyliääkäri**  
Medisiininen tulosälu, sisätaudit ja keuhkosairaudet, Oulun yliopistolinen sairaala  
Medical Research Center Oulu, Oulun yliopistolinen sairaala ja Oulun yliopisto

**HANNU KANKAANRANTA, LT, professori, yliääkäri**  
Keuhkosairauksien tulosyksikkö, Seinäjoen keskussairaala  
Keuhkosairaudet, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

**PINJA ILMARINEN, FT, dosentti**  
Keuhkosairauksien tulosyksikkö, Seinäjoen keskussairaala

**TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT**  
Heidi Avellan-Hietanen, Tuuli Heinikari ja Tiina Mattila

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

**Terttu Harju:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Actelion, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Orion, AstraZeneca, Roche, GSK), luento-/asiantuntijapalkkio (Actelion, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Orion, AstraZeneca, Roche, Mundipharma)

**Hannu Kankaanranta:** Apuraha (AstraZeneca), luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi Pharma AB, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Orion Pharma, Sanofi-Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Orion Pharma)

**Pinja Ilmarinen:** Luento/asiantuntijapalkkiot (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Mundipharma, Orion Pharma)

### SUMMARY

#### The wide spectrum of phenotypes of adult-onset asthma – phenotype directs the choice of therapy

The phenotype of asthma in adults is determined by the age of onset of asthma. Adult-onset asthma can be allergic, reminiscent of childhood asthma, or shaped over the years by the living environment, exposure, drug treatments, aging, and comorbidities. Various phenotypes of adult-onset asthma have recently been identified and are significantly influenced by obesity, smoking and multimorbidity in addition to the usual mechanisms of asthma. The spectrum of phenotypes of adult-onset asthma is wide. The type of inflammation varies and phenotype influences the choice of therapy. The prognosis and treatment response of different phenotypes vary. Asthma in the elderly can be an early-onset allergic asthma having persisted throughout life. New-onset asthma, on the other hand, is often non-atopic and remission is rare. Multiple concurrent diseases, significant asthma-related morbidity, multiple medications, and drug interactions and adverse effects make the treatment of asthma in the elderly challenging.