

MINNA TOMMOLA

LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Keski-Suomen keskussairaala

LAURI LEHTIMÄKI

keuhkosairausopin professori, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto ja TAYS Allergiakeskus

HANNU KANKAANRANTA

keuhkosairausopin professori, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto ja Seinäjoen keskussairaala, keuhkosairauksien tulosyksikkö
astma- ja allergiatutkimuksen professori
Göteborgin yliopisto, Sahlgrenska Academy, Krefting Research Centre

WITOLD MAZUR

dosentti, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairauksien linja, Helsingin yliopistollinen sairaala

Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuoto ACO – diagnostiikka ja hoito

- Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuoto on ahtauttavia keuhkosairauksia sairastavilla potilailla melko tavallinen.
- Huolellinen anamneesi, status ja tupakointihistorian kartoitus sekä keuhkojen toimintakokeet ovat diagnostiikassa olennaisia.
- Hoidossa sovelletaan astman ja keuhkohtaumataudin hoitosuosituksia yksilöllisen harkinnan mukaan.
- Hengitettävän glukokortikoidin (ICS) ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin (LABA) yhdistelmään pohjautuvan lääkehoidon ohella elämäntapamuutokset sekä liitännäissairauksien hoitaminen ovat tärkeitä kokonaisvaltaisen hoidon elementtejä.

Aikuisilla yleisimmät keuhkoputkien ahtautumista aiheuttavat pitkäaikaissairaudet ovat astma ja keuhkohtaumatauti. Kummankin sairauden määritelmä on kuvaileva ja syntymekanismien suhteen epätarkka (1–5).

Astmassa keskeistä on keuhkoputkien sileän lihaksen supistumisherkkyys ja siitä johtuva keuhkoputkien vaihteleva ahtautuminen (2,5). Keuhkohtaumatauti taas määritellään hengitysilmän epäpuhtauksien aiheuttamaksi keuhkoputkien ja keuhkokuudoksen vaurioitumisesta johtuvaksi, pysyväksi keuhkoputkien ahtautumiseksi (1,4). Molempiin sairauksiin liittyy yleensä myös keuhkoputkien limakalvotulehdus, jonka voimakkuus ja tyyppi vaihtelevat.

(7,8) ja sairauden luonne on pysyvämpi: vain 1,5–5 % potilaista saavuttaa remission (12,13).

Astmatulehduksen on perinteisesti ajateltu olevan pääosin runsaasti eosinofiilisiä granulocyte-syöttäviä sisältävä tulehdus, mutta viime aikoina siinä on todettu myös neutrofiilistä tai vähägranulosyyttistä tulehdusta, etenkin tupakoiivilla (14,15). Diagnoosi perustuu vaihtelevan tai lääkityksellä laukeavan keuhkoputkien ahtauman toteamiseen.

Astmalle diagnostiseksi muutoksiksi katsotaan spirometriassa uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV_1) tai nopean vitaalikapasiteetin (FVC) +12 %:n ja 200 ml:n korjaantumisen keuhkoputkia avaavan lääkityksen jälkeen tai 2 viikon PEF-seurannassa arvojen korjaantuminen +15 % ja 60 l/min keuhkoputkia avaavan lääkityksen jälkeen vähintään kolme kertaa. PEF-seurannassa myös vähintään kolme kertaa todettava 20 %:n ja 60 l:n/min vuorokausivaihtelu on astmalle diagnostinen löydös. Kortikosteroidihoitokokeessa FEV_1 -arvon +15 %:n korjaantuminen tai PEF-arvojen +20 %:n korjaantuminen lähtötilanteen arvoihin verrattuna katsotaan astmalle diagnostiseksi. Diagnoosi voidaan tarvittaessa varmistaa myös altistus- tai rasisuskokeella (5).

Määritelmän mukaan keuhkohtaumatauti on estettävissä oleva, keuhkoputkia pysyvästi ahtauttava sairaus. Suomessa sitä arvioidaan sairastavan miehistä 6 % ja naisista 3 % (16). Taudin ajatellaan yleisesti olevan alidiagnosoitu (17,18). Esiintyvyys kasvaa iän myötä sekä tupakointihistorian lisääntyessä. Taudin tärkein aiheuttaja länsimaissa on tupakointi, mutta myös

Sekamuodossa potilaalla on useita piirteitä molemmista sairauksista.

Vaikka astman ja keuhkohtaumataudin erotaminen toisistaan on tärkeää ja yleensä helppoa, on erotusdiagnoosi väkivälillä vaikeaa samankaltaisten piirteiden ja diagnostisten testien epätarkkuuden vuoksi.

Astmaa arvioidaan sairastavan Suomessa 11 % väestöstä (6). Se voi alkaa missä iässä tahansa, ja alkamisajankohta on yhteydessä ilmasuihin (7–10). Lapsuudessa alkava astma liittyy useammin IgE-välitteiseen allergiaan, ja sen toipumisennuste on hyvä: jopa kolme neljäsosaa potilaista saavuttaa remission aikuisuuteen mennessä (11). Aikuisiällä alkavaan astmaan sitä vastoin liittyy harvemmin allergiaa

KIRJALLISUUTTA

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. <http://goldcopd.org/>. Viitattu 6.11.2020.
- 2 Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2020. <http://www.ginasthma.org/>. Viitattu 6.11.2020



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

- 3 Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Diagnosis and Initial Treatment of Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap* 2017. www.ginasthma.org/Viitattu17.8.2018.
- 4 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. *Keuhkohtaumatauti. Käypä hoito -suositus* 29.4.2020. www.kaypahoito.fi
- 5 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. *Astma. Käypä hoito -suositus* 24.9.2012. www.kaypahoito.fi
- 6 Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P ym. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respir Med* 2019;154:56–62.
- 7 Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–8.
- 8 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;5:967–78.
- 9 Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC ym. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy* 2013;68:674–80.
- 10 Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE ym; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
- 11 Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:187–97.
- 12 Rönmark E, Lindberg A, Watson L, Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma-report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med* 2007;101:2370–7.

pitkäaikainen altistuminen savuille, pölyille, kaasuille tai huuille voi lisätä sairastumisriskiä (1,4,19).

Tyypillisiä löydöksiä keuhkohtaumataudissa ovat varsinkin neutrofiilien, makrofagien ja lymfosyyttien määrän lisääntyminen hengitysteissä ja tulehdussolujen aktivoituminen (17). Potilaat ovat usein monisairaita ja heillä on käytössä paljon erilaisia lääkkeitä (20). Liitännäissairaudet, kuten sydän- ja verisuonisairaudet, metabolinen oireyhtymä ja masennus, ovat keuhkohtaumatautipotilailla yleisempiä kuin muilla samanikäisillä paljon tupakoineilla henkilöillä. Diagnoosi perustuu pysyvän obstruktion toteamiseen spirometriassa ($FEV_1/FVC < 0,7$ keuhkoputkia avaavan lääkityksen jälkeen) potilaalla, jolla on merkittävä altistumishistoria keuhkohtaumataudin aiheuttajille.

Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuoto

Astma ja keuhkohtaumatauti voivat esiintyä samalla potilaalla yhtä aikaa, ja tällöin ajatellaan kyseessä olevan astma-keuhkohtaumatauti-sekamuoto (asthma-COPD overlap, ACO). Tarkkoja diagnostisia kriteerejä tai määritelmiä sille ei vielä ole, mutta se on tunnistettu ja sisällytetty hoitosuositukseen (3,4,21,22). Yleisesti ajatellaan, että sekamuodossa potilaalla on useita piirteitä molemmista sairauksista, mutta mitä nämä piirteet ovat, ei ole tarkkaan määritelty (3,4,21–23).

Ahtauttavien keuhkosairauksien diagnostiikka ei aina ole yksinkertaista, sillä potilaiden yksilölliset piirteet vaihtelevat ja sekä astma että keuhkohtaumatauti ovat hyvin monimuotoisia sairauksia. Keuhkohtaumataudissa voi olla myös eosinofiilistä tulehdusta, keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta tai osittaista keuhkoputkien ahtauman palautuvuutta avaavalla lääkityksellä. Toisaalta astmaan voi liittyä keuhkoputkien pysyvää ahtautumista, ja astmapotilaiden on osoitettu tupakoivan lähes yhtä usein kuin muu väestö (14,24).

tai keuhkohtaumataudista. Tutkimusten vertailua vaikeuttaa kuitenkin se, että mukaanotto-kriteerit ovat olleet hyvin vaihtelevia (23,25–35). Astma-keuhkohtaumatautisekamuuoto on tutkimuksissa määritelty hyvin eri tavoin, ja näin ollen tuloksetkin ovat poikenneet toisistaan. Esimerkiksi astma on saatettu määritellä pelkästään suurentuneen veren eosinofiilimäärän perusteella, ja keuhkohtaumatautia sairastaviksi tulkituista suuri osa on voinut olla tupakoimattomia. Suurin osa julkaistuista tutkimuksista on retrospektiivisiä rekisteri- tai epidemiologisia tutkimuksia (27–32), ja kliinisiä tutkimuksia sekamuodosta on julkaistu vähän (25,26,34).

Astma-keuhkohtaumatautisekamuuotoa sairastavilla potilailla on raportoitu olevan veressä enemmän neutrofiileja ja suurempi interleukiini 6 -pitoisuus kuin astmaa sairastavilla, ja lisäksi keuhkojen diffuusiokapasiteetti on pienempi kuin astmassa (25). Keuhkohtaumataudista sekamuodon on ehdotettu eroavan veren ja ysköksen suuremman eosinofiilimäärän, seerumin suuremman immunoglobuliini E:n (IgE) määrän ja uloshengitysilman suuremman typpioksidipitoisuuden (FeNO) osalta (35). Näillä eosinofiilisen tulehduksen mittareilla ei kuitenkaan pystytty erottamaan astma-keuhkohtaumatautisekamuuotoa astmasta (25). Toistaiseksi ei ole löydetty yksittäistä merkkiainetta, jolla sekamuoto voisi helposti erottaa astmasta ja keuhkohtaumataudista.

Astman ja keuhkohtaumataudin yhtäaikaisten sairastamisen on todettu olevan melko yleistä: sekamuotoa arvioidaan Suomessa sairastavan 16–27 % astma- tai keuhkohtaumatautipotilaista (25–27). Kyseessä on siis merkittävä osa ahtauttavien keuhkosairauksia sairastavista, ja diagnostiikan haasteet koskevat nykyisellä hoidonparrastuksella etenkin perusterveydenhuoltoa (4,5).

Tutkimuksissa on havaittu, että astma-keuhkohtaumatautisekamuuotoa sairastavilla on huonompi elämänlaatu (31), enemmän pahenemisvaiheita ja sairaalahoitoja (29,32), vähäisempi fyysinen aktiivisuus (31) sekä enemmän oireita (30,31) kuin pelkästään keuhkohtaumatautia sairastavilla. Pelkkää astmaa sairastaviin verrattuna sekamuotoa sairastavilla on todettu olevan huonompi elämänlaatu (28), runsaammin pahenemisvaiheita (27,29,34), useampia liitännäissairauksia sekä enemmän oireita (25,34).

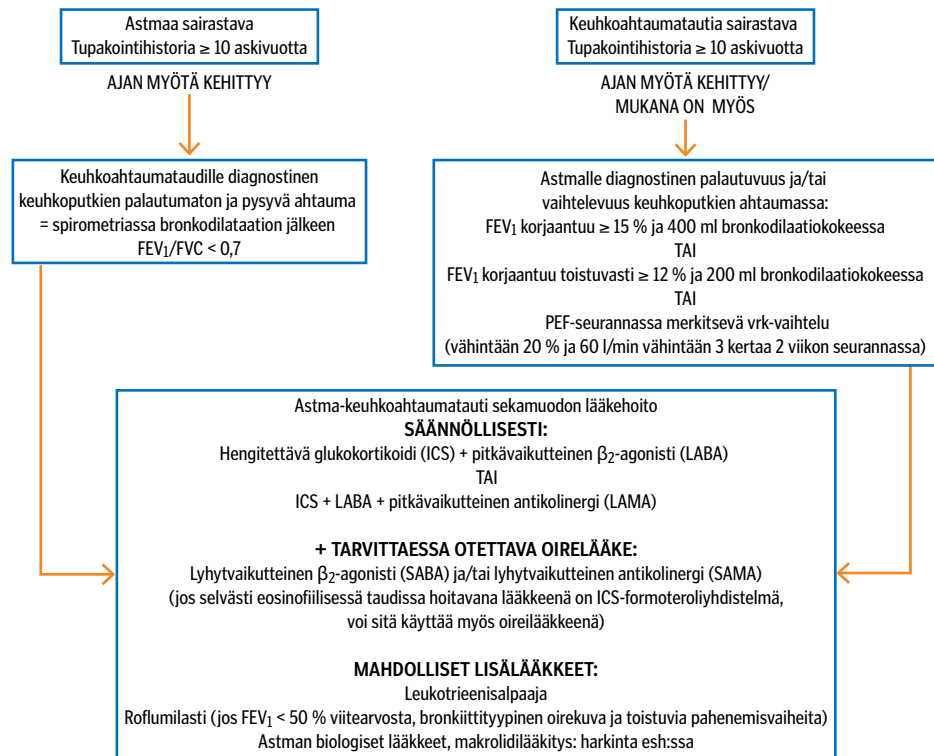
Tarkkaa määritelmää sekamuodolle ei ole.

Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuotoon liittyvää tulehdusta tutkimalla onkin yritetty määritellä keinoja tai merkkiaineita, joiden perusteella sen voisi erottaa pelkästä astmasta

- 13 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;117:223–9.
- 14 Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41:716–26.
- 15 Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020;75:311–25.
- 16 Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A ym, toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *FinTerveys 2017-tutkimus. Raportti 4/2018*. <http://urn:isbn:978-952-343-105-8>.
- 17 Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389:1931–40.
- 18 Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M ym. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015;148:971–85.
- 19 Sadhra S, Kurmi OP, Sadhra SS, Lam KB, Ayres JG. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:725–34.
- 20 Ellingsen J, Johansson G, Larsson K ym. Impact of comorbidities and commonly used drugs on mortality in COPD - real-world data from a primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:235–45.
- 21 Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M ym. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:291–307.
- 22 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M ym. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013;22:117–21.
- 23 Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–9.
- 24 Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE ym. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016;48:1298–306.
- 25 Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE ym. Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2017;49. pii: 1602383. doi: 10.1183/13993003.02383-2016.
- 26 Kijander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15047. doi: 10.1038/nppcrm.2015.47.

KUVIO 1.

Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuodon kehittyminen, piirteet ja lääkehoito



FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FVC = nopea vitalikapasiteetti, PEF = uloshengityksen huippuvirtaus, ICS = hengitettävä glukokortikoidi, LABA = pitkävaikutteinen β₂-agonisti, LAMA = pitkävaikutteinen antikolinergi, SABA = lyhytvaikutteinen β₂-agonisti, SAMA = lyhytvaikutteinen antikolinergi, esh = erikoissairaanhoito.

Suurempi tautitaakka ja ahtauttavien keuhko-sairauksien nykyaikaiset, yksilölliset hoitomahdollisuudet huomioon ottaen sekamuodon tunnistaminen on tärkeää.

Diagnostiikka

Tarkkaa määritelmää tai yleisesti hyväksytyjä diagnostisia kriteereitä astma-keuhkohtaumatautisekamudolle ei vielä ole (3,23,25,33,36,37). Sen ajatellaan kuitenkin kehittyvän lähinnä kahdella tavalla: Astmaa sairastavalle, pitkään tupakoineelle potilaalle kehittyä tupakoinnin aiheuttamia pysyviä kudonvaurioita ja niiden myötä spirometriassa todettava, keuhkohtaumataudille diagnostinen keuhkoputkien pysyvä ahtauma (keuhkoputkia avaavan lääkkeen jälkeen FEV₁/FVC < 0,7). Toisessa tapauksessa

pitkään tupakoineella, keuhkohtaumatautia sairastavalla potilaalla on pysyvän obstruktion lisäksi myös selkeä, astmalle diagnostinen, osittainen palautuvuus ja/tai vaihtelevuus keuhkoputkien ahtaumassa (36,37).

Kirjallisuudessa on myös ehdotettu, että astma-keuhkohtaumatautisekamudoksi voitaisiin luokitella keuhkohtaumatauti, jossa on todettavissa suurentunut veren eosinofiilimäärä. Keuhkohtaumataudissa suurentunut veren eosinofiilimäärä ennustaa hyvää vastetta hengitettävään glukokortikoidiin, mutta ilman näyttöä astmatyyppisestä obstruktion runsaasta vaihtelusta tai palautuvuudesta puhutaan eosinofiilisestä keuhkohtaumataudista, jonka hoitoon yhdistetään hengitettävä glukokortikoidi.

Myös tupakoimattoman tai vähän tupakoi-

- 27 Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynjäläkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342–6.
- 28 Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A ym. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279–85.
- 29 Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R ym; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297–304.
- 30 De Marco R, Pesce G, Marcon A ym. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013;8:e62985.
- 31 Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J ym. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013;107:1053–60.
- 32 De Marco R, Marcon A, Rossi A ym. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J* 2015;46:671–9.
- 33 Sin DD, Miravittles M, Mannino DM ym. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664–73.

Joskus diagnoosi hahmottuu tarkemmaksi vasta kontrollikäynnillä.

- 34 Milanese M, Di Marco F, Corsico AG ym; ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med* 2014;108:1091–9.
- 35 Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL ym; CHAIN Study. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest* 2016;149:45–52.
- 36 Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med* 2016;110:1–11.
- 37 Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:74–9.

neen potilaan astmaa, jossa on kehittynyt pysyvä keuhkoputken ahtauma, on ehdotettu astma-keuhkohtaumatautisekamuodoksi (36). Tätä ehdotusta on kuitenkin kritisoitu, sillä määritelmän mukaan keuhkohtaumataudin kehittymisen liittyy pitkäaikaiseen tupakointiin tai muuhun haitallisille aineille altistumiseen (36). On myös näyttöä siitä, että tupakoinnin aiheuttama pysyvä keuhkoputkien ahtauma on erilainen tila kuin pitkäaikaisen astmatulehduksen aiheuttama keuhkoputkien ahtauma (25,38,39). Yleisenä konsensusena onkin pidetty, että pitkäaikainen tupakointihistoria tai muu pitkäaikainen altistuminen savuille, pölyille, kaasuille tai huuruille on olennainen kriteeri myös astma-keuhkohtaumatautisekamuodolle (25,33,37).

Keuhkohtaumataudin Käypä hoito -suositusten mukaan astma-keuhkohtaumatautisekamuotoon viittaavia piirteitä keuhkohtaumatautia sairastavalla potilaalla ovat aikaisempi astma tai astmaoireet tai astmaoireita aiheuttava IgE-välitteinen allergia (4). Sekamuoto voidaan todeta keuhkohtaumapotilaalla, mikäli spirometriassa todetaan bronkodilataatiokokeessa suuri obstruktion $\geq 15\%$:n ja 400 ml:n palautuvuus tai toistuvasti $\geq 12\%$:n ja 200 ml:n palautuvuus tai jos 2 viikon PEF-seurannassa nähdään astmalle diagnostinen vuorokausivaihtelu ($\geq 20\%$ ja 60 l/min) vähintään kolme kertaa (4).

Kansainvälisessä tieteellisessä keskustelussa on ehdotettu, että potilaan astman tulisi lisäksi olla diagnosoitu alle 40 vuoden iässä ja potilaalla tulisi olla allerginen nuha tai atopia tai veren eosinofiilimäärän tulisi olla vähintään $0,3 \times 10^9/l$ (33). Astman on kuitenkin todettu alkavan usein vasta aikuisiällä, ja etenkin naisten astma-diagnoseista jopa valtaosa määritetään yli 40 vuoden iässä (40, 41). Ikärajaehdotusta onkin kritisoitu, eikä sitä ole sisällytetty suomalaisen nykydiagnostiikkaan (4) (kuvi 1).

Potilaan saapuessa aivan ensimmäistä kertaa vastaanotolle tai päivystykseen ahtauttavan sairauden oireiden tai jopa suoraan pahenemisvaiheen vuoksi diagnostiset tutkimukset ovat tärkeitä. Keuhkojen toimintakokeet sekä huolelli-

TAULUKKO 1.

Astman ja keuhkohtaumataudin sekamuodon hoidon perusteet

Tupakoinnin lopettaminen
Ohjaus liikunnan lisäämiseen
Rokotukset
Liitännäissairauksien huomioiminen ja hoito
Ravitsemustilan huomioiminen
Ohjattu omahoito (hoitosuunnitelma pahenemisvaiheen varalta)
Lääkehoito astman ja keuhkohtaumataudin Käypä hoito -suositusten mukaisesti

nen anamneesi, status ja tupakoitujen askivuosien laskeminen, vaikka potilas olisi lopettanut tupakoinnin jo vuosikymmeniä sitten, ovat olennaisia. Allergiaoireiden kartoitus ja veren eosinofiilimäärän mittaaminen ennen hoidon aloittamista voivat auttaa oikean hoidon valinnassa. Joskus diagnoosi hahmottuu tarkemmaksi vasta potilaan seuraavilla kontrollikäynneillä.

Hoito

Astma-keuhkohtaumatautisekamuodolle ei ole erillistä hoitosuositusta, vaan hoitoon sovelletaan sekä astman että keuhkohtaumataudin hoitosuosituksia (1–5). Hoidon voidaan ajatella koostuvan sekä lääkkeellisestä hoidosta että vähintään yhtä tärkeästä lääkkeettömästä hoidosta (taulukko 1). Hoidolla pyritään lievittämään oireita, estämään pahenemisvaiheita ja parantamaan potilaan ennustetta. Tärkeää on myöskin välttää ylihoitoa.

Lääkkeetön hoito

Tupakoinnin (tai muun altisteen) lopettaminen on lääkkeettömistä hoitomuodoista olennaisin. Astmatutkimuksissa on osoitettu tupakoitujen askivuosien lisäävän annosvasteisesti astmaa sairastavien potilaiden sairaalahoitojen, liitännäissairauksien sekä oireiden määrää (42,43), ja yli 20 askivuoden tupakointihistorian on osoitettu olevan itsenäinen ennusmerkki sairaalahoitoon joutumiselle (42). Keuhkotoiminnan heikkenemisen todettu olevan kiihtynyttä vähintään 10 askivuotta tupakoineilla astmapotilailla, ja sen on nähty jatkuvan kiihtyneenä, vaikka tupakointi olisi jo loppunut (24).

POTILASTAPAUS

Kuvitteellisessa potilastapauksessa 53-vuotiaalla miehellä oli esiintynyt räsitukseen liittyvää hengenahdistusta, yskää ja hengityksen vinkumista jo muutaman vuoden ajan ennen tutki-
muksiin hakeutumista. Keväisin ilmeni allergiaoireita. Suvussa siskolla on astma.

Mies oli tupakoinut 17 vuotta askin päivässä, mutta hän oli lopettanut tupakoinnin 2 vuotta ennen tutkimuksiin saapumista.

Vuonna 2017 kahden viikon PEF-seurannassa todettiin astmaan sopiva löydös: toistuvia merkitseviä (> 60 l/min) vasteita keuhkoputkia avaavaan lääkkeeseen +25 %, +29 %, +28 % jne. Spirometriassa todettiin keskivaikkea, bronkodilataatiokokeessa avaavalla lääkkeellä korjautumaton obstruktiolöydös: FVC 3,95 l/77 %, FEV₁ 1,65 l/40 %, FEV₁/FVC 0,42.

Potilaalle aloitettiin säännöllinen inhalaatiosteroidilääkitys sekä tarvittaessa otettava keuhkoputkia avaava lääke.

Vuonna 2019 potilas hakeutui päivystyspoliklinikalle pahenemisvaiheen vuoksi. Sen hoitamisen jälkeen tilannetta arvioitiin uudelleen vastaanotolla.

Astmatestissä potilas sai 17 pistettä ja statuksessa todettiin vinkuva uloshengitys. Verikokeissa ei todettu eosinofiliaa. Spirometriassa FEV₁:n bronkodilataatiovaste oli 200 ml/12 %.

Astmalääkitystä tehostettiin vaihtamalla inhalaatiosteroidi inhalaatiosteroidin ja pitkävaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen yhdistelmään (ICS+LABA).

Puolen vuoden kuluttua kontrollissa FEV₁:n todettiin korjaantuneen vuoteen 2017 verrattuna 0,32 l/19 %. Obstruktio ei kuitenkaan kokonaan korjaantunut: keuhkoputkia avaavan lääkkeen jälkeen FEV₁/FVC jäi tasolle 0,50.

Keuhkojen toimintakokeiden ja anamneesin perusteella potilaalla diagnosoitiin olevan myös keuhkohtaumatauti eli astma-keuhkohtaumatautisekamuoto. Potilasta ohjeistettiin lisäämään liikuntaa, ja oireiden jatkuessa lääkitykseen lisättiin tiotropium. Potilaan vointi stabiloitui, eikä pahenemisvaiheita ole enää ollut, vaikka obstruktio (FEV₁/FVC 0,50) jäi pysyväksi.

Vähäinen fyysinen aktiivisuus on keuhkohtaumataudissa jopa tärkein sairaalahoitoa vaativia pahenemisvaiheita ja kuolleisuutta ennustava tekijä (44,45). Liikunnan lisääminen on erittäin tärkeää (4), ja fyysinen kuntoutus vähentää potilaan oireita ja pahenemisvaiheita sekä parantaa suorituskykyä (4). Vaikka liikunnan vaikutuksista astma-keuhkohtaumatautisekamuodossa ei ole vielä julkaistu erillisiä tutkimuksia, liikunnan lisäämisen voidaan ajatella olevan tärkeää myös näille potilaille.

Muita lääkkeettömän hoidon seikkoja ovat influenssa- ja pneumokokkrokotusten suositteluinen, ravitsemustilan huomioiminen sekä liitännäissairauksien tunnistaminen ja hoitaminen.

Lääkehoito

Erillisiä lääketutkimuksia astma-keuhkohtaumatautisekamuotoa sairastavilla potilailla on tehty vasta vähän (18,46–50). Myös lääketutkimuksissa sekamuoto on määritelty vaihtelevin kriteerein, mikä vaikuttaa tulosten tulkintaan.

Tuoreen systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin mukaan inhalaatiosteroidin ja pitkävaikutteisen keuhkoputkia avaavan lääkkeen yhdistelmä (ICS+LABA) oli astma-keuhkohtaumatautia sairastavilla yhteydessä pienempään kuolemanriskiin sekä pienempään riskiin joutua sairaalahoitoon verrattuna pelkästään pitkävaikutteiseen β₂-agonistiin (LABA) tai pitkävaikutteiseen antikolinergiin (LAMA) (49). Myös biologisten astmalääkkeiden hyödyistä vaikeaa allergista astmaa ja keuhkohtaumatautia samanaikaisesti sairastaville on alustavaa näyttöä (48). Pitkävaikutteisen antikolinergin lisääminen lääkitykseen voi parantaa keuhkotoimintaa (FEV₁ ja FVC) ja vähentää tarvittaessa otettavan keuhkoputkia avaavan lääkkeen tarvetta (47,50).

Seuraavassa esitetään kirjoittajien tämänhetkinen näkemys astma-keuhkohtaumatautisekamuodon lääkehoidosta (kuvio 1).

Sekamuodon lääkehoidossa käytetään sekä astman että keuhkohtaumataudin hoitosuosittelusten mukaista hoitoa yksilöllisesti suunniteltuna (1–5). Yksinkertaisimmillaan lääkehoito koostuu hengitettävän glukokortikoidin (ICS) ja pitkävaikutteisen β₂-agonistin (LABA) yhdistelmästä. Lisäksi tarvittaessa otettavana tulee olla nopeavaikutteinen keuhkoputkia avaava lääke, ensisijaisesti lyhytvaikutteinen β₂-agonisti (SABA) ja/tai lyhytvaikutteinen antikolinergi (SAMA). Jos tauti on selvästi eosinofiilinen ja säännöllisenä lääkkeenä on ICS-formoteroliyhdistelmä, sitä voi käyttää myös oirelääkkeenä.

Oireiden lisääntyessä tai pahenemisvaiheissa lääkehoitoa voi olla tarpeen tehostaa. Yleensä tällöin hoidoksi valikoituu kolmois lääkitys eli hengitettävän glukokortikoidin (ICS), pitkävaikutteisen β₂-agonistin (LABA) ja pitkävaikutteisen antikolinergin (LAMA) yhdistelmä. Keuhkohtaumatautiin liittyvää tulehdusreaktiota vaimentavan roflumilastin lisääminen lääkityk-

38 Fabbrì LM, Romagnoli M, Corbetta L ym. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418–24.
39 Contoli M, Baraldo S, Marku B ym. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830–7.

- 40 Kankaanranta H, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Age-specific incidence of new asthma diagnoses in Finland. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:189–91.
- 41 Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Concern of underdiagnosing asthma-COPD overlap syndrome if age limit of 40 years for asthma is used. *Eur Respir J* 2017;50:1700871. doi: 10.1183/13993003.00871-2017
- 42 Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE ym. Cumulative effect of smoking on disease burden and multimorbidity in adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2019;54:1801580. doi: 10.1183/13993003.01580-2018
- 43 Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A ym. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63:132–5.
- 44 Waschki B, Kirsten A, Holz O ym. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. *Chest* 2011;140:331–42.
- 45 Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R ym. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012;142:338–46.
- 46 Jo YS, Hwang YI, Yoo KH ym; Korean Asthma Research Group & KOCOSS cohort. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625–33.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.004.
- 47 Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N ym. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate improves inspiratory capacity in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:269–77.
- 48 Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017;151:78–89.
- 49 Amegadzie JE, Gorgui J, Acheampong L, Gamble JM, Farrell J, Gao Z. Comparative safety and effectiveness of inhaled bronchodilators and corticosteroids for treating asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2019;58:344–59.
- 50 Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102:50–6.
- 51 Agusti A, Bel E, Thomas M ym. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410–9.

seen on mahdollista, mikäli muusta hyvästä hoidosta huolimatta potilaalla on vaikea Potilas-tapaus (FEV₁ < 50 % viitearvosta), bronkiittityyppinen oirekuva ja toistuvia pahenemisvaiheita (4).

Joskus harvoin voidaan tarvita biologista astmalääkitystä tai säännöllistä makrolidihoidoa, mutta niiden aloittaminen kuuluu erikoissairaanhoidon harkintaan (5). Kaikki ahtaavien keuhkosairauksien hoitoon käytettävät lääkevaihtoehdot ovat käytössä myös astma-keuhkohtaumatautisekamuo-
dossa.

Lopuksi

Tutkimustiedon lisääntyessä myös käsitys astman ja keuhkohtaumataudin sekamuodosta on muuttunut. Aikaisempi ajatus erillisestä oireyhtymästä on vaihtunut pragmaattisempaan käsitykseen, jonka mukaan kyseessä on kaksi sairautta samalla potilaalla yhtä aikaa (1–4). Tieteellisessä keskustelussa pohditaan edelleen tarkkaa määritelmää sekamuodolle ja jopa sen tarpeellisuutta. On myös esitetty, että erillistä nimeä sekamuodolle ei tarvita, vaan aihetta

tulisi lähestyä hoidettavien piirteiden (treatable traits) määrittelyn ja hoitamisen kautta (51).

Kliinisessä lääkärintyössä kuitenkin selkeät taudin nimet helpottavat kommunikointia ja tiedon jakamista paitsi potilaan suuntaan myös kollegoiden kesken. Sekä astmassa että keuhkohtaumataudissa (ja näin ollen myös astma-keuhkohtaumatautisekamuo-
dossa) potilaan omahoidon tärkeys on osoitettu, ja se on sisällytetty olennaisena osana hoitosuosituksiin (4,5). Siten potilaankin on tärkeää ymmärtää omaa sairauttaan. ●

SIDONNAISUUDET

Minna Tommola: Luento- ja konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK), kongressikulut (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim), apuraha (Orionin tutkimussäätiö).
Lauri Lehtimäki: Luento- ja konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Circassia, GSK, Mundipharma, Novartis, Orion, Sanofi).
Hannu Kankaanranta: Luento- ja konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Mundipharma, Novartis, Orion, Sanofi), kongressikulut (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Orion), tutkimusapuraha laitokselle (Astra Zeneca).
Witold Mazur: Luento- ja asiantuntijapalkkiot (advisory board) (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Orion).

[ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english](https://www.laakarilehti.fi/english)
Asthma-COPD overlap (ACO): diagnosis and treatment

OIKAISU

Lääkärilehdessä 21/2021 julkaistussa alkupe-
räistutkimuksessa Rissanen A ym. Eteisvärinää
sairastavien potilaiden antikoagulaatiohoito ja
palveluiden käyttö oli virhe sivulla 1326: Alle
75-vuotiailla ruoansulatuskanavan vuotoon liit-
tyviä perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon
käyntejä oli potilasmäärään suhteutettu-
na eniten dabigatraanieteksilaatin (ei varfariin-
nin) käyttäjillä. Vastaavasti yli 75-vuotiailla
käyntejä oli eniten varfariinin (ei dabigatraa-
nieteksilaatin) käyttäjillä. Virhe on korjattu
artikkelin pdf-versioon.

**MINNA TOMMOLA,
LAURI LEHTIMÄKI,
HANNU KANKAANRANTA,
WITOLD MAZUR**

MINNA TOMMOLA
M.D., Ph.D., Specialist in
Respiratory Medicine and
Allergology, Head of Department
Central Hospital of Central Finland

Asthma-COPD overlap (ACO): diagnosis and treatment

Asthma-COPD overlap (ACO) has quite recently been recognized and included in the guidelines. ACO patients have been reported to suffer from more symptoms and lower quality of life, and to have more exacerbations than patients with asthma or COPD only. The recognition of ACO has become important because there are now modern opportunities for personalized treatment of ACO patients. However, no specific criteria on how to define or diagnose asthma-COPD overlap exist. Smoking history of at least 10 pack-years, fixed airway obstruction in spirometry ($FEV_1/FVC < 0.7$) and significant reversibility or variability of airway obstruction have been considered necessary findings for asthma-COPD overlap. Therapy of asthma-COPD overlap is currently an individually selected and tailored combination of asthma and COPD therapy according to the guidelines for both of the two diseases. Non-pharmacological therapy such as smoking cessation, pulmonary rehabilitation and self-management play an important role in the comprehensive management of ACO patients.