

PEKKA MALMBERG
dosentti, osastonylilääkäri
HYKS Iho- ja allergiasairaala,
kliinisen fysiologian yksikkö

JUSSI KARJALAINEN
dosentti, ylilääkäri
TAYS allergiakeskus

**ANTTI TIKKAKOSKI
LL, ERIKOISLÄÄKÄRI**
TAYS, Alueellinen
kuvantamiskeskus,
kliinisen fysiologian ja
isotooppilääketieteen yksikkö

MIKA MÄKELÄ
professori, vastaava ylilääkäri
HYKS Iho- ja allergiasairaala ja
Helsingin yliopisto

HEIKKI KOSKELA
professori, ylilääkäri
KYS Medisiininen keskus,
keuhkosairauksien klinikka
ja Itä-Suomen yliopisto,
kliinisen lääketieteen laitos,
keuhkosairauksien vastuualue

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 23/2018

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaus metakoliinialtistuksella

– Suomen Kliinisen Fysiologian yhdistyksen ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Lastenlääkäreiden Allergologiayhdistyksen suositus

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaukseen suositellaan tästedes aina metakoliinialtistusta, kuten uusissa kansainvälisissä suosituksissakin. Muutoksia on tuomassa myös pitkään käytetyn annostelulaitteen valmistuksen lopettaminen.

Keuhkoputkien epäspesifinen supistumisherkkyyden erilaisille ärsykeille voi lisääntyä monissa keuhkosairauksissa, mutta erityisen ominaista se on astmalle. Supistumisherkkyyden mittaus on tärkeimpiä astman diagnostisia työkaluja erikoissairaanhoidossa, jos potilaan oireiden taustalla epäillään astmaa ja perustutkimukset (spirometria ja bronkodilataatiokoe sekä PEF-seuranta) eivät tuo selvyyttä asiaan.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyttä tutkitaan suoraan keuhkoputkia supistavilla testiaineilla, kuten histamiinilla ja metakoliinilla (1,2), sekä välittäjäsolujen kautta vaikuttavilla epäsuorilla ärsykeillä, kuten rasituksella (3,4). Suoran, kvantitatiivisen supistumisherkkyyden

Miksi uudet suositukset?

Kansainvälisesti yleisessä käytössä ovat jatkuvan testiaineen sumutukseen perustuvat menetelmät (1), mutta Suomessa mittaus on pitkään perustunut dosimetrisen menetelmään. Siinä testiaine annostellaan kontrolloidun lepo hengityksen aikana synkronoidusti ajoitetulla sumutuksella, jolloin annos voidaan vakioida tarkemmin (5,6). Vakioitu testimenetelmä on kehitetty sekä metakoliinille (7) että histamiinille (8), ja tulosjakaumat on selvitetty potilasryhmissä ja verrokeilla testitulosten tulokinnan pohjaksi. Astmalle diagnostisen keskiarvoisen ja vaikean supistumisherkkyyden määrittämisessä histamiini- ja metakoliinialtistuksen tulokset ovat varsin yhteneväiset (9), ja tämänasteisen supistumisherkkyyden esiintyvyyden on myös havaittu sopivan astman vallitsevuuden suomalaisessa väestössä (10). Testiaineen valinnan ovat ratkaisseet pitkälti alueelliset perinteet.

Suomessa käytössä olleet testimenetelmät ovat olleet hyvin vakioituja ja pitkän kokemuksen perusteella toimivia astman diagnostiikkasä. Histamiinidifosfaatin raaka-aineen saatavuus on kuitenkin Suomessa nopeasti heikentynyt. Lisäksi sekä histamiini- että metakoliinialtistuksen annostelun pohjana olevan Spira-dosimetrin tuotanto lopetettiin vuonna 2016, ja annosteluun käytetyn laitteiston vaihto tulee pian ajankohtaiseksi kaikissa mittauksissa tekevässä yksiköissä.

European Respiratory Societyn uusi suositus keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittauksen teknisestä toteutuksesta on julkaistu äskettäin (12). Sen mukaan mittauksen tulee perustua tarkkaan annosmäärittäykseen (PD), jota

Annosteluun käytetyn laitteiston vaihto tulee pian ajankohtaiseksi.

mittauksen perustana on annos-vastekuvaaja, joka muodostuu, kun tutkittavaa altistetaan kasvaville annoksille inhaloitavaa testiainetta ja mitataan sen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen spirometrilla, uloshengityksen sekuntikapasiteettia (FEV₁) seuraamalla.

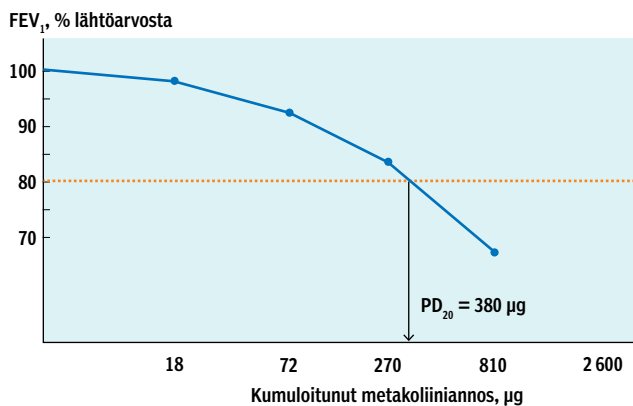
Tuloksena määritetään se annos testiainetta, joka aikaansaa merkittävän keuhkoputkien supistumisen (provocative dose, PD) (1,2). Astman todennäköisyys suurenee, mitä pienempi altistuskokeella määritetty PD-arvo on. Diagnostiset raja-arvot on määritetty astman Käypä hoito -suosituksessa (11), ja tulosta voidaan käyttää myös perusteena lääkkeiden erityiskorvattavuudelle.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Cockcroft DW. Direct challenge tests. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. Chest 2010;138 suppl 2:18S–24S.
- 2 Sovijärvi A, Nieminen M, Malmberg P, Laitinen L. Keuhkoputkien epäspesifiset altistuskokeet. Kirjassa: Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003:255–62.
- 3 Koskela HO, Hyvärinen L, Brannan JD, Chan HK, Andersson SD. Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma. Chest 2003;124:2171–7.

KUVIO 1.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden ($PD_{20}FEV_1$) määrittäminen metakoliinialtistuksen annos-vastekuvaajasta.



4 van Schoor J, Joos GF, Pauwals RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Resp J* 2000;16:514–33.

5 Nieminen MM, Lahdensuo A, Kellomaki L, Karvonen J, Muittari A. Methacholine bronchial challenge using a dosimeter with controlled tidal breathing. *Thorax* 1988;43:896–900.

6 Nieminen MM, Holli H, Lahdensuo A, Muittari A, Karvonen J. Aerosol deposition in automatic dosimetric nebulization. *Eur J Respir Dis* 1987;71:145–52.

7 Nieminen MM. Unimodal distribution of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in asthmatic patients. *Chest* 1992;102:1537–43.

8 Sovijärvi ARA, Malmberg LP, Reinikainen K, Ryttilä P, Poppius HCG. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge: repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest* 1993;104:164–70.

9 Juusela M, Poussa T, Kotaniemi J, Lundbäck B, Sovijärvi ARA. Bronchial hyperresponsiveness in a population of North Finland with no previous diagnosis of asthma or chronic bronchitis assessed with histamine and methacholine tests. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:308–17.

10 Juusela M, Pallasaho P, Sarna S, Piirilä P, Lundbäck B, Sovijärvi ARA. Bronchial hyperresponsiveness in an adult population in Helsinki: decreased FEV1 the main determinant. *Clin Respir J* 2013;7:34–44.

Suomessa on käytetty jo ennestään. On kuitenkin aiheellista tarkastella, olisiko kansallisia toimintatapoja tarpeellista muuttaa uusien suositusten perusteella.

Suositukset mittauksesta ja tulkinnasta

Suositukseen liittyy tarkempaa liiteaineistoa artikkelin sähköisessä versiossa.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittausta käytetään pääasiassa astman diagnostiikkaan. Mittaus ei kuitenkaan sovi potilaille, joilla on jo perustilanteessa merkittävä ventilaatiohäiriö ($FEV_1 < 60\%$ viitearvosta) (Liitetaulukko 1). Ennen tutkimusta keuhkoputkiiin vaikuttavien lääkeaineiden käyttö on tauotettava niiden vaikutusajan mukaan (Liitetaulukko 2). Antihista-

miineilla ei ole merkittävää vaikutusta metakoliinialtistuksen tulokseen.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaustuksissa suositellaan jatkossa käytettäväksi metakoliinia, joka on myös kansainvälisen suosituksen mukainen testiaine. Metakoliinialtistukseen suositellaan Suomessa jo aiemmin yleisesti käytössä olevaa dosimetristä menetelmää, josta on laajat käyttökokemukset ja jonka tulkinta tunnetaan (2,7). Tälle menetelmälle on olemassa astman taudinmäärittystä varten kriteerit, jotka on arvioitu suomalaisesta väestöstä. Teknisesti toteutukseltaan se on myös uusien kansainvälisten suositusten periaatteiden mukainen (Liitekuvio 1).

Spira-dosimetrin huollon ja toiminnan tarkistuksen sekä sumuttimien sumutustehon testauksen tulee olla säännöllistä. Vaihtoehtoiseen dosimetriin siirtyminen edellyttää tarkkaa validointia ja tuloksen vastaavuuden varmistamisen potilasaineistossa alkuperäiseen dosimetriin verrattuna. On myös tärkeää, että dosimetrin tuottaman aerosolin pisarakoko on yhtä ideaalinen kuin alkuperäisessä (MMD < 5 µm). Metakoliinialtistuksen annostelu alkuperäisellä dosimetrillä ja uudella APS-järjestelmällä, jonka vastaavuus on varmistettu tutkimuksessa, on esitetty Liitetaulukossa 3 (13).

Tuloksena määritetään se annos metakoliinia, joka saa aikaan FEV_1 :n 20 %:n laskun ($PD_{20}FEV_1$) (kuvio 1). Metakoliiniannos on perinteisesti laskettu testin aikana kumuloituvana annoksena, mutta kansainvälisen standardin mukaisesti työryhmä suosittaa siirtymistä ei-kumulatiiviseen laskentatapaan (taulukko 1). Se voidaan kuitenkin ottaa käyttöön vasta, kun muutos vahvistetaan Käypä hoito -suosituksessa.

TAULUKKO 1.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden luokittelu metakoliinialtistuskokeessa kumulatiivisina ja ei-kumulatiivisina annoksina. Kohtalaisen voimakasta ja voimakasta hyperreaktiteettia voi pitää astmalle diagnostisena.

Hyperreaktiteetin luokittelu	$PD_{20}FEV_1$ ei-kumulatiivinen annos, µg	$PD_{20}FEV_1$ kumulatiivinen annos, µg
Ei hyperreaktiteettia	> 1 800	> 2 600
Lievä	420–1 800	601–2 600
Kohtalaisen voimakas	109–419	151–600
Voimakas	≤ 108	≤ 150

- 11 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Astma. Käypä hoito -suositus 24.9.2012. www.kaypahoito.fi
- 12 Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW ym. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Resp J 2017;49:1601526.

Astmalle diagnostisena tulosta voi pitää, jos hyperreaktivateetti on kohtalaisen voimakasta tai voimakasta eli PD₂₀FEV₁ on korkeintaan 600 µg metakoliinia kumulatiivisena annoksena (2). Ei-kumulatiivisena tämä raja-arvo vastaa 419 µg:n annosta (taulukko 1). Koska astman todennäköisyyden ja PD-arvon välillä on määrällinen yhteys, myös lievääasteinen hyperreaktivateetti voi tukea taudinmäärittystä, kun oireet ja kliiniset löydökset sopivat astmaan. Bronkodilataatiovastetta metakoliini-inhalaation jälkeiseen

Vaihtoehtoiseen dosimetriin siirtyminen edellyttää tarkkaa validointia.

- 13 Malmberg LP, Kauppi P, Mäkelä MJ. Standardizing dose in dosimetric bronchial challenge tests. Clin Physiol Funct Imaging, verkossa ensin 17.1.2018. doi: 10.1111/cpf.12498
- 14 Koskela HO, Kiviniemi V, Purokivi MK, Taivainen AH, Tukiainen HO. Determinants of the bronchodilation response to salbutamol on histamine-induced bronchoconstriction. Respir Med 2006;100:1760–6.
- 15 Malmberg LP, von Wright L, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmstrom K, Pelkonen A, Mäkelä M. Methacholine-induced lung function changes measured with infant body plethysmography. Pediatr Pulmonol 2010;46:362–8.
- 16 Kalliola S, Malmberg LP, Kajosaari M, Mattila PS, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Assessing direct and direct airway hyperresponsiveness in children using impulse oscillometry. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:166–72.

tulokseen verrattuna ei voi käyttää taudinmäärittäksen perusteena (14).

Tutkimustieto lasten metakoliinialistuksista on vähäistä, eikä sen perusteella voi suositella tarkkoja PD-arvoja diagnostiseen käyttöön alle 12-vuotiailla. Mittauksia voidaan kuitenkin tehdä pienemmillekin lapsille turvallisesti (15,16), ja harkinnan mukaan niitä voi käyttää diagnostiikan tukena esimerkiksi sulkemaan pois astman mahdollisuus. Yleisemmin lasten astman diagnostiikassa käytetään epäsuoria menetelmiä supistumisherkkyyden arvioimiseen (esim. juoksukoe).

Lopuksi

Uudistuneet kansainväliset suositukset todennäköisesti virittävät aiheeseen liittyvää tutkimusta ja kehitystyötä, ja tulevaisuudessa nähdään uusia kehittyneempiä mittaamenetelmiä ja -laitteita. Toistaiseksi kuitenkin kansainvälisen vakiointi on ollut puutteellista, tulokset suuresti menetelmäkohtaisia, eivätkä tulkinta-periaatteet ole välttämättä olleet yleistettävissä.

Kansallisissa suosituksissa pitäydytään nyt suurelta osin aikaisemmin totutuissa periaatteissa, mutta niiden päivittäminen voi tulla ajankohtaiseksi myöhemmin, kun kansainvälinen standardointityö etenee. Yhtenäistämällä on merkitystä hoitokäytäntöjen, tutkimustyön ja laaturekisterien kannalta. ●

SIDONNAISUDET

Pekka Malmberg: Konsultointipalkkiot (Orion), luentopalkkiot (Astra Zeneca, Chiesi Pharma, Labquality, Orion).
 Jussi Karjalainen: Konsultointipalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith Kline, Novartis, Teva), luentopalkkiot (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Pharma, Mundipharma, Novartis, Orion, Teva), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Astra Zeneca, Roche), laitokselle (Boehringer Ingelheim, Teva).
 Antti Tikkakoski: Luentopalkkiot (Tampereen lääkäripäivät, lääkeyritykset, Tampereen yliopisto).
 Mika Mäkelä: Luento- ja asiantuntijapalkkiot (Astra Zeneca, Orion), Kelan sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan jäsen.
 Heikki Koskela: Apurahat (Kuopion Hengityssäätö), luentopalkkiot (Boehringer Ingelheim, Ely Lilly Finland, Mundipharma, Orion), osakkeet (Orion), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Mundipharma, Takeda Leiras).

PEKKA MALMBERG,
JUSSI KARJALAINEN,
ANTTI TIKKAKOSKI,
MIKA MÄKELÄ,
HEIKKI KOSKELA

Liiteaineisto

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaaminen metakoliinialtistuksella: suosituksen pohdinta ja perusteluja

– Suomen Kliinisen Fysiologian yhdistyksen ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Lastenlääkäreiden Allergologiayhdistyksen suositus

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Astma. Käypä hoito -suositus 24.9.2012. www.kaypahoito.fi
- 2 Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW ym. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Resp J* 2017;49:1601526.
- 3 Nieminen MM. Unimodal distribution of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in asthmatic patients. *Chest* 1992;102:1537–43.
- 4 Sovijärvi ARA, Malmberg LP, Reinikainen K, Ryttilä P, Poppius HCG. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge: repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest* 1993;104:164–70.
- 5 Sovijärvi A, Nieminen M, Malmberg P, Laitinen L. Keuhkoputkien epäspesifiset altistuskokeet. Kirjassa: Kliininen fysiologia ja isotooppiilääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003:255–62.
- 6 Nieminen MM, Lahdensuo A, Kellomäki L, Karvonen J, Muittari A. Methacholine bronchial challenge using a dosimeter with controlled tidal breathing. *Thorax* 1988;43:896–900.
- 7 Sovijärvi ARA, Haahtela T, Ekroos H ym. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax* 2003;58:500–4.
- 8 Haahtela T, Järvinen M, Kava T ym. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388–92.

Metakoliinialtistuksen aiheet ja vasta-aiheet

Metakoliinialtistuksen aiheita ja vasta-aiheita on lueteltu taulukossa Liitetaulukossa 1. Tärkein keuhkoputkien metakoliinialtistuksen aihe on astmaepäily ja diagnoosin varmistaminen. Kun keuhkoputkien supistumisherkkyyden voimakasta, diagnoosi voidaan asettaa, ja tulosta voidaan myös käyttää perusteena lääkkeiden erityiskorvaukselle astmassa (1). Koska astman todennäköisyys lisääntyy supistumisherkkyyden voimistuessa, myös lieväästeinen lisääntynyt supistumisherkkyyden voi antaa tukea taudinmäärityksessä, jos muutoin kliiniset oireet viittaavat vahvasti astmaan.

Kansainvälinen suositus painottaa myös metakoliinialtistuksen käyttöä astman poissulkeumiseksi: mikäli suurimmalla annoksella metakoliinia ei havaita keuhkoputkien supistumista, astma on epätodennäköinen (2). Suomalaisissa testimenetelmissä ja niiden tutkimuksissa on kuitenkin keskitytty diagnostisten raja-arvojen määrittämiseen (3–5), eikä astmaa poissulkevista raja-arvoista ole riittävästi tutkimuksia. Se, että lisääntynyttä supistumisherkkyyttä (hyperreaktiviteetti) ei todeta, kuitenkin vähentää astman todennäköisyyttä.

Hyperreaktiviteetin mittausta metakoliinilla käytetään harvoin astman kliinisessä seurannassa. Määrityksen toistettavuus (95 %:n vaihteluväli viikon sisällä toistetussa mittauksessa) dosimetrisellä menetelmällä on $\pm 0,72$ kaksinkertaista annosta (6), joten PD-arvon tulee lähes puolittua tai kaksinkertaistua, jotta muutos olisi kliinisesti merkittävä. Vaikka hyperreaktiviteetti voi jossain määrin vähentyä jo lyhyen anti-inflammatorisen lääkehoidon seurauksena (7), lievenemistä tapahtuu varsinkin kroonistuneessa astmassa useiden kuukausienkin

hoidon jälkeen (8), todennäköisesti keuhkoputkien rakenteellisten muutosten korjautuessa (9). Verrattuna metakoliinialtistukseen epäsuoran ärsyksen aikaansaama hyperreaktiviteetti (esim. rasisuskoe tai mannitolialtistus) korjautuu yleensä inhaloitavan kortikosteroidilääkityksen aloittamisen jälkeen herkemmin ja on paremmin yhteydessä hengitysteiden astmaattiseen limakalvotulehdukseen ja astman kliiniseen hallintaan (10–12).

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittausta voidaan käyttää seulonlatyyppisesti tilanteissa, joissa hyperreaktiviteetti voi olla riskitekijä, kuten laitesukelluksen harrastajilla tai ammattilaisilla sekä savusukellukseen liittyen palomiehillä (13). Suositeltavaa on kuitenkin käyttää arvioinnissa altistuskoeomenetelmää, joka on mahdollisimman samankaltainen kuin altistus esimerkiksi työtehtävissä.

Keuhkoputkien epäspesifinen supistumisherkkyyden voi lisääntyä muutamiksi päiviksi, kun altistuu hengitystieallergeenille, jolle on herkistynyt (14). Tätä ilmiötä voidaan käyttää spesifisen hengitystieallergian diagnostiikassa toistamalla metakoliinialtistuskoe parin päivän välein esimerkiksi työaltistuksen tai keuhkoputkien spesifisen altistuskokeen yhteydessä (15). Ärsytyksen aiheuttamassa astmassa keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaaminen on myös osa diagnostisia selvittelyjä (16).

Keuhkoputkien altistuskokeen yhteydessä saattaa ilmaantua toiminnallisia ylähengitystieoireita, kuten äänen käheytymistä sekä sisäänhengitysvaikeutta ja -vinkunaa, jotka voivat olla merkinä kurkunpään epäspesifisestä herkkyydestä (17). Mikäli altistuskokeen yhteydessä rekisteröidään maksimaaliset sisäänhengityskäyrät, laryngeaalisen reaktion merkinä voidaan

- 9 Sont JK, Willems NA, Bel EH, van Krieken HJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043–51.
- 10 Hofstra W, Neijens HJ, Duiverman EJ ym. Dose-response over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:415–23.
- 11 Koskela HO, Hyvärinen L, Brannan JD, Chan HK, Anderson SD. Sensitivity and validity of three bronchial provocation tests to demonstrate the effect of inhaled corticosteroid in asthma. *Chest* 2003;124:1341–9.
- 12 Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA. PC20 adenosine 5-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546–50.
- 13 Adir Y, Bove AA. Can asthmatic subjects dive? *Eur Respir Rev* 2016;140:214–20.
- 14 Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551–9.
- 15 Suojalehto H, Malmberg P, Lindström I ym. Ammatti-keuhkoairauksien asiantuntijaryhmän (AKAR) suositus. Hengitysteiden speisifiset altistuskokeet ammattiaistman osoittamisessa. *Duodecim* 2011;127:2205–14.
- 16 Lindström I, Suojalehto H, Hannu T ym. Ärsytyksen aiheuttama astma. *Duodecim* 2014;130:2061–9.
- 17 Perkins PJ, Morris J. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. *Chest* 2002;122:1988–93.
- 18 Ansaranta M, Geneid A, Kauppi P, Malmberg LP, Viikman E. Laryngeal mucosal reaction during bronchial histamine challenge test visualized by videolaryngostroboscopy. *J Voice* 2017;31:470–5.
- 19 Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1171–80.
- 20 Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Effect of rhinovirus infection on airway reactivity and late-phase asthma. *J Clin Invest* 1989;83:1–10.
- 21 American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- 22 Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen-induced increase in nonallergic bronchial hyperactivity. *Clin Allergy* 1977;7:503–13.

nähdä inspiratoristen virtauksien madaltumien. Spirometriamuutosten perusteella ei voi kuitenkaan varmuudella todeta toiminnallista äänihuulisalpausta (17,18). Metakoliinialtistuksen käyttökelpoisuudesta toiminnallisten häiriöiden diagnostiikassa tarvitaan vielä lisätutkimuksia, eikä sisäänhengityskäyrien rekisteröintiä suositella rutiinomaiseen käyttöön.

Keuhkoputkien altistuskokeiden vasta-aiheet (Liitetaulukko 1) perustuvat kansainväliseen suositukseen, liittyen tutkimuksen turvallisuuteen, tulkintaan ja laatuun liittyviin näkökohtiin (2). Lääkäri tai muu ensiapuun koulutettu henkilö, ensiapuvälineet ja keuhkoputkia avaava lääkitys sekä mahdollisuus lisähapen antoon tulee olla lähettyvillä tarvittaessa. Pienentynyt perusvaiheen ventilaatiokapasiteetti (aikuisilla $FEV_1 < 60\%$ viitearvosta tai $< 1,5$ l ja lapsilla $FEV_1 < 60\%$ viitearvosta) on vasta-aihe voimakkaan obstruktion riskin vuoksi, mutta myös tulkinnallisista syistä, koska ahtautuneet keuhkoputket jo sinänsä lisäävät reaktion voimakkuutta (19). Raskauden tai imetyksen ajalta tutkittua tietoa riskeistä tai metakoliinin haittavaikutuksista ei ole.

Huomioitavia tekijöitä ja lääkitys ennen tutkimusta

Hengitysteiden virusinfektion seurauksena epäspesifinen keuhkoputkien supistumisherkkyyttä lisääntyy merkittävästi myös terveillä koehenki-

löillä (20). Vaikutuksen suuruus sekä kesto voivat vaihdella etiologian mukaan, mutta vaikutus saattaa kestää jopa 3–6 viikkoa (21). Kliinisessä työssä on kuitenkin tärkeää erottaa akuuttiin infektiin liittyvät oireet potilaan toistuvista ja pitkään jatkuneista hengitysoireista (esim. yskä, limaneritys, nuha), jotta tutkimusta ei turhaan lykättäisi. Kliinisen tutkimuksen tai kuumeilun perusteella ilmeisen infektion yhteydessä metakoliinialtistusta ei ole suositeltavaa tehdä ennen kliinisten infektiioireiden korjautumista, jos tutkimuksen tarkoituksena on astmadiagnoosin varmistaminen. Infektiin viittaavat oireet on syytä kirjata tutkimuslomakkeelle, jotta ne voidaan ottaa huomioon tulkinnaissa (2).

Myös altistuminen hengitystieallergeenille voi lisätä ohimenevästi epäspesifistä hyperreaktiviteettiä 1–3 viikon ajan (22). Influenssarokotteen vaikutuksesta on ristiriitaisia havaintoja (23,24). Tupakointi voi akuuttina vaikutuksena lieventää supistumisherkkyyttä metakoliinille (25,26), ja on suositeltavaa olla tupakoimatta ainakin 1 tunti ennen tutkimusta. Myös fyysisen rasituksen ja sen laukaiseman astmareaktion jälkeen supistumisherkkyyttä voi olla hetkellisesti lieventynyt ns. refraktaari-ilmiöön liittyen (27), joten rasittavaa liikuntaa on syytä välttää 4 tuntia ennen testiä.

Kansainväliseen suositukseen pohjautuvat ohjeet lääkityksen tauottamisesta ennen metakoliinialtistusta on esitetty Liitetaulukossa 2.

LIITETAULUKKO 1.

Keuhkoputkien metakoliinialtistuskokeen aiheita ja vasta-aiheita kliinisessä työssä.

AIHEET

- Astman taudinmääritys
- Astman poissulku
- Hyperreaktivateetin seulonta erityistilanteissa
- Anti-inflammatorisen lääkehoidon vaikutuksen arviointi astmassa
- Työperäisen astman selvittely spesifisen altistuksen yhteydessä
- Toiminnallisten hengityshäiriöiden diagnostiikka

VASTA-AIHEET

- Pienentynyt ventilaatiokapasiteetti perusvaiheessa ($FEV_1 < 60\%$ viitearvosta tai $< 1,5$ l)
- Tutkittavan kyvyttömyys tehdä luotettavia spirometriamittauksia
- Kontrolloimaton verenpainetauti
- Äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai aivohalvaus
- Aortta-aneurysma
- Äskettäin silmätömenpide tai muu tila, jossa kallonsisäisen paineen kohoaminen saattaa olla haitallinen
- Myasthenia gravis ja koliniesteraasin estäjälääkitys
- Raskaus ja imetus

- 23 Sener M, Gürsel G, Türktas H. Effects of inactivated influenza vaccination on bronchial reactivity symptoms scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma. *J Asthma* 1999;36:165–9.
- 24 Duval NJ, Lahren KM, O’Niel KM. Effect of influenza vaccine on bronchoprovocation testing in normal subjects. *Chest* 1994;106:750–2.
- 25 Wiedemann HP, Mahler DA, Loke J, Virgulto JA, Snyder A, Matthay RA. Acute effects of passive smoking on lung function and airway hyperreactivity in asthmatic subjects. *Chest* 1986;89:180–5.
- 26 Porra L, Petak F, Strengell S ym. Acute cigarette smoke inhalation blunts lung responsiveness to methacholine and allergen in rabbit: differentiation of central and peripheral effects. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2010;299:1242–51.
- 27 Hurwitz KM, Roach JM, Argyros GJ, Eliasson AH, Phillips YY. Refractory period during provocation with eucapnic hyperventilation and methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1452–6.
- 28 Gauvreau G, Doctor J, Watson RM. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;154:1267–71.
- 29 Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235–43.
- 30 Backer V, Groth S, Dirksen A ym. Sensitivity and specificity of the histamine challenge test for the diagnosis of asthma in an unselected sample of children and adolescents. *Eur Resp J* 1991;1991:1093–100.
- 31 Kremer AM, Oldenzel M, Kerkhof M, de Monchy JG, Rijcken B. Use and safety of a shortened histamine challenge test in an occupational study. *Eur Resp J* 1995;8:737–41.
- 32 Koskela HO, Hyvärinen L, Brannan JD, Chan HK, Andersson SD. Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma. *Chest* 2003;124:2171–7.
- 33 Juusela M, Poussa T, Kotaniemi J, Lundbäck B, Sovijärvi ARA. Bronchial hyperresponsiveness in a population of North Finland with no previous diagnosis of asthma or chronic bronchitis assessed with histamine and methacholine tests. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:308–17.
- 34 Cockcroft DW. Direct challenge tests. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138 suppl 2:185–245.

LIITETAULUKKO 2.

Keuhkoputkiin vaikuttavien lääkeaineiden tauottaminen ennen diagnostista tai hoidon seurantaan liittyvää tutkimusta, ja muita huomioitavia ohjeita ennen metakoliinialtistusta. Muokattu julkaisusta Coates AL ym. 2017 (2).

Lääke	Tauko vähintään ennen tutkimusta
Lyhytvaikutteiset β -sympatomimeetit (esim. salbutamoli)	6 h
Pitkävaikutteiset β -sympatomimeetit (esim. salmeteroli)	36 h
Ultrapitkävaikutteiset β -sympatomimeetit (esim. indakateroli)	2 vrk
Lyhytvaikutteiset antikolinergit (esim. ipratropium)	12 h
Pitkävaikutteiset antikolinergit (esim. tiotropium)	7 vrk
Teofylliini	1 vrk
Glukokortikoidit, leukotrieenisalpaajat, kromonit ¹	4–8 vk

HUOMIOITAVAA ENNEN TUTKIMUSTA

Alkoholin käyttöä tulee välttää 4 tuntia ennen tutkimusta.

Tupakointia tulee välttää 1 tunti ennen tutkimusta.

Allergeeni- ja kemikaalialtistus ennen tutkimusta voi lisätä supistumisherkkyyttä 1–3 viikon ajaksi.

Hengitystieinfektio ennen tutkimusta voi lisätä supistumisherkkyyttä 2–4 viikon ajaksi.

Voimakas rasitus juuri ennen tutkimusta voi vähentää hetkellisesti supistumisherkkyyttä.

¹ diagnostisessa tutkimuksessa, kun halutaan välttää anti-inflammatorinen vaikutus

Keuhkoputkia avaavan lääkityksen lisäksi on usein tarkoituksenmukaista tauottaa anti-inflammatorinen lääkitys diagnostisessa testissä (inhaloitavat kortikosteroidit, leukotrieenisalpaajat, kromonit). Vaikutuksen kumoamiseksi tauon pitäisi olla vähintään 4 viikkoa (7,28). Antihistamiineilla ei ole merkittävää vaikutusta metakoliinialtistuksen tulokseen. Kun tutkimus tehdään hoidon vaikutuksen seuraamiseksi, anti-inflammatorista lääkitystä voidaan jatkaa normaalin tapaan, mutta keuhkoputkia laajentava lääkitys tulee tauottaa, kuten diagnostisessa tutkimuksessa (2).

Testiaine

Ensimmäiset kliiniset tutkimukset keuhkoputkien epäspesifisen supistumisherkkyyden mittaamiseksi tehtiin histamiinilla 1970-luvulla (29), ja histamiinialtistusta on käytetty sittemmin laajasti kliinisessä käytössä kansainvälisesti ja Suomessa (4,30–32). Sisään hengitetty histamiinaerosoli aiheuttaa hengitysteiden supistumisen stimuloimalla sekä keuhkoputkien sileän lihaksen solukalvolla sijaitsevia histamiinireseptoreita (H_1) että hengitysteiden limakalvolla sijaitsevia reflektorista keuhkoputkien supistumista välittäviä vagaalisia ärsytysreseptoreita.

Metakoliini on kolinerginen agonisti, asetyylikoliinin synteettinen johdos, joka aiheuttaa

keuhkoputkien supistumisen ärsyttämällä keuhkoputkien sileän lihaksen solukalvolla sijaitsevia muskariinireseptoreita (M_3). Vaikka histamiinin ja metakoliinin vaikutusmekanismit ovat jonkin verran erilaiset, niillä tehtyjen altistuskokeiden tulokset vastaavat toisiaan diagnostisessa mielessä. Suomalaisen vertailututkimuksen mukaan histamiini- ja metakoliinialtistusten tulokset ovat varsin yhteneväiset (33).

Metakoliinin keuhkoputkia supistava vaikutus on hieman pitempikestoisen, mutta sillä on vähemmän sivuvaikutuksia kuin histamiinilla, joka suurina annoksina voi aiheuttaa äänen käheytymistä, yskänärästyistä, päänsärkyä ja kasvojen punoitusta joillekin tutkittaville. Metakoliini onkin yleistynyt kliinisessä käytössä keuhkoputkien supistumisherkkyyden mittaamisen testiaineena (34). Se on ollut jo pitkään kansainvälisissä suosituksissa ensisijainen (2,35) ja ainoa FDA:n hyväksymä testiaine epäspesifisissä keuhkoputkialtistuksissa. Kun hyperreaktiviteettia suoralle farmakologiselle altisteelle käytetään perusteena β_2 -sympatomimeetin käytölle kansainvälisissä urheilukisoissa, ainoastaan metakoliinialtistuskokeet ovat olleet hyväksyttäviä (36,37).

Vähentynyt käyttö kansainvälisesti on syynä histamiinidifosfaatin raaka-aineen valmistuksen loppumiseen, ja saatavuuden heikkenemiseen

- 35 American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- 36 Anderson SD, Brusasco V, Haahtela T, Popov T. Criteria for diagnosis of asthma, EIB and AHR for athletes: lessons from the Olympic Games. *Eur Resp Mon* 2005;33:48-66.
- 37 Haahtela T, Malmberg L, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes - practical implications. *Allergy* 2008;63:685-94.
- 38 Dell SD, Sundeeep SB, Foty RG, Marshall LC, Nelligan KA, Coates AL. Provocative dose of methacholine causing a 20 % drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:357-63.
- 39 Davis BE, Simonson SK, Blais CM, Cockcroft DW. Methacholine challenge testing. A novel method for measuring PD20. *Chest* 2017;152:1251-7.
- 40 Coates AL, Leung K, Dell SD. Developing alternative delivery systems for methacholine challenge tests. *J Aer Med* 2014;27:66-70.
- 41 Nieminen MM, Holli H, Lahdensuo A, Muittari A, Karvonen J. Aerosol deposition in automatic dosimetric nebulization. *Eur J Respir Dis* 1987;71:145-52.
- 42 Sovijärvi ARA, Malmberg P, Reinikainen K, Ryttilä P, Poppius H. Nopea dosimetrinen histamiinialtistuskoe astman diagnostiikkaan. *Duodecim* 1993;109:991-8.
- 43 Juusela M, Pallasaho P, Sarna S, Piirilä P, Lundbäck B, Sovijärvi ARA. Bronchial hyperresponsiveness in an adult population in Helsinki: decreased FEV1 the main determinant. *Clin Respir J* 2013;7:34-44.
- 44 Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC ym. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-51.
- 45 Bartter T, Bubojs J, Pratter MR. The lack of a role for saline solution inhalation in bronchoprovocation challenge. *Chest* 1993;104:1338-41.
- 46 Wanger J, Ikle DN, Irvin CG. Airway responses to a diluent used in the methacholine challenge test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:277-82.
- 47 Melillo G, Aas K, Cartier A ym. Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergens. *Allergy* 1991;46:321-9.
- 48 Malmberg LP, Kauppi P, Mäkelä MJ. Standardizing dose in dosimetric bronchial challenge tests. *Clin Physiol Funct Imaging*, verkossa ensin 17.1.2018. doi: 10.1111/cpf.12498

Suomessa. Suomessa on kuitenkin melko laajat kokemukset myös metakoliinin käytöstä keuhkoputkien altistuskokeissa, ja nyt on perusteltua siirtyä valtakunnallisesti pelkästään siihen. Metakoliinikloridia on saatavilla kuiva-aineena paikallisesti valmistettuna ja kaupallisena tuotteena (Provocholine), josta se voidaan laimentaa haluttuun pitoisuuteen valmisteen laimentamiseen tarkoitettulla liuoksella. Laimentaminen tehdään steriilisti mieluiten apteekissa hyvää farmaseuttista toimintatapaa noudattaen. Ohjeiden mukaisia säilyvyysaikoja on noudatettava. Ennen tutkimusta valmis altistuskoeleiuos otetaan jääkaapista lämpiämään huoneenlämpöön, esimerkiksi 30 minuuttia ennen tutkimusta.

Menetelmä

Historiallisesti yleisin tapa mitata keuhkoputkien supistumisherkkyyttä on ollut koejärjestely, jossa tutkittava hengittää testiaerosolia jatkuvatoimisesta sumuttimesta vakioidun ajan (esim. 2 min) ja testiaineen annosta lisätään asteittain suurentamalla aerosolin pitoisuutta. Testin tuloksena voidaan määrittää se pitoisuus testiainetta, joka aiheuttaa merkittävän keuhkoputkien supistumisen (PC_{20}) (29). Sittemmin on osoitettu, että supistumisreaktion määrää inha-

loitu testiaineen annos, ei pitoisuus (38). Uudet kansainväliset suositukset edellyttävätkin, että supistusherakkyys jatkossa ilmaistaan annosyksikkönä (PD_{20}) (2).

Itse keuhkoputkien altistuskoe voidaan toteuttaa erilaisilla annostelutavoilla: jatkuvatoimisella sumuttimella lepo hengityksen aikana, sisäänhengitykseen tahdistetulla sumuttimella lepo hengityksen aikana tai dosimetrisesti annosteltuna. Kahdessa ensin mainitussa annostelussa vakioidaan hengitysaika (esim. 1 min) (34) tai inhaloidun liuoksen tilavuus (39) ja testiaineen pitoisuutta suurennetaan asteittain, kun taas dosimetrisesti annosteltaessa lasketaan sumutus kertojen määrä. Erityisesti jatkuvatoimista sumutinta käytettäessä keuhkoihin menevän testiaineen annosta on vaikeaa vakioida tarkkaan, koska aerosolin haihtumisen lepo hengityksen aikana, hengitystaajuuden ja -syvyyden vaihtelut sekä vaihteleva depositio hengityssyklin eri vaiheissa aiheuttavat epätarkkuutta. Annoksen määrittelyssä oletetaan, että sisäänhengityksen osuus hengityssyklin kestosta ($Ti/Ttot$) on 0,4 (2,39), mutta siinä voi olla yksilöllistä vaihtelua.

Annos voidaan määrittää tarkemmin sisäänhengitykseen tahdistetuilla sumuttimilla ja

LIITETAULUKKO 3.

Laitteiden asetukset ja metakoliinin annostelu altistuskokeessa Spira-dosimetrilla ja tietokoneohjatulla APS-järjestelmällä. Muokattu artikkelista Malmberg ym. 2018 (48).

ASETUKSET

Sumutin	Spira-tutkimussumutin	MedicAid Pro/Phillips Respironics reusable
Dosimetri	Spira Elektro II	Carefusion APS
Ajopaine	2 bar	1,5 bar
Sumutuksen aloitus	10 ml	10 ml
Sumutusaika	0,5 s	0,4 s
Sisäänhengitysvirtaus	0,5 l/s	0,5 l/s
Ulostulo	7,1 µl/kertahengitys	3,6 µl/kertahengitys

ANNOSTELU

Vaihe	Pitoisuus mg/ml	Spira		APS	
		Annos µg (ei-kumul)	Annos µg (kumul)	sisäänhengityskerrat	sisäänhengityskerrat
1	2,5	18	18	1	2
2	2,5	54	72	3	6
3	2,5	198	270	11	22
4	25	540	810	3	6
5	25	1800	2600	10	20

- 49 Cartier A, Malo JL, Begin P, Sestier M, Martin RR. Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine. *J Appl Physiol* 1983;54:821–6.
- 50 Cockcroft D, Murdock K, Mink J. Determination of histamine PC20. Comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chest* 1983;84:505–6.
- 51 Koskela HO, Kiviniemi V, Purokivi MK, Taivainen AH, Tukiainen HO. Determinants of the bronchodilation response to salbutamol on histamine-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 2006;100:1760–6.
- 52 Le Souef PN, Sears MR, Sherril D. The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:576–9.
- 53 Malmberg LP, Saarinen KM, Pelkonen A, Savilahti E, Mäkelä M. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1491–7.
- 54 Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002;57:120–6.
- 55 Andregnette-Roscigno Y, Fernandez-Nieto M, Aguado E, Sastre J. Methacholine is more sensitive than mannitol for evaluation of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:869–70.
- 56 Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan A, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991;46:488–92.
- 57 Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:511–6.
- 58 Kalliola S, Malmberg LP, Kajosaari M, Mattila PS, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Assessing direct and indirect airway hyperresponsiveness in children using impulse oscillometry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:166–72.
- 59 Malmberg LP, von Wright L, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Pelkonen A, Mäkelä M. Methacholine-induced lung function changes measured with infant body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 2010;46:362–8.
- 60 Kotaniemi-Syrjänen A, Malmberg LP, Pelkonen A, Malmström K, Mäkelä M. Airway responsiveness: associated features in infants with recurrent respiratory symptoms. *Eur Resp J* 2007;30:1150–7.

samalla vähentää testiaineen hukkaa (40). Suomessa kehitettiin jo 1980-luvulla dosimetri (Spira Elektro 2, Spira Hengityshoitokeskus, Hämeenlinna), jossa testiaineen annostelu perustuu kontrolloidun lepo hengityksen aikana synkronoidusti ajoitettuun sumutukseen, jolloin inhaloidun testiaineen annos voidaan vakioida tarkemmin. Spira-dosimetrin sumutusteho pulssimuotoisessa annostelussa määritettiin gravimetrisesti erilaisille sumutusajoille (6), ja määritettiin annostelun optimaalinen ajoitus keuhkodeposition perusteella (41). Aerosolin pisarakoko (MMD 1,6 µm) havaittiin myös ihanteelliseksi testiaineen annostelun kannalta. Spira-dosimetrin hyvän sumutustehon ansiosta altistuskokeiden kesto on voitu lyhentää merkittävästi. Dosimetrisistä menetelmistä on julkaistu tulosjakaumat erilaisissa potilasryhmillä ja verrokeilla (3,42), ja niiden perusteella on muodostettu ohjeet todetun hyperreaktiiviteetin voimakkuuden luokitteluun PD-arvon perusteella (5,42). Näistä menetelmistä on Suomessa pitkä kliininen kokemus, ja keskivaikean ja vaikean hyperreaktiiviteetin tulos katsotaan riittävän spesifiseksi astmadiagnoosin asettamiseksi (1). Helsingiläisessä väestötutkimuksessa tämänasteisen hyperreaktiiviteetin esiintyvyyden on havaittu olevan samaa luokkaa kuin astman vallitsevuus (43), mikä tukee käsitystä dosimetristen mittausten menetelmien osuvuudesta.

Kirjallisuudesta löytyy useita lepo hengitykseen ja dosimetrisen annosteluun perustuvia metakoliinialtistusmenetelmiä, mutta mikään niistä ei ole ylivertainen kansainvälisellä mittapuulla, eikä niistä ole laajoja käyttökokemuksia Suomessa. Jotta uusi mittaustapa voitaisiin ottaa käyttöön Suomessa, tarvittaisiin myös lisää tutkimustietoa diagnostisista raja-arvoista, mieluiten suomalaisesta väestöstä, mikäli tuloksia käytettäisiin taudinmäärityksen ja lääkkeiden erityiskorvauksen perusteena. Työryhmä katsoo nykyisen tiedon valossa perustelluksi jatkaa Suomessa jo käytössä olevalla metakoliinialtistuskokeen menetelmällä (3). Tekniseltä toteutukseltaan se täyttää kansainvälisen suosituksen periaatteet (2).

Liitekuviassa 1 on esitetty metakoliinialtistuskokeen kulku kaavamaisesti. Testiä varten tarvitaan metakoliinikloridiliuosta pitoisuuksina 2,5 mg/ml sekä 25 mg/ml. Liitetaulukossa 3 on esitetty menetelmässä käytettävät annokset eri vai-

heissa. Spirometriamittauksen ajankohdaksi kansainvälisen suositus esittää 30 ja 90 sekuntia metakoliini-inhalaation jälkeen (2), mutta suomalaisessa alkuperäisjulkaisussa käytettiin ajankohtana 3 minuuttia metakoliini-inhalaation jälkeen (3). Mittauksissa FEV₁ mitataan maksimaalisista, teknisesti hyväksyttävistä puhalluksista, joita ei kuitenkaan tarvitse jatkaa aivan FVC-tasolle saakka (2–3 sekunnin uloshengitysaika riittää). Metakoliinin vaikutuksen lyhyen keston vuoksi ei suositella enempää kuin 3–4 puhalluskertaa inhalaation jälkeen. Tulokseksi valitaan paras FEV₁. Mm. yskänärsytys, heikko puhallusvoima tai vajaa sisäänhengitys voi heikentää toistettavuutta. Tämä tulee ottaa huomioon mittaukseen liittyvän laadun tulokinnassa, mutta spirometriamittauksen perinteiset toistettavuuskriteerit eivät ole sovellettavissa metakoliinialtistuksen aikana eikä mittauksia voi niiden perusteella hylätä (2).

Mikäli merkittävää FEV₁-muutosta (≥ 20 %) ei havaita, seuraavaan metakoliini-inhalaatioon voidaan edetä 5 minuutin kuluttua edellisestä inhalaatiosta. Inhalaatioiden väliaika (5 min) on syytä vakioida tarkkaan metakoliinin kumuloidun vaikutuksen vuoksi. Metakoliinialtistus lopetetaan, jos todetaan merkittävä keuhkoputkien supistuminen (FEV₁-n lasku vähintään 20 %) tai kun on annettu protokollan mukainen viimeinen annos. Kaikissa vaiheissa on tärkeää seurata myös kliinisiä oireita ja havaintoja (esim. auskultaatiolöydös), kirjata ne ja tarvittaessa keskeyttää koe, jos kliininen tilanne sitä edellyttää.

Kansainvälinen tekninen suositus ehdottaa aloitusannokseksi 1–3 µg metakoliinia. Suomessa käytössä olevassa protokollassa aloitusannos on ollut suurempi, 18 µg. Pitkän käyttökokemuksen ja astmaa sairastavien tulosjakaumien (3) perusteella tämä aloitusannos on osoittautunut turvallisiksi, eikä sitä ole aiheellista muuttaa tavanomaisessa kliinisessä työssä.

Laimennosliuoksen käyttö

Kansainvälisissä epäspesifisen supistumisherkyyden mittausta koskevissa ohjeissa suositellaan ensimmäisenä inhalaatiovaiheena laimennosliuosta (diluents step) (2,35). Suositus ei ole ehdoton, mutta vanhemmissa julkaistuissa altistuskokeiden protokollissa se on ollut perinteisesti käytössä (29,44). Myös Suomessa käytössä olevassa metakoliinialtistuksen

alkuperäistutkimuksessa käytettiin ensimmäisessä inhalaatiovaiheessa fysiologista keittosuolaliuosta (3). Kun laimennosliuosvaihe on protokollassa käytössä, perusvaiheen spirometriamittaukset tehdään sekä ennen laimennosliuoksen inhalaatiota että sen jälkeen ja metakoliini-inhalaation vaikutuksia verrataan laimennosliuosinhalaation jälkeisiin FEV₁-mittauksiin (2).

Laimennosliuosvaiheen tarpeellisuutta on pohdittu kirjallisuudessa aiemmin (45,46), koska se lisää jonkin verran altistuskokeen kestoa eikä ole näyttöä, että se lisää kokeen turvallisuutta. Erityisesti vaiheen fysiologinen tarkoitus on jäänyt epäselväksi, koska laimennosliuosinhalaatio on alun perin suunniteltu lähinnä spesifisten inhalaatioaltistuskokeiden yhteyteen erottamaan epäspesifistä hyperreaktiviteettia spesifisestä herkistymisestä esimerkiksi allergenille (45,47). Metakoliini-altistuksessa tällaista tarvetta ei ole, koska reaktio kuvaa epäspesifistä keuhkoputkien supistumistaipumusta.

Isossa retrospektiivisessä aineistossa (n = 3 902) fysiologisen keittosuolaliuoksen inhalaatio aiheutti keskimäärin pienen mutta tilastollisesti merkittävän muutoksen FEV₁:ssa (-0,018 l; p < 0,0001) (46). FEV₁:n vähintään 20 %:n laskua esiintyi laimennosliuoksen inhalaation jälkeen 1 %:lla tutkituista. Vaiheella oli merkittävä vaikutus testitulokseen (PC₂₀), kun metakoliinin vaikutusta verrattiin keittosuolainhalaation jälkeisiin mittauksiin (p < 0,001). Retrospektiivisessä aineistossa ei kuitenkaan ollut mahdollista tarkastella puhallusten luotettavuutta tai syitä FEV₁-muutoksiin.

Kansainvälisessä suosituksessa ei oteta kantaa siihen, miten merkittävä reaktio laimennosliuokseen pitäisi tulkita, vaan todetaan, ettei sen kliinistä merkitystä tunneta (2). Vaiheen käyttöä perustellaan sillä, että useimpien provokaatiomenetelmien alkuperäisjulkaisuissa laimennosliuosvaihe on ollut käytössä ja niissä saadut tulokset toimivat tulkinnan viitearvoina. Hyvän puolena todetaan myös se seikka, että tutkittava voi harjoitella inhalaatiotekniikkaa keittosuolaliuoksella ennen metakoliinin annostelua. Koska Suomessa käytetyn metakoliini-altistuskokeen validointitutkimuksessa on käytetty fysiologisen keittosuolan inhalaatiovaihetta, nykytiedon valossa työryhmä ei suosittelen jättämistä pois. Laimennosliuosvaiheen tarpeellisuuden arvioimiseksi tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia.

Mikäli laimennosliuosvaiheen jälkeen FEV₁ laskee alle 10 %, altistuskoe voidaan jatkaa protokollan mukaisesti (Liitekuvio 1). Metakoliini-inhalaation jälkeisiä mittauksia verrataan tähän laimennosvaiheen jälkeiseen FEV₁-mittaukseen. Jos muutos laimennosliuosinhalaation jälkeen on 10–20 %, laimennosliuosvaihe suositellaan toistamaan (2). Jos laimennosliuosvaiheen jälkeen FEV₁ pienenee 20 % tai enemmän, metakoliini-altistusta ei voi tehdä vaan edetään suoraan bronkodilataatiokokeeseen (Liitekuvio 1).

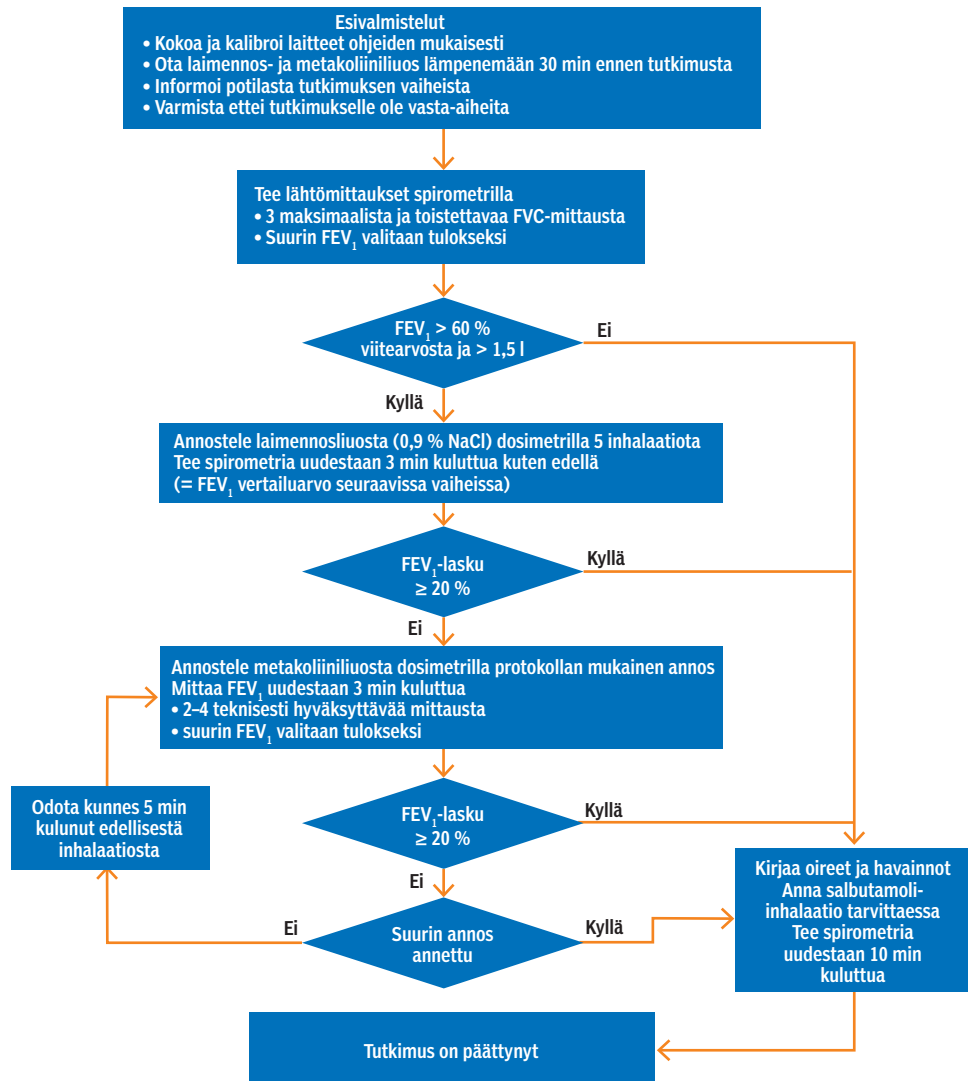
Dosimetri ja sumuttimet

Kansainvälinen tekninen suositus ei ota kantaa, millaisella laitteella metakoliini-inhalaatio tulisi annostella, mutta pitää tärkeänä, että laitteen tarkat ominaisuudet ovat tiedossa, jotta keuhkoihin menevä metakoliiniannos voidaan määrittää (2). Kun käytetään dosimetristä annostelutapaa, laitteen sumutustehon (esim. määrä µl) kertahengitystä kohti edellytetään olevan tiukka. Lisäksi tulee olla tietoa aerosolin hiukkaskokoista, koska isommat partikkelit (> 5 µm) todennäköisesti laskeutuvat ylähengitysteiden alueelle eivätkä saavuta hengitysteitä keuhkoissa.

Spira-dosimetrin gravimetrisesti määritetty sumutusteho käytettäessä 0,5 sekunnin sumutusaikaa on 7,1 µl yhtä hengityskertaa kohti, kun ajopaine on 2 bar ja virtaus 7,5 l/min. Tuolloin myös aerosolin hiukkaskoko on ideaalinen (MMD 1,6 µm) (3). Dosimetrin toiminta tulee kuitenkin tarkistaa säännöllisesti ja huollon yhteydessä myös sumuttimet tulee testata ja niiden sumutusteho tarkistaa. Sumuttimien käyttöikä on rajallinen (valmistajan mukaan 1 vuosi). Uusia sumuttimia Spira-dosimetriin ei enää valmisteta eikä laitteeseen ole mahdollista saada varaosia sen rikkouduttua, koska Spira Oy Hengityshoitokeskus lopetti toimintansa vuonna 2016. Tästä syystä monissa altistuskokeita tekevissä yksiköissä harkitaan vaihtoehtoisen dosimetrin hankkimista.

Kaupallisesti on saatavissa vain rajallisesti keuhkoputkien altistuskokeisiin CE-hyväksytyjä dosimetrejä. On syytä huomioida, että niissä sumutusteho on usein määritetty ja ilmoitettu jatkuvatoimista sumutusta varten, joka on ollut kansainvälisesti yleisesti käytössä olevissa protokollissa totuttu annostelutapa. Tämä ei kuitenkaan ole riittävä tieto laitteen toi-

Metakoliinialtistuskokeen kulku kaavamaisesti.



minnasta silloin, kun annostelu tapahtuu dosimetricisesti, sisäänhengityksen mukaan tahdistettuina pulssimuotoisina sumutuksina. Jos siirrytään Spira-dosimetrin käytöstä toiseen annostelulaitteeseen, on varmistauduttava laitteen sumutustehosta menetelmän mukaisessa käytössä ja tarkistettava toiminnan vastaavuus kokeellisesti.

Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa (48) on vertailtu Spira-dosimetrin toimintaa toiseen tietokoneohjatusti säädettävään dosimetrisen järjestelmään (APS, Carefusion). Tämä järjestelmä käyttää kompressorin avulla ajopainetta 1,5 bar, jolla saavutetaan sumuttimen (MediCaid Pro, nykyisin Philips Respironics reusable) läpi virtaus 7 l/min. Aerosolin hiukkaskoko on riittävän pieni (MMD 3,2 µm). Tutkimuksessa havaittiin, että pulssimuotoisessa sumutuksessa gravimetrisesti mitattu sumutusteho muuttui huomattavasti jatkuvatoimiseen sumutukseen verrattuna, ja teho oli riippuvainen pulssimuotoisen sumutuksen sumutusajasta. Sumutusaikaa 0,4 s käyttämällä fysiologisella keittosuolaliuoksella mitattu sumutusteho oli keskimäärin 3,6 mg (eli noin 3,6 µl) yhtä hengityskertaa kohti. Tämän perusteella muokattiin metakoliinialtistuksen protokolla, joka vastaa annosteluportaiden osalta alkuperäistä Spira-dosimetrillä toteutettavaa altistuskoetta (Liite- taulukko 3). Tutkimukseen sisältyi myös in vivo -vertailu, jossa astmaepäilyyn vuoksi tutkimuksiin tulleessa potilasryhmässä (n = 14) altistuskoe tehtiin sekä alkuperäisellä Spira-dosimetrillä että uudella APS-järjestelmällä muokattua protokollaa käyttämällä. Keuhkoputkien supistumisherkkyyden tulos (PD₂₀FEV₁) korreloi merkittävästi vertailussa olevien dosimetristen järjestelmien välillä (r = 0,69; p < 0,007), eikä niiden välillä havaittu merkittävää systemaattista eroa (p = 0,10). Havaitut erot mittaustenetelmien välillä olivat samaa luokkaa tai pienemmät, kuin mitä on julkaistu metakoliinialtistuksen tuloksen toistettavuudesta Spira-dosimetrillä (3), joten menetelmien vastaavuutta voi pitää kliinisessä työssä riittävänä.

PD-arvon määrittäminen ja tulkinta

Suomessa käytössä olevassa metakoliinialtistuksen menetelmässä inhaloitu metakoliiniansos on perinteisesti laskettu kumulatiivisena (3), koska metakoliinin metabolia on hitaampaa kuin esimerkiksi histamiinin, jolla tehdyn altis-

tuskokeen tulos on ilmoitettu ei-kumulatiivisena (4). Metakoliini metaboloituu hitaasti asetylikoliiniesteraasien vaikutuksesta, ja keuhkoputkia supistava vaikutus on suurimmillaan 1–4 minuutin kuluttua inhalaatiosta. Maksimi- vaikutuksen jälkeen seuraa kuitenkin pitempi- kestoinen osittaisen vaikutuksen vaihe, joka metakoliinilla voi kestää yli tunnin ajan (49). Metakoliinialtistuksessa, joka yleensä kestää 10–25 minuuttia, metakoliinin vaikutus on osittain kumuloitava, eli todellinen efektiivinen annos on ei-kumulatiivisen ja kumulatiivisen välillä. Tämän osittaisen kumulatiivisen vaikutuksen vuoksi on hyvin tärkeää vakioida metakoliini-inhalaatioiden välinen aika.

Kansainvälinen tekninen suositus metakoliinialtistuksesta ehdottaa PD₂₀-arvon ilmoittamista ei-kumulatiivisena, yksinkertaisuuden vuoksi. Ohjeellinen hyperreaktiteetin voimakkuuden luokittelu PD₂₀-arvon perusteella on myös ilmoitettu ei-kumulatiivisina annoksina (2). Laskentatavan muuttaminen ei-kumulatiiviseksi on yksinkertaista, ja työryhmä suosittaa siirtymistä tähän kansainvälisesti käytössä olevaan tapaan. Tällöin tulosten vertailukelpoisuus kansainväliseen luokitteluperiaatteisiin paranee. Siirtyminen edellyttää kuitenkin diagnostisten tulkintarajojen muokkaamista Käypä hoito -suosituksessa sekä lääkkeiden erityiskorvattavuuden kriteereissä (taulukko 1 pääartikkelissa). Siirtymäkaudella on myös tärkeää tarkentaa tutkimustuloksen raportoinnissa, kumpaa laskentatapaa on käytetty, väärinkäsitysten välttämiseksi.

Metakoliinialtistuksen tuloksen (PD₂₀) laske- miseksi käytetään yleisesti logaritmita interpo- laatiota (50)

$$\text{Log}(\text{PD}_{20}) = \text{Log}(D1) + \text{Log}(D2) \times (20 - R1)/(R2 - R1)$$

jossa D1 = viimeistä edeltävä metakoliinin annos, D2 = viimeinen metakoliiniansos, R1 = FEV₁-muutos (%) annoksen D1 jälkeen, R2 = FEV₁-muutos (%) annoksen D2 jälkeen.

Suomessa käytössä olevan raja-arvon mukaan astmaa voi pitää hyvin todennäköisenä, kun PD₂₀ on ≤ 600 µg metakoliinia kumulatiivisena annoksena; tämä pohjautuu menetelmän validatiotutkimukseen sekä sen aineiston uudelleenanalysointiin (1,5). Vastaava raja-arvo ei-kumulatiivisena voidaan ratkaista soveltamalla logaritmisesta interpolaatiosta laskukaavaa:

Kumulatiiviselle laskennalle:

$$\text{Log}(600) = \text{Log}(270) + \text{Log}(810) \times (20 - R1)/(R2 - R1)$$

Ei-kumulatiiviselle laskennalle:

$$\text{Log}(x) = \text{Log}(198) + \text{Log}(540) \times (20 - R1)/(R2 - R1)$$

jossa $x = PD_{20}$ ei-kumulatiivisena.

$$\text{Olkoon } (20 - R1)/(R2 - R1) = A$$

$$\Rightarrow A = (\text{Log}(600) - \text{Log}(270))/\text{Log}(810)$$

$$\Rightarrow \text{Log}(x) = \text{Log}(198) + \text{Log}(540) \times A = \text{Log}(198) + \text{Log}(540) \times (\text{Log}(600) - \text{Log}(270))/\text{Log}(810) = 2,622$$

$\Rightarrow x = 419 \mu\text{g}$ metakoliinia ei-kumulatiivisena annoksena.

Vastaavasti voimakkaan hyperreaktivateetin raja-arvo $PD \leq 150 \mu\text{g}$ metakoliinia kumulatiivisena annoksena saa ei-kumulatiivisena arvon $PD \leq 108 \mu\text{g}$.

Keuhkoputkien supistumisherkkyyden voimakkuuden luokittelu metakoliinialtistuksessa laskettuna kumulatiivisena ja ei-kumulatiivisena annoksena, on esitetty pääartikkelin taulukossa 1. Kansainvälisen suosituksen mukaisessa supistumisherkkyyden luokittelussa normaalina tuloksena pidetään $PD_{20}FEV_1$ -arvoa joka on yli $400 \mu\text{g}$, ja keskivaikeana supistumisherkkyyttä pidetään vasta jos $PD_{20}FEV_1$ on korkeintaan $25 \mu\text{g}$. Nämä raja-arvot pohjautuvat laskennallisiin arvioihin tutkimuksista, joita ei ole tehty dosimetrisellä menetelmällä, eivätkä ole sovellettavissa Suomessa käytössä olevaan metakoliinialtistuksen menetelmään. Eroavaisuudet luokitteluperiaatteissa johtuvat todennäköisesti menetelmällisistä syistä ja siitä, kuinka keuhkoihin inhaloitu metakoliiniannos on määritetty.

Bronkodilataatiokokeen tulkinta

Metakoliinialtistuksen lopuksi tutkittavalle annetaan keuhkoputkia avaavaa lääkettä (salbutamolihalaatio $0,2 \text{ mg}$) keuhkoputkien supistumisen laukaisemiseksi. Se ei kuitenkaan ole kansainvälisen suosituksen mukaan välttämätöntä, mikäli FEV_1 -muutos viimeisen metakoliini-inhalaation jälkeen on pienempi kuin 10% ja potilas on oireeton. Varsinkin jos lähtötilanteessa on ollut viitteitä obstruktiosta, bronkodilataatiokoe saattaa olla hyödyllinen: mikäli FEV_1 paranee lähtöarvoon nähden vähintään 12% ja 200 ml , se sopii astmalle diagnostiseen palautuvaan obstruktiioon.

Sen sijaan bronkodilataatiiovastetta metakoliini-inhalaation jälkeiseen puhallukseen verrattuna ei voi käyttää taudinmäärityksen perusteena. Koska metakoliinin aiheuttama obstruktio on aina korjautuva, merkittävä paraneminen viimeisen metakoliiniannoksen jälkeen saadaan myös käytännössä kaikille, joilla supistumisherkyys on lievää (FEV_1 -muutos vähintään 20% viimeisellä annoksella). Suomalaisen tutkimuksen mukaan lieväasteista hyperreaktivateettia esiintyy valikoimattomasta väestöstä jopa yli 20% :lla (43), joten on selvää, ettei lieväasteista hyperreaktivateettia eikä myöskään bronkodilataatiiovastetta metakoliinialtistuksen jälkeiseen FEV_1 -arvoon verrattuna voi katsoa varmaksi osoitukseksi astmasta.

Tutkimuksessa, jossa selviteltiin $101:n$ astmaa sairastavan potilaan aineistossa bronkodilataatiiovastetta salbutamolihalaatioon histamiinialtistuksen jälkeen, vasteen havaittiin olevan riippuvainen lähinnä lähtötilanteen FEV_1 -arvosta, altistuskoeen viimeisestä histamiiniannoksesta, ja maksimaalisesta FEV_1 -muutoksesta, mutta ei astman vaikeusasteesta eikä kortikosteroidilääkityksestä (51).

Lasten tutkimusten erityispiirteet

Suomessa käytössä olevilla dosimetrisillä histamiini- ja metakoliinialtistuskokeilla on tehty vain vähän tutkimuksia lapsilla. Altistuskokeissa annos-vasteriippuvuuteen vaikuttaa todennäköisesti tutkittavan koko ja näin ollen lapsilla myös ikä (52), mutta varsinkaan terveiden lasten tulosjakaumista ja ikäriippuvuudesta ei ole tarkkaa tietoa.

Maitoallergiaa koskevassa väestöpohjaisessa tutkimuksessa tutkittiin noin 9-vuotiaita lapsia, ja vertailuryhmässä ($n = 80$) histamiinialtistuksessa keskivaikeaksi tai vaikeaksi luokiteltavaa hyperreaktivateettia esiintyi 7% :lla (53). Toisessa väestöpohjaisessa otoksessa tutkittiin oirekyselyn ja bronkiaalisen hyperreaktivateetin välistä yhteyttä kouluikäisillä ($7-12 \text{ v}$). Kun poikkeavaksi hyperreaktivateetiksi määritettiin lapsille muokatussa metakoliinialtistuksessa $PD_{20}FEV_1 \leq 400 \mu\text{g}$ metakoliinia kumulatiivisena annoksena, oireettomassa verrokkiryhmässä ($n = 147$) esiintyi positiivisia löydöksiä $1,7 \%$:lla (54).

Tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia lapsilla PD_{20} :n raja-arvojen varmistamiseksi metakoliinialtistukselle, jotta ne ovat riittävän spesifiset

astmadiagnoosin asettamiseksi. Toistaiseksi metakoliinialtistusta suositellaan käytettäväksi taudinmäärityksen perusteena ainoastaan vähintään 12-vuotiailla (1).

Epäspesifisen hyperreaktivateetin osoittaminen metakoliinialtistuksella on varsin herkkä menetelmä lapsen astman havaitsemiseksi, mutta sen spesifisyyttä pidetään huonompana. Epäsuorilla altistuskokeilla, kuten juoksukokeella tai mannitolialtistuksella, on parempi spesifisyys (54–58), ja siksi ne sopivat paremmin lasten taudinmääritykseen. Metakoliinialtistusta voidaan kuitenkin käyttää kohdenneusti lasten hengitysoireiden selvittelyssä, kun arvioidaan astman todennäköisyyttä.

Epäspesifisen hyperreaktivateetin arviointi dosimetrisellä metakoliinialtistuksella on lapsilla osoittautunut turvalliseksi. Mittauksia voidaan tehdä jopa leikki-ikäisille oskillometriseen keuhkofunktiomittaukseen perustuvalla menetelmällä (58) ja imeväisikäisille sedaation aikana mittaamalla maksimaalisia virtausnopeuksia (59,60). Näissäkin ikäryhmissä epäspesifinen hyperreaktivateetti metakoliinille on osoittautunut hyödylliseksi menetelmäksi erottelemaan astmaa sairastavia lapsia muista potilas- ja verrokkiryhmistä, mutta toistaiseksi ei ole varmuutta tarkoista raja-arvoista, joita voitaisiin käyttää kliinisessä työssä taudinmääritykseen. ●