

LAURA KORHONEN

LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
Tays, allergiakeskus ja ihotautien poliklinikka

MARIA LAGERSTEDT

LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri
Tays, allergiakeskus ja ihotautien poliklinikka

JOHANNA MANDELIN

LKT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri
Hus Iho- ja allergiasairaala, ihotautien klinikka

JUSSI LIIPPO

dosentti, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
Tyks, allergiayksikkö ja ihoklinikka, Turun yliopisto

Vaikean atooppisen ekseeman nykyhoito

- Vaikean atooppisen ekseeman tehokas hoito on tärkeää, koska sairauteen liittyy merkittävää elämänlaadun sekä työ- ja toimintakyvyn heikkenemistä.
- Hoito etenee paikallishoitojen ja valohoitojen kautta systeemilääkkeisiin, joita ovat perinteiset immuunisalpaajat sekä uudet biologiset lääkkeet ja JAK:n estäjät.
- IL-4-reseptorivasta-aine dupilumabi, IL-13-vasta-aine tralokinumabi sekä JAK:n estäjät barisitiniibi ja upadasiitinibi ovat uusia vaikean atooppisen ekseeman hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.
- Kun vaikea atooppinen ekseema ei reagoi asianmukaisesti toteutettuun paikallishoitoon, potilas tulee lähettää erikoislääkärille systeemihoidon arvioon.

Atooppinen ekseema on krooninen tulehdussellinen ihotauti, jolle ovat tyypillisiä vaikeasti ennustettavat pahenemisvaiheet (1). Se on aina kutiseva, ja iholla nähdään ekseemaa iänmukaisilla tyyppipaikoilla (2). Vaikea atooppinen ekseema voi oireilla koko ihon erythrodermisena ihottumana missä iässä tahansa (kuvat 1 ja 2).

IL-22, mutta ihottuman kroonistuessa Th1- ja Th17-vasteet korostuvat (6). IL-31 on merkittävä kutinan synnyssä (2).

Taudinkuva

Atooppisen ekseeman laajaa ilmiäsuun kirjoa on pyritty luokittelemaan taudin alkamisiän, geneettisen ja immunologisen profiilin, allergisen herkistymisen ja muiden atooppisten sairauksien esiintymisen suhteen (2,4,7,8) (kuvio 1). Molekyyli-tason erot ilmiäsuissa tunnetaan kuitenkin puutteellisesti, eikä toistaiseksi ole käytössä merkkiaineita taudinkulun tai hoitovasteen ennustamiseen (9).

Potilaista noin 10 %:lla arvioidaan olevan vaikea tautimuoto, lapsilla harvemmin (2,10). Silloin kutina on jatkuva, ihoinflammaatio voimakas ja iho voi vetistä, rikkoutua ja paksuntua kroonisen tulehduksen ja raapimisen takia (1).

Vaikeat atooppisen ekseeman muodot heikentävät merkittävästi elämänlaatua sekä työ- ja toimintakykyä (11). Yöunen häiriintyminen kutinan vuoksi on arveltu merkittäväksi vaikeaan tautiin liittyvässä psykkisessä sairastavuudessa (2,12). Lapsen vaikea atooppinen ekseema kuormittaa koko perhettä (11).

Vaikeahoitoisen atooppisen ekseeman kohdalla tulisi pysähtyä pohtimaan, onko kyseessä vaikea vai vaikeahoitoinen tauti, samaan tapaan kuin astmassa (13). Toisin kuin vaikeassa taudissa, vaikeahoitoisen taudin taustalla voi olla esimerkiksi viivästynyt kosketusallergia, jokin muu ihosairaus, riittämätön paikallishoidon ohjaus tai potilaan huono hoitomyöntyvyys.

Numeeriset mittarit tuovat usein lisäarvoa hoidon seurantaan kliinisessä työssä. EASI (Eczema Area and Severity Index) on validoitu

Ihon läpäisyesteen heikentyminen johtaa ihon kuivumiseen ja kutinaan.

Lapsilla atooppisen ekseeman esiintyvyys on noin 20 % ja aikuisilla 10 % (1,2). Suomalaisessa väestössä atooppinen ekseema todettiin tutkimushetkellä 4,8 %:lla aikuisista (3). Lapsuudessa alkanut tauti lievittyy usein iän myötä mutta voi pahentua myöhemmin uudestaan. Oireet voivat myös alkaa aikuisiällä ilman merkittävää aiempaa ihottumahistoriaa (4).

Patogeneesi

Terve iho toimii läpäisyesteenä estäen veden liiallista haihtumista ja toisaalta ulkomaailman mikrobien ja allergeenien pääsyä elimistöön. Atooppisen ekseeman keskiössä on ihon läpäisyesteen heikentyminen, joka johtaa ihon kuivumiseen ja kutinaan. Perinnöllisten tekijöiden lisäksi myös ihottuman akuuttivaiheen auttaja-T-solujen Th2-painotteinen tulehdus johtaa ihon rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin, jotka heikentävät läpäisyestettä (2).

Atooppisessa ekseemassa ihon antimikrobiallisten peptidien eritysvähenee, rasvahappokoostumus muuttuu ja mikrobiomi yksipuolistuu (5). Akuutin ekseematulehduksen keskeisiä välittäjäaineita ovat interleukiini IL-4, IL-13 ja

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen, Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen, Atopialiiton ja Iholiiton asettama työryhmä. Atooppinen ekseema. Käypä hoito -suositus 19.9.2016. www.kaypahoito.fi.
- 2 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-60.
- 3 Sinikumpu S, Huilaja L, Jokelainen J ym. High prevalence of skin diseases and need for treatment in a middle-aged population. A Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *PLoS One* 2014;9:e99533.
- 4 Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA ym. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139 suppl 4:S58-S64.
- 5 Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:84-92.



- 6 Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 2019;28:756–68.
- 7 Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:28–35.
- 8 Brunner PM, Israel A, Zhang N ym. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2094–106.
- 9 Kiiski V, Koulu L. Tautikirjon tarkentuminen vie kohti atooppisen ekseeman täsmähoitoja. *Suom Lääkäril* 2020;75:10.
- 10 Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol* 2013;168:588–94.
- 11 Drucker AM, Wang AR, Li W, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol* 2017;137:26–30.
- 12 Silverberg JI. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol* 2017;35:360–6.
- 13 Lehtimäki L, Karjalainen J. Erikoissairaanhoidon rooli astman diagnostiikassa ja hoidossa. *Duodecim* 2019;135:1779–86.
- 14 De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R ym. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00402.
- 15 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S ym. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367–72.
- 16 Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitano S. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010;90:170–4.
- 17 Jones R, Rhee D. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:163–7.

ihottuman vaikeusastearvio, jossa lääkäri määrittää ihottuman laajuuden ja vaikeuden tutkimushetkellä (4). Arvon paraneminen 75 % lähtötasosta, EASI 75, on lääketutkimuksissa usein käytetty tehomittari, joskus myös EASI 90. Potilaan täyttämiä mittareita ovat oireiden vaikeusastetta mittaava POEM, dermatologinen DLQI-elämänlaatukysely ja maksimaalisen kutinan voimakkuus numeroasteikolla.

Hoidossa pyritään ihottuman pitkäaikaiseen hallintaan ja pahenemisvaiheiden estoon. Hoitovaihtoehtojen lisääntyessä on pohdittava myös hyvän hoitovasteen kriteereitä (14).

Paikallishoito

Hyvä paikallishoito on atooppisen ekseeman hoidon perusta, ja sitä on usein tarpeen jatkaa myös systeemilääkityksen aikana. Hyvin ohjattu ja tunnollisesti toteutetulla paikallishoidolla on mahdollista saavuttaa hyvä hoitovaste myös vaikeassa taudissa.

Paikalliskortikosteroidit

Kortikosteroidivoiteet ovat ekseeman ensisijainen anti-inflammatorinen hoito. Vaikeassa taudissa hyvän hoitovasteen saavuttamiseksi tarvitaan usein tavanomaista vahvempia kortikosteroidivoiteita, pikkulapsille keskivahvoja ja aikuisille vahvoja. Hoitokson keston vaikuttavasti potilaan ikä ja hoidettava ihoalue (1).

Kortikosteroidihoitoa jatketaan usein päivittäisen hoitokson jälkeen ylläpitohoitona kaksi kertaa viikossa 2–4 kuukauden ajan. Tämä vähentää ihottumalehdhduksia ja on turvallista (15).

Paikalliskortikosteroidien käyttö perustuu laajaan kliiniseen kokemukseen, mutta tutkimustietoa pitkäaikaistehosta on niukasti (16). Haittavaikutuksia ovat ihon oheneminen, striat ja mustelmat. Pitkäaikainen käyttö silmäluomiin voi aiheuttaa kaihia ja glaukoomaa (17). Systeemiset haitat, kuten hypokortisolismi, ovat harvinaisia mutta mahdollisia etenkin laaja-alaista ekseemaa hoidettaessa (15).

Kalsineuriinin estäjät

Takrolimuusi- ja pimekrolimuusivoiteita käytetään tyyppillisesti silloin, kun paikalliskortikosteroideilla ei ole saatu aikaan riittävää pitkäaikaisvastetta tai käytön tauotus ei onnistu. Takrolimuusivoide 0,1-prosenttisenä vastaa teholtaan keskivahvaa kortisonivoidetta (18).

KUVA 1.

Vaikea atooppinen ekseema aikuisella

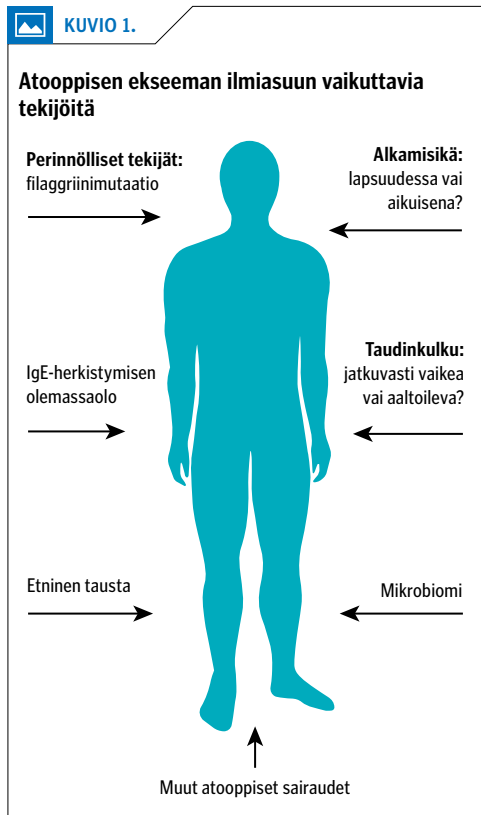


KUVA 2.

Vaikea atooppinen ekseema lapsella



- 18 Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T ym. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547–55.
- 19 Fleischer AB, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2007;18:151–7.
- 20 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T ym. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657–82.
- 21 Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014;170:501–13.
- 22 Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:2012–6.
- 23 Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995;133:653–67.
- 24 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T ym. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850–78.
- 25 Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S ym. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021;76:1053–76.
- 26 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606–19.
- 27 Ariens LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H ym. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: indirect comparison using the Eczema Area and Severity Index. *Acta Derm Venereol* 2019;99:851–7.
- 28 van der Schaft J, Politek K, van den Reek JMPA ym. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621–7.



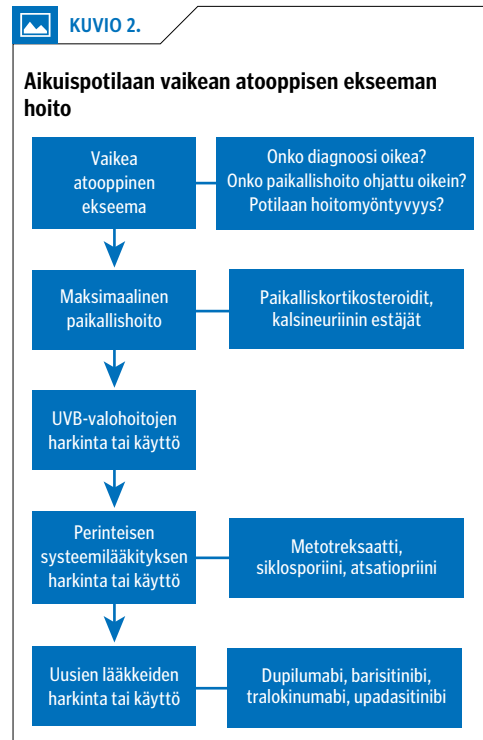
Pimekrolimuusivoiteen teho jää vaikeassa taudissa yleensä riittämättömäksi (19). Takrolimuusivoiteen teho on osoitettu sekä tarvittaessa kuureittain käytettynä että ylläpitohoitona myös vaikeassa atooppisessa ekseemassa (18).

Kalsineuriinin estäjien etuna on mahdollisuus pitkäaikaiskäyttöön. Käyttö on myös turvallista ohuilla ihoalueilla, kuten kasvoilla. Hoitoon liittyvä ihon polttelu rajoittaa käyttöä osalla potilaista.

Takrolimuusi- ja pimekrolimuusivoiteet ovat rajoitetusti peruskorjattavia yli 2-vuotiaiden vaikeahoitoisessa atooppisessa ekseemassa, mutta erikoislääkärin valvonnassa niitä käytetään myös nuoremmille.

Perusvoiteet

Ihon kuivuutta voidaan hoitaa säännöllisellä päivittäisellä perusrasvauksella. Se saattaa vähentää ihottumalehahduksia sekä aikuisilla että lapsilla (20). Vaikeassa ekseemassa anti-inflammatorisen paikallis- ja systeemihoidon merkitys kuitenkin korostuu.



Valohoidot

Paikalliskortikosteroidien rinnalla käytetään usein valohoitoja, ensisijaisesti kapeakaista-UVB-hoitoa (21). Hoitovaste ja remission kesto ovat yksilöllisiä (20). Käyttöä rajoittavat mm. etäisyydet hoitopaikkaan, toistuvien käyntien kuormittavuus ja mahdollinen valoyliherkkyys.

Vaikeassa taudissa hoitovasteen kestosta on vain vähän tutkittua tietoa, ja kliinisen kokemuksen perusteella se saattaa jäädä lyhyeksi (22). Kouluikäisille lapsille valohoitoja voidaan antaa harkiten erikoislääkärin valvonnassa, mutta näyttö niiden pitkäaikaisturvallisuudesta on vähäistä (23).

Perinteinen systeeminen lääkehoito

Vaikeassa atooppisessa ekseemassa vaste paikallishoitoon ja siihen mahdollisesti yhdistettävään valohoitoon jää usein riittämättömäksi sekä teholtaan että kestoaltaan. Tällöin tulee harkita systeemistä lääkehoitoa. Aikuisille hoito aloitetaan yleensä ns. perinteisellä immunosuppressiivisella lääkkeellä (kuvio 2) (1,24,25). Rokotussuojan on hyvä olla ajan tasalla ennen systeemilääkityksen aloitusta.

Atooppisen ekseeman systeemilääkkeet

	Metotreksaatti	Siklosporiini	Atsatiopriini	Dupilumabi	Barisitiniibi	Tralokinumabi	Upadasitinibi
Teho alkaa	Hidas, 2–3 kk	Nopea, 2 vk	Hidas, 2–3 kk	Melko nopea, 4–6 vk	Nopea, 1–2 vk	Melko nopea, 6–8 vk	Nopea, 1–2 vk
Tavallinen hoitoannos aikuisilla	10–25 mg p.o. tai s.c. kerran viikossa	2–3 mg/kg/päivä jaettuna kahteen annokseen p.o.	1–2 mg/kg/päivä jaettuna kahteen annokseen p.o.	300 mg 2 viikon välein s.c.	2–4 mg kerran päivässä p.o.	300 mg 2–4 viikon välein s.c.	15–30 mg kerran päivässä p.o.
Laboratorio-seurannan tarve	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Kyllä	Ei	Kyllä
Käyttö raskauden aikana	Ei	Mahdollinen	Ei	Ei tietoa	Ei	Ei tietoa	Ei
Huomioitavaa	Voi lisätä infektiokerkkyyttä Maksavaurion riski Ylempi erityiskorvattavuus yleisessä erythrodermiassa ¹	Voi lisätä infektiokerkkyyttä Käyttö maksimisaan 1–2 vuotta Munuaisvaurion riski Ylempi erityiskorvattavuus yleisessä erythrodermiassa ¹	Voi lisätä infektiokerkkyyttä TPMT ² -geenitesti ennen käyttöä	Teho astmaan ja polypoottiseen rinosinuiittiin Käyttöaihe lapsille ja nuorille Sidekalvotulehduksen riski Rajoitetusti peruskorvattava erikoislääkärin B-lausunnolla	Voi lisätä infektiokerkkyyttä Aknen riski Rajoitetusti peruskorvattava erikoislääkärin B-lausunnolla	Sidekalvotulehduksen riski Ei vielä peruskorvattava	Käyttöaihe nuorille Voi lisätä infektiokerkkyyttä Aknen riski Ei vielä peruskorvattava

¹Erythrodermiassa ihottuma kattaa yli 75 % ihon pinta-alasta

²Tiopuriinimetyylitransferaasi

- 29 Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D ym. Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase iii randomized noninferiority trial. *J Allergy Clin Immunol*. In Practice 2018;6:562–9.
- 30 Khalawany M, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351–6.
- 31 Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PL. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018;178:1288–96.
- 32 Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:839–46.
- 33 Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:21–31.

Siklosporiini

Siklosporiini on ainoa perinteinen immuunisalpaaja, jonka virallinen käyttöaihe on atooppinen ekseema (taulukko 1). Sen teho atooppiseen ekseemaan on todettu sekä aikuisilla että lapsilla useissa tutkimuksissa (24–26).

Meta-analysissä ihottuman todettiin helpotuvan 6–8 viikon siklosporiinihoidon aikana 55 % (26). Useimmat tutkimukset ovat kuitenkin vanhoja, ja niissä käytetyt validoimattomat mittarit heikentävät tulosten luotettavuuden arviointia ja hoitomuotojen vertailua (24,25). Uudemmassa 57 potilaan tutkimuksessa EASI 75 -vasteen saavutti 4 kuukauden hoidon jälkeen 47 % potilaista (27).

Siklosporiinihoidon etuna on nopea vaste, joka usein näkyy jo 2 viikossa (24). Pitkäaikaiskäyttöä rajoittavat muun muassa munuaisvaurion riski ja ihosyöpäriskin lisääntyminen erityisesti paljon valohoitoja saaneilla potilailla. 1–2 vuoden käyttöä pidetään yleisesti turvallisena (1,24,28). Vaikka siklosporiini ei ole suositeltava valinta vuosia kestävään hoitoon, nopean tehon sa vuoksi se on käyttökelpoinen esimerkiksi voi-

makkaasti aaltoilevan ekseeman lyhytaikaiseksi arvioitun pahenemisvaiheen hoidossa.

Metotreksaatti

Metotreksaattia käytetään yleisesti systeemihoidona aikuisilla (off-label), vaikka tutkimusnäyttö on melko vähäistä (25). Vertailevassa tutkimuksessa metotreksaattihoito 25 mg kerran viikossa oli yhtä tehokas kuin siklosporiini ja kohtalaisen vasteen (EASI 50) saavutti 92 % tutkittavista, mutta potilasmäärät olivat pienet (29). Lapsilla (n = 40) tehdyssä tutkimuksessa metotreksaatti 7,5 mg kerran viikossa oli yhtä tehokas kuin siklosporiini 2,5 mg/kg/vrk (30).

Metotreksaatin vaikutus tulee hitaasti ja on arvioitavissa vasta 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta (24). Sen etu siklosporiiniin verrattuna on, että hyvän vasteen saaneet potilaat voivat tarvittaessa käyttää sitä vuosia.

Atsatiopriini

Tutkimustieto atsatiopriinista atooppisessa ekseemassa on niukkaa, ja käyttö Suomessa on melko vähäistä. Tutkimuksissa ihottuman vai-

- 34 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M ym. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287–303.
- 35 Deleuran M, Thaçi D, Beck LA ym. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:377–88.
- 36 Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D ym. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282–93.
- 37 Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC ym. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019;156:44–56.
- 38 Thyssen J, Heegaard S, Ivert L ym. Management of ocular manifestations of atopic dermatitis: a consensus meeting using a modified Delphi process. *Acta Derm Venereol* 2020;100(16):adv00264.
- 39 Silverberg JI, Toth D, Bieber T ym. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III EC2TRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2021;184:450–63.
- 40 Castro M, Corren J, Pavord ID ym. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- 41 Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:62–9.
- 42 U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* viitattu 7.6.2021. www.clinicaltrials.gov.
- 43 Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O’Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:25–36.
- 44 Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res* 2020;13:519–31.
- 45 Reich K, Kabashima K, Peris K ym. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:1333–43.

keusaste on parantunut hoidon aikana 37–54 % (31,32). Käyttöä rajoittavat lähinnä siedettävyysongelmat (31).

Muut systeemilääkkeet

Sisäisesti otettavien kortikosteroidikuurien teho on nopea mutta väliaikainen, eikä niitä suositella atooppisessa ekseemassa (1). Lyhytkestoinen kuuri voi olla perusteltu joissakin tilanteissa, mutta ekseeman oireet palaavat yleensä nopeasti sen loputtua (24), joten samanaikainen paikallishoidon tehostaminen on tärkeää.

Antihistamiineista ei ole hyötyä atooppisen ekseeman kutinaan, koska se ei merkittävästi välity H₁-reseptorien kautta (33).

Osalle vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavista perinteiset immunosuppressiiviset lääkkeet ovat vasta-aiheisia, niistä on tullut haittavaikutuksia tai vaste on ollut riittämätön. Tälle potilasryhmälle suunnattuja uusia lääkkeitä on jo tullut markkinoille, ja lääkevalikoima kasvaa lähivuosina.

Biologiset lääkkeet

Dupilumabi

Dupilumabi on toistaiseksi ainoa peruskorvattava biologinen lääke atooppiseen ekseemaan. Se on IL-4-reseptorin vasta-aine, joka estää IL-4:n ja IL-13:n vaikutusta (34).

Kliinisissä lääketutkimuksissa yhdessä tarvittaessa käytettävien paikalliskortikosteroidien tai kalsineuriinin estäjien kanssa EASI 75 -vasteen saavutti dupilumabiryhmässä 69 % ja lumeryhmässä 23 % potilaista (34). Dupilumabin teho alkaa 4–6 viikon kuluessa, ja sen on osoitettu säilyvän kolmen vuoden hoitojakson ajan (35).

Dupilumabia on tutkittu myös 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja nuorilla (36,37). Teho ja turvallisuus olivat 16 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa samankaltaiset kuin aikuisilla.

Dupilumabi on rajoitetusti peruskorvattava aikuisten ja 6 vuotta täyttäneiden lasten vaikeassa atooppisessa ekseemassa.

Hoidon tavallisin haittavaikutus on sidekalvotulehdus, jota ilmenee jopa 30 %:lla potilasta (38). Useimmiten se ilmenee hoidon alussa ja on oireiltaan lievä, jolloin hoidoksi riittävät kostuttavat silmätipat ja antihistamiinitipat (38). Patogeneesi näyttäisi liittyvän IL-13:n estoon, mutta se ei ole tullut esille käytettäessä dupilumabia astman hoitoon (39,40). Dupilumabin ei ole todettu lisäävän yleistä infektioherkkyyttä (41).

Tralokinumabi

Tralokinumabi on IL-13-vasta-aine, joka on saanut myyntiluvan aikuisten atooppiseen ekseemaan kesällä 2021. Kliinisessä lääketutkimuksessa EASI 75 -vasteen saavutti tarvittaessa käytettävän kortisonivoiteen kanssa 56 % tutkituista, lumeryhmässä 36 % (39).

Myös tralokinumabihoitoon liittyi lisääntynyt sidekalvotulehdusriski (39).

Muut biologiset lääkkeet

Toisen IL-13-estäjän lebrikitsumabin ja IL-31-reseptorin estäjä nemolitsumabin faasin III lääketutkimukset ovat meneillään (42).

Januskinaasin estäjät

Januskinaasin (JAK) estäjät ovat osoittautumassa lupaavaksi lääkeaineryhmäksi atooppisessa ekseemassa (7,33). Ne ovat suun kautta otettavia lääkeaineita, jotka estävät solukalvon JAK-kinaaseja ja vaimentavat siten solunsisäisiä tulehdussellisia JAK/STAT-signaalintireittejä (43).

JAK-perheeseen kuuluu neljä eri kinaasia, joita eri estäjät estävät vaihtelevin voimakkuuksin (7,43). JAK/STAT-signaalintireitti on tärkeä tulehdusvasteiden lisäksi myös esimerkiksi hematopoiesissa ja immuunipuolustuksessa (43).

Reumasairauksien hoidossa JAK:n estäjien käyttöön liittyy lisääntynyttä infektioherkkyyttä sekä mahdollisesti muita haittoja, kuten laskimotromboembolisia tapahtumia (44).

Barisitiniibi

Barisitiniibi on ensimmäinen atooppiseen ekseemaan peruskorvattavuuden saanut JAK:n estäjä. Se estää selektiivisesti JAK1- ja JAK2-kinaaseja ja on käytössä myös reumataudeissa.

Kliinisissä lääketutkimuksissa yhdessä tarvittaessa käytettävien kortisonivoiteiden tai kalsineuriinin estäjien kanssa EASI 75 -vasteen saavutti barisitiniibiryhmissä 48 % ja lumelääkeryhmissä 23 % tutkittavista (45). Barisitiniibin teho ihottumaan, erityisesti ihon kutinaan, tulee esiin nopeasti, usein 1–2 viikossa (46). Lääketutkimukset lapsilla ovat meneillään (42).

Barisitiniibi on ollut rajoitetusti peruskorvattava aikuisten vaikeassa atooppisessa ekseemassa vasta kesästä 2021, joten kliininen kokemus on toistaiseksi vähäistä. Lääketutkimuksissa tyyppisinä haittavaikutuksina on havaittu herpes simplex- infektioita, rasva-arvo- ja verenkuva-

- 46 Simpson EL, Lacour JP, Spelman L ym. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;183:242–55.
- 47 Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M ym. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2169–81.
- 48 Bieber T, Simpson EL, Silverberg JJ ym. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1101–12.

muutoksia, mutta ei lisääntyneitä vakavien infektioiden riskiä (45,46).

Upadasitinibi

Selektiivinen JAK1:n estäjä upadasitinibi on ollut käytössä reumasairauksien hoidossa. Sille hyväksyttiin kesällä 2021 käyttöaiheeksi myös aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten atooppisen ekseeman hoito.

Yhdessä tarvittaessa käytettävien kortisonivoiteiden tai kalsineuriinin estäjien kanssa EASI 75 -vasteen saavutti hoitoryhmässä 77 % ja lumeryhmässä 26 % potilaista (47). Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat akne, herpesinfektiot ja ylähengitystieinfektiot (47).

Vaikean atooppisen ihottuman hoidossa ei pidä tyytyä riittämättömään vasteeseen.

Muut JAK:n estäjät

Abrositinibi on uusi selektiivinen JAK1:n estäjä. Faasin III tutkimuksessa yhdessä tarvittaessa käytettävien lääkevoiteiden kanssa EASI 75 -vasteen saavutti abrositinibilla 70 % ja lumelääkkeellä 27 % hoidetuista (48).

Muu hoito

Käsien alueella oireileva atooppinen ekseema voi vaikuttaa ammatinvalintaan ja työkykyyn. Potilaat tarvitsevat usein perusteellista käsien hoitoa ja suojausohjausta, ammatinvalinnan ohjausta sekä tietoa ammatillisesta kuntoutuksesta.

Laaja-alaista ja vaikeahoitoista atooppista ekseemaa sairastavat lapset voivat olla oikeutettuja alle 16-vuotiaan vammaistukeen. Aikuisten vammaistuen kriteerien täyttymisen arviointi on haastavampaa, mutta asia on hyvä muistaa, erityisesti jos potilaalla on muitakin toimintakykyä heikentäviä sairauksia.

Systemisen lääkehoidon valinta

Vaikeaa ja hoitoresistenttiä atooppista ekseemaa sairastavat potilaat tulee lähettää erikoislääkärille systemisen lääkehoidon arvioon.

Potilaan perussairaudet, kuten verenpaine-tauti, maksa- tai munuaissairaus, sairastettu syöpäsairaus tai laskimotukos, sekä muu lääkitys on otettava huomioon systemistä lääkehoitoa valittaessa (taulukko 1). Astma tai nenäpolypootauti saattavat puoltaa dupilumabin käyttöä,

joskin atooppinen luomi- ja sidekalvotulehdus voivat pahentua hoidon aikana.

Osalla potilasta ekseeman vaikeusaste vaihtelee vuosien varrella huomattavasti. Nämä potilaat voivat hyötyä mahdollisuudesta tauottaa ja aloittaa lääkehoito tarvittaessa uudestaan. Systemihoidon optimaalista kestoä ei vielä tiedetä, mutta yleensä hoito on pitkäkestoinen.

Myös lääkkeiden peruskorvattavuuskriteerit ohjaavat hoidon valintaa. Aikuispotilailla hoito aloitetaan perinteisillä immuunisalpaajilla, ellei niiden käytölle ole erityistä estettä (kuvio 2). Lapsilla niiden käyttö on ollut vähäisempää. Uusia lääkkeitä tutkitaan myös lapsilla ja nuorilla, joten jatkossa systeemilääkkeitä voidaan käyttää laajemmin myös heillä.

Lopuksi

Vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien potilaiden hoidossa ei pidä tyytyä riittämättömään vasteeseen, vaan potilas on syytä lähettää erikoislääkärin arvioon, mikäli asianmukaisesti toteutetusta paikallishoidosta ei ole ollut riittävä apua. Toistuvat päivystyskäynnit ihottuman pahenemisen vuoksi tai lukuisat suun kautta otettavat kortisonikuurit kertovat myös riittämättömästä hoitovasteesta.

Vaikean atooppisen ihottuman hoito on murrosvaiheessa systemisten lääkehoitovaihtoehtojen lisääntyessä. Perinteisillä immunosuppressiivisilla lääkkeillä on jatkossakin oma paikkansa, koska osalle potilaista ne sopivat hyvin ja hoitovaste on riittävä. Pohdittavia näkökulmia ovat vasta laajemman käytön myötä esille tulevat harvinaiset haittavaikutukset ja lääkkeen tyypillisesti kallis hinta.

Kliinisissä lääketutkimuksissa tutkimuspotilaat ovat usein valikoituja, ja tämä tulee huomioida arvioitaessa lääkkeen tehoa ja turvallisuutta todellisessa potilastyössä. Systemisiä hoitoja saaville ihotautipotilaille olisi hyvä saada yhteinen rekisteri, joka mahdollistaisi hoidon tehon ja kohdentamisen arvioinnin.

Kertyvä käyttökokemus näyttää, millaiseksi vaikean atooppisen ekseeman hoito tulevaisuudessa muotoutuu. Uusien kohdennetusti vaikuttavien lääkkeiden myötä tietämys patogeenisissä keskeisistä mekanismeista lisääntyy, ja tämä toivottavasti johtaa taudin endotyypin tarkempaan tunnistamiseen. Se mahdollistaisi tulevaisuudessa yksilöllisemmän lääkehoidon valinnan. ●

SIDONNAISUUDET

Laura Korhonen: Kliininen lääketutkimus (Novartis), konsultointipalkkiot (Abbvie, Eli Lilly, LeoPharma, Sanofi), asiantuntijalausunnat (Abbvie, Sanofi), luontopalkkiot (Orion, Sanofi), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Abbvie, Sanofi).
 Maria Lagerstedt: Kliininen lääketutkimus (Novartis), kongressikulut laitokselle (Novartis).
 Johanna Mandelin: Konsultointipalkkiot (Abbvie, Leo Pharma, Lilly, Sanofi Genzyme), asiantuntijalausunnat (Abbvie, Sanofi Genzyme), luontopalkkiot (Abbvie, Lilly, Orion, Sanofi Genzyme), korvaus koulutusta-aineiston tuottamisesta (Lilly, Sanofi Genzyme), koulutus- tai kongressimatka (Medac, Sanofi Genzyme).
 Jussi Liippo: Konsultointipalkkiot (Abbvie, Sanofi), asiantuntijalausunto (Sanofi), luontopalkkiot (Orion), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Sanofi).

ENGLISH SUMMARY

www.laakarilehti.fi/english
 Treatment of severe atopic eczema

**LAURA KORHONEN, MARIA
LAGERSTEDT, JOHANNA
MANDELIN, JUSSI LIIPPO**

LAURA KORHONEN
M.D., Ph.D., Specialist in
Dermatology and Allergology,
Deputy Chief Physician
Allergy Centre and Dermatology
Outpatient Clinic, Tampere
University Hospital

Treatment of severe atopic eczema

Atopic eczema, or atopic dermatitis, is a common chronic inflammatory skin disease characterized by recurrent eczematous lesions and pruritus. Atopic eczema may occur at any age, its clinical presentation is heterogeneous and it often has substantial psychosocial impact on patients and their families. Traditional atopic eczema treatments include topical corticosteroids and calcineurin inhibitors. In severe disease, the efficacy of topical treatments and phototherapy is often inadequate and systemic immunomodulatory drugs are required to control the inflammation. Until recently, systemic treatment options were limited to traditional immunosuppressants, such as cyclosporine and methotrexate. Over the last few years, new treatment options have entered the clinics and several more are in clinical studies. The IL-4 receptor antibody dupilumab, the IL-13 antibody tralokinumab and the JAK inhibitors baricitinib and upadacitinib provide new treatment modalities for patients with severe atopic eczema.