

ATOOPPINEN EKSEEMA: TAUDIN VAIKEUSASTETTA ENNUSTAVAT TEKIJÄT

Jutta Järvinen
Opinnäytetyötutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Iho- ja sukupuolitaudit
Elokuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

JÄRVINEN JUTTA O.: Atooppinen ekseema: taudin vaikeusastetta ennustavat tekijät

Opinnäytetyötutkielma, 31 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: dosentti Anita Remitz ja professori Ilkka Harvima

Elokuu 2019

Avainsanat: Atooppinen ekseema, atooppinen ihottuma, atooppinen ekseema ja IgE, atooppiset sairaudet, astma, allerginen nuha, ruoka-aineallergiat, atooppisen ekseeman hoito

Atooppinen ekseema on yksi yleisimmistä tulehduksellisista ihosairauksista ja se ilmaantuu suurimmalle osalle jo lapsuusiässä. Taudin tyypipiirteinä on krooninen, kutiseva ja toistuvasti paheneva ekseema. Atooppisessa ekseemassa ihon kuivumisen, kutinan ja tulehduksen taustalla ovat perimän, ympäristön ja immunologisten reaktioiden aiheuttama tulehdussolujen aktivaatio. Atooppista ekseemaa sairastavilla tavataan muuta väestöä enemmän astmaa, allergista nuhaa, ruoka-aineallergioita ja lisääntyntä herkkyyttä tuottaa IgE-luokan vasta-aineita.

Atooppisen ekseeman hoidon päätavoitteena on oireiden lievittäminen, ihotulehduksen sammuttaminen sekä pahenemisvaiheiden esto. Hoidossa keskeistä on potilaan aktiivinen omahoito säännöllisesti perusvoiteella sekä kuuriluontoisesti paikallisella kortikosteroidivoiteella. Vaikeassa atooppisessa ekseemassa hoitona voidaan käyttää takrolimuusivoidetta, systeemistä immunosuppressorilääkitystä, antimikrobista hoitoa, valohoitoa ja biologisia lääkkeitä.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavien potilaiden tyypipiirteitä ja tekijöitä, mitkä voisivat ennustaa vaikeaa taudinkulkua. Tutkimusaineistona oli 504 Helsingin iho- ja allergiasairaalan atopiapoliklinikan potilasta. Tutkimuspotilaista vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia oli 142 ja lievää atooppista ekseemaa sairastavia oli 143.

Alle kaksi vuotiaana atooppiseen ekseemaan oli sairastunut vaikean tautimuodon tutkimuspotilaista 84%, lievän tautimuodon tutkimuspotilaista vastaava luku oli 70% ($p=0.010$). Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavista astmaa esiintyi 55%:lla, kun taas lievää tautimuotoa sairastavista 33%:lla ($p<0.001$). Tutkimuksen aloituskäynnillä seerumin IgE-arvo oli merkittävästi korkeampi vaikeaa tautimuotoa sairastavilla (mediaani 2178) kuin lievää tautimuotoa sairastavilla (mediaani 396) ($p<0.001$).

Tulosten perusteella vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla tavataan yleisemmin varhaista atooppisen ekseeman alkamisikää ja heillä on suurentunut riski sairastua astmaan. Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla tavataan myös merkittävästi korkeampia seerumin IgE-arvoja.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

JÄRVINEN, JUTTA O.: Atopic dermatitis: factors predicting the severity of the disease

Thesis, 31 pages

Tutors: professor Anita Remitz and docent Ilkka Harvima

August 2019

Keywords: atopic eczema, atopic dermatitis, asthma, food allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis treatment, atopic dermatitis and IgE

Atopic dermatitis (AD) is a common inflammatory skin disease and most of the patients get diagnosed early in the childhood. The type of the disease is chronic, itchy and repeatedly worsening eczema. Genomic, environmental and immunological reactions are the causes of skin dehydration, pruritus and inflammation in AD. People with an AD are exposed more often asthma, allergic rhinitis, food allergies and increased sensitivity to produce IgE-antibodies.

The main objective of treating AD is to alleviate symptoms, quench skin inflammation and prevent exacerbations. The active and regular self-care with basic cream and possible supplemented with corticosteroids locally is the main goal of the treatment and extremely important. In severe AD tacrolimus cream, systemic immunosuppressor medication, antimicrobial therapy, phototherapy and biological drugs may be used as treatment.

The aim of the study was to find out the characteristics and factors of patients with severe AD that could predict a severe course of the disease. The research material contains data from 504 patients at Helsinki Skin and Allergy Hospital. The research material contained 142 patients with severe AD and 143 patients with mild AD.

84% of patient with severe AD had a disease onset of less than two years old, compared with 70% of patients with mild disease ($p=0.010$). 55% of patients with severe AD occurred asthma, compared with 33% of patients with mild disease ($p<0.001$). At baseline appointment measured serum IgE was significantly higher among patients with severe AD (median 2178) than those with mild AD (median 396) ($p<0.001$).

The results indicates that patients with severe AD are more likely to have early onset eczema and have an increased risk of developing asthma. Patients with severe AD have also significantly higher serum IgE.

Sisältö

1 JOHDANTO	5
2 ATOOPPINEN EKSEEMA	7
2.1 Yleisyys	7
2.2 Etiologia ja patofysiologia	7
2.3 Diagnoosi	8
2.4 Liitännäissairaudet	10
2.5 Vaikutukset elämänlaatuun	11
2.6 Vaikeusasteen luokittelu	11
3 HOITO	12
3.1 Atooppisen ekseeman hoidon tavoitteet	12
3.2 Pesu ja perusvoiteet	12
3.3 Paikalliset kortikosteroidit ja kalsineuriinin estäjät	13
3.4 Systeminen immunsupressorilääkitys	14
3.5 Antimikrobinen lääkehoito	14
3.6 Valohoidot	14
3.7 Biologiset lääkkeet	15
4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	16
5 TUTKIMUSAINESTON KERÄÄMINEN	17
5.1 Tutkimuspotilaat	17
5.2 Tutkimuksen toteutus	17
5.3 Eettiset näkökohdat	18
5.2 Tilastollinen testaaminen	18
6 TULOKSET	19
6.1 Atooppisen ekseeman alkamisikä	20
6.2 Sukuanamneesi	20
6.3 Liitännäissairastavuus	21
6.4 Aikaisemmat hoidot	22
6.5 Vaikeusasteen luokittelu	23
6.6 Filaggrinigeenimutaation esiintyvyys	23
6.7 Seerumin IgE-pitoisuus	24
7 POHDINTA	26
LÄHTEET	29

1 JOHDANTO

Atooppinen ekseema on krooninen, tulehduksellinen ihotauti, mikä ilmenee kutisevana ihottumana. Vaikeasti ennustettavat pahenemisvaiheet kuuluvat atooppisen ekseeman taudin kuvaan. (Atooppinen ekseema. Käypähoito - suositus 2016.) Atooppisen ekseeman etiologia perustuu muutoksiin ihon läpäisyesteen koostumuksessa sekä osalla potilaista orvaskeden filaggriniiniproteiinia koodaavassa geenissä. Atooppisessa ekseemassa ihon kuivumisen, kutinan ja tulehduksen taustalla ovat perimän, ympäristön ja immunologisten reaktioiden aiheuttama tulehdussolujen aktivaatio (Liu ym. 2011). Atooppinen ekseema ilmaantuu yleensä jo ensimmäisen elinvuoden aikana. Osalla atooppista ekseemaa sairastavista ekseema rauhoittuu ennen aikuisikää, mutta noin kolmasosalla potilaista on krooninen ekseema varhaislapsuudesta aikuisuuteen asti. (Ilves 2016.)

Atooppisen ekseeman diagnoosi keskittyy ikään sopivien tyyppioireiden ja -piirteiden esiintymiseen ihottuma-alueilla. Diagnoosiin riittää, että potilaalla on krooninen ja kutiseva ihotulehdus tyypillisellä ihoalueella. Atooppinen ekseema voidaan luokitella lievään, keskivaikeaan tai vaikeaan tautimuotoon ihottuman oireiden, laajuuden ja syntyneiden ihomuutosten mukaan. (Atooppinen ekseema. Käypähoito - suositus 2016.)

Hoidon päätavoitteena on oireiden lievittäminen sekä pahenemisvaiheiden esto. Atooppisen ekseeman hoidossa tulisi pyrkiä sammuttamaan ihotulehdus kokonaan mahdollisimman aikaisin, koska atooppisen ekseeman hyvä hoito saattaa ehkäistä liitännäissairauksien puhkeamista. (Reitamo ym. 2009, Snellman 2015.) Atooppista ekseemaa sairastavan potilaan sitoutuminen omahoitoon on erityisen tärkeää.

Atooppista ekseemaa sairastavilla tavataan muuta väestöä enemmän allergisia sairauksia (astma, allerginen nuha), lisääntynyttä herkkyyttä tuottaa IgE-luokan vasta-aineita ja ylireagoida tavallisille ympäristön ärsykkeille (aerosolit ja ruoka-aineet) (Kabashima 2013, Guttman-Yassky ym. 2019). Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että atooppisen ekseeman kutina ja kipu heikentävät elämänlaatua, aiheuttavat nukahtamisvaikeuksia ja unihäiriöitä sekä vaikuttavat kognitiivisten toimintojen sujuvuuteen (Spergel 2003, Mancini ym. 2008, Silberberg ym. 2015).

Atooppinen ekseema on aktiivisen lääkekehityksen kohteena. Biologiset lääkkeaineet ovat uusin hoitomuoto keskivaikeaa ja vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla potilailla esiintyviä tyyppiirteitä ja tekijöitä, jotka voisivat ennustaa vaikeaa taudinkulkua. Vaikean atooppisen ekseeman ennustaminen voisi tulevaisuudessa auttaa löytämään ne riskiryhmän potilaat, jotka vaativat tehostettua hoitoa.

2 ATOOPPINEN EKSEEMA

2.1 Yleisyys

Väestötasolla atooppinen ekseema on yksi yleisimmistä ihosairauksista ja sen esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa ja maissa. Maailmanlaajuisesti atooppista ekseemaa sairastaa aikuisista 1-10% ja lapsista 15-20% (Nutten 2015, Thaci ym. 2016, Guttman-Yassky ym. 2019). Atooppinen ekseema ilmaantuu 45%:lla potilaista ennen kuuden kuukauden ikää, 60%:lla ensimmäisen elinvuoden aikana ja 85%:lla viimeistään ennen viiden vuoden ikää. Osalla atooppista ekseemaa sairastavista ekseema rauhoittuu ennen aikuisikää. Eri tutkimusten mukaan noin 10-30%:lla potilaista on krooninen ekseema varhaislapsuudesta aikuisuuteen asti. (Ilves 2016, Roekvisch 2018.)

Atooppinen ekseema ja atooppiset sairaudet ovat yleistyneet viime vuosikymmeninä. Nykyään teollisuusmaiden väestöstä n. 20% sairastaa atooppista ekseemaa, allergista nuhaa tai astmaa (Zheng ym. 2011). Vuonna 2014 julkaistussa pohjoissuomalaisten ikäkohorttitutkimuksessa selvitettiin ihosairauksien esiintyvyyttä vuonna 1966 syntyneillä pohjoissuomalaisilla. Tutkimuksessa oli mukana 1932 kliinisesti tutkittua henkilöä, joista atooppista ekseemaa todettiin 4,8%:lla. Atooppisen ekseeman yleisyydessä ei pohjoissuomalaisten ikäkohorttitutkimuksessa sukupuolten välillä ollut merkittävää eroa. (Sinikumpu ym. 2014.)

2.2 Etiologia ja patofysiologia

Viime vuosien aikana tehtyjen tutkimusten tavoitteena on ollut selvittää ja ymmärtää atooppisen ekseeman etiologiaa ja patofysiologiaa. Huolimatta taudin yleisyydestä atooppisen ekseeman patogeenesi on edelleen osittain tuntematon (Heil ym. 2010). Atooppisen ekseeman etiologiassa ihon läpäisyesteen koostumuksen poikkeavuus ja toiminnan vajaus altistavat atooppiselle ekseemalle. Ihon kuivumisen, kutinan ja tulehduksen taustalla ovat perimän, ympäristön ja immunologisten reaktioiden aiheuttama tulehdussolujen aktivaatio. Atooppisessa ekseemassa tulehdusta välittävien T-solujen aktivaatio johtaa niiden erilaistumiseen Th2-soluiksi, jotka edistävät B-solujen erilaistumista plasmak soluiksi. Plasmasolut tuottavat IgE-luokan vasta-aineita, jotka edistävät atooppisen ekseeman kehittymistä aktivoimalla iholla paikallisesti esiintyvien mast-solujen toimintaa. Th2- ja mast-solujen

muodostuminen ja aktivaatio saavat aikaan sytokiinien ja kemokiinien tuotannon lisääntymisen. (Liu ym. 2011.) Tulehdussolujen aktivaatio johtaa seerumin IgE-arvon suurenemiseen atooppista ekseemaa sairastavilla potilailla. Suurentunut seerumin IgE-arvo lisää herkistymistä ympäristön ja ruoka-aineiden allergeeneille (Kabashima 2013, Guttman-Yassky ym. 2019).

Osalla potilaista ekseema saattaa liittyä poikkeavuuteen orvaskeden filaggriniiniproteiinia koodaavassa geenissä. (Liu ym. 2011.) Filaggriniiniproteiinin merkitys on keskeinen ihon läpäisyesteen toiminnalle ja filaggriniinigeenin mutaatiot ovat merkittäviä atooppisen ekseeman periytyvyyttä ennustavia tekijöitä (Cork ym. 2009). Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla mutaatioiden aiheuttamat filaggriniinigeenin los-of-function variantit ovat yleisempiä kuin keskivaikeaa ja lievää tautimuotoa sairastavilla. Los-of-function variantteja tavataan enemmän myös potilailla, joilla seerumin IgE-arvo on korkea. (Landeck ym. 2013.) Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että atooppisen ekseeman lisäksi filaggriniinigeenin mutaatiot lisäävät astman ja allergisten sairauksien riskiä potilailla, joilla on atooppista ekseemaa (Palmer ym. 2009, Rodriguez ym. 2009, Van den Oord ym. 2009). Myös ihon tulehdus vähentää filaggriniiniproteiinin esiintymistä iholla ja tämän vuoksi on tärkeätä, että iho hoidetaan mahdollisimman hyvään kuntoon (Mocsai ym. 2013).

2.3 Diagnoosi

Diagnoosi on kliininen perustuen tyyppioireiden ja -piirteiden esiintymiseen, joten laboratorio- tai allergiatutkimuksia ei yleensä tarvita (Atooppinen ekseema. Käypähoito -suositus 2016, Vakharia ym. 2018). Atooppisen ekseeman tyyppioireet ja -piirteet vaihtelevat iän mukaan. Ekseemaa tavataan vastasyntyneillä ja imeväisillä kasvoilla ja päänahassa, pikkulapsilla taiveissa ojentajapuolella, hieman vanhemmilla lapsilla taivealueilla ja aikuisilla painottuen kasvoihin, käsiin, jalkoihin sekä osalla pään, kaulan ja rinnan iholle. (Snellman 2015, Vakharia ym. 2018.) Yleisessä käytössä olevat alkuperäiset diagnoosikriteerit perustuvat Hanifin ja Rajka -kriteereihin (luettelo 1), jotka ovat julkaistu vuonna 1980. Atooppisen ekseeman diagnoosin tekemiseksi tarvitaan vähintään kolmen pääkriteerin ja vähintään kolmen sivukriteerin täyttyminen. (Vakharia ym. 2018.)

Luettelo 1. Hanifin ja Rajka kriteerit atooppisen ekseeman diagnosoinnissa.

Pääkriteerit: on esiinnyttävä kolme tai useampi

- kutina
- ihottuman tyypillinen ulkonäkö ja sijainti
 - aikuisilla taiteiden jäkälöityminen ja uurteisuus
 - vauvoilla ja lapsilla kasvojen ja raajojen ojentajien ihon oireilu
- krooninen tai jatkuvasti uusiutuva ihottuma
- atooppisten sairauksien esiintyminen potilaalla tai hänen perheessään (atooppinen ekseema, astma, allerginen nuha)

Sivukriteerit: pääkriteerien lisäksi on esiinnyttävä kolme tai useampi

- kuiva iho
- kohonnut seerumin IgE
- varhainen taudinalku
- taipumus ihoinfektioihin tai heikentynyt soluvälitteinen immunitaetti
- taipumus epäspesifiseen käsi- ja jalkapohjaihottumaan
- rinnan (nännin) ekseema
- huulitulehdukset
- toistuvat silmän sidekalvon tulehdukset (konjunktiviitit)
- alaluomen alla tyypillinen poimu (Dennie-Morganin poimu)
- keratoconus (silmän sarveiskalvon kasvuhäiriö)
- anteriorinen subkapsularinen kaihi
- silmän ympäristön tummuminen
- kasvojen kalpeus tai punoitus
- pityriasis alba (ihon hypopigmentaatio/valkohilse)
- korostuneet ihopoimut kaulan etupuolella
- hikoiluun liittyvä kutina
- karvafollikkelien korostuminen
- ruoka-aineallergiat
- ympäristötekijöihin tai stressiin reagoiminen
- valkoinen dermografismi tai viivästynyt vaaleneminen

2.4 Liitännäissairaudet

Allergiset sairaudet (astma, allerginen nuha) ovat yleisempiä atooppista ekseemaa sairastavilla kuin muulla väestöllä. Väestötutkimuksissa atooppinen ekseema lapsuusiällä suurentaa allergisen nuhan ja astman sairastumisriskiä 2-3 -kertaiseksi (Dharmage ym. 2014). Atooppista ekseemaa sairastavilla esiintyy myös ruoka-aineallergioita muuta väestöä enemmän. Atooppiset sairaudet voivat olla toisiinsa liittymättömiä häiriöitä ja kehittyä peräkkäin samojen geneettisten ja ympäristötekijöiden vuoksi tai niiden välillä voi olla syy-yhteys (Zheng ym. 2011). Lapsipotilaita tutkittaessa on huomattu, että jopa 50%:lle atooppista ekseemaa sairastavista kehittyy muita allergisia sairauksia kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana ja jopa 85%:lle viiteen ikävuoteen mennessä (Boguniewicz ym. 2011, Nutten 2015). Aiempien tutkimusten mukaan atooppista ekseemaa sairastavilla aikuisilla esiintyi astmaa 20,2%:lla ja allergista nuhaa 40,8%:lla (Mortz ym. 2015). Sekä astmaa että allergista nuhaa esiintyi 38%:lla atooppista ekseemaa sairastavista (Kapoor ym. 2008).

Sekä geneettiset- että ympäristötekijät vaikuttavat merkittävästi atooppisten sairauksien kehittymisriskiin. Atooppista ekseemaa sairastavilla on lisääntynyt taipumus herkistyä tavallisille ympäristön ärsykeille ja tuottaa IgE-luokan vasta-aineita. Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla tavataan korkeampia IgE-pitoisuuksia kuin keskivaikeaa ja lievää tautimuotoa sairastavilla. (Boguniewicz ym. 2011, Zheng ym. 2011, Mittermann ym. 2016.) Herkistyminen elintarvikkeille ja ruoka-aineallergiat voivat ennakoida vaikeasta atooppisesta ekseemasta (Nutten 2015).

2.5 Vaikutukset elämänlaatuun

Atooppinen ekseema heikentää merkittävästi elämänlaatua ja aiheuttaa henkilökohtaisia, sosiaalisia ja taloudellisia seurauksia potilaalle, perheelle ja yhteiskunnalle. Erityisesti nukkumiseen ja unen laatuun atooppisella ekseemalla on heikentävä vaikutus aiheuttaen kroonista väsymystä. (Spergel 2003, Mancini ym. 2008, Silberberg ym. 2015.) Nukahtamisvaikeuden, unihäiriöiden, päiväaikaisen väsymyksen ja ärtyneisyyden aiheuttajana on yleensä atooppisen ekseeman kutina ja kipu (Kim ym. 2012). Aikuisilla on todettu myös häpeän tunnetta, ahdistusta, luottamuksen puutetta ja ongelmia sosiaalisissa tilanteissa sekä työsuhteissa (Maksimovic ym. 2012). Aiempien tutkimusten mukaan masennusta, sydän ja verenkiertoelimistön sairauksia sekä autoimmuunitauteja esiintyy enemmän atooppista ekseemaa sairastavilla (Slattery ym. 2011, Roekevisch 2018).

Atooppisen ekseeman vaikutusta elämänlaatuun voidaan arvioida DLQI:n (Dermatology Life Quality Index) avulla. Kyselyssä kartoitetaan iho-ongelman kutinaa, arkuutta, kipua ja kirvelyä, vaikutusta päivittäisiin toimintoihin, askareisiin, pukeutumiseen, sosiaaliseen elämään ja liikuntaharrastuksiin sekä ihottuman hoidosta johtuvaa haittaa.

2.6 Vaikeusasteen luokittelu

Atooppinen ekseema voidaan luokitella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan tautimuotoon. Taudin vaikeusastetta arvioitaessa voidaan käyttää Rajka Langelandin -luokitusta tai EASI (Eczema Area and Severity Index) mittaria. Rajka Langeland -luokituksessa huomioidaan ihottuman laajuus, sairauden kulku sekä ekseeman intensiteetti (kutinan voimakkuus). Rajka Langelandin -luokituksen mukaan 3-4 pistettä tarkoittaa lievää, 4,5-7,5 keskivaikeaa ja 8-9 vaikeaa tautimuotoa. (Rajka & Langeland 1989.) EASI keskittyy ihottuman laajuuden ja vaikeuden arviointiin tutkimushetkellä. Yhteispistemäärä on 0-72. (Hanifin ym. 2008, Atooppinen ekseema. Käypähoito -suositus 2016.)

3 HOITO

3.1 Atooppisen ekseeman hoidon tavoitteet

päättävänä on oireiden lievittäminen sekä pahenemisvaiheiden esto (Atooppinen ekseema. Käypähoito -suositus 2016). Lievää ja keskivaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia potilaita voidaan yleensä hoitaa perusterveydenhuollossa. Atooppisen ekseeman hoidossa tulisi pyrkiä sammuttamaan ihotulehdus kokonaan mahdollisimman aikaisin, koska atooppisen ekseeman hyvä hoito saattaa ehkäistä liitännäissairauksien puhkeamista ja muita seurauksia kroonisesta tulehdustilasta (Reitamo ym. 2009, Snellman 2015). Pitkäaikainen hoito parantaa orvaskeden suojaavaa toimintaa vähentäen ympäristön antigeenikuormitusta. Kun ympäristön antigeenit eivät pääse orvaskeden lävitse, T-soluvälitteinen tulehdus vähenee. (Reitamo ym. 2009.)

3.2 Pesu ja perusvoiteet

Atooppisen ekseeman patogeenisuutta vähennetään pesemällä ihoa haalealla vedellä tai öljykylvyllä yhden tai kahden päivän välein (Snellman 2015). Perusvoiteen levittäminen ekseema-alueelle pesun jälkeen estää ihon kuivumista ja sitoo ihoon kosteutta (Chiang ym. 2009). Atooppisen ekseeman ensisijainen hoito keskittyy kuivan ihon säännölliseen rasvaukseen perusvoiteilla sekä ekseemaa pahentavien tekijöiden välttämiseen (Ring ym. 2012, Wollenberg ym. 2016.) Atooppista ekseemaa sairastavan tulee käyttää perusvoiteita säännöllisesti vaikkei ihottumaa olisikaan. Perusvoiteet eivät vaikuta atooppisen ekseeman aiheuttamaan ihon tulehdukseen, mutta pitkäaikaisessa käytössä saattavat vähentää pahenemisvaiheita ja kortikosteroidien tarvetta. (Salava 2018.)

3.3 Paikalliset kortikosteroidit ja kalsineuriinin estäjät

Iho-oireita saadaan nopeasti vaimennettua käyttämällä ekseema-alueella glukokortikoidivoideita tai kalsineuriinin estäjävoidetta kerran tai kahdesti päivässä. Kortikosteroidi- ja kalsineuriinin estäjävoiteet rauhoittavat tulehdusta estämällä sytokiinin vapautumista T-soluista ja vähentävät kutinaa estämällä mast-solujen välittäjäaineiden vapautumista (Wollenberg ym. 2016).

Paikallinen kortikosteroidi on tärkein hoito rauhoittamaan atooppista ekseemaa. Kortikosteroidihoidolla hoitovaste saavutetaan nopeammin kuin kalsineuriinin estäjillä minkä vuoksi kortikosteroidivoiteet ovat ensisijaisia lääkevoidetta aloitettaessa. (Snellman 2015.) Paikallisen kortikosteroidivoiteen vahvuus valitaan ekseeman sijainnin ja vaikeusasteen mukaan. Kortikosteroidivoideita voidaan käyttää jaksoittaisesti kerran päivässä yhden – neljän viikon ajan ihottuma-alueen mukaan. Keskivaikean ja vaikean atooppisen ekseeman hoidossa lääkevoiteen levittämistä ekseema-alueelle vähennetään vasta kutinan sammuttua. Jos atooppinen ekseema uusiutuu herkästi, voidaan kortikosteroidivoiteen käyttöä jatkaa kaksi kertaa viikossa ylläpitohoitona kahden – neljän kuukauden ajan, vaikka ihottuma olisi rauhoittunut. (Snellman 2015, Remitz ym. 2016.)

Kalsineuriinin estäjiä käytetään atooppisen ekseeman hoidossa, mikäli paikallisilla kortikosteroidivoiteilla ei saada riittävää vastetta. Ohuilla ihoalueilla kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää ensisijaisina lääkevoiteina. Kalsineuriinin estäjävoiteita käytetään aluksi kaksi kertaa päivässä ja ihottuman rauhoituttua kerran päivässä, minkä jälkeen käyttöä harvennetaan asteittain ja tarvittaessa jatketaan voiteen käyttämistä ylläpitohoitona kaksi – kolme kertaa viikossa. Kalsineuriinin estäjävoiteet eivät ohenna ihoa kuten kortikosteroidivoiteet, joten ne sopivat paremmin pitkäaikaiseen käyttöön. (Snellman 2015, Atooppinen ekseema. Käypähoito -suositus 2016.)

3.4 Systeminen immunosuppressorilääkitys

Systemistä immunosuppressorilääkitystä voidaan valikoidusti ja lyhytkestoisesti käyttää vaikeissa, muulle hoidolle reagoimattomissa, tapauksissa. Systemisen immunosuppressorilääkityksen lisäksi hoitoa tulee samanaikaisesti jatkaa paikallis- ja/tai valohoidoilla, koska pelkän sisäisen kortikosteroidin lopettamisen jälkeen atooppisen ekseeman oireet palaavat nopeasti. Pidempiaikaiseen systeemisten immunosuppressorien käyttöön liittyy vakavia sivuvaikutuksia, joten muiden hoitomuotojen löytäminen atooppisen ekseeman hoidossa on tärkeää pidemmällä tähtäimellä. (Roekevisch 2018.)

3.5 Antimikrobinen lääkehoito

Staphylococcus aureus -bakteerin ja atooppisen ekseeman välinen yhteys on tunnettu jo useamman vuoden ajan. On osoitettu, että Staphylococcus aureus kasvaa 90%:ssa atooppisen ekseeman ihovaurioista (Bath-Hextall ym. 2010). Kliiniset infektiomerkit ekseema-alueella voivat oikeuttaa antimikrobiseen hoitoon, mutta muuten antimikrobista hoitoa ei tule käyttää (Ring ym. 2012, Wollenberg ym. 2016).

3.6 Valohoidot

Aiemmissä tutkimuksissa on huomattu, että merkittävällä osalla atooppista ekseemaa sairastavista tapahtuu spontaania iho-oireiden rauhoittumista tai jopa paranemista kesällä. UV-valon on todettu vähentävän ihon tulehdusta ja parantavan ihon suojaavaa vaikutusta (Ring ym. 2012). UV-valohoitoa voidaan käyttää atooppisen ekseeman hoidossa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea tautimuoto eikä paikallishoidoilla ole saatu riittävää hoitovastetta. UV-valohoito sopii akuuttivaiheen jälkeiseen jatkohoitoon potilaille, jotka hyötyvät auringon valosta. (Atooppinen ekseema. Käypähoito -suositus 2016, Remitz ym. 2016.)

3.7 Biologiset lääkkeet

Biologiset lääkkeet ovat suhteellisen uusi lääkeryhmä atooppisen ekseeman hoidossa. Biologisten lääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu muutoksiin immuunisolujen määrässä, aktivoitumisessa ja toiminnassa sekä sytokiinien ja vasta-aineiden esiintymisessä (Ring ym. 2012). Biologiset lääkkeet ovat tarkoitettu keskivaikean ja vaikean atooppisen ekseeman hoitoon, mikäli tautia ei muilla hoidoilla ole saatu hallintaan (Remitz ym. 2018).

Dupilumabi on ensimmäinen aikuisten keskivaikean ja vaikean atooppisen ekseeman hoitoon hyväksytty biologinen lääke. Dupilumabin vaikutus kohdistuu tulehduksen välittäjäaineiden (IL-4 ja IL-13 -sytokiinien) toiminnan estämiseen. Dupilumabi on saanut myyntiluvan Suomessa lokakuussa 2018. (Airola 2018, Guttman-Yassky ym. 2019.)

4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavien potilaiden tyyppipiirteitä ja tekijöitä, jotka voisivat ennustaa vaikeaa taudinkulkua. Tutkimuspotilaat on luokiteltu vaikeaa tautimuotoa sairastaviin, mikäli heidän Rajka Langeland -luokitus on 8-9 tai seerumin IgE-arvo yli 10.000. Lievää atooppista ekseemaa sairastavilla tutkimuspotilailla Rajka Langeland -luokitus on 3-4. Tutkimuksessa vertaamme vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavien potilaiden aineistoa lievää atooppista ekseemaa sairastaviin. Atooppisen ekseeman taudin vaikeusasteen tietäminen voisi tulevaisuudessa auttaa löytämään ne riskiryhmän potilaat, jotka vaativat tehostettua hoitoa.

5 TUTKIMUSAINEISTON KERÄÄMINEN

5.1 Tutkimuspotilaat

Tutkimusaineisto on kerätty vuosien 2011-2014 välisenä aikana ja se koostuu 504 atooppista ekseemaa sairastavasta potilaasta, jotka ovat olleet Helsingissä iho- ja allergiasairaalassa atopiapoliklinikan seurannassa. Tutkimuskäynneillä potilailta on määritetty atooppisen ekseeman vaikeusaste (lievä, keskivaikea, vaikea) Rajka-Langeland -luokituksen mukaan. Tutkimuskäynneillä potilailta on määritetty myös EASI (Eczema Area and Severity Index) ja IGA (Investigator's Global Assessment) sekä atooppisen ekseeman kliininen kuva (käsiekseeman sijainti, keratosis pilaris, kämmenen runsas uurteisuus ja dermografismi). Muiden atooppisten sairauksien (astma, allerginen nuha, allerginen konjunktiviitti) esiintyminen, aiemmat atooppiseen ekseemaan käytetyt hoidot, atooppisen ekseeman esiintyminen ensimmäisen asteen sukulaisilla ja infektioanamneesi herpesvirusinfektioiden suhteen on selvitetty kyselylomakkeella. Tutkimuksen aloituskäynnillä potilaista on otettu verinäyte, josta DNA on voitu eristää ja määrittää mahdollinen filaggrinigeenin mutaatio. Verinäytteestä on mitattu myös seerumin kokonais-IgE (S-IgE).

Kaikkia potilaita on seurattu vähintään vuoden ajan ja osa potilaista on kutsuttu lisäseurantakäynneille neljään vuoteen saakka. Seurantakäynneillä on määritetty seerumin IgE-arvo, sekä ihottuman pinta-ala (EASI) ja hoitovaste. Jokaiselle seurantakäynnille (24, 36 ja 48 kuukautta) on pyydetty erillinen potilassuostumus.

5.2 Tutkimuksen toteutus

Tutkimuspotilaat on luokiteltu lievää ja vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavaan tautiryhmään käyttäen Rajka Langeland -luokitusta. Tutkimuksessa keskitymme vertailemaan vaikeaa atooppista ekseemaa (R-L 8-9 tai seerumin IgE yli 10.000) sairastavia potilaita lievää (R-L 3-4) atooppista ekseemaa sairastaviin. Tutkimusaineistossa vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia oli 142 tutkimuspotilasta ja lievää 143 tutkimuspotilasta.

Halusimme vertailla myös seerumin IgE-pitoisuutta vaikeaa ja lievää tautimuotoa sairastavien välillä. Tässä vertailuryhmässä jätimme vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavien tautiryhmästä pois IgE yli 10.000 -kriteerin ja tutkimuspotilaiden joukko koostui ainoastaan R-L luokituksen mukaan. Tässä vertailuryhmässä vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia oli 124 ja lievää 143.

5.3 Eettiset näkökohdat

HYKS:n eettinen toimikunta on hyväksynyt tutkimuksen. Tutkimukseen osallistuminen on ollut täysin vapaaehtoista ja jokaiselta atooppista ekseemaa sairastavalta potilaalta on pyydetty kirjallinen suostumus halukkuudestaan osallistua tutkimukseen. Kirjallinen suostumus on kysytty uudelleen kaikilla jatkoseurantakäynneillä (24, 36 ja 48 kuukauden seurantakäynnit). Tutkimukseen osallistuvien potilaiden tiedot on kerätty tavallisen potilaskäynnin tai ylimääräisen tutkimuskäynnin yhteydessä Helsingin iho- ja allergiasairaalassa. Geneettiset analyysit on tehty Suomen molekyyli lääketieteen instituutin teknologiakeskuksen kanssa (FIMM). Laboratorionäytteet on koodattu, joten ainoastaan tutkijat ovat pystyneet yhdistämään tutkimustuloksen potilaaseen.

5.2 Tilastollinen testaaminen

Tilastollinen testaaminen on tehty käyttäen SPSS 25 -tilasto-ohjelmaa (IBM®). Tilastollisen merkittävyyden rajana on pidetty p-arvoa 0.01.

Vertailtaessa vaikeaa ja lievää atooppista ekseemaa sairastavien tutkimuspotilaiden välisiä luokittelevia muuttujia on käytetty χ^2 -testiä (chi-squared test). Vertailtaessa jatkuva-asteikollisia muuttujia testaaminen on suoritettu epäparametrisella testillä (nonparametric independent -samples paired Mann Whitney U test).

6 TULOKSET

Taulukossa 1 on vertailtu vaikeaa (R-L 8-9 tai seerumin IgE yli 10.000) atooppista ekseemaa sairastavia tutkimuspotilaita lievää (R-L 3-4) atooppista ekseemaa sairastaviin tutkimuspotilaisiin. Tutkimuspotilaita oli yhteensä 285, joista vaikeaa tautimuotoa sairastavia potilaita oli 142 ja lievää tautimuotoa sairastavia 143. Vaikeaa tautimuotoa esiintyi miehillä enemmän: 53%:lla, ja lievää tautimuotoa enemmän naisilla: 69%:lla ($p < 0.001$).

Taulukko 1

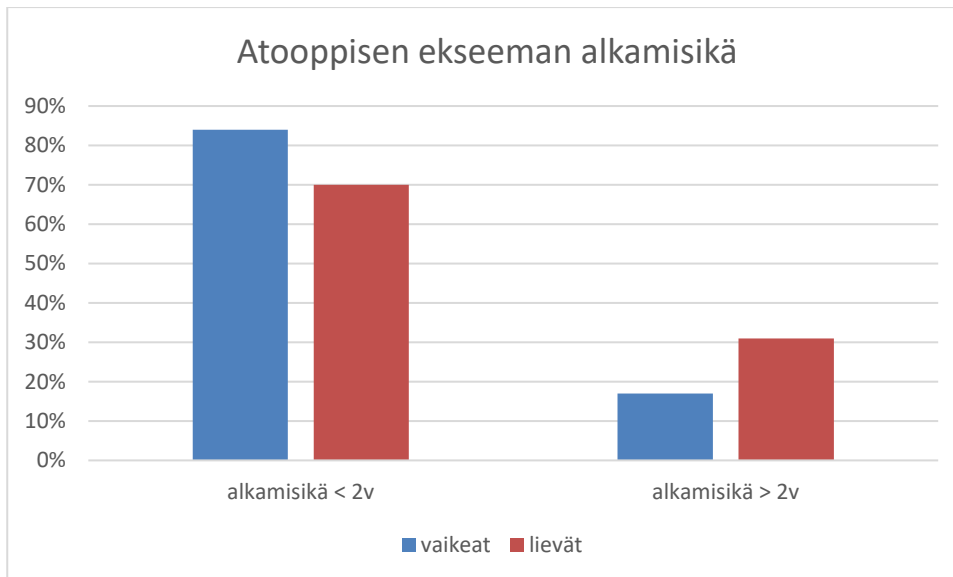
	vaikeat	lievät	p-arvo
yhteensä	142	143	
miehet	73 (53%)	45 (32%)	<0.001
naiset	66 (48%)	98 (69%)	<0.001
ikä	32 (24-48)*	28 (21-38)*	0.007
alkamisikä < 2v	101 (84%)	89 (70%)	0.010
alkamisikä > 2v	20 (17%)	39 (31%)	0.010
1. asteen sukulaisella AD	91 (73%)	87 (65%)	0.200
astma	76 (55%)	47 (33%)	<0.001
allerginen nuha	110 (80%)	100 (71%)	0.089
allerginen konjunktiviitti	100 (73%)	96 (68%)	0.375
ruoka-aineallergiat	95 (69%)	84 (60%)	0.143
palmaarinen hyperlineariitti	41 (41%)	26 (25%)	0.020
HSV infektiot	7 (5,6%)	12 (8,8%)	0.081
valohoito	84 (62 %)	63 (46%)	0.190
prednisolon po	86 (61%)	62 (47%)	0.011
antibiootti po	103 (77%)	72 (54%)	<0.001
syklosporiini po	24 (19%)	16 (12%)	0.132
sairaalahoito	56 (43%)	42 (30%)	0.036
EASI	20 (15-27)*	3 (0-6)*	<0.001
BSA	42 (26-67)*	0.2 (0-1.2)*	<0.001

*mediaani

6.1 Atooppisen ekseeman alkamisikä

Tulosten mukaan atooppisen ekseeman alkamisikä oli suurimmalla osalla tutkimuspotilaista alle kaksi vuotta taudin vaikeusasteesta riippumatta. Alle kaksi vuotiaana atooppiseen ekseemaan oli sairastunut vaikean tautimuodon tutkimuspotilaista 84%, lievän tautimuodon tutkimuspotilaista vastaava luku oli 70% ($p=0.010$). Aikainen atooppisen ekseeman alkamisikä lisää riskiä vaikeampaan tautimuotoon, mutta tämän tutkimuksen mukaan 70%:lla alle kahden vuoden ikää sairastuneista atooppinen ekseema oli jäänyt lieväksi. (Kuvaaja 1)

Kuvaaja 1



6.2 Sukuanamneesi

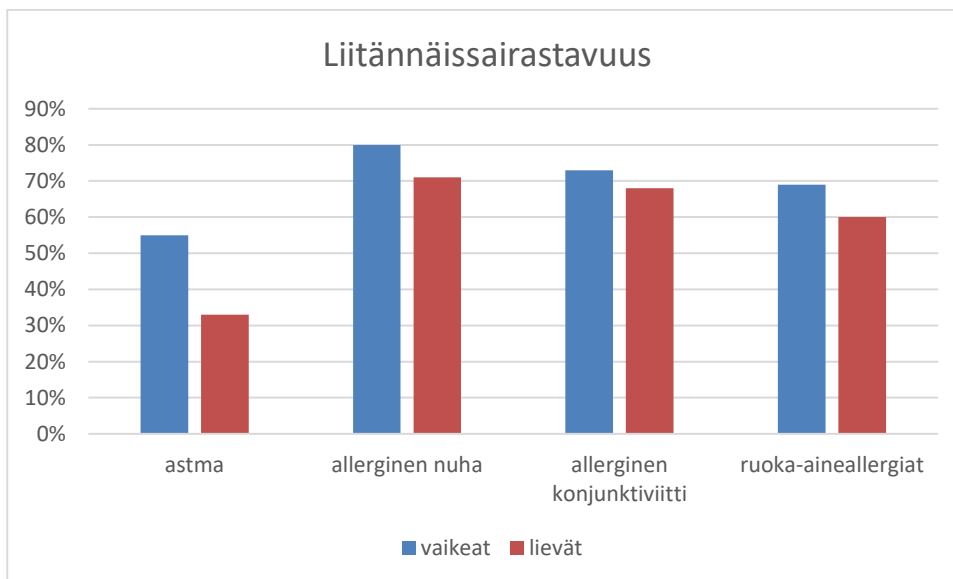
Huomattavan suurella osalla sekä vaikeaa että lievää tautimuotoa sairastavista atooppista ekseemaa esiintyi ensimmäisen asteen sukulaisella: vaikeassa tautimuodossa 73%:lla ja lievässä 65%:lla. Atooppisen ekseeman esiintyminen ensimmäisen asteen sukulaisella ei kuitenkaan merkittävästi vaikuttanut taudin vaikeusasteeseen ($p=0.200$).

6.3 Liitännäissairastavuus

Atooppinen ekseema lisää merkittävästi liitännäissairastavuutta astmaan, allergiseen nuhaan ja ruoka-aineallergioihin. Vaikeaa tautimuotoa sairastavista astmaa esiintyi 55%:lla, kun taas lievää tautimuotoa sairastavista astmaa esiintyi 33%:lla tutkimuspotilaista ($p < 0.001$). Allergista nuhaa esiintyi 80%:lla vaikeaa ja 71%:lla lievää tautimuotoa sairastavista ($p = 0.089$). Allergista konjunktiviittia esiintyi 73%:lla vaikeaa ja 68%:lla lievää tautimuotoa sairastavista ($p = 0.375$). Ruoka-aineallergioita esiintyi 69%:lla vaikeaa ja 60%:lla lievää tautimuotoa sairastavista ($p = 0.143$). Tutkimusaineistossa astmaa esiintyi merkittävästi enemmän vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla tutkimuspotilailla. Allergisen nuhan ja konjunktiviittin sekä ruoka-aineallergioiden esiintyminen oli huomattavan yleistä tutkimuspotilailla, mutta merkittävää eroa vaikean ja lievän tautimuodon välillä ei ollut. (Kuvaaja 2)

Sairastettuja HSV-infektioita esiintyi tutkimuspotilaiden joukossa vähän. HSV-infektiot olivat hieman yleisempiä lievää tautimuotoa sairastavilla, mutta merkittävää eroa ei tutkimuspotilaiden joukossa ollut ($p = 0.081$).

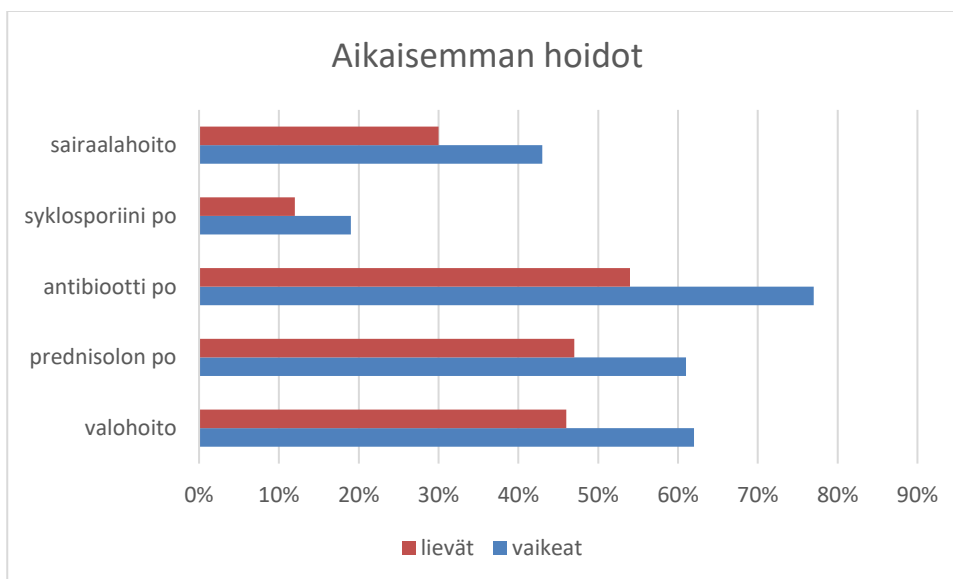
Kuvaaja 2



6.4 Aikaisemmat hoidot

Aikaisemmat systeemiset hoitojaksot kortisonilla ja antibiootilla olivat vaikeaa tautimuotoa sairastavilla huomattavasti yleisempiä. Prednisolonia oli saanut 61% ($p=0.011$) ja antibioottia 77% ($p<0.001$) vaikeaa tautimuotoa sairastavista. Vastaavat luvut lievää tautimuotoa sairastavilla olivat 47% ja 54%. Syklosporiinia oli saanut 19% vaikeaa tautimuotoa sairastavista ja 12% lievää tautimuotoa sairastavista ($p=0.132$). Syklosporiinihoidossa ei ollut merkittävää eroa vaikean ja lievän tautimuodon välillä, mutta syklosporiinihoitoa saaneiden tutkimuspotilaiden määrä oli hyvin pieni. Sairaalahoidossa atooppisen ekseeman vuoksi oli vaikeaa tautimuotoa sairastavista ollut 43% ja lievää tautimuotoa sairastavista 30% ($p=0.036$). Vaikea atooppinen ekseema lisäsi riskiä sairaalahoidon tarpeelle, mutta ero ei ollut merkitsevä. Valohoitoa oli saanut 62% vaikeaa ja 46% lievää tautimuotoa sairastavista ($p=0.190$). (Kuvaaja 3)

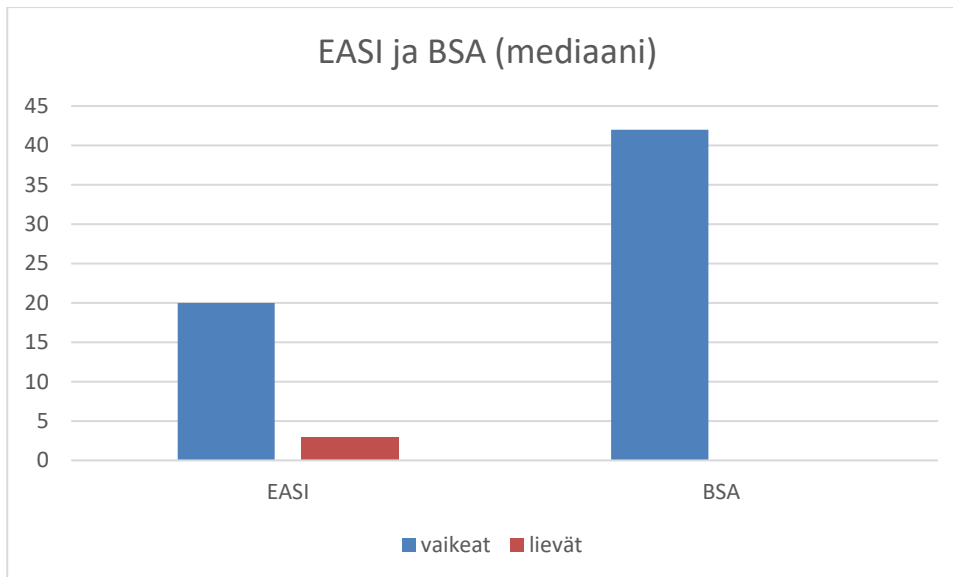
Kuvaaja 3



6.5 Vaikeusasteen luokittelu

Atooppisen ekseeman vaikeusasteen luokitteluun käytetyt EASI ja BSA olivat merkittävästi korkeammat vaikeaa tautimuotoa sairastavilla. EASI:n mediaani vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla oli 20 ja lievää tautimuotoa sairastavilla 3 ($p < 0.001$). EASI:n vaihteluväli vaikeassa tautimuodossa oli 15-27 ja lievässä tautimuodossa 0-6. BSA:n mediaani vaikeaa tautimuotoa sairastavilla oli 42 lievää tautimuotoa sairastavilla 0.2 BSA:n vaihteluväli vaikeassa tautimuodossa oli 26-67 ja lievässä tautimuodossa 0-1.2. ($p < 0.001$). (Kuvaaja 4)

Kuvaaja 4



6.6 Filaggrinigeenimutaation esiintyvyys

Tutkimme myös filaggrinigeenimutaation esiintymistä atooppista ekseemaa sairastavilla potilailla. Filaggrinigeenin mutaatio ilmeni 12%:lla vaikeaa tautimuotoa sairastavista ja 11%:lla lievää tautimuotoa sairastavista ($p = 0.786$). Tutkimusaineistossa yllättävän suurella osalla vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavista potilaista ei ollut filaggrinigeenin mutaatiota (88%). (Taulukko 2)

Taulukko 2

	vaikeat	lievät	p-arvo
yhteensä	139	143	
filaggriinigeenimutaatio	17 (12%)	16 (11%)	0.786
ei filaggriinigeenimutaatiota	122 (88%)	127 (89%)	0.786

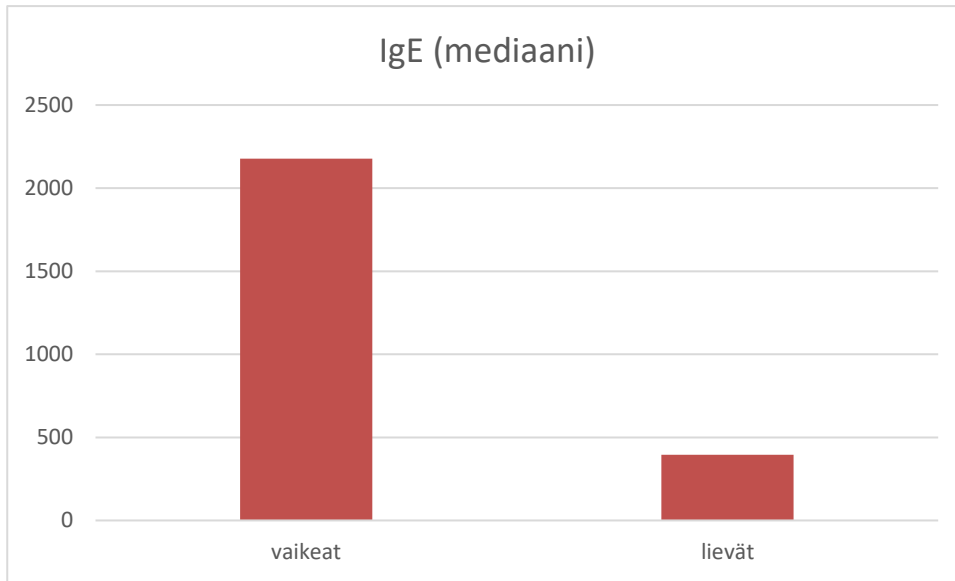
6.7 Seerumin IgE-pitoisuus

Tutkimuspotilaista mitattiin tutkimuksen aloituskäynnillä seerumin IgE. Aiemmin tuloksissa keskityimme vertailemaan vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia tutkimuspotilaita (R-L 8-9 tai seerumin IgE yli 10.000) lievää atooppista ekseemaa sairastaviin tutkimuspotilaisiin (R-L 3-4). Vaikeaa tautimuotoa sairastavien tutkimuspotilaiden ryhmään kuului siis potilaita, joiden R-L luokitus oli alle 8, mutta seerumin IgE-pitoisuus yli 10.000. Seerumin IgE-arvon mukaan vertailemista vaikean ja lievän tautimuodon välillä ei voida pitää tilastollisesti merkitsevänä, koska vaikean ryhmän kriteerit sisältävät IgE-pitoisuuden rajan.

Halusimme kuitenkin selvittää seerumin IgE-arvon vaihteluväliä vaikeaa ja lievää atooppista ekseemaa sairastavilla tutkimuspotilailla. Otimme tässä vertailussa vaikeaa tautimuotoa sairastavaan ryhmään mukaan vain ne potilaat, joiden R-L luokitus oli 8-9 ja jätimme IgE-arvot huomioimatta. Vain R-L luokituksen mukaan huomioituja vaikeaa tautimuotoa sairastavia potilaita tutkimusaineistossa oli 124. Seerumin IgE:n mediaani oli vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla 2178 ja lievää atooppista ekseemaa sairastavilla 396 ($p < 0.001$). Vaihteluväli IgE arvoilla oli 271-9888 ja 108-1343. (Taulukko 3) IgE oli merkittävästi korkeampi vaikeaa tautimuotoa sairastavilla. (Kuvaaja 5)

Taulukko 3

	vaikeat	lievät	p-arvo
yhteensä	124	143	
IgE	2178 (271-9888)*	396 (108-1343)*	<0.001

Kuvaaja 5

7 POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vaikeaa atooppista ekseema sairastavilla potilailla esiintyviä tyyppipiirteitä ja tekijöitä, jotka voisivat ennustaa vaikeaa taudinkulkua. Tulokset ovat yhteneviä aikaisemmin tutkitun tiedon kanssa.

Aiemmin tutkitun tiedon mukaan atooppinen ekseema ilmaantuu 45%:lle lapsista ennen puolen vuoden ikää, 60%:lle ensimmäisen elinvuoden aikana ja 85%:lle ennen viiden vuoden ikää (Akdis ym. 2006.) Tutkimuksessa alle kaksi vuotiaana atooppiseen ekseemaan oli sairastunut vaikean tautimuodon tutkimuspotilaista 84% ja lievän tautimuodon tutkimuspotilaista 70% ($p=0.010$). Riski sairastua atooppiseen ekseemaan on ensimmäisten elinvuosien aikana merkittävin ja varhainen sairastumisikä lisää riskiä atooppisen ekseeman vaikeaan tautimuotoon ($p=0.010$).

Huomattavan suurella osalla atooppista ekseemaa sairastavista esiintyi atooppista ekseemaa ensimmäisen asteen sukulaisella, mutta se ei merkittävästi vaikuttanut taudin vaikeusasteen ennustamiseen.

Liitännäissairauksien ilmenemisessä tutkimuksen tulokset olivat samansuuntaisia aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa. Atooppista ekseemaa sairastavista merkittävän suurella osalla esiintyi astmaa, allergista nuhaa ja konjunktiviittia sekä ruoka-aineallergioita. Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla astman esiintyvyys oli merkittävästi yleisempää kuin lievää tautimuotoa sairastavilla. Atooppista ekseemaa sairastavien potilaiden kohdalla tulisi ottaa huomioon lisääntynyt riski sairastua astmaan, allergiseen nuhaan ja konjunktiviittiin sekä ruoka-aineallergioihin. Atooppisen ekseeman huolellisella hoidolla saatetaan ehkäistä liitännäissairauksien puhkeaminen, minkä vuoksi on tärkeää pyrkiä ekseeman aktiiviseen ja hyvään hoitoon (Snellman 2015).

Tutkimuspotilaiden aiemmat atooppisen ekseeman hoitomuodot huomioiden vaikeaa tautimuotoa sairastavista huomattavan suurella osalla esiintyi kortisoni-, antibiootti- ja valohoitoja sekä sairaalahoitojaksoja. Lievään tautimuotoon verrattuna vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavat potilaat ovat suuren riskin potilaita antibioottihoidoille.

Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavien IgE-arvo oli merkittävästi korkeampi kuin lievää tautimuotoa sairastavien. Aiemmin tutkitun tiedon mukaan atooppista ekseemaa sairastavilla on lisääntynyt taipumus tuottaa IgE-luokan vasta-aineita, mikä lisää IgE-välitteistä herkistymistä ympäristön ja ruoka-aineiden allergeeneille. Koska IgE-luokan vasta-aineet voivat edistää atooppisen ekseeman kehittymistä mast-solujen toiminnan aktivoimisella, on loogista, että vaikeaa tautimuotoa sairastavilla tavataan huomattavasti korkeampia IgE-arvoja.

Filaggriinigeenimutaation vaikutusta atooppisen ekseeman vaikeusasteeseen emme tutkimuksessa saaneet merkittävästi esille. Aiemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavilla filaggriinigeenin mutaatiot ovat yleisempiä ja geenimutaatioita tavataan myös enemmän potilailla, joiden seerumin IgE-arvo on korkea (Liu ym. 2011, Landeck ym. 2013).

Tutkimuksen yli viiden sadan tutkimuspotilaan, joista vertailimme vajaa kolmeasataa potilasta, aineistolla olemme päässeet tilastollisesti vertailukelpoisiin tuloksiin. Kaikki tutkimuspotilaat on arvioitu samassa sairaalassa käyttämällä samoja arviointikriteerejä ja samaa kyselykaavaketta. Tutkimuspotilaiden atooppisen ekseemaan vaikeusaste on arvioitu Rajka Langeland -luokituksen avulla lievään ja vaikeaan tautimuotoon. Vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavista tutkimuspotilaista valitsimme tutkimukseen ne potilaat, joilla R-L luokitus oli 8-9 ja seerumin IgE-arvo oli yli 10 000 ja lievää atooppista ekseemaa sairastavista ne potilaat, joiden R-L luokitus oli 3-4. Seerumin IgE-pitoisuuksia verratessamme valitsimme vaikeaa tautimuotoa sairastavien ryhmään vain ne potilaat, joiden R-L luokitus oli 8-9. Taudinvaikeusasteen luokittelussa virhemarginaalia pyrimme vähentämään arvioimalla potilaat samoin kriteerein samojen lääkäreiden toimesta. Tutkimustuloksissa virhemarginaalia aiheuttaa joidenkin potilaiden kohdalla puuttuvat tiedot sairaushistoriassa.

Tutkimuksessa löysimme atooppista ekseemaa sairastavilta potilailta tyypipiirteitä ja tekijöitä, mitkä viittaavat vaikeaan taudinkuvaan. Merkittävimpinä taudin varhainen alkamisikä, seerumin korkea IgE-arvo ja liittännäissairauksista astman ilmeneminen. Kokonaisuudessaan atooppista ekseemaa sairastavista tutkimuspotilaista yli puolella esiintyi allergista nuhaa ja konjunktiviittia sekä ruoka-aineallergioita. Aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että IgE-luokan vasta-aineet voivat edistää atooppisen ekseeman kehittymistä ja lisätä IgE-välitteistä herkistymistä ympäristön ja ruoka-aineiden allergeeneille. Korkeat IgE-pitoisuudet lisäävät myös todennäköisyyttä vaikealle

taudinkuvalle. (Liu ym. 2011, Kabashima K 2013, Ungar ym. 2017.) Näiden tutkimusten valossa herää ajatus, voitaisiinko vaikeaa atooppista ekseemaa ja siitä johtuvia liitännäissairauksia ehkäistä estämällä IgE-luokan vasta-aineiden tuotanto ja toiminta. Tähän tulemme toivottavasti tulevaisuudessa saamaan vastauksen biologisten lääkeaineiden kehittämisen ja tutkimisen kautta.

LÄHTEET

Airola Kristiina. Dubilumabi. Lääketietoa Fimeasta. Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea 2019 (päivitetty 9.10.2018). www.terveysportti.fi

Akdis C, Akdis M, Bieber T ym. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report 2006;8:969-987.

Atooppinen ekseema. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen, Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen, Atopialiiton ja Iholiiton asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019 (päivitetty 19.9.2016). www.kaypahoito.fi

Bath-Hextall F, Birnie A, Ravenscroft J, Williams H. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *British Journal of Dermatology* 2010;163:12-26.

Boguniewicz M, Leung D. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews* 2011; 242:233-246.

Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2009;26:273-278.

Cork M, Danby S, Vasilopoulos Y ym. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;8:1892-1908.

Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC ym. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69:17-27.

Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B ym. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;1:155-172.

Hanifin J, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte S, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental Dermatology* 2008;10:11-18.

Heil P, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Journal of the German Society of Dermatology* 2010;12:990-998.

Ilves Tiina (2016) Mast cells in atopic dermatitis: the role of chymase, tryptase, interleukin-6 and OX40/OX40L. Publications of the University of Eastern Finland. Jyväskylä: Grano oy.

Kabashima Kenji. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of Dermatological Science* 2013;70:3-11.

Kapoor R, Menon C, Hoffstad O ym. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;1:68-73.

Kim D, Li K, Seo S ym. Quality of Life and Disease Severity Are Correlated in Patients with Atopic Dermatitis 2012;27:1327-1332.

Landeck L, Visser M, Kezic S, John S. Genotype–phenotype associations in filaggrin loss-of-function mutation carriers. *Contact Dermatitis* 2013;68:149-155.

Liu Fu-Tong, Goodarzi Heidi, Chen Huan-Yuan. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2011;41:298-310.

Maksimovic N, Jankovic S, Marinkovic J, Sekulovic L, Zivkovic Z, Spiric V. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology* 2012;39:42-47.

Mancini A, Kaulback K, Chamlin S. The Socioeconomic Impact of Atopic Dermatitis in the United States: A Systematic Review. *Pediatric Dermatology* 2008;25:1-6.

Mittermann I, Wikberg G, Johansson C ym. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *Plos One* 2016; 11.

Mocsai G, Gaspar K, Nagy G ym. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2014;170:617-624.

Mortz C, Andersen K, Dellgren C ym. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015;70:836-845.

Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of nutrition metabolism* 2015;66:8-16.

Palmer C, Irvine A, McLean W. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics* 2006;38:441-446.

Rajka G & Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Dermato-venereologica. Supplementum* 1989; 144:13-14.

Reitamo S, Remitz A, Haahtela T. Hit early and hit hard in atopic dermatitis and not only in asthma. *Allergy* 2009; 64:503-504.

Remitz Anita & Salava Alexander & Ranki Annamari (2018). *Ihotautilääkärin käsikirja*. Novartis Finland Oy.

Ring J, Alomar A, Bieber T ym. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;26:1045-1060.

Ring J, Alomar A, Bieber T ym. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;26:1176-1193.

Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E ym. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123:1361-1370.

Roekevisch E (2018). *Systemic Treatment in Atopic Dermatitis*. University of Amsterdam.

Salava Alexander (2018). Lääkäriin käsikirja. Atooppinen ekseema aikuisella. Kustannus Oy Duodecim.

Silberberg J, Garg N, Paller A, Fishbein A, Zee P. Sleep Disturbances in Adults with Eczema Are Associated with Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology* 2015;1:56-66.

Slattery M, Essex M, Paletz E ym. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:668-671.

Snellman Erna. Atooppista ihottumaa voidaan hoitaa ennakoivasti. *Duodecim* 2015;131:1163-1169.

Spergel JM, Paller. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;12:118-27.

Thaci D, Simpson E, Beck L ym. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet* 2016; 10013:40-52.

Ungar B, Garcet S, Gonzalez J ym. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137:603-6013.

Vakharia P, Chopra R, Silverberg J. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018; 1: 15-22.

Van den Oord R, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:2433.

Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M ym. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016;30:729-747.

Zhenf T, Yu J, Oh M, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology* 2011;3:67-73.