



# OKLASITINIBI

käyttöaiheet, teho ja turvallisuus

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Anni Valtonen

Helsingin yliopisto  
Eläinlääketieteellinen tiedekunta  
Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto  
Eläinlääketieteellinen immunologia  
2023



Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto – Sektion – Department Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto	
Tekijä – Författare – Author Valtonen Anni			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Oklasitinibi – käyttöaiheet, teho ja turvallisuus -kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine – Läroämne – Subject Eläinlääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Lisensiaatintutkielma		Aika – Datum – Month and year 04/2023	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 35
<b>Tiivistelmä – Referent – Abstract</b> <p>Kutisevat ihosairaudet koskettavat merkittävän suurta osaa maailman koirapopulaatiosta; noin joka kymmenennen koiran arvioidaan sairastavan pelkästään atooppista dermatiittia, eli atooppista ihottumaa. Oklasitinibi (kauppanimi Apoquel ©, Zoetis Belgium) on ensisijaisesti koirien atooppisen dermatiitin hoitoon tarkoitettu tehokas ja turvallinen lääkeaine, jonka käyttömahdollisuuksia on lähiaikoina tutkittu myös muiden harvinaisempien ihosairauksien hoidossa.</p> <p>Tässä kirjallisuuskatsauksessa pyritään luomaan kokonaiskuva oklasitinibista lääkeaineena, sen käyttöominaisuuksista koiran atooppisen dermatiitin hoidossa, sekä käyttömahdollisuuksista muiden kutisevien ihosairauksien hoidossa.</p> <p>Atooppiseen dermatiittiin liittyvän kutinan taustalla katsotaan olevan pääasiallisesti IgE-välitteinen tyyppi I yliherkkyysoire. Tyyppi II auttaja-T-solut erittävät sytokiineja, eli välittäjäaineita, jotka aktivoivat januskinaasin (JAK) ja signaalimuunnin ja transkriptioaktivaattorin (STAT) välittämää JAK-STAT-signaalintia. Tämä saa aikaan B-solujen vasta-ainetuotannon ohjautumisen allergeenispesifiseen IgE-isotyypin suuntaan sekä ääreishermoston solujen kautta aivoissa kutinaksi tulkittavan tuntemuksen ja atooppisen dermatiitin tyyppilliset kliiniset oireet, kutinan ja ihon tulehduksen.</p> <p>Oklasitinibi on toimintamekanismitaan januskinaasiestäjä, joka estää januskiinasien, erityisesti JAK1-proteiiniperheen toimintaa ja siten lievittää atooppisen dermatiitin kliinisiä oireita. Se on nopeavaikutteinen, tehokas ja turvallinen lääkeaine, jonka yleisiin haittavaikutuksiin kuuluu lähinnä mahasuolikanavan oireita. Oklasitinibilääkitykseen yhdistetään myös vakavampia haittavaikutuksia, kuten immunosuppressiiviseen vaikutukseen yhdistetty kasvainten ja infektioiden esiintymisen lisääntyminen. Oklasitinibilla on kuitenkin havaittu olevan merkittävää immunosuppressiivista vaikutusta vasta ohjeannosta selvästi korkeammilla, noin kymmenkertaisilla annoksilla.</p> <p>Viimeisen parin vuoden aikana oklasitinibin käyttömahdollisuuksia on tutkittu atooppisen dermatiitin lisäksi myös useiden muiden kutisevien ihosairauksien, kuten esimerkiksi hyperkeratoottisen monimuotoisen punavihottuman, kroonisen kutaanisen lupus erythematosuksen ja pemfigus vulgariksen hoidossa. Nämä tutkimukset ovat antaneet lupaavia tuloksia, mutta aiheesta vaaditaan vielä paljon lisätutkimusta, ennen kuin näitä tuloksia voidaan pitää luotettavina.</p> <p>Kun tietämys oklasitinibin turvallisuudesta lisääntyy ja varmistuu, voidaan olettaa sen käytön lisääntyvän koirien atooppisen dermatiitin hoidossa. Lisäksi tulevaisuus näyttää saadaanko oklasitinibista myös merkittävä uusi hoitokeino vielä toistaiseksi vaikeasti hoidettavissa olevien harvinaisempien ihosairauksien hoitoon.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Oklasitinibi, Apoquel ©, atooppinen dermatiitti			
Säilytyspaikka – Förvaringsställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Marja Raekallio, Sami Junnikkala			

# SISÄLLYS

JOHDANTO .....	1
2 KUTINAN MEKANISMIT JA OKLASITINIBI LÄÄKEAINEENA .....	2
2.1 Kutina, IL-31 ja JAK–STAT .....	2
2.2 Januskinaasiestäjät ja oklasitinibi.....	4
2.3 Oklasitinibin farmakologiaa .....	4
3 TEHO JA TURVALLISUUS .....	5
3.1 Oklasitinibin teho.....	5
3.2 Oklasitinibin haittavaikutukset.....	8
3.3 Oklasitinibin vaikutukset kliinisiin parametreihin .....	11
3.4 Oklasitinibi ja muut lääkeaineet.....	11
4 KÄYTTÖAIHEET .....	12
4.1 Atooppinen dermatiitti .....	12
4.2 Kaskadikäyttö.....	16
4.2.1 Hyperkeratoottinen monimuotoinen punavihottuma .....	16
4.2.2 Korvankärjen haavainen ihottuma .....	18
4.2.3 Juveniili iskeeminen dermatopatia.....	19
4.2.4 Kutaaninen epiteliotrooppinen T-solu-lymfooma .....	20
4.2.5 Autoimmuuni subepidermaalinen rakkulainen dermatoosi.....	21
4.2.6 Kapi.....	22
4.2.7 Krooninen kutaaninen lupus erythematosus .....	23
4.2.8 Pemfigus vulgaris.....	23
5 POHDINTA .....	24
6 LÄHTEET .....	26

## LYHENTEET

IgE – Immunoglobuliini-E

Th2-solut – Tyypin 2 auttaja-T-solut

JAK – Januskinaasi

STAT – Signaalimuunnin ja transkriptioaktivaattori

IL-31 – Interleukiini 31

SID – Kerran vuorokaudessa

BID – Kaksi kertaa vuorokaudessa

PVAS – Pruritus Visual Analog Scale

CADESI – Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index

HCA – Hydrokortisoni aseponaatti

## JOHDANTO

Kutisevat ihosairaudet koskettavat isoa osaa maailman koirapopulaatiosta. Noin joka kymmenennen koiran arvioidaan sairastavan jo pelkästään atooppista dermatiittia, eli atooppista ihottumaa (De Caro ym. 2022). Kutina on kipuun verrattavissa oleva tuntemus, joka syntyy monimutkaisen immuunipuolustuksen ja hermoston yhteen liittävän reaktiosarjan seurauksena. Atooppisen dermatiitin yhteydessä kutinaan ja ihotulehdukseen johtavat mekanismit saavat alkunsa, kun koiran immuunipuolustus reagoi virheellisesti vaarattomiin allergeeneihin, kuten siitepölyyn tai ruoka-aineeseen vasta-ainevälitteisellä tyyppin I yliherkkyysoireilla (Furie ym. 2017). Atooppisen dermatiitin, kuten muidenkin kutisevien ihosairauksien asianmukainen hoito kutinaa ja ihon tulehdusreaktioita lievittäväällä lääkityksellä on tärkeää, sillä voimakas kutina johtaa helposti hankaliin toissijaisiin ongelmiin, kuten bakteeri- ja hiivatulehduksiin sekä ihon paksuuntumiseen (Marsella 2021b, Hensel ym. 2016).

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee yhtä koiran atooppiseen dermatiittiin liittyvän kutinan ja ihotulehduksen hoitoon kehitettyä lääkeainetta, oklasitinibia. Tutkielman tarkoituksena on käydä läpi lyhyesti koiran kutinan ja atooppisen dermatiitin mekanismeja, oklasitinibin ominaisuuksia, tehoa ja turvallisuutta lääkeaineena, sekä sen käyttöä koirilla atooppisen dermatiitin ja kaskadisäännön mukaisesti myös muiden kutisevien ihosairauksien hoidossa.

Oklasitinibi on useissa eri tutkimuksissa havaittu tehokkaaksi ja turvalliseksi lääkeaineeksi atooppisen dermatiitin hoidossa. Tutkimustiedon jatkuvasti lisääntyessä voidaan odottaa oklasitinibin virallisten käyttöaiheiden listan laajenevan tulevaisuudessa koskemaan myös useita muita harvinaisia ja vielä toistaiseksi perinteisillä keinoilla hankalasti hoidettavissa olevia ihosairauksia.

## 2 KUTINAN MEKANISMIT JA OKLASITINIBI LÄÄKEAINEENA

### 2.1 Kutina, IL-31 ja JAK–STAT

Kutina on monimutkaisen sytokiini- eli välittäjäainevälitteisen reaktiosarjan aiheuttama tuntemus, jonka patofysiologiaa on alettu ymmärtämään perusteellisemmin vasta viimeisen vuosikymmenen aikana (Cosgrove ym. 2013). Kutinan taustalla on koiran atooppisen ihotulehduksen tapauksessa IgE-välitteinen tyyppin I yliherkkyysoireyksi, jossa tyyppin II auttaja-T-solut (Th2-solut) erittävät kutinaa edistäviä sytokiineja, kuten esimerkiksi interleukiini-31:stä (IL-31), histamiinia, tryptaasia ja neuropeptidejä. Sytokiinit saavat januskinaasin (JAK) ja signaalimuunnin ja transkriptioaktivaattorin (STAT) välittämän JAK–STAT-signaaloinnin ja ääreishermoston hermosolujen kautta aikaan aivoissa kutinaksi tulkittavan tuntemuksen (Furue ym. 2017).

Tyyppin I yliherkkyysoireyksissä eläimen elimistön immuunivaste normaaleille ympäristön ja ruuan kautta saataville allergeeneille on epänormaali. Siinä allergeenille altistuneet Th2-solut tuottavat liiallisiä määriä sytokiineja, jotka ohjaavat B-solujen vasta-ainetuotantoa allergeenispesifisen IgE-isotyypin suuntaan (Tizzard 2013). Perinteisestä tyyppin I yliherkkyysoireyksistä poiketen atooppiseen dermatiittiin liittyvä IL-31-välitteinen kutinareaktio on kuitenkin riippumaton mastosolujen ja basofiilien degranulaatiosta eli jyväsraakkuloiden sisällön vapauttamisesta, sekä proteinaasiaktivoituvasta reseptori 2:sta (PAR-2) (Olomski ym. 2019). Nimensä mukaisesti PAR-2:n arvioidaan aktivoituvan tiettyjen proteinaasien, eli proteiineja pilkkovien entsyymien, vaikutuksesta ja aiheuttavan kutinaa aktivoimalla suoraan ääreishermostoa (Kempkes ym. 2014).

IL-31 on kutinaan yhdistetyistä sytokiineista parhaiten tunnettu ja sen on viime vuosien aikana todettu olevan suorastaan avainasemassa atooppiseen dermatiittiin liittyvässä kutinassa (Cosgrove ym. 2013). Hiirillä liiallisen IL-31-pitoisuuden on havaittu aiheuttavan voimakasta kutinaa, ihovaurioita ja kaljuuntumista. Ihmisillä IL-31:n määrän

seeruminäytteessä on osoitettu myös korreloivan oireiden voimakkuuden kanssa sekä aikuisilla että lapsilla. Ihmisillä on havaittu myös, että kutisevissa ihosairauksissa IL-31:n määrä on ollut selvästi koholla verrattuna kutisemattomiin ihosairauksiin.

Laboratoriobeagleilla on myös saatu käynnistettyä selvä kutinakäyttäytyminen antamalla niille koiratyypistä IL-31:tä injektiona (Gonzales ym. 2013).

IL-31 kuuluu IL-6 sytokiiniperheeseen ja sitä tuotetaan ja eritetään pääasiassa allergeeniaktivaation seurauksena Th2-soluista, mutta lisäksi myös muisti-T-soluista ja kypsistä dendriittisoluista (Furue ym. 2017, Olomski ym. 2019). IL-31-reseptoreja taas löytyy useista eri solutyypeistä, muun muassa takajuurisolmukkeen kipua aistivissa hermosoluista (Olomski ym. 2019), keratinosyyteistä, makrofageista ja eosinofiileistä. IL-31 – reseptorikompleksi koostuu kahdesta alayksiköstä; IL-31-reseptori-A:sta ja onkostiini M reseptori beta:sta. Sytokiinin sitoutuminen tähän reseptorikompleksiin saa aikaan mm. JAK-STAT-väylän aktivaation (Gonzales ym. 2014).

JAK-entsyymit ovat tyrosiinikinaaseja, jotka aktivoivat valkuaisaineita soluissa. Ne sitoutuvat solukalvon ulko- ja sisäpuolelle ulottuvien sytokiini–reseptori-kompleksien solulimanpuoleiseen yksikköön ja välittävät viestejä solun sisällä (Lancellotti ym. 2020). Sytokiinin tai kasvuhormonin sitoutuminen solukalvon reseptoriin aktivoi JAK-entsyymejä ja säätelee useiden tulehdukseen liittyvien geenien ilmentymistä STAT – proteiiniperheen fosforylaation kautta. JAK-perheitä on nisäkkäillä neljä (JAK1-4) ja STAT-perheitä seitsemän (STAT1-7) (Banovic ym. 2019). JAK–STAT-väylän aktivaatio vaikuttaa useisiin solun toimintoihin; muun muassa solujen lisääntymiseen ja vaeltamiseen (Lancellotti ym. 2020) sekä takajuurisolmukkeen kipua aistivissa hermosoluissa sähköiseen viestinvälitykseen (Furue ym. 2017). Lisäksi JAK–STAT-signaalintireitillä on tärkeä rooli muun muassa verisolujen kehityksessä ja onkogeneesissä, eli kasvainten muodostumisessa (Barret ym. 2019). IL-31 vaikutus kohdistuu pääasiassa JAK-1 proteiiniperheeseen, joka osallistuu moniin tulehdusta ja allergisia sekä kutinareaktiota edistäviin tapahtumasarjoihin (Cosgrove ym. 2013).

## 2.2 Januskinaasiestäjät ja oklasitinibi

Oklasitinibi, eli oklasitinibimaleaatti, on januskinaasiestäjä, joka valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella estää pääasiassa JAK1-proteiiniperheen toimintaa, mutta sillä on todettu olevan myös lievä vaikutus JAK2- ja JAK3-perheiden proteiineihin ja niiden osaltaan säätelemään verenmuodostukseen (Cosgrove ym. 2013, Lancellotti ym. 2020). Oklasitinibin vaikutukset JAK1-proteiinien aktivaatiossa kohdistuvat pääasiassa IL-31, IL-2, IL-4, IL-6 ja IL-13 sytokiinien vaikutuksiin, joista IL-31 vastaa pääasiassa kutinareaktioista ja muiden vaikutukset liittyvät paikallisen tulehdusreaktion syntymiseen. Valmisteyhteenvedon mukaista annosta korkeammilla annoksilla oklasitinibillä on havaittu olevan myös vaikutusta muiden sytokiinien sekä T-solujen spontaanin lisääntymisen estämisessä (Banovic ym. 2019, Colombo ym. 2021).

Januskinaasi-inhibiittoreita on kehitetty ihmisillä tulehduksellisten, hematologisten sekä autoimmuunisairauksien hoitoon (Banovic ym. 2019), mutta oklasitinibin hyväksyntä koskee ainakin toistaiseksi vain atooppisen ja allergisen ihotulehduksen sekä kutinan hoitoa koirilla. Oklasitinibin on havaittu olevan tehokas IL-31 sytokiinin välittämän kutinan ehkäisyssä sekä lievittävän myös paikallista tulehdusreaktiota useiden tulehdusta edistävien sytokiinien, kuten IL-2, IL-4, IL-6 ja IL-13:ta toimintaa estämällä (Cosgrove ym. 2013, Colombo ym. 2021).

## 2.3 Oklasitinibin farmakologiaa

Tällä hetkellä Suomen markkinoilla eläinlääkkeissä on ainoastaan yksi oklasitinibivalmiste tuotenimellä Apoquel ©, jonka myyntilupaa hallitsee Zoetis (Belgium SA).

Valmisteyhteenvedon mukaisesti oklasitinibia voidaan määrätä yli 12 kuukauden ikäisille ja yli kolmen kilogramman painoisille koirille, joilla ei ole havaittu immuunivajausta, sillä lääkeainetta ei ole tutkittu riittävästi muissa tilanteissa. Koiralle saadaan määrättyä haluttu annos tarkasti erivahvuisten tablettiversioiden 3,6 mg, 5,4 mg ja 16 mg avulla. Kaikkia



vahvuuksia on saatavana 20, 50 ja 100 tabletin pakkauksissa, jotta myös kuurin pituus voidaan määrittellä suhteellisen tarkasti ilman lääkejätettä ja jakamatta pakkauksia (Apoquel-valmisteyhteenveto 2019).

Oklasitinibin valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annos koiran atooppiseen dermatiittiin on suun kautta annosteltuna 0,4–0,6 mg/kg ensin kahdesti vuorokaudessa (BID) kahden viikon ajan ja sen jälkeen tarvittaessa 0,4–0,6 mg/kg kerran päivässä (SID) tavoitellun hoitovasteen ylläpitämiseen. Oklasitinibi imeytyy suun kautta annosteltuna nopeasti ja sen suurin mahdollinen plasmakonsentraatio saavutetaan jo alle tunnin kuluttua annostelusta. Lääkeaineen biosaatavuus eli elimistöön imeytyvän lääkeaineen määrä on korkea, jopa 79–89 %, eli lähes kaikki annosteltu oklasitinibi imeytyy. Oklasitinibi poistuu elimistöstä pääasiassa muuttamalla aineenvaihdunnan seurauksena useiksi eri yhdisteiksi, joita on havaittu ainakin plasmassa ja virtsassa. Lisäksi pieni määrä oklasitinibia poistuu sellaisenaan myös sappinesteen ja munuaisten kautta (Apoquel-valmisteyhteenveto 2019). Koiran sukupuolella, rodulla tai ruokinnan ajoituksella suhteessa lääkkeen annosteluun ei ole havaittu olevan vaikutusta lääkeaineen biosaatavuuteen (Collard ym. 2013).

## 3 TEHO JA TURVALLISUUS

### 3.1 Oklasitinibin teho

Oklasitinibin selkeänä etuna suhteessa muihin kutinaa lievittäviin lääkeaineisiin on sen nopeasti alkava ja tehokas kutinaa sekä ihon tulehdusreaktioita lievittävä vaikutus ilman selvää immunosuppressiivista, eli immuunijärjestelmää lamaavaa vaikutusta (Cosgrove ym. 2015, Banovic ym. 2019). Kutinan voimakkuutta ja sen muutoksia koirilla voidaan arvioida erilaisilla menetelmillä, joista oklasitinibia koskevissa tutkimuksissa on käytetty pääasiassa PVAS- ja CADESI- pisteytysmenetelmiä. PVAS tulee sanoista Pruritus Visual Analog Scale, joka tarkoittaa kutinan visuaalista vertailevaa asteikkoa, jossa omistaja ja eläinlääkäri voivat arvioida koiran kutinan määrää numeroasteikolla lukuarvoilla yhdestä kymmeneen. Koira

saa lukuarvon yksi, jos se ei osoita lainkaan kutinakäytöstä ja lukuarvon kymmenen, jos se oireilee jatkuvasti ja voimakkaasti. CADESI taas tulee sanoista Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, mikä tarkoittaa vapaasti suomennettuna koirien atooppisen dermatiitin laajuutta ja voimakkuutta kuvaavaa suhdelukua. CADESI-pisteytystä käyttää pääsääntöisesti eläinlääkäri potilaan kliinistä oireenkuvaa arvioidessaan (De Caro ym. 2022). Pisteytysmenetelmiin pohjautuen oklasitinibin on havaittu vähentävän kutinakäytöstä selvästi noin 1–4 tunnin kuluttua annostelusta (Gadeyne ym. 2014, Fukuyama ym. 2015).

Oklasitinibin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu useissa eri tutkimuksissa. Muun muassa Cosgrove ym. (2013 ja 2015) ovat selvittäneet oklasitinibin hyötyjä ja haittoja yhteensä yli 650 atooppisesta dermatiitista kärsivän koiran hoidossa. Vuoden 2013 tutkimukseen osallistui 436 koiraa, joista osa sai sairauden hoitoon oklasitinibia BID valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella ja osa lumelääkettä 7–28 vuorokauden ajan. Koirien kutinaoireiden voimakkuutta mitattiin sekä omistajan, että eläinlääkärin toimesta PVAS-pisteytysmenetelmän avulla viikon ajan niin, että omistaja arvioi tilannetta päivittäin ja eläinlääkäri päivinä nolla ja seitsemän. Oklasitinibia saaneiden ryhmässä PVAS-pisteet laskivat huomattavasti viikon aikana ja eläinlääkärin seitsemäntenä tutkimusvuorokautena suorittamassa arviossa oklasitinibia saaneiden ryhmän pisteiden keskiarvo oli merkittävästi matalampi kuin lumelääkeryhmällä (Cosgrove ym. 2013). Vuoden 2015 tutkimukseen taas osallistui 247 potilaskoiraa, jolla oli todettu allerginen ihosairaus, jota oli hoidettu onnistuneesti oklasitinibilla valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella. Koirien oireiden määrää ja voimakkuutta arvioitiin sekä PVAS-pisteytysmenetelmällä, että omistajien täyttämällä elämänlaatukyselyllä noin kolmen kuukauden välein jopa kahden vuoden ajan. PVAS-pisteet pystyivät koko seurannan ajan lähtöarvojen alapuolella ja elämänlaatukysely osoitti 91 %:lla potilaista merkittävää elämänlaadun paranemista lääkityksen ajalla (Cosgrove ym. 2015).

Little ym. (2015) vertailivat oklasitinibin ja siklosporiinin käyttöä 226:n atooppisesta dermatiitista kärsivän koiran hoidossa 12 viikon aikana. Omistajat arvioivat koirien kliinistä oireenkuvaa PVAS- ja eläinlääkärit CADESI-menetelmällä. Tulokset osoittivat oklasitinibin olevan siklosporiinia selvästi nopeavaikutteisempi, mutta myös tehokkaampi lääke

atooppisen dermatiitin hoidossa ensimmäisten lääkitysviikkojen aikana: vasta 56:nä lääkitysvuorokautena siklosporiinin teho ylsi samalle tasolle oklasitinibin kanssa. Pitkäaikaisemmassa tarkastelussa lääkitysten teho vastasi toisiaan ja molemmat lääkeaineet vähensivät merkittävästi atooppisen dermatiitin aiheuttamaa kutinaa ja ihotulehdusta (Little ym. 2015). Gadeyne ym. (2014) puolestaan suorittivat samankaltaisen tutkimuksen, jossa he vertailivat oklasitinibin ja prednisolonin käyttöä yhteensä 123:lla atooppista dermatiittia sairastavalla koiralla. Tässä tutkimuksessa sekä omistajat, että eläinlääkärit arvioivat kliinisten oireiden määrää PVAS-menetelmällä. Molempien lääkeaineiden todettiin olevan käytännössä katsoen yhtä tehokkaita ja niiden kutinaa lievittävän vaikutuksen alkavan yhtä nopeasti (Gadeyne ym. 2014). Kuitenkin, glukokortikoideihin liittyy usein lisääntyntä juomista, syömistä sekä virtsaamista, sekä selvästi kohonnut haimatulehduksen, maha-suolikanavan haavaumien, diabeteksen ja cushingin taudin riski, minkä vuoksi oklasitinibin voidaan katsoa olevan pitkäaikaiskäytössä glukokortikoideja parempi vaihtoehto (Cosgrove ym. 2013).

Vaikka oklasitinibi on monessa tutkimuksessa havaittu tehokkaaksi kutinaa ja ihotulehdusta lievittäväksi lääkeaineeksi, voi valmisteyhteenvedon mukainen annostelutiheyden lasku kahden ensimmäisen käyttöviikon jälkeen BID annostelusta SID annosteluun aiheuttaa oireiden palaamisen tai pahenemisen joillain koirilla (Takahashi ym. 2021). Denti ym. (2022) arvioivat oklasitinibin käyttöä BID annostelulla pidempiaikaisesti potilaskoirilla, joilla oklasitinibin SID annostelu ei ollut riittänyt pitämään oireita kurissa, mutta joilla BID annostelulla oli saavutettu haluttu hoitovaste. Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia, vaikka koirille annettiin oklasitinibia kahdesti päivässä jopa vuoden ajan. Kirjoittajat kuitenkin mainitsevat, ettei tulosta voi vielä sellaisenaan ilman lisätutkimuksia pitää riittävän luotettavana viitteenä BID annostelun turvallisuudesta kontrolliryhmän ja subjektiivisen arviointiasteikon puuttuessa (Denti ym. 2022). Lisäksi valmisteyhteenvedoon kirjatusta annostuksesta poikkeaminen luetaan uudessa Euroopan Unionin lainsäädännössä laittomaksi off-label käytöksi ((EU) 2019/6).

Vaikka oklasitinibia ei saisikaan käyttää valmisteyhteenvedosta poikkeavalla annoksella, on sen yhteiskäyttöä tutkittu muiden kutinaa ja ihotulehdusta lievittävien lääkeaineiden, kuten

esimerkiksi 0,0584 % hydrokortisoni aseponaatin (HCA, Cortavance ©, Virbac) kanssa (Takahashi ym. 2021). Suihkeena iholle ulkoisesti annosteltava HCA on kortikosteroidi, jonka yhtenä käyttöaiheena on atooppiseen dermatiittin liittyvien akuuttien pahenemisvaiheiden paikallishoito. Takahashi ym. (2021) tutkivat 0,0584 % HCA:n käyttöä oklasitinibin rinnalla neljän viikon ajan. Oklasitinibia käytettiin valmisteyhteenvedon mukaisella annostelulla ja vertailuryhmänä toimi ryhmä koiria, jotka saivat lumelääkettä hydrokortisonin sijaan. Kliinisten oireiden esiintymistä arvioitiin PVAS- ja CADESI-menetelmin viikon välein. Tutkijat havaitsivat lumelääkeryhmässä merkittävää kliinisten oireiden pahenemista, kun oklasitinibin annostelua laskettiin BID annostelusta SID annosteluun. Hydrokortisonia saaneilla koirilla taas vastaavaa pahenemisvaihetta ei havaittu, eli HCA havaittiin käyttökelpoiseksi pahenemisvaiheiden hallintaan pitkäaikaisen oklasitinibihoiton yhteydessä. Tutkimuksessa ei myöskään havaittu merkittäviä haittavaikutuksia, joiden olisi ajateltu johtuvan lääkeaineiden yhteisvaikutuksesta (Takahashi ym. 2021).

## 3.2 Oklasitinibin haittavaikutukset

Apoquelin © valmisteyhteenvedossa oklasitinibin yleisimmiksi haittavaikutuksiksi luetellaan pääasiassa mahasuolikanavan oireita, kuten ripuli, oksentelu ja ruokahaluttomuus, sekä juomisen lisääntyminen ja uudet muutokset iholla tai ihon alla. Harvinaisempina haittavaikutuksina mainitaan taas esimerkiksi pyoderma, korvatulehdus, virtsarakontulehdus ja tiettyjen kasvaimellisten muutosten, kuten lipoomien, eli rasvakasvainten ja histiosytoomien ilmeneminen. Lisäksi varoitetaan mahdollisesta lisääntyneestä herkkydestä infektioille ja kasvainsairauksille, viitaten oklasitinibin immuunijärjestelmän toimintaan kohdistuvaan vaikutukseen (Apoquel-valmisteyhteenvedo 2019).

Oklasitinibihoitoon mahdollisesti liittyneitä mahasuolikanavan oireita, erityisesti pahoinvointia, ripulia ja oksentelua on tutkimuksesta riippuen esiintynyt noin 3–10 %:lla

tutkimukseen osallistuneista koirista (Cosgrove ym. 2013, Cosgrove ym. 2015, Apoquel-valmisteyhteenveto 2019). Cosgrove ym. (2015) katsoivat kuitenkin, että näiden oireiden esiintyvyys tutkimuksessa vastasi niiden esiintyvyyttä tavallisessa koirapopulaatiossa, eivätkä ne siten ole selvästi liitettävissä oklasitinibilääkitykseen. Toisaalta esimerkiksi siklosporiinihoidon yhteydessä on havaittu yli kolminkertainen määrä mahasuolinkanavan oireita oklasitinibiin verrattuna, mikä ylittää jo selvästi tavanomaisen esiintyvyyden (Little ym. 2015). Glukokortikoideihin taas yhdistetään lähinnä mahasuolinkanavan syvät haavaumat sekä muita vakavampia haittavaikutuksia, mutta ei niinkään pahoinvointia, ripulia tai oksentelua (Cosgrove ym. 2013). Oklasitinibiin liitetyt mahasuolinkanavan oireet ovat myös pääsääntöisesti menneet ohi itsekseen vaatimatta erillistä lääkitystä tai tutkimuksen keskeyttämistä kyseisen koiran kohdalta (Cosgrove ym. 2015).

Apoquelin valmisteyhteenvedossa mainittu kohonnut riski sairastua toissijaisesti infektioihin ja kasvainsairauksiin perustuu ensimmäisiin oklasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioineisiin tutkimuksiin. Niiden pohjalta oklasitinibilla on arvioitu olevan immunosuppressiivisia, eli immuunipuolustusta lamaavia ominaisuuksia, sillä tutkimuksissa oli ilmennyt osalla koirista muun muassa viruspapilloomia, varpaanvälien tulehdusta, demodikoosia sekä bakteriin aiheuttamaa keuhkokuumetta, joita esiintyy usein nimenomaan immunosuppressiivisten tilojen yhteydessä (Apoquel-valmisteyhteenveto 2019, Banovic ym. 2019, Denti ym. 2022). Uudemmissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että oklasitinibi laskee T-solujen aktiivisuutta ja sytokiini tuotannon vähentymistä, eli aiheuttaa immunosuppressiivisia vaikutuksia vain korkeilla jopa 10-kertaisesti ohjeannosta suuremmilla annoksilla. Valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella vastaavaa vaikutusta ei ole havaittu (Banovic ym. 2019). Lisäksi De Caro ym. (2022) huomasivat, että tietyt lymfosyyttipopulaatiot lisääntyivät oklasitinibin vaikutuksesta, mutta sytokiini tuotannossa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Myös tämä tukee käsitystä siitä, että aiemmin ajatellun immunosuppressiivisen vaikutuksen sijaan oklasitinibilla olisi ennemminkin immunomodulatorinen, eli immuunijärjestelmän toimintaa muokkaava vaikutus (De Caro ym. 2022).

Oklasitinibilääkityksen yhteydessä esimerkiksi pyoderman, korvatulehdusten, varpaanvälien ihotulehduksen, virtsarakon tulehdusten ja erilaisten kasvainmuutosten yleistymisen on

ajateltu olevan tällaisia immunosuppressiivisiin tiloihin yhdistettäviä oireita ja sairauksia (Cosgrove ym. 2015). Näistä ihon tulehduksellisia oireita, kuten pyodermaa, korvatulehduksia ja varpaanvälien ihotulehduksia esiintyy korostetusti atooppista dermatiittia sairastavilla koirilla muutenkin ja osassa tutkimuksia on arvioitu, että oireet todennäköisesti liittyvät taustalla olevaan sairauteen enemmän kuin sairauden oklasitinibilääkitykseen (Cosgrove ym. 2015, Little ym. 2015). Lisäksi näiden oireiden on useimmiten havaittu hoituvan joko ilman hoitoa, tai pelkällä oireenmukaisella hoidolla ilman oklasitinibihoidon keskeytystä (Cosgrove ym. 2015, Denti ym. 2022). Simpson ym. (2017) arvioivat virtsatieinfektioiden sekä subkliinisen, eli oireettoman bakteriurian esiintymistä oklasitinibilääkityillä allergista ihosairautta sairastaneilla koirilla. Bakteriuria tarkoittaa bakteerien esiintymistä virtsassa. Siinä missä glukokortikoidien ja siklosporiinin tiedetään lisäävän virtsatieinfektioiden riskiä immunosuppression välityksellä, ei oklasitinibin vaikutusta käsittelevässä tutkimuksessa todettu yhtäkään virtsatieinfektiota. Tutkimukseen osallistui 55 koiraa, jotka olivat saaneet oklasitinibia 180–230 vuorokauden ajan (Simpson ym. 2017).

Lancellotti ym. (2020) puolestaan halusivat selvittää oklasitinibin todellisia vaikutuksia kasvainmuutosten esiintymiseen koirilla. Tutkimukseen valittiin yhteensä 660 allergisista ihotulehduksista kärsivää koiraa, joista 339 koiraa oli saanut sairauden hoitoon oklasitinibia ja kontrolliryhmän 321 koiraa oli hoidettu muilla keinoilla. Sekä kasvainten määrää, laatua että esiintyvyyttä arvioitiin yli kahden vuoden aikaväliltä. Yleisimpiä tutkimuksessa havaittuja hyvänlaatuisia muutoksia koirilla olivat lipooma eli rasvakasvain, talirauhasen liikaskasvu tai kasvain sekä histiosytooma ja yleisimpiä pahanlaatuisia mastsolukasvain, eikutaaninen lymfooma ja pehmytkudossarkooma. Vaikka ihmisillä januskinaasi-inhibiittoreilla on havaittu olevan yhteys tiettyjen kasvainsairauksien esiintymiseen, ei Lancellotin tutkimuksessa havaittu merkittävää eroa kasvainten määrässä tai yleisyydessä oklasitinibia saaneiden ja kontrolliryhmän välillä (Lancellotti ym. 2020).

### 3.3 Oklasitinibin vaikutukset kliinisiin parametreihin

Useammassa tutkimuksessa on havaittu oklasitinibilääkityksen aloittamisen jälkeen verisoluarvoissa hieman laskeneet leukosyytti-, neutrofiili-, eosinofiili- ja monosyyttiarvot, sekä seerumin kemiallisissa tutkimuksissa kohonneet kolesterol- ja kokonaisproteiiniarvot. Pääasiallisesti muuttuneet veriarvot ovat kuitenkin pysyneet niille asetettujen viitearvojen sisäpuolella tai poikenneet niistä vain hieman (Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2015, Little ym. 2015, Denti ym. 2022).

Lisäksi oklasitinibilääkitykseen on yhdistetty lieviä virtsan koostumuksen muutoksia. Virtsasssa on esiintynyt proteiineja, verta, bakteereita, albumiinia tai virtsa on ollut erityisen laimeaa (Cosgrove ym. 2015). Vaikka pääasiallisesti muutokset veri- ja virtsaparametreissa ovat olleet lieviä, suositellaan vähintään verinäytteiden tutkimista säännöllisesti pitkäaikaisen oklasitinibilääkityksen yhteydessä (Denti ym. 2022).

### 3.4 Oklasitinibi ja muut lääkeaineet

Edellä mainittujen atooppisen dermatiitin hoitoon käytettyjen lääkeaineiden; siklosporiinin, glukokortikoidien ja HCA:n, lisäksi joudutaan koirien hoidossa toisinaan käyttämään myös muunlaisia lääkityksiä kutinaa lievittävän lääkeaineen kanssa samanaikaisesti. Esimerkiksi atooppiseen dermatiittiin liittyvien sekundaaristen infektioiden hoitoon voidaan tarvita antibioottihoitoa ja ulko- ja sisäloisten häätöön erilaisia loislääkkeitä. Lisäksi (tulehdus)kipulääkkeet ovat yksi yleisesti koirilla käytetty lääkeryhmä, jota saatetaan joutua käyttämään esimerkiksi loukkaantumisten yhteydessä. Oklasitinibin yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden ja hoitovalmisteiden kanssa on tutkittu yli tuhannen eri valmisteen suhteen, mukaan lukien esimerkiksi antibiootteja, glukokortikoideja, loislääkkeitä, rokotteita, tulehduskipulääkkeitä, lääke-shampoita, sienilääkkeitä sekä desinfiointiaineita (Gadeyne ym. 2014, Cosgrove ym. 2015).

## 4 KÄYTTÖAIHEET

### 4.1 Atooppinen dermatiitti

Oklasitinibin pääasiallinen käyttöindikaatio koskee koiran atooppisen dermatiitin ja siihen liittyvän kutinan ja ihotulehduksen hoitoa (Banovic ym. 2019). Atooppinen dermatiitti on yleisin koiran atooppisista ihosairauksista (Moyaert ym. 2017) Sen tarkkaa esiintyvyyttä ei tunneta, mutta sitä sairastaa arviolta noin joka kymmenes koira koko maailman koirapopulaatiosta (Heinrich ym. 2019). Virallisen määritelmän mukaisesti atooppinen dermatiitti on tulehduksellinen ja kutiseva allerginen ihosairaus, johon kuuluu tyypillinen kliininen kuva ja geneettinen alttius (Hensel ym. 2015). Nykytietämyksen mukaan atooppinen dermatiitti on monisyinen kliininen syndrooma, jonka ilmenemiseen vaikuttaa geneettinen alttius ja ympäristötekijät (Saridomichelakis & Olivry 2016, Marsella 2021a). Nämä yhdessä saavat aikaan immuunijärjestelmän poikkeavan suuntautumisen Th2 - tyyppiseen immuunivasteeseen ja IgE-välitteiseen yliherkkyysoireeseen, sekä poikkeavuudet ihon läpäisyesteessä ja normaalimikrobiston epätasapainon (Marsella 2021b).

Sairaudesta tunnetaan kaksi muotoa, perinteinen atooppinen dermatiitti (atopic dermatitis AD), jossa yliherkkyys kohdistuu ympäristön allergeeneihin kuten siitepölyyn, homeisiin tai ihon normaaliflooran mikrobeihin, sekä ruoka-aineherkkä atooppinen dermatiitti (food-induced atopic dermatitis FIAD), jossa allergeenialtistus tapahtuu syödyn ravinnon kautta suoliston välityksellä (Hensel ym. 2016). Muodosta riippumatta, sairaudella on hyvin tyypillinen kliininen kuva ja oireisto. Atooppiseen dermatiittiin, kuten moniin muihinkin ihosairauksiin, kuuluu sekä primaareja eli ensisijaisia, että sekundaarisia eli toissijaisia oireita. Atooppisen dermatiitin primaarioireisiin kuuluvat kutina, ihon punoitus, sekä papulaarinen dermatiitti. Näitä havaitaan erityisesti nivus- ja kainaloalueilla, tassuissa, huulissa, silmien ympärillä, korvanlehdissä sekä perianaalialueella (Marsella 2021b, Hensel ym. 2016). Atooppiseen dermatiittiin liittyvä kutina voi olla kausiluontoista tai ympäri vuoden jatkuvaa riippuen niistä allergeeneistä, joille koira on herkistynyt. Koira kutina



ilmenee tyypillisimmin kutisevien ihoalueiden rapsuttamisena, nuolemisenä, puremisena, hankaamisena ja korvien tapauksessa pään ravisteluna. Sekundaarioireet, kuten karvanlähtö, pigmentin lisääntyminen, rupeutuminen, tali-ihottuma ja ihon paksuuntuminen, taas aiheutuvat edellä mainitusta kutinakäyttäytymisestä, sekä sairauteen liittyvistä sekundaarisista infektioista ja kroonisesta tulehdustilasta (Hensel ym. 2016).

Atooppisen dermatiitin toteaminen perustuu sairauden tyypilliseen kliiniseen kuvaan ja poissulkudiagnostiikkaan (Marsella 2021b). Taudin tyypilliseen kliiniseen kuvaan kuuluvat edellä mainitut oireet tyypillisine esiintymispaikkoineen sekä mahdollinen kausiluonteisuus. Lisäksi huomioidaan potilaan historia ja sekä muut esitiedot, kuten oireiden puhkeamisen ajankohta ja elinympäristö. Kliinisen kuvan tulkinnan tueksi on myös kehitetty kriteeristö, Favrotin kriteerit, joiden avulla eläinlääkäri voi arvioida kutisevan potilaan kliinisen kuvan sopivuutta atooppiseen dermatiittiin (Hensel ym. 2016).

Poissulkudiagnostiikalla taas pyritään sulkemaan pois kaikki muut kutinaa aiheuttava ihosairaudet, kuten ulkoloiset, mikrobi-infektiot sekä ruoka-aineisiin liittyvät kutinaa aiheuttavat sairaudet. Ulkoloisista esimerkiksi kirput, kapi, sikaripunkki ja hilsepunkki voivat aiheuttaa kutinaa. Ulkoloisia voidaan etsiä erilaisin näytteenottomenetelmin, mutta koska osa ulkoloisista on vaikeasti havaittavissa, voi olla tarpeen joka tapauksessa tehdä hoitokokeilu ulkoloisten häätöön tarkoitettulla lääkityksellä (Hensel ym. 2016).

Mikrobi-infektioista *Staphylococcus pseudintermedius* -bakteerin liikakasvua ja sen aiheuttamia ihotulehduksia esiintyy usein atooppisen dermatiitin yhteydessä. Näitä useimmiten sekundaarisia ihotulehduksia esiintyy kuitenkin myös muiden allergisten ihosairauksien ja joidenkin hormonaalisten sairauksien yhteydessä, joten on tärkeää hoitaa ne erillisenä ongelmanaan, kunnes saadaan selville kuuluvatko ne atooppiseen dermatiittiin vai johonkin muuhun sairauteen. Toinen merkittävä usein atooppiseen dermatiittiin liittyvä mikrobi-infektio ja liikakasvu koskee *Malassezia*-hiivaa, joka voidaan todeta oireilevilta ihoalueilta sytologisilla näytteillä. Koira voi myös herkistyä *Malassezia*-hiivoille, jolloin pienikin määrä hiivasoluja voi aiheuttaa merkittäviä oireita. Tästä syystä on tärkeää hoitaa

*Malassezia*-infektio sienilääkityksellä, kun pohditaan sen roolia koiran kutinassa ja mahdollisessa atooppisessa dermatiitissa (Hensel ym. 2016).

Myös ruoka-aineet voivat aiheuttaa kutinaa, jolloin puhutaan ruoka-aineen aiheuttamista haitallisista ihoreaktioista (Cutaneous Adverse Food Reaction CAFR). Näihin lasketaan sekä ruoka-aiheisiin kohdistuvat intoleranssit sekä varsinaiset ruoka-aineallergiat, joissa on mukana IgE-välitteinen immuunireaktio. Tyypillisimpiä ruoka-aineallergeeneja koirilla ovat kana, nauta, maitotuotteet sekä vehnä. Ruoka-aineherkkään atooppiseen dermatiittiin kuuluu usein myös mahasuolikanavan oireita, kuten ripulia ja oksentelua. Ruoka-aineen aiheuttamat haitalliset ihoreaktiot täytyy sulkea pois aina, jos koiran oireilu ei ole kausiluontoista, vaan jatkuu tasaisena vuoden ympäri. Poissulku tapahtuu tiukalla eliminaatiodieetillä, jossa koiralle syötetään vähintään kahdeksan viikon ajan sellaisia ruoka-aineita, joita se ei ole varmuudella koskaan ennen syönyt ja seurataan vähenevätkö koiran oireet (Hensel ym. 2016).

Atopian kaltainen dermatiitti taas vastaa kliinisesti atooppista dermatiittia, mutta siihen ei ole pystytty yhdistämään IgE-välitteistä immuunivastetta ympäristö- eikä ruoka-aineallergeeneihin. Sen sijaan sen yhteydessä on havaittu lymfosyyttivälitteinen immuunivaste ruoka-aineisiin. Tämä vaikeuttaa diagnostiikan lisäksi myös erilaisten allergeestien tulkintaa. Allergiatesteistä atooppisen dermatiitin kohdalla oleellimmat ovat ihotestaus (intradermal testing IDT) ja allergeenispesifinen IgE--serologia testaus (allergen specific IgE serology testing ASIS), mutta standardien puuttuessa, kumpaakaan ei voida pitää diagnostisena testinä atooppista dermatiittia diagnosoitaessa. Niitä voidaan kuitenkin hyödyntää esimerkiksi siedätyshoidon suunnittelussa. Edellä mainittujen lisäksi atooppisen dermatiitin erotusdiagnooseihin kuuluvat vielä hyönteisenpistoyliherkkyys, kontakti-ihottuma, sekä kasvaimellisista sairauksista kutaaninen lymfooma (Hensel ym. 2016).

Koska atooppinen dermatiitti on monisyinen sairaus, on myös sen hoito moniulotteista. Primaarioireiden, erityisesti kutinan, hoitoon on olemassa useita eri lääkitysvaihtoehtoja, kuten glukokortikoidit, siklosporiini, oklasitinibi, lokivetmabi sekä erilaiset paikallisvalmisteet.

Näistä glukokortikoidien vaikutusmekanismi pohjautuu laajakirjoiseen immunosuppressioniin. Ne ovat tehokkaita ja nopeavaikutteisia, mutta ne aiheuttavat myös merkittäviä haittavaikutuksia, kuten lisääntynyttä juomista ja virtsaamista, haimatulehduksia, mahasuolikanavan vaurioita, diabetesta, sekä iatrogenista, eli ihmisen aiheuttamaa cushingin tautia. Tämän vuoksi glukokortikoideja suositellaan lähinnä akuuttiin kliinisten oireiden pahenemisvaiheeseen, mutta ei pitkäaikaiseen käyttöön (Cosgrove ym. 2013, Olivry ym. 2015). Myös siklosporiinilla on merkittävä immunosuppressiivinen vaikutus, mutta se on kuitenkin vaikutusalueeltaan glukokortikoideja rajatumpi. Sitä voidaan käyttää jatkuvasti, mutta sen vaikutus alkaa hitaasti vasta viikkojen tai kuukausien kuluessa lääkähoidon aloittamisesta. Tämä voi rajata siklosporiinin käyttömahdollisuuksia voimakkaasti kutisevan koiran hoidossa (Olivry ym. 2015). Myös siklosporiini voi aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia, kuten oksentelua ja ripulointia sekä laihtumista (Moyaert ym. 2017).

Lokivetmabi on kutinan hoitoon käytetyistä lääkeaineista vaikutusalueeltaan kaikista rajatuin. Se sitoutuu vain IL-31-sytokiiniin estäen sen sitoutumisen reseptoriinsa ja estää siten kutinatuntemuksen syntyä. Lokivetmabin ainoa raportoitu merkittävä sivuvaikutus on pieni yliherkkyysoireiden riski. Rajatun vaikutusmekanisminsa vuoksi se ei toisaalta kuitenkaan toimi niillä potilailla, joiden oireilu perustuu useampien sytokiinien yhteisvaikutukseen. Oklasitinibin vaikutus taas kohdistuu pelkän IL-31:n sijaan myös muutamiin muihin sytokiineihin ja sen vaikutus on siten lokivetmabia laajempi. Toisaalta oklasitinibilla ei ole valmisteyhteenvetön mukaisilla annoksilla havaittu myöskään merkittävää immunosuppressiivista vaikutusta, kuten siklosporiinilla ja glukokortikoideilla, eli vaikutusmekanismi on näitä suppeampi. Vaikutuskirjoon pohjautuen oklasitinibilla on havaittu enemmän mahdollisia haittavaikutuksia kuin lokivetmabilla, mutta toisaalta vähemmän kuin siklosporiinilla ja glukokortikoideilla (Olivry ym. 2015). Yksi merkittävä etu oklasitinibin käytössä koiran atooppisen dermatiitin hoidossa, on sen antama nopea vaste kutinan hillitsemisessä. Vaikutuksen on katsottu alkavan kutinakäytön vähenemiseen perustuen lähteestä riippuen noin 1–4 tunnin kuluttua annostelusta (Gadeyne ym. 2014, Fukuyama ym. 2015). Oklasitinibin yleisimpiin haittavaikutuksiin kuuluu lähinnä mahasuolikanavan oireita, kuten ripuli ja oksentelu. Suun kautta annosteltavien lääkitysten

lisäksi voidaan käyttää paikallisvalmisteita, kuten glukokortikoidisuihketta ja takrolimuusia helpottamaan paikallista kutinaa ja ihotulehdusta (Olivry ym. 2015).

Lääkehoidon lisäksi atooppisen dermatiitin hoitoon kuuluu oleellisesti myös allergeenialtistuksen vähentäminen, sekä ihon normaalin toiminnan tukeminen ja suojamekanismien parantaminen (Cosgrove ym. 2013, Olivry ym. 2015). Allergeenialtistusta voidaan vähentää ympäristöallergeenien, kuten siitepölyn ja homeiden suhteen esimerkiksi viikoittaisilla shampoopesuilla. Ihon normaalin toiminnan ja suojamekanismien parantamisessa voi olla hyötyä pitkäaikaisesta välttämättömien rasvahappojen, erityisesti omega-6-rasvahapon lisäämisestä koiran ruokintaan. Näiden tarkoituksena on vaikuttaa ihon lipidikerroksen toimintaan ja siten vähentää allergeenien pääsemistä ihon sisälle, jossa ne päätyvät tekemisiin elimistön immuunipuolustuksen kanssa. Myös iholle laitettavia paikallisia rasvahappovalmisteita on kokeiltu, mutta niiden vaikutuksesta ei ole vielä riittävää yhteneväistä tutkimustietoa (Olivry ym. 2015).

## 4.2 Kaskadikäyttö

Oklasitinibin käyttöä valmisteyhteenvedon mukaisten käyttötarkoituksen lisäksi on tutkittu myös monien muiden ihosairauksien hoidossa koirilla. Lääkkeen kaskadikäyttö tarkoittaa valmisteen käyttämistä valmisteyhteenvedosta poikkeavaan käyttötarkoitukseen tai siitä poikkeavalle eläinlajille. Kaskadikäyttö on edelleen sallittua myös 28.1.2022 voimaan tulleessa uudessa EU-lainsäädännössä, siinä missä lääkkeiden ns. off-label – käyttö, eli lääkkeen käyttäminen esimerkiksi valmisteyhteenvedon vastaisella annoksella tai kuurin pituudella, kiellettiin ((EU) 2019/6).

### 4.2.1 HYPERKERATOOTTINEN MONIMUOTOINEN PUNAVIHOTTUMA

Hyperkeratoottinen monimuotoinen punavihottuma (hyperkeratotic erythema multiforme HKEM) on patofysiologialtaan vielä huonosti tunnettu ihon ja limakalvojen reaktio, jossa

immuunipuolustus virheellisesti hyökkää ihon normaaleja keratinosyyttejä vastaan. Tästä seuraa sairaudelle tyypilliset ihon pinnalle muodostuvat hyperkeratoottiset, eli paljon keratiinia sisältävät plakit, sekä ihovauriot, joissa ihon keratinosyytit kuolevat koko ihon paksuudelta ja muodostuu rupia (Yager 2014, High ym. 2020). Hyperkeratoottinen monimuotoinen punavihoittuma voidaan diagnosoida tyypillisten koepalalöydösten ja kliinisen kuvan avulla, ja sen laukaisevina tekijöinä voi toimia esimerkiksi lääkeaine tai koiran sairastama virusinfektio. Sairautta on yritetty hoitaa muun muassa glukokortikoideilla, siklosporiinilla sekä atsatiopriinilla, mutta hoitotulokset ovat olleet vaihtelevia ja oireiden uusiutuminen lääkitystä vähennettäessä on ollut yleistä (Yager 2014).

High ym. (2020) kokeilivat oklasitinibia kahden hyperkeratoottista monimuotoista punavihoittumaa sairastavan koiran hoidossa. Ensimmäisen koiran hoidossa oli kokeiltu muun muassa sinkkivalmistetta, prednisolonia ja siklosporiinia, mutta millään näistä ei ollut saavutettu toivottua hoitovastetta. Toiselle koiralle oli puolestaan kokeiltu muun muassa kefaleksiinia, prednisolonia, siklosporiinia ja marbofloksasiinia, joista korkea-annoksinen prednisoloni, siklosporiini ja marbofloksasiini helpottivat oireita. Lääkitykset aiheuttivat koiralle kuitenkin hankalia sivuvaikutuksia, joiden vuoksi siklosporiini oli lopetettava, eikä prednisoloni yksinään riittänyt pitämään oireita poissa (High ym. 2020).

Ensimmäisen koiran tapauksessa muut lääkitykset ajettiin alas ja koiralle aloitettiin oklasitinibi annoksella 0,6 mg/kg BID ja jo viikossa omistaja huomasi selvän muutoksen parempaan päin. Kolmen kuukauden kuluttua kaikki ihovauriot olivat hävinneet ja oklasitinibin annos saatiin laskettua 0,6 mg/kg SID. Koiran sairaus pysyi tällä annoksessa remississä lopun seurannan ajan. Toisen koiran tapauksessa oklasitinibi taas aloitettiin 1 mg/kg BID annoksella siklosporiinin tilalle ja prednisoloni lopetettiin samalla annosta laskien kymmenen päivän aikana kokonaan pois. Jo kahden viikon kuluttua oireilu oli hävinnyt lähes kokonaan ja kuudessa viikossa täydellisesti. Oklasitinibin annos laskettiin 0,5 mg/kg BID ja jätettiin kokonaan pois kuukauden kuluttua. Tämänkin koiran sairaus pysyi remissiassa lopun seurantajakson ajan (High ym. 2020).

## 4.2.2 KORVANKÄRJEN HAAVAINEN IHOTTUMA

Korvankärjen haavainen ihottuma (ear tip ulcerative dermatitis ETUD) on harvinainen kliininen reaktiomalli, jossa koiran korvan kärkien alueelle syntyy ihovaurioita ilman ulkoista traumaa. Se on yhdistetty erilaisiin tulehduksellisiin ja ei-tulehduksellisiin (iho)sairauksiin, kuten esimerkiksi perinnöllisiin vaskuliitteihin, leishmanioosiin, bartonelloosiin ja pakkasempuremiin, mutta se ei yleisesti esiinny omana itsenäisenä sairautenaan. Sairauteen liittyvien ihovaurioiden; punoituksen, pinnallisten ja syvien haavaumien taustalla ajatellaan olevan verisuonivaurio, johon toisinaan liittyy myös veritulpan muodostusta. Korvankärjen haavaisen ihottuman diagnostiikka perustuu taustasyyn selvittämiseen ja koepalalöydöksiin. Sairautta on hoidettu muun muassa systeemisillä ja paikallisilla glukokortikoideilla, siklosporiinilla, leikkaushoidolla, takrolimusilla sekä antibiooteilla ja E-vitamiinilla selkeän vahvistetun hoitoprotokollan puuttuessa (Colombo ym. 2021).

Colombo ym. (2021) arvioivat oklasitinibin käyttöä ja tehokkuutta korvankärjen haavaisen ihottuman hoidossa. Tähän retrospektiiviseen tapaussarjatutkimukseen valittiin 25 koiraa, joilla oli todettu molemminpuolinen korvankärjen haavainen ihottuma, mutta ei muita iho-oireita, eivätkä ne olleet vastanneet toivotusti perinteisiin hoitovaihtoehtoihin. Kaikille tutkimukseen valituille koirille oli annettu vähintään neljän viikon ajan oklasitinibia ja niitä seurattiin vähintään kuuden kuukauden ajan lääkityskokeilun jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneista koirista yksi ei vastannut oklasitinibi hoitoon lainkaan, yhdellä tilanne helpotti, mutta parani lopullisesti vasta siklosporiinihoidolla ja yksi parani täydellisesti, mutta oireilu uusiutui ja eikä koira käynyt kuuden kuukauden jatkoseurantaa loppuun. Loput 22 koiraa paranivat täydellisesti oklasitinibihoidolla 1-3 kuukauden kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Kaikista 25 koirasta yhteensä neljällä koiralla ongelma uusiutui ja yksi tarvitsi pitkäaikaista oklasitinibihoitoa oireilun hallinnassa pitämiseksi.

#### 4.2.3 JUVENIILI ISKEEMINEN DERMATOPATIA

Koirilla esiintyy muutamia kliinisesti samankaltaisia tulehduksellisia verisuonitulehduksia, joista juveniilin, eli nuoruusiällä alkavan iskeemisen dermatopatian hoidossa on kokeiltu oklasitinibilääkitystä. Sairauteen ei ole ollut yleisesti hyväksyttyä tehokasta hoitokeinoa ja vaikka glukokortikoidit korkealla annoksella ovat tehonneet oireisiin, glukokortikoidilääkitykseen liittyvien voimakkaiden sivuoireiden vuoksi sitä ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön. Iskeemiseen dermatopatiaan kuuluu symmetriset karvattomat, haavautuneet ja arpeutuneet ihoalueet sekä ihon pigmentaation häiriöt. Sairauden diagnostiikka pohjautuu koepalalöydöksiin sekä tyypilliseen kliiniseen kuvaan taustatietoineen, sillä pelkkien koepalalöydösten perusteella ei voida varmasti erottaa juveniilia iskeemistä dermatopatiaa muista vastaavista tulehduksellisista verisuonitulehdussairauksista (Levy ym. 2019).

Levy ym. (2019) tutkivat oklasitinibin käyttöä iskeemisen dermatopatian hoidossa. Tutkimukseen osallistui neljä nuorta sekarotuista koiraa, joilla oli todettu juveniili iskeeminen dermatopatia. Ensimmäisessä tapauksessa kuuden kuukauden ikäinen naaraskoira oli saanut sairauden hoitoon ensin prednisolonia, siklosporiinia sekä mykofenolaattimotefiilia. Ihovaurioiden tilanne oli helpottanut lääkityksellä osittain, mutta remissiin ei onnistuttu pääsemään korkeillakaan siklosporiiniannoksilla ilman päivittäistä prednisolonilääkitystä. Mykofenolaattimotefiilista koira sen sijaan oli saanut veriripulin, eikä sitä ollut voitu jatkaa. Vuoden huonojen hoitotulosten jälkeen lääkitystä muutettiin niin, että koira sai oklasitinibia 0,6 mg/kg BID sekä viikon prednisolonikuurin, jonka jälkeen hoitoa jatkettiin pelkällä oklasitinibilla. Neljässä viikossa kaikki ihovauriot olivat parantuneet ja oklasitinibi saatiin laskettua jatkuvaan 0,5 mg/kg SID annosteluun. Tällä annoksella oireilu oli tiedettävästi pystynyt kurissa ainakin kolmen vuoden ajan artikkelin kirjoitusajankohtaan saakka (Levy ym. 2019).

Muut tapaukset koskivat yhdeksän kuukauden ikäisiä keskenään saman pentueen uroskoiria, joilla kaikilla oli samankaltaiset iskeemisen dermatopatian oireet. Myös näitä koiria oli aluksi yritetty hoitaa prednisolonilla ja siklosporiinilla, mutta koska niillä ei

saavutettu toivottua hoitovastetta, päädyttiin kokeilemaan oklasitinibia prednisolonin rinnalla oireilun saamiseksi hallintaan. Kaikille koirille annettiin oklasitinibia 16 mg BID, mutta pienistä painoeroista johtuen kerta-annos vaihteli 0,5–0,7 mg/kg välillä. Kuukauden kuluttua aloituksesta kaikilla kolmella koiralla oireet olivat hävinneet ja prednisoloni saatiin laskettua kokonaan pois ja oklasitinibin annostelu laskettua yhteen kertaan päivässä. Yhdellä koirista oklasitinibin annos saatiin laskettua edelleen 0,2 mg/kg SID annosteluun ja sairaus pysyi sillä remississä lopun tarkastelujakson ajan. Kahdella koirista oireet palasivat muutamia kuukausia myöhemmin, mutta ne saatiin hallintaan aloittamalla oklasitinibi uudestaan 0,5 mg/kg BID annostelulla ja muutamalla lyhyemmällä prednisolonikuurilla, jonka jälkeen molempien koirien oireilu pysyi hallinnassa pelkällä oklasitinibilla (Levy ym. 2019).

#### 4.2.4 KUTAANINEN EPITELIOTROOPPINEN T-SOLU-LYMFOOMA

Kutaaninen epiteliotrooppinen T-solu-lymfooma (Cutaneus Epitheliotrophic T-cell Lymphoma CETL) on harvinainen, mutta tyypillisesti erittäin huonoennusteinen kasvainsairaus, johon sairastuneiden tyypillinen elinikä diagnoosin jälkeen on muutamasta kuukaudesta pariin vuoteen. Siinä suuria määriä klonaalisia T-soluja kertyy iholle ja limakalvoille, mikä aiheuttaa kudoksen paksuuntumista, plakkeja, hyperkeratoosia ja haavaumia (Aslan ym. 2021). Ihovaurioalueet ovat useimmiten myös voimakkaasti kutisevia. Sairaus voidaan diagnosoida varmasti koepalojen avulla. Kutaanista epiteliotrooppista T-solu-lymfoomaa on hoidettu muun muassa sytostaateilla, glukokortikoideilla, säteilyllä ja leikkauksilla, mutta hoitotulokset ovat jääneet huonoiksi (Heinrich ym. 2019).

Aslan ym. (2021) tapaustutkimuksessa käsiteltiin yhden yhdeksänvuotiaan koiran hoitokokeilua. Koiralla epäiltiin jo puolivuotta kestäneiden oireiden perusteella kutaanista epiteliotrooppista T-solu-lymfoomaa, joka pystyttiin osoittamaan koepaloilla oikeaksi diagnoosiksi. Koiralle aloitettiin oklasitinibi 0,7 mg/kg BID annosteltuna, sekä 30



vuorokauden kefaleksiini-antibioottikuuri. Sairauden aiheuttamat ihovauriot paranivat lähes kokonaan ja pysyivät poissa oklasitinibihoidolla kolmen kuukauden ajan, jonka jälkeen oireet pahenivat uudelleen ja koira jouduttiin lopettamaan vaikeiden oireiden vuoksi.

Vaikka kyseessä oli vain yksi potilastapaus, saatiin tutkimuksessa jo viitteitä siitä, että oklasitinibilla voisi olla ainakin elämänlaatua parantava vaikutus kutaanisen epiteliotrooppisen T-solu-lymfooman hoidossa. Lääkkeen tehon sairauden hoidossa arveltiin pohjautuvan oklasitinibin JAK–STAT signaalointia estävään ja siten T-solujen lisääntymistä rajoittavaan ja kutinaa vähentävään vaikutukseen. Kirjoittajat pohtivat olevan mahdollista, että hoitotulos olisi voinut olla parempi, jos hoito olisi aloitettu nopeammin oireiden alettua, eikä vasta puolen vuoden kuluttua. Oklasitinibin ei myöskään havaittu aiheuttavaan mitään haittavaikutuksia hoitokokeilun aikana, mikä puoltaa lääkkeen käyttöä sairauden hoidossa suhteessa esimerkiksi sytostaatteihin (Aslan ym. 2021).

#### 4.2.5 AUTOIMMUUNI SUBEPIDERMAALINEN RAKKULAINEN DERMATOOSI

Autoimmuunit subepidermaaliset rakkulaiset dermatoosit (Autoimmune Subepidermal Blistering Dermatoses AISBD) ovat yhden sairauden sijaan ryhmä harvinaisia haavaumia ja rakkuloita aiheuttavia vasta-ainevälitteisiä autoimmuunisairauksia. Niihin kuuluvat oleellisesti immuunipuolustuksen virheellinen toiminta ja omia kudoksia, erityisesti ihon ja limakalvojen tyvikalvojen kollageenia, vastaan hyökkäävät vasta-aineet, jotka johtavat ihon kerrosten erkaantumiseen ja rakkuloiden muodostumiseen (Aymeric & Bensignor 2017). Sairauksien diagnostiikassa hyödynnetään kliinistä kuvaa sekä koepalojen histopatologisia tutkimuksia. Autoimmuuneja subepidermaalisia rakkulaisia dermatooseja on yritetty hoitaa vaihtelevin tuloksin muun muassa glukokortikoideilla ja mykofenolaattimotefiililla, mutta ongelmaksi on usein muodostunut näiden lääkkeiden merkittävät haittavaikutukset (Heinrich ym. 2019).

Aymeric ja Bensignor (2017) käsittelivät tapaustutkimuksessaan yhden epäiltyä autoimmuunia subepidermaalista rakkulaista dermatoosia sairastavan sekarotuisen

viisivuotiaan koiran hoitokokeilua oklasitinibilla. Koiralla esiintyi tyypillisiä sairauteen sopivia iho-oireita muun muassa raajoissa, kuononalueella, kyljissä sekä suun limakalvoilla ilman huomattavia yleisoireita. Hoito aloitettiin prednisolonilla, joka vähensi ihovaurioiden määrää ja vaikeusastetta, mutta aiheutti niin vaikeita sivuoireita, että annosta jouduttiin laskemaan ja tämän myötä oireilu paheni uudelleen. Prednisoloni ajettiin alas kokonaan ja koiralle aloitettiin oklasitinibihoito 0,5 mg/kg BID annosteltuna. Tällä annoksella iho-oireet hävisivät kokonaan, mutta palasivat aina uudestaan, kun lääkitystä yritettiin vähentää annosteltavaksi SID. Koiralla jatkettiin oklasitinibia jatkuvasti BID annostelulla ja sairauden todettiin olevan lääkityksen avulla täysin remissiossa vuoden kuluttua lääkityskokeilun aloittamisesta.

#### 4.2.6 KAPI

Kapi (sarcoptic mange) on maailman laajuisesti yleinen *Sarcoptes scabiei* -ulkoloisen eli syyhypunkin aiheuttama voimakkaasti kutiseva ihosairaus. Syyhypunkki kaivautuu ihon sisään aiheuttaen kutinaa sekä sekundaarisia ihotulehduksia ja -vaurioita aggressiivisen kutinakäytöksen välityksellä (Beigh ym. 2016, Corneigliani ym. 2020). Kapi voidaan todeta ihon raapenäytteistä ja toisinaan myös ihon koepalasta tai ulosteestakin, mutta läheskään aina syyhypunkkia ei löydetä, joten hoitokokeilu ulkoloishäätöön tarkoitettulla lääkkeellä voi olla tarpeen joka tapauksessa. Kapin tyypilliseen kliiniseen kuvaan kuuluu voimakas kutina kintereiden, kyynärien ja vatsan alueella, sekä korvien reunoilla. Korvanlehtien reunojen kutinaa voidaan provosoida hieromalla näitä alueita, jolloin kapista kärsivä koira usein reagoi provokaatioon rapsuttamalla. Tätä kutsutaan positiiviseksi kapirefleksiksi ja se riittää syyksi määrätä koiralle ulkoloishäätö, vaikka itse loista ei olisikaan näytteistä löydetty (Hensel ym. 2015).

Corneigliani ym. (2020) ovat tehneet tutkimusta oklasitinibin käytöstä kapin aiheuttaman kutinan ja ihotulehduksen hoidossa. Tutkimuksesta julkaistun abstraktin mukaan tutkimukseen valittiin 44 potilastapausta, joissa oireiden syyksi oli epäilty kapia ja joista

31:llä oli vahvistettu syyhyppunkkitartunta. Kaikille koirille oli annettu sopiva ulkoloishäätö, sekä kuukauden oklasitinibikuuri helpottamaan sairauden aiheuttamaa kutinaa. Kutinan oli havaittu vähentyneen selvästi vuorokauden sisällä oklasitinibilääkityksen aloittamisesta.

#### 4.2.7 KROONINEN KUTAANINEN LUPUS ERYTHEMATOSUS

Krooninen kutaaninen lupus erythematosus (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus CCLE) on yhteisnimitys joukolle keskenään samankaltaisia, oireenkuvan perusteella alatyyppeihin luokiteltavia ihosairauksia. Eri alatyypit aiheuttavat keskenään erilaisia ihovaurioita, mutta niillä kaikilla ajatellaan olevan sama taustamekanismi, jossa immuunipuolustus virheellisesti hyökkää normaaleita ihon keratinosyyttejä vastaan T-solu- ja vasta-ainevälitteisellä reaktiosarjalla. Diagnostisesti sairaus on hyvin tunnistettavissa tyypillisen kliinisen oireenkuvan sekä histologisten löydösten perusteella. Sairauden hoidossa käytetään yleisesti lähinnä immuunisuppressiota aiheuttavia lääkeaineita, kuten glukokortikoideja ja siklosporiinia (Harvey ym. 2022).

Harvey ym. (2022) selvittivät oklasitinibin käyttömahdollisuuksia CCLE:n hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan seitsemän kroonista CCLE:tä sairastavaa koiraa, joille aloitettiin oklasitinibi ainoaksi lääkitykseksi 0,9–1,8 mg/kg päivittäisellä annoksella, yhteen tai kahteen annostelukertaan jaettuna. Kaikilla seitsemällä koiralla ihovaurioiden tilanne alkoi parantua parissa viikossa, ja kuusi koirista saavutti sairauden suhteen täyden remission 5–8 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Yksi koirista vastasi lääkitykseen hyvin, mutta täydellistä remissiota ei tutkimuksen aikana saavutettu.

#### 4.2.8 PEMFIGUS VULGARIS

Pemfigus vulgaris (PV) on harvinainen immuunivälitteinen ihosairaus, jossa immuunijärjestelmä tuottaa virheellisesti vasta-aineita ihon ja limakalvon solujen välisiin liitoksiin osallistuvia proteiineja vastaan. Tämä saa aikaan ihon ja limakalvon kerrosten

erkanemisen toisistaan ja sairaudelle tyypillisen oireenkuvan: rakkulat ja syvät haavaumat (Martinez ym. 2022). Pemfigus vulgaris voidaan diagnosoida sen tyypillisen kliinisen kuvan, sytologiten näytteiden ja koepalan avulla (Heinrich ym. 2019). Sairautta on hoidettu muun muassa glukokortikoideilla, siklosporiinilla, asatiopriinilla, hepariinilla sekä doksisykliinillä, mutta remissioon on tähän asti päästy vain noin 65 % tapauksista (Martinez ym. 2022).

Martinez ym. (2022) kokeilivat oklasitinibia yhden pemfigus vulgarista sairastavan koiran hoidossa. Koiralla oli alunperin epäilty ulkokorvan tulehdusta sekä havaittu haavaumia molempien korvanlehtien sisäpinnoilla. Koiran oireita oli alunperin hoidettu useammalla eri antibiootilla, mutta pemfigus vulgaris -diagnoosin jälkeen sille aloitettiin oklasitinibilääkitys 0,5 mg/kg BID sekä paikallinen fusidiinihappo- ja betametasonivalmiste. Oireet helpottivat selvästi jo kymmenessä vuorokaudessa ja paranivat täysin kuudessa viikossa, jonka jälkeen oklasitinibilääkitys saatiin lopetettua. Koira oli tiedettävästi oireeton vielä kaksi kuukautta oklasitinibikuurin päättymisen jälkeen, mikä viittasi täydellisen remission saavuttamiseen.

## 5 POHDINTA

Uusimman tutkimustiedon perusteella oklasitinibi vaikuttaa olevan jopa mainettaankin turvallisempi ja tehokas lääkeaine koirien atooppisen dermatiitin hoidossa. Oklasitinibin laaja-alaisempaa käyttöä muiden atooppisen dermatiitin hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden sijaan rajoittaa todennäköisesti eniten pelko lääkeaineeseen liitetyistä, lähinnä oletettuun immunosuppressiiviseen vaikutukseen yhdistetyistä haittavaikutuksista. Suurin osa oklasitinibiin tutustuvista ihmisistä, sekä eläinlääkäreistä, että omistajista, tutustuu lääkeaineeseen lähinnä valmisteyhteenvedon pohjalta. Apoquelin valmisteyhteenvettoa ei kuitenkaan ole päivitetty vuoden 2019 jälkeen, jolloin uusin tutkimustieto oklasitinibin mahdollisista haitoista on tällä hetkellä lähinnä pitkien englanninkielisten artikkelien takana. Tällä vuosikymmenellä on kuitenkin tehty useita sorkkoutettuja, satunnaistettuja ja suuren otoskoon sisältäviä tutkimuksia, joiden perusteella on voitu luotettavasti kumota lääkeaineeseen yhdistetty

immunosuppressiivinen vaikutus ja siihen liittyvien haittavaikutusten korostunut esiintyvyys oklasitinibilääkityillä koirilla, kun lääkeainetta on käytetty valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella. Tämä tieto olisi tärkeää saada myös valmisteyhteenvedoon, jotta oklasitinibin käyttöä atooppisen dermatiitin hoidossa uskallettaisiin lisätä erityisesti voimakkaita haittavaikutuksia aiheuttavien kortisonin ja siklosporiinin tilalla.

Toinen asia, mikä on voinut vaikuttaa halukkuuteen aloittaa tai jatkaa koiran oklasitinibilääkitystä, on sen lyhyt noin neljän tunnin puoliintumisaika sekä uudehkoon EU-lainsäädäntöön lisätty lääkeaineiden off-label-käytön kieltäminen. Valmisteyhteenvedon mukaisesti oklasitinibia tulisi kahden ensimmäisen viikon jälkeen annostella vain kerran päivässä. Kaikilla voimakkaimmin oireilevilla koirilla SID annostelu ei kuitenkaan välttämättä riitä pitämään kliinisiä oireita kurissa, vaikka ensimmäiset kaksi viikkoa BID annostelulla koira olisi saatu käytännössä oireettomaksi. Koska oklasitinibin merkittävän immunosuppressiivisen vaikutuksen on havaittu syntyvän vasta noin kymmenkertaisilla annoksilla valmisteyhteenvedon mukaiseen annokseen nähden, olisi annoksen tuplaaminen SID annostelusta BID annosteluun siirtymällä varsin houkuttavaa koiran kliinisen voinnin sitä vaatiessa. Lainsäädännön mukaan tämä ei kuitenkaan ole tällä hetkellä mahdollista, ja sen sijaan on turvaututtava muihin, enemmän ja vakavampia haittavaikutuksia aiheuttaviin lääkeaineisiin. Dentin ym. (2022) tutkimus antoi jo viitteitä siitä, että oklasitinibin BID annostelu myös pitkäaikaisesti on todennäköisesti turvallista, mutta laajempia lisätutkimuksia vaadittaisiin, jotta BID annostelu voitaisiin virallisesti hyväksyä ja kirjata valmisteyhteenvedoon.

Vaikka lääkeaineiden off-label-käyttö ei nykyisen lain puitteissa olekaan mahdollista, on mielenkiintoista nähdä, mitä tulevaisuus tuo tullessaan oklasitinibin kaskadikäyttömahdollisuuksien suhteen. Tähän mennessä suoritetuissa tutkimuksissa oklasitinibihoitojen tulokset ovat olleet lupaavia useiden harvinaisempien kutisevien ihosairauksien hoidossa. Tutkimukset ovat kuitenkin olleet pääasiassa niin sanottuja tapauselostuksia, joissa on käsitelty yhden tai muutaman potilaan hoitokokeilua, eikä tuloksia voida siten pitää vielä kovin luotettavina. Myös tämä suunta vaatii vielä paljon

lisätutkimusta, mutta on mahdollista, että tulevaisuudessa oklasitinibin käyttö laajenee huomattavasti tutkimustiedon lisääntyessä.

## 6 LÄHTEET

Apoquel © valmisteyhteenveto, Zoetis Belgium 2019.

Aslan J, Shipstone M, Sullivan L. Treatment of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with oclacitinib: a case report. *Vet Dermatol* 2021, 32: 398–e11.

Aymeric E, Bensignor E. A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib. *Vet Dermatol* 2017, 28: 512-e123.

Banovic F, Tarigo J, Gordon H, Barber J, Gogal R. Immunomodulatory in vitro effects of oclacitinib on canine T-cell proliferation and cytokine production. *Vet Dermatol* 2019, 30: 17–e6.

Barret L, Gardner H, Barber L, Sadowski A, London C. Safety and toxicity of combined oclacitinib and carboplatin or doxorubicin in dogs with solid tumors: a pilot study. *BMW Vet Res* 2019, 15:291.

Beigh SA, Soodan JS, Bhat AM. Sarcoptic mange in dogs: Its effect on liver, oxidative stress, trace minerals and vitamins. *Vet Parasitol* 2016.

Collard W, Hummel B, Fielder A, King V, Boucher J, Mullins M, Malpas P, Stegemann M. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 2014, 37: 279-285.

Colombo S, Cornegliani L, Vercelli A, Fondati A. Ear tip ulcerative dermatitis treated with oclacitinib in 25 dogs: a retrospective case series. *Vet Dermatol* 2021, 32: 363-e100.

Cornegliani L, Guidi E, Vercelli A. Use of oclacitinib as antipruritic drug during sarcoptic mange infestation treatment. *Vet Dermatol* 2020, 31: 505.

Cosgrove S, Cleaver D, King V, Gilmer A, Daniels A, Wren J, Stegemann M. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015, 26: 171–e35.

Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Martin D, Walsh K, Harfst J, Follis S, King V, Boucher J, Stegemann M. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013, 24: 479–e114.

De Caro M, Costa-Val A, Coura F, Diamantino G, Nogueira M, Melo-Junior O, Giunchetti R, Silveira-Lemos D, Melo M. Immunomodulatory effect of long-term oclacitinib maleate therapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2022, 33: 142-e40.

Denti D, Caldin M, Ventura L, De Lucia M. Prolonged twice-daily administration of oclacitinib for the control of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 53 client-owned atopic dogs. *Vet Dermatol* 2022, 33: 149e42.

EPNa 2019/6. Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 2019/6, eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 004, 7.1.2019: 43. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02019R0006-20220128>, haettu 22.4.2023.

Fukuyama T, Tschernig T, Qi Y, Volmer D, Bäumer W. Aggression behaviour induced by oral administration of the Janus-kinase inhibitor tofacitinib, but not oclacitinib, under stressful conditions. *Eur J Pharmacol* 2015, 764: 278-282.

Furie M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018, 73:29–36.

Gadeyne C, Little P, King V, Edwards N, Davis K, Stegemann M. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014, 25: 512–e86.

Gonzales A, Bowman J, Fici G, Zhang M, Mann D, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Therap* 2014, 37, 317--324.

Gonzales A, Humphrey W, Messamore J, Fleck T, Fici G, Shelly J, Teel J, Bammert G, Dunham S, Fuller T, McCall R. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013, 24: 48–e12.

High E, Linder K, Mamo L, Levy B, Herrmann I, Bizikova P. Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs. *Vet Dermatol* 2020, 31: 330–e86.

Heinrich N, Eisenschenk M, Harvey R, Nuttall T. Atopic dermatitis in dogs. *Teoksessa: Skin Diseases of The Dog and Cat*. 3. p. Taylor & Francis Group. Boca Raton, Florida, Yhdysvallat 2019.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015, 11:196.

Harvey R, Olivri A, Lima T, Olivry T. Effective treatment of canine chronic cutaneous lupus erythematosus variants with oclacitinib: Seven cases. *Vet Dermatol* 2023, 34:53–58.

Kempkes C, Buddenkotte J, Cevikbas F, Buhl T, Steinhoff M. Role of PAR-2 I neuroimmune communication and itch. *Teoksessa: Carstens E, Akiyama T (toim.) Itch: Mechanisms and treatment*. CRC Press/Taylor & Francis, Florida 2014.

Lancellotti B, Angus J, Edginton H, Rosenkrantz W. Age- and breed-matched retrospective cohort study of malignancies and benign skin masses in 660 dogs with allergic dermatitis treated long-term with versus without oclacitinib. *JAVMA - J Am Vet Med A* 2019, 257: 507-516.

Levy B, Linder K, Olivry T. The role of oclacitinib in the management of ischaemic dermatopathy in four dogs. *Vet Dermatol* 2019, 30: 201–e63.



Little P, King V, Davis K, Cosgrove S, Stegemann M. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015, 26: 23–e8.

Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2021, 32: 547–e151.

Marsella R. Atopic dermatitis in domestic animals: what our current understanding is and how this applies to clinical practice. *Vet Sci* 2021, 8: 124.

Martines N, McDonald B, Crowley A. A case report of the beneficial effect of oclacitinib in a dog with pemphigus vulgaris. *Vet Dermatol* 2022; 33: 237-e65.

Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017, 28: 593-e145.

Olivry T, DeBoer D, Favrot C, Jackson H, Mueller R, Nuttal T, Prélaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Rec* 2015, 11: 210.

Olomski F, Fettelschoss V, Jonsdottir S, Birkmann K, Thoms F, Marti E, Bachmann M, Kündig T, Fettelschoss-Gabriel A. Interleukin 31 in insect bite hypersensitivity – Alleviating clinical symptoms by active vaccination against itch. *Allergy* 2019, 75:862–871.

Saridomichelakis M, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016, 207 29-37.

Simpson A, Schissler J, Rosychuk R, Moore A R. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Vet Dermatol* 2017, 28: 485-e113.

Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Momiyama S, Nishiyama S, Motegi T, Iyori K. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray

and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 2021, 32: 119-e25.

Tizzard I. *Veterinary Immunology*. 9. p. Elsevier Saunders, Missouri, 2013.

Yager J. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Vet Dermatol* 2014; 25: 406-e64.