

JANNE HUKKANEN

LT, sisätautiopin professori
Oulun yliopisto, Oys, sisätautien
tutkimusyksikkö, Medical
Research Center Oulu, Biocenter
Oulu

MARKKU J. SAVOLAINEN

LKT, sisätautiopin
emeritusprofessori
Oulun yliopisto, Oys, sisätautien
tutkimusyksikkö

KIRJALLISUUTTA

- Lundqvist A, Männistö S, Jousilahti P ym. Lihavuus. Raportissa: Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K ja Koskinen S, toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017-tutkimus. Terveystieteiden tutkimuskeskus, Raportti 4/2018;45–9.
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimien, Suomen Lihavuus-tutkijat ry:n ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset). Käypä hoito -suositus 03.03.2020. www.kaypahoito.fi
- Haslam D. Weight management in obesity – past and present. *Int J Clin Pract* 2016;70:206–17.
- Hopkins PN, Polukoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;11:5. DOI: 10.1186/1471-2261-3-5
- Dyer O. France to prosecute its drug regulator and Servier in scandal over diabetes drug. *BMJ* 2017;358:j4231. DOI: 10.1136/bmj.j4231
- Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: A review. *Obes Rev* 2021;22:e13112. DOI: 10.1111/obr.13112.

Lääkkeellinen painonhallinta

- Lihavuuden lääkehoitoa harkitaan elintapahoidon tueksi, kun painoindeksi on ≥ 30 kg/m². Jos potilaalla on lihavuuden liittännäissairauksia, voidaan lääkitystä harkita, kun indeksi on yli 27 kg/m².
- Lääkevaihtoehtoja ovat orlistaatti, liraglutidi sekä naltreksonin ja bupropionin yhdistelmävalmiste. Myös semaglutidin vaikutuksesta on vahvaa näyttöä.
- Lääkityksen teho on yksilöllistä. Tehoton lääkitys (paino vähenee < 5 %) tulee lopettaa.
- Merkittävä painonnousu on tyypillinen ongelma lääkehoidon lopettamisen jälkeen. Lääkehoito pitäisi suunnitella riittävän pitkäaikaiseksi.

Lihavuus on tämän ajan suurimpia terveyshaasteita. FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan Suomessa on 2,5 miljoonaa ylipainoista (painoindeksi ≥ 25 kg/m²) 30 vuotta täyttänyttä aikuista, ja heistä noin miljoona on lihavia (painoindeksi ≥ 30 kg/m²) (1). Joka neljäs aikuinen suomalainen on lihava, ja lihavuus yleistyy edelleen (1).

Väestön lihomisen taustalla on ennen kaikkea elinympäristön ja elintapojen muuttumisen lihomista edistäviksi (2). Lihavuusepidemian etenemistä ovat vauhdittaneet varsinkin liikunnan väheneminen työssä ja arjessa sekä ruokaympäristön muutos liialliseen energiansaantiin houkuttelevaksi. Lihavuus altistaa tyyppin 2 diabetekselle, rasvamaksalle, uniapnealle, valtimotaudeille, nivelrikolle, verenpainetaudille, tietyille syöville, masennukselle ja lukuisille muille sairauksille (2).

Lihavuuden hoidon perustana on elintapojen muuttaminen. Niiden lisänä myös erittäin niukkaenergisellä dieetillä, lihavuusleikkauksilla ja lääkehoidolla on osuutensa hoitovaihtoehtoina. Tässä katsauksessa keskitytään lihavuuden lääkehoitoin aikuisilla.

soluhengityksen irtikytkijä, joka aiheutti kuolemiin johtanutta hypertermiaa. Se vedettiin pois markkinoilta vuonna 1938 (3). Amfetamiini-johdokset yleistyivät lihavuuden hoitona 1900-luvun puolivälissä. Niiden käyttö rajattiin 1970-luvulla riippuvuusongelmien ja pulmonaalihypertension riskin takia vain lyhytaikaiseen käyttöön. Silti vielä 1990-luvulla (deks)fenfluramiini aiheutti sydänlääpien paksuuntumaa ja läppävuotoja jopa kymmenille prosentille käyttäjistään, ennen kuin se vedettiin pois markkinoilta (4).

Valitettavasti vielä 2000-luvulla diabeetikoiden laihdutuslääkkeenä käytetty saman lääkeaineryhmän benfluoreksi aiheutti läppävikoja ja mahdollisesti tuhansia kuolemia, kun käyttö jatkui Ranskassa (5). Muita poisvedettyjä lääkkeitä ovat endokannabinoidireseptori 1 -salpaaja rimonabantti (2008, psyykkiset haittavaikutukset), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä sibutramiini (2010, kardiovaskulaarihaitat) ja serotoniinireseptori 2C -agonisti lorkaseriini (2020, syöpäriskin lisääntyminen) (6).

Fentermiinin (amfetamiinijohdos) ja topiramaatin (epilepsialääke) yhdistelmävalmiste ei saanut myyntilupaa Euroopan lääkevirastolta (EMA) vuonna 2012. Lupa evättiin sydänongelmien, teratogeenisuuden ja psyykkisten haittavaikutusten takia, vaikka kombinaatio onkin markkinoilla mm. Yhdysvalloissa. Fentermiini oli osana 90-luvulla poisvedettyjä (deks)fenfluramiinin yhdistelmävalmisteita, joskin sen osuutta läppäongelmien aiheuttajana pidetään epätodennäköisenä (4).

Lääkkeellinen painonhallinta

Laihutuslääkkeiden kehitys on siis toistuvasti kohdannut ongelmia joko kardiovaskulaari- tai

Lääkehoitoon liitetään aina elintapahoito.

Laihutuslääkkeiden historia

Laihutuslääkkeillä on pitkä ja monin osin synkkä historia. Ulostuslääkkeitä ja oksetusaineita käytettiin laihdustarkoituksessa jo antiikin Kreikassa, ja 1800-luvulla kilpirauhasuutteita käytettiin hypotyreoosin hoidon lisäksi myös laihdutuslääkkeinä (3).

Vuonna 1933 Yhdysvalloissa tuli markkinoille nopeasti suosioon noussut dinitrofenoli,



TAULUKKO 1.

Tehon sekä keskeytykseen johtaneiden haittojen vertailu

Lihavuuden hoitoon käytettävät lääkkeet.

Lääke	Painon lasku vuoden kuluttua lumeeseen verrattuna, kg	Vähintään 5 % painonlaskun saavuttaneiden osuus, %	Keskeytykseen johtaneita haittoja lumeeseen verrattuna
Orlistaatti (120 mg 1 x 3 suun kautta)	2,6	44	1,8-kertaisesti
Naltreksoni-bupropioni (8 mg/90 mg 2 x 2 suun kautta)	5,0	55	2,6-kertaisesti
Liraglutidi (3,0 mg kerran päivässä ihon alle)	5,3	63	3,0-kertaisesti
Semaglutidi ¹ (2,4 mg kerran viikossa ihon alle)	12,7	86	2,3-kertaisesti

¹Semaglutidilla ei ole toistaiseksi viranomaishyväksyntää lihavuuden hoitoon

- 7 European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management – revision 1 23.06.2016. EMA/CHMP/311805/2014. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf
- 8 Khera R, Murad MH, Chandar AK ym. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;315:2424–34.
- 9 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S ym. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021;384:989–1002.
- 10 Astrup A, Carraro R, Finer N ym. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 2012;36:843–54.
- 11 Khera R, Pandey A, Chandar AK ym. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: A systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology 2018;154:1309–1319.e7.
- 12 Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. Pharmacotherapy 2000;20:270–9.
- 13 Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000;8:49–61.

psykkisten haittojen takia. Lääkekehitystä on kuitenkin jatkettu, ja nyt Suomessa on myynnissä kolme lihavuuden hoitoon suunnattua valmistetta: orlistaatti, liraglutidi sekä naltreksonin ja bupropionin yhdistelmävalmiste. Lisäksi semaglutidi on myynnissä diabeteslääkkeenä ja laihdutusindikaation hakemus on käsittelyssä EMA:ssa. Yhdysvaltain lääkevirasto hyväksyi semaglutidin käytön laihdutuslääkkeenä kesäkuussa 2021.

Lääkkeitä voidaan harkita lihavuuden muun hoidon tueksi, kun potilaan painoindeksi on vähintään 27 kg/m² (orlistaatti vähintään 28 kg/m²) ja hänellä on muita lihavuuden liitännäissairauksia, tai kun painoindeksi on vähintään 30 kg/m² ilman liitännäissairauksia (2).

Lääkehoitoon liitetään aina elintapaohje. On huomioitava, että lääkehoitotutkimuksiin liittyy lumekontrollin lisäksi lähes aina yksilöllisesti ohjattu intensiivinen elintapaohje. EMA edellyttää, että vähintään vuoden kestävässä tutkimuksessa osoitetaan 5 prosenttia suurempi painonlasku kuin lumekontrolliryhmässä (7). Lääkityksiin liittyy suuri keskeyttäneiden määrä (noin 30–45 %), kuten lihavuuden hoitomuodoissa yleensäkin.

Ensimmäinen arviointikäynti on suositeltavaa järjestää kuukauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Koska lääkkeiden tehossa on suurta yksilöllistä vaihtelua, teho pitää arvioida 12 viikon kuluttua (naltreksoni-bupropioni 16 viikon kuluttua) suurimman siedetyn annok-

sen saavuttamisesta. Hoito tulee lopettaa, jos paino ei ole pudonnut vähintään 5 % verrattuna alkupainoon.

Suomessa nykyisin kaupan olevista laihdutuslääkkeistä oli verkostometa-analyysin mukaan tehokkain liraglutidi (8). Seuraavina olivat naltreksonin ja bupropionin yhdistelmävalmiste ja orlistaatti (taulukko 1). Semaglutidi ei ollut mukana analyysissä, mutta tuoreiden tutkimustulosten perusteella se on selvästi liraglutidia tehokkaampi (9), kuten taulukon luvuista voidaan päätellä. Vain liraglutidia ja orlistaattia on verrattu toisiinsa samassa tutkimuksessa: vuoden kuluttua paino oli laskenut liraglutidilla keskimäärin 7,8 kg, orlistaatilla 3,9 kg ja lumelääkkeellä 2,0 kg (10). EMA:n voimassa olevan ohjeiston mukaan orlistaattia tuskin enää hyväksyttäisiin laihdutuslääkkeeksi vähäisen tehon vuoksi.

Verkostometa-analyysissä tarkasteltiin laihdutuslääkkeiden vaikutusta valtimotautien riskitekijöihin: liraglutidilla oli suurin hyödyllinen vaikutus glukositasapainoon ja systoliseen verenpaineeseen, orlistaatilla LDL-kolesteroliin ja naltreksoni-bupropionilla HDL-kolesteroliin (11). Keskeytyksiin johtaneiden haittojen yleisyys verrattuna lumeeseen on koottu taulukkoon (taulukko 1) (8,9). Kaikkia saatavilla olevia lääkkeitä voidaan käyttää myös hoidettaessa tyyppin 2 diabetesta sairastavien lihavuutta, joskin painonlasku on heillä vähäisempää kuin niillä, jotka eivät sairasta diabetesta.

Orlistaatti

Orlistaatti estää haiman ja mahalaukun erittämien lipaasien toimintaa suolistossa, jolloin ravinnon triglyseridien hajoaminen ja siten imeytyminen estyy (12). Noin 30 % ravinnon rasvoista jää imeytymättä ja poistuu ulosteeseen mukana. Tähän liittyvät myös orlistaatin hankalimmat sivuvaikutukset tuhriminen, rasvaripuli ja ilmavaivat. Potilasta tulee ohjata käyttämään vähärasvaista (korkeintaan 30 % ravinnon energiasta) ruokavaliota, sillä muuten haittavaikutukset estävät käytön.

Rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen voi vähentyä, ja orlistaatin käytön yhteydessä suositellaankin monivitamiinivalmistetta. Myös rasvaliukoisten lääkkeiden imeytyminen voi vähentyä, joten lääkeaineinteraktiotietokanta (Medbase Oy, Turku) ei suosittele amiodaronin tai siklosporiinin käyttöä orlistaatin kanssa.

- 14 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
- 15 Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev* 2019;20:1680–90.
- 16 Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014;84:1–11.
- 17 Nissen SE, Wolski KE, Preela L ym. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:990–1004.
- 18 Fimea. Lääkärin tarkistuslista Mysimba® -lääkettä määrättäessä, versio 02 13.02.2020. www.fimea.fi/documents/160140/4833426/NAMY+12+Formul%C3%A4r+FL_B+V.+02+13.02.2020+-+to+FIMEA.pdf/518889ee-1cbe-58b4-0bc4-a8fb2520ce14?t=1590666612816
- 19 Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:181–7.
- 20 Roux CW, Astrup A, Fujioka K ym. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399–409.
- 21 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
- 22 Marso SP, Bain SC, Consoli A ym. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
- 23 Ryan DH, Lingway I, Colhoun HM ym. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (Select) rationale and design. *Am Heart J* 2020;229:61–9.
- 24 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M ym. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–51.
- 25 National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for managing overweight and obesity 09.12.2020. www.nice.org.uk/guidance/ta664/resources/liraglutide-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-82609259121349

Myös lamotrigiinin ja levotyrokseenin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta sekä mitata lamotrigiini- ja levotyrokseenipitoisuuksia tai TSH-arvoja. Lisäksi K-vitamiinin imeytyminen voi heikentyä, ja tämä tehostaa varfariinin vaikutusta. Muuten orlistaattia pidetään turvallisena, sillä se ei imeydy merkittävässä määrin suolistosta.

Orlistaatti on myynnissä 120 mg:n reseptilääkkeenä ja 60 mg:n käsikauppavalmisteenä, joita annostellaan kolmesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä. Pienempi 60 mg x 3 annos on lähes yhtä tehokas kuin suurempi reseptilääkeannos: se pudotti painoa 6,8 kg, suurempi annos 7,6 kg ja lumelääke 4,5 kg kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa (13).

Pitkäaikaistehoa selvitettiin neljä vuotta kestäneessä tutkimuksessa. Orlistaattiryhmässä paino väheni 5,8 kg ja lumeryhmässä 3,0 kg (14). Lumeryhmään verrattuna tyypin 2 diabeteksen ilmaantuminen väheni 37 % koko orlistaattiryhmässä (ilmaantuvuus 9,0 % vs. 6,2 %) ja 45 % niillä, joilla oli heikentynyt sokerinsieto. Kestostaan ja suurehkosta koostaan (3 305 potilasta) huolimatta tutkimusta ei ollut suunniteltu valtimotautiturvallisuutta selvittäväksi päätetapahtumatutkimukseksi. Valtimotauriskiteki-jät kuitenkin kehittyivät lääkeryhmässä suotuisaan suuntaan.

Naltreksonin ja bupropionin yhdistelmävalmiste

Bupropionin (dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä) tiedetään yksinäänkin aiheuttavan painonlaskua, toisin kuin muiden masennuslääkkeiden (15). Bupropioni vapauttaa aivoissa opioidipeptidi β-endorfiinia, joka toimii vastavaikuttajana bupropionin painonlaskuvaikutukselle (16). Opioidireseptoriaantagonistina naltreksoni tehostaa bupropionin ruokahalua vähentävää ja painoa laskevaa vaikutusta, vaikka se yksinään vaikuttaa painoon.

Naltreksoni-bupropionilääkitys (8 mg/90 mg) aloitetaan kerran päivässä -annostuksella, ja annosta suurennetaan 1–2 viikon välein annokseen 2 x 2 asti (32 mg/360 mg vuorokaudessa). Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ummetus, oksentelu, huimaus, kuiva suu, unettomuus ja päänsärky. Lisäksi verenpaine ja pulssi voivat nousta (17).

Vasta-aiheita on lukuisia, muun muassa kontrollitoimaton verenpainetauti, epilepsia,

bulimia, anoreksia, opioidiriippuvuus ja bipolaarinen mielialahäiriö. Fimean sivuilla on tarkistuslista lääkkäriille helpottamaan arviota lääkitystä aloitettaessa (18). Bupropioni aiheuttaa myös runsaasti lääkeaineinteraktioita, muun muassa CYP2D6-inhibition takia. Lääkettä määrätessä kannattaa käyttää apuna lääkeinteraktiotietokantaa.

Edellä mainitut verkostometa-analyysit antavat vertailukelpoista tietoa tehosta ja turvallisuudesta vuoden käytössä (8,11). Naltreksoni-bupropionilla aloitettiin suuri (8 910 potilasta) valtimotautiturvallisuutta selvittävä noin 3-vuotiseksi suunniteltu Light-tutkimus, joka keskeytettiin ennen aikaisesti väliallysyn tulosten tultua julkisuuteen lääketyhtiön patenttihakemuksen yhteydessä (17). Keskimääräinen toteutunut seuranta-aika oli noin 2 vuotta, mutta keskeyttäneiden suuren määrän vuoksi keskimääräinen lääkkeen/lumeen käyttöaika oli vain alle 5 kuukautta. Pitkäaikaikäikäytön valtimotautiturvallisuudesta ei siten voida tehdä johtopäätöksiä.

Liraglutidi ja semaglutidi

Liraglutidi ja semaglutidi ovat GLP-1-suolistohormonin analogeja, joiden pääasiainen vaikutustapa on ruokahalun vähentyminen todennäköisesti aivojen GLP-1-reseptorien aktivoitumisen takia (19). Myös mahalaukun hidastuneella tyhjentymisellä on osansa kylläisyyden saavuttamisessa nopeammin.

Kumpaakin käytetään myös diabeteslääkkeenä, mutta lihavuuden hoitoon käytettävät annokset ovat huomattavasti suurempia. Liraglutidin aloitusannos on 0,6 mg ihon alle kerran päivässä, ja annosta suurennetaan 3,0 mg:aan kuukauden aikana (suurin annos diabeteksen hoidossa 1,8 mg). Semaglutidin etuna on annostelu kerran viikossa, mutta sillä ei toisistaan ole indikaatiota lihavuuden hoitoon Euroopassa. Hakemus on kuitenkin käsitellyssä EMA:ssa. Semaglutidin aloitusannos on 0,25 mg, ja se suurennetaan 16 viikon aikana annokseen 2,4 mg kerran viikossa (suurin annos diabeteksen hoidossa 1 mg).

Tyypillisimpiä haittoja kummallakin lääkkeellä ovat suolistooireet, eli pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus ja närästys (9,20). Näitä haittoja voi vähentää suurentamalla annoksia tavallista hitaammin tai tyytymällä pienempään maksimiannokseen. Suolistoo-

- 26Rebello CJ, Greenway FL. Obesity medications in development. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:63–71.
- 27Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M ym. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021;397:1736–48.
- 28Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J ym. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503–15.
- 29Rubino D, Abrahamsson N, Davies M ym. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The Step 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1414–25.
- 30Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK ym. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719–30.

oireet yleensä helpottavat ensimmäisten kuukausien aikana, vaikka annosta suurennetaan. Myös sappikivitautia ja sappirakon tulehduksia ilmenee, mutta nämä haitat voivat liittyä laihtumiseen sinällään. Lisäksi kumpikin lääke nostaa hieman pulssia ja suurentaa haimaentsyymien pitoisuuksia (lipaasia enemmän kuin amylaasia). Haimatulehduksen riski ei kuitenkaan kasva. Kummallakaan lääkkeellä ei ole ongelmallisia lääkeaineinteraktioita.

Liraglutidin pitkäaikaistehoa on tutkittu esidiabeetikoilla kolme vuotta kestäneessä Scale-tutkimuksessa, jossa paino väheni 6,5 kg liraglutidi- ja 2,0 kg lumeryhmässä (20). Tyypin 2 diabeteksen ilmaantuminen väheni 79 % liraglutidiryhmissä. Liraglutidin valtimotautiturvallisuus on osoitettu Leader-tutkimuksessa 1,8 mg:n annoksella diabeetikoilla, joilla oli suuri valtimotautiriski. Lumeeseen verrattuna se vähensi valtimotautitapahtumia 13 % ja kokonaiskuolleisuutta 15 % keskimäärin 3,8 vuoden seurannassa (21).

Myös semaglutidin valtimotautiturvallisuus on osoitettu suuren valtimotautiriskin diabeetikoilla Sustain-6-tutkimuksessa keskimäärin 2,1 vuoden seurannassa (22). Lumeeseen verrattuna se vähensi valtimotautitapahtumia 26 %, mutta kuolleisuus ei vähentynyt. Tutkimuksessa käytetty annos oli joko 0,5 mg tai 1 mg kerran viikossa. Semaglutidista on meneillään päätetapahtumatutkimus Select lihavuuden hoidossa käytetyllä 2,4 mg:n annoksella potilailla, jotka eivät sairasta diabetesta (23).

Markkinoilla on lisäksi semaglutidin suun kautta otettava lääkemuoto diabeteksen hoitoon annoksella 14 mg/vrk. Keskimäärin 16 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa diabetesta sairastavien potilaiden paino väheni 4,2 kg verrattuna lumeryhmän 0,8 kg:n painonlaskuun (24). Lihavuuden hoitotutkimus on käynnistymässä suuremmalla semaglutidiannoksella 50 mg/vrk suun kautta.

Liraglutidi on 1.7.2021 alkaen rajoitetusti peruskorvattava painonhallinnan avuksi vähäenergiaisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden lisäämisen rinnalla aikuisilla potilailla. Edellytyksenä on, että potilaan painoindeksi on $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ja että hänellä on esidiabetes ja lääkehoito joko verenpainetautiin tai dyslipidemiaan. Tähän päätökseen on epäilemättä vaikuttanut kanta, jonka National Institute for Health and Care Excellence (Nice) on ottanut liraglutidi-

distä kustannustehokkaana lihavuuslääkkeenä samaisilla kriteereillä (25). Kelan ohjeiden mukaan korvausoikeus myönnetään ensimmäisellä kerralla kuudeksi kuukaudeksi. Jatkokorvausoikeus enintään kahdeksi vuodeksi voidaan myöntää, jos paino on yhä 5 % pienempi kuin lähtötilanteessa.

Kehitteillä olevia lääkkeitä

Laihdutuslääketutkimus on aktiivista. Parhailaan tutkittavia mekanismeja ovat mm. SGLT1:n ja SGLT2:n yhtäaikainen estäminen, yhdistetty GLP-1- ja glukagonireseptoriagonismi sekä suolistohormoni peptidi YY -analogia (26).

Lupaavimmilta vaikuttavat nyt amyliinianaologi kagrilintidi ja yhdistetty GIP- ja GLP-1-agonisti tirtsepatidi. GIP, eli glukosista riippuvainen insulintrooppinen peptidi, on suolistosta erittyvä inkretiinihormoni, kuten GLP-1.

Amyliini on luontainen peptidi, jota erittyy haimasta yhdessä insuliinin kanssa. Se sitoutuu kalsitoniinireseptorin ja sen toimintaa muokkaavan proteiinin muodostamaan heterodimeeriin. Tämä hidastaa vatsalaukun tyhjenemistä ja vähentää glukagonin eritystä aterian jälkeen. Ihon alle kerran viikossa annosteltavasta kagrilintidistä on saatu lupaavia tuloksia semaglutidiin (2,4 mg annos) yhdistettynä (27). Semaglutidi–kagrilintidi vähensi painoa 15,4 % ja semaglutidi–lume-yhdistelmä 8,0 %. Pienen diabetesta sairastamattomille tehdyn tutkimuksen kesto oli vain 20 viikkoa, joten lisätutkimuksia tarvitaan.

Kerran viikossa ihon alle annosteltavan tirtsepatidin vaikutusta on tutkittu diabeetikoilla, ja sen on havaittu vähentävän painoa 13,1 % verrattuna semaglutidilla (1,0 mg) saavutettuun 6,7 %:n painonlaskuun (28). Tutkimus kesti 40 viikkoa.

Lääkkeellisen painonhallinnan haasteet

Yksi lihavuuden hoidon suurimmista haasteista on saavutetun painonlaskun menettäminen. Se koskee myös lääkkeellistä painonhallintaa. Esimerkiksi semaglutidilla ja elintapahoidolla 20 viikossa saavutetusta 11,1 kg:n laihtumisesta menetettiin lääkityksen lopettamisen jälkeen keskimäärin noin puolet seuraavan vuoden aikana, vaikka elintapahoito jatkui (29). Kokeuksemme lihavuuden lääkehoitotutkimuksista on samansuuntainen, eikä ole harvinaista,

SIDONNAISUUDET

Janne Hukkanen: Apurahat (Business Finland, Sydäntutkimussäätiö), lihavuuden lääkehoitotutkimukset (liraglutidi, semaglutidi) (Novo Nordisk), muut yhteydet (Onnikka-elämäntapaohjausmenetelmän jatkokehittäminen ja tutkiminen).
Markku Savolainen: Apurahat (Pohjois-Suomen terveydenhuollon tukisäätiö, Business Finland, Sydäntutkimussäätiö, Suorsan terveydenhuoltosäätiö), osakkeet (Onnikka Health Oy), lihavuuden lääkehoitotutkimukset (liraglutidi, semaglutidi) (Novo Nordisk), muut yhteydet (Onnikka-elämäntapaohjausmenetelmän jatkokehittäminen ja tutkiminen).

että lähtöpaino ylittyy lääkityksen lopettamisen jälkeen muutaman vuoden seurannassa.

Toisaalta lääkityksen yhdistäminen muun muassa intensiiviseen liikuntaohjaukseen parantaa pitkäaikaistuloksia. Lihavien potilaiden pelkästään erittäin niukkaenergisellä dieetillä saavuttama laihutumistulos (13,1 kg) pysyi parhaiten, kun dieetin jälkeen aloitettiin liikuntaohjaus, johon yhdistettiin liraglutidihoito (3,4 kg lisäpainonlasku) (30). Pelkällä liraglutidilla paino laski 0,7 kg lisää, ja pelkällä liikuntaohjauksella paino kääntyi nousuun (2,0 kg). Lumelääkkeellä ilman liikuntaohjausta menettettiin vuoden seurannassa noin puolet saavutetusta painonlaskusta.

Lääkehoidon pitäisi kestää riittävän kauan, joskin optimaalinen kesto on epäselvä. Lihavuus olisikin ymmärrettävä pitkäaikaissairaudeksi, jonka tehokas hoito vaatii usein pitkäkestoista, ehkä jopa elinikäistä hoitoa. Käypä hoito -suosituksen mukaan lääkitys on lopetettava harkiten, annosta hitaasti pienentäen ja painoa seuraten.

Potilaiden lääkekustannukset ovat tähän asti rajoittaneet merkittävästi lääkityksen mahdolli-

suuksia lihavuuden hoidossa. Korvattavuuden saaminen liraglutidille mahdollistaakin huomattavan lihavien potilaiden (painoindeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ja lisäkriteerit) entistä laajemman saattamisen hoidon piiriin. Kahden vuoden enimmäiskesto korvattavuudessa ohjaa vastedes lääkityksen kestoja ainakin liraglutidin osalta. Yksilöllinen lääkevalinta on yhä haaste lääkkeellisessä painonhallinnassa, sillä esimerkiksi liraglutidin käyttäjistä noin kolmasosalla paino ei putoa vähintään viittä prosenttia.

Lopuksi

Lääkkeellinen painonhallinta on kehittynyt viime vuosina merkittävästi, ja tulossa olevat uudet lääkkeet todennäköisesti parantavat entisestään hoidon tehoa. Lisäksi korvattavuus mahdollistaa huomattavan lihavien potilaiden aiempaa tehokkaamman hoidon. Suurimpia haasteita on uudelleen lihomisen laihutumisen jälkeen. Tämän ongelman voittamiseksi tarvitaan uudenlaisia lähestymistapoja lääkityksen ja elintapahoidon yhdistämisessä. ●

JANNE HUKKANEN

Professor of Internal Medicine,
M.D., Ph.D.
Research Unit of Internal
Medicine, Medical Research
Center Oulu, Biocenter Oulu
University of Oulu and Oulu
University Hospital

MARKKU SAVOLAINEN

Pharmacotherapy for obesity

Pharmacological therapy for obesity and overweight as an adjunct to lifestyle intervention can be considered when the body mass index is ≥ 30 kg/m², or ≥ 27 kg/m² with obesity-related comorbidities. The history of anti-obesity medications is long and often problematic as several medications have been withdrawn due to cardiovascular hazards and mood disorders. There are currently three options for pharmacotherapy in Finland: orlistat, naltrexone–bupropion, and liraglutide. In addition, the diabetes medication semaglutide is currently under evaluation by the European Medicines Agency as a treatment for obesity. The most efficient drugs for weight loss are the GLP-1 agonists liraglutide and especially semaglutide. Orlistat has the most extensive accumulated long-term clinical experience of safety, but its efficacy is only modest. Naltrexone–bupropion has moderate efficacy, but several contraindications and drug-drug interactions complicate its use. Cardiovascular safety is established for liraglutide and semaglutide but only in the treatment of diabetes at lower doses than indicated in obesity therapy. The challenges in pharmacotherapy for obesity include the high treatment discontinuation rates, interindividual differences in response to medications, the tendency to regain weight after the drug treatment, and high costs for the patient due to lack of reimbursement. However, liraglutide was recently granted reimbursement for patients with body mass index ≥ 35 kg/m² and prediabetes, with the additional prerequisite of drug treatment for hypertension or dyslipidaemia. Utilization of the current more efficient anti-obesity medications and better access to therapy should lead to improved long-term outcomes, especially when pharmacotherapy is combined with effective lifestyle interventions.