



Studi Klinik Pengaruh Obat DM Baru terhadap Sistem Kardiovaskular

Semaglutide merupakan obat baru dari golongan *GLP-1 receptor agonist*, pendahulunya adalah *liraglutide*, *lixisenatide*, *exenatide*, dan lainnya. Sebagai agen penurun glukosa darah, *semaglutide* dikatakan sangat potensial, dengan penurunan HbA1c yang signifikan dan bertahan dibandingkan plasebo. Profil keamanan produk ini juga dikatakan baik, ditunjukkan dengan kejadian hipoglikemia yang sama dibandingkan plasebo.

Hasil studi SUSTAIN-6 yang dilaporkan pada pertemuan tahunan *European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2016* menunjukkan bahwa pasien yang diberi *semaglutide* mengalami penurunan risiko keluaran kejadian pertama kematian kardiovaskular, infark miokardium nonfatal atau stroke nonfatal di atas 2 tahun komposit primer yang signifikan sebesar 26% dibandingkan dengan mereka yang hanya diberi plasebo. *Semaglutide* diketahui memiliki waktu paruh yang panjang, pemberiannya melalui injeksi subkutan seminggu sekali.

Risiko kardiovaskular yang lebih rendah terutama dipicu oleh penurunan signifikan sebesar 39% atas *stroke* non-fatal dan penurunan miokardium infark non-fatal (tidak signifikan) sebesar 26%. Tidak terdapat perbedaan kematian kardiovaskular antar kelompok terapi yang berbeda, yaitu 0,5 mg atau 1,0 mg *semaglutide* seminggu sekali atau plasebo. Jumlah pasien yang harus diterapi untuk mencegah terjadinya keluaran primer di atas 2 tahun sebanyak 45 orang.

Hasil utama penelitian atas 3200 subjek 22 negara ini dipresentasikan oleh Steven P Marso, MD, dari *the Research Medical Center*, Kansas City, Missouri, dan dipublikasikan pada jurnal *NEJM*. Walaupun hasilnya dikatakan baik, namun penurunan kematian



Tabel. Efek penurunan glukosa darah, keluaran klinis lain, dan keamanan

Outcome	Semaglutide, n=1648 (%)	Placebo, n=1649 (%)	Hazard ratio	P
Primary composite outcome*	6.6	8.9	0.74	< .001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Death from any cause	3.8	3.6	1.05	0.79
CV death	2.7	2.8	0.98	0.92
Nonfatal MI	2.9	3.9	0.74	0.12
Nonfatal stroke	1.6	2.7	0.61	0.04
Revascularization	5.0	7.6	0.65	0.003
Hospitalization for HF	3.6	3.3	1.11	0.57
Retinopathy complications	3.0	-8	1.76	0.02
New or worsening nephropathy	3.8	6.1	0.64	0.005

kardiovaskular masih kurang besar. Manfaat kardiovaskular masih perlu pengamatan lanjutan karena penelitian ini hanya berdurasi 2,1 tahun. Terkait efek samping dan keamanan, terdapat kekhawatiran terhadap tingginya angka komplikasi retinopati pada kelompok *semaglutide*. Kejadian yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan plasebo antara lain perdarahan vitreous, kebutaan, atau kondisi yang memerlukan terapi dengan agen intravitreal atau fotokoagulasi, sebanyak 3% pada pasien yang diberi obat aktif dibandingkan dengan 1,8% pada kelompok plasebo, (76% peningkatan; $p = 0,02$). Oleh karena itu, masih diperlukan penelusuran lebih lanjut lagi apakah kondisi retinopati tersebut memang memburuk akibat perbaikan atau

kontrol glukosa yang cepat atukah akibat *semaglutide*.

Seperti diketahui sebelumnya, obat dari golongan *GLP-1 receptor agonist* yang memiliki profil kardiovaskular baik adalah *liraglutide*. Beberapa obat lain yang juga memiliki profil kardiovaskular baik adalah *pioglitazone* dari golongan TZD dan *empagliflozin* dari golongan *SGLT-1 inhibitor*. *GLP-1 agonists* dan *SGLT2 inhibitor* mengurangi kejadian kardiovaskular melalui mekanisme yang berbeda, *GLP-1 agonist* melalui penundaan progresivitas aterosklerosis, sedangkan *SGLT-2 inhibitor* dengan mencegah gagal jantung dan kematian terkait kondisi tersebut. (PMD)

REFERENSI:

- Nainggolan L. Another positive CV outcomes trial for diabetes drug: SUSTAIN-6 [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 24]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/868868#vp_4.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:1834-44.