

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Tren Terapi Diabetes dengan *GLP-1 Receptor Agonist*

**Pande Made S. Dharma Pathni**

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

**ABSTRAK**

GLP-1 menjadi target terapi DM tipe 2. Analog GLP-1 memiliki aktivitas serupa GLP-1 endogen, namun dengan kelebihan resisten terhadap deaktivasi enzim DPP-4, menghasilkan aktivitas yang lebih panjang. Manfaat lain obat golongan ini adalah menurunkan kadar hormon glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan menginduksi rasa kenyang.

**Kata kunci:** GLP-1, GLP-1 RA, incretin

**ABSTRACT**

GLP-1 becomes a therapeutic target of type 2 DM. Analogue of GLP-1 has the activity that mimics endogenous GLP-1, with advantages to be resistant to DPP-4 enzyme deactivation, resulting in longer activity. Other activities of this class are to lower glucagon hormone level, slow gastric emptying and induce satiety. **Pande Made S. Dharma Pathni. Diabetes Trend Therapy with GLP-1 Receptor Agonist**

**Keywords:** GLP-1, GLP-1 RA, incretin

**PENDAHULUAN**

Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan kecenderungan peningkatan angka insidens dan prevalensi DM tipe 2 di dunia.<sup>1</sup> Diabetes menjadi penyebab ketujuh teratas kematian di Amerika Serikat di tahun 2015 berdasarkan 79.535 sertifikat kematian.<sup>2</sup> Berdasarkan data *International Diabetes Federation*, di tahun 2015 didapatkan 415 juta penderita diabetes, dan diprediksi akan meningkat menjadi 642 juta di tahun 2042. Saat ini Indonesia menduduki peringkat ketujuh penderita diabetes terbanyak di dunia.<sup>3</sup> Kondisi tersebut membutuhkan strategi penatalaksanaan yang kontinyu, komprehensif, dan menitikberatkan pada multifaktor.<sup>4</sup> Dengan demikian, kontrol penyakit tidak hanya sebatas pada kontrol glikemik saja, namun juga pada potensi dan kondisi komplikasi mikro- dan makrovaskular.

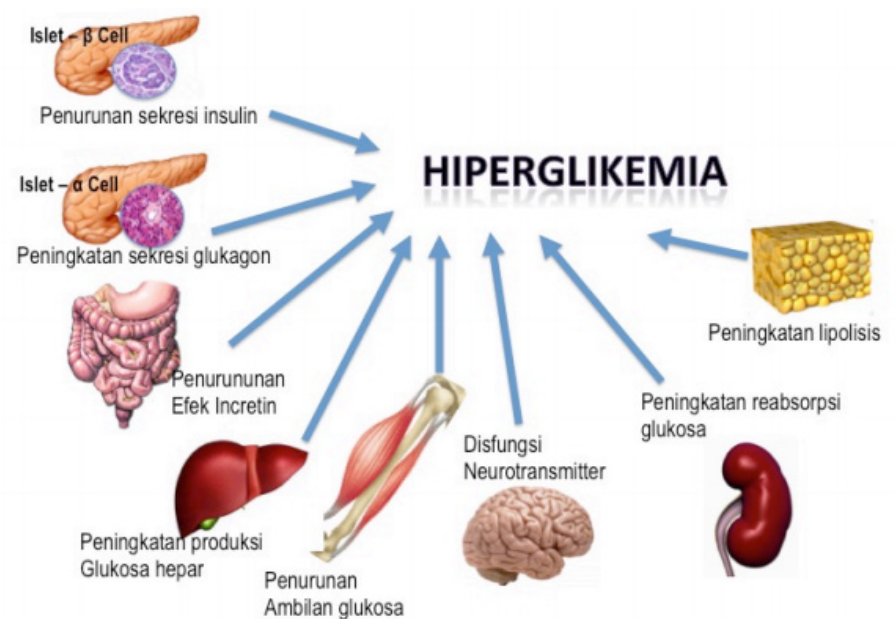
**Patogenesis DM tipe 2**

Diabetes secara umum dikategorikan sebagai DM tipe 1, DM tipe 2, DM pada kehamilan (diabetes gestasional), dan tipe spesifik diabetes akibat penyebab lainnya.<sup>3,4</sup> Proporsi DM tipe 2 masih yang terbesar sampai saat ini karena faktor risikonya sangat terkait dengan

gaya hidup.<sup>1,3,4</sup>

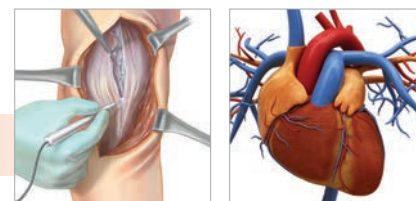
Saat ini dikenal teori *The Ominous Octet* (DeFronzo, 2009).<sup>1,5</sup> Teori tersebut

menjabarkan bahwa terdapat organ lain yang terlibat dalam patogenesis DM tipe 2. Jikalau dulu hanya otot, *liver*, dan sel- $\beta$  pankreas saja yang berperan sentral, kini ada sel- $\alpha$  pankreas,



**Gambar 1.** *The Ominous Octet*, delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemi pada DM tipe 2.<sup>1</sup>

**Alamat Korespondensi** email: pande.satrya@kalbe.co.id



usus, otak, ginjal, dan lemak yang diduga juga turut mendasari.<sup>5</sup>

Terapi ini pun menitikberatkan pada kondisi glukotoksisitas pada sejumlah organ tersebut, sehingga akan langsung menanggulangi patogenesis diabetes. Terkadang diperlukan pengobatan kombinasi dua atau tiga obat karena adanya gangguan multipel pada patofisiologi DM tipe 2.<sup>1,6</sup>

**Terapi Rasional Berbasis Hormon Inkretin**

Patogenesis DM tipe 2 melibatkan banyak faktor. Dalam periode hiperglikemi, terjadi peningkatan transpor glukosa ke dalam sel beta pankreas yang akan berdampak meningkatkan sekresi insulin. Hiperglikemi yang tidak terkontrol akan menurunkan fungsi sel beta pankreas, lalu berdampak pada penurunan ekspresi gen insulin dan penurunan produksi insulin.<sup>7,8</sup>

Dalam kaitan dengan teori patogenesis DM tipe 2 oleh DeFronzo, *the Ominous Octet*, terdapat obat yang menjadi perhatian, yaitu *GLP-1 receptor agonist* (GLP-1 RA).<sup>6</sup> Obat ini bekerja menyerupai kerja GLP-1 (*glucagon like-peptide-1*) endogen dan meningkatkan efek inkretin pada pasien DM tipe 2, lalu menstimulasi pelepasan insulin.

**GLP-1**

Diketahui bahwa pelepasan insulin paling tinggi pada stimulasi masuknya makanan/ glukosa per oral.<sup>1,9</sup> Efek inkretin adalah respons untuk melepaskan lebih banyak insulin karena kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan,<sup>11</sup> bertanggung jawab terhadap 50-70% sekresi insulin total setelah pemberian glukosa oral.<sup>9,10</sup> Istilah efek inkretin menjadi pembeda antara respons keluarnya insulin akibat *oral glucose load* dengan akibat pemberian glukosa intravena.<sup>10</sup> Efek inkretin diperankan oleh 2 hormon, yaitu GLP-1 dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*).<sup>1,9,10</sup> Kedua hormon inkretin tersebut memiliki waktu paruh pendek karena inaktivasi cepat oleh enzim DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*).<sup>12</sup>

Studi menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 mengalami penurunan efek inkretin akibat penurunan kadar GLP-1.<sup>13</sup> Bukti menunjukkan pula bahwa GLP-1 mengatur ekspresi gen sel  $\beta$  dengan menghambat apoptosis sel  $\beta$ , mencegah glukolipotoksisitas

dan memperbaiki fungsi sel beta.<sup>14</sup> GLP-1 juga terbukti dapat menekan pelepasan glukagon dan glukoneogenesis hati.<sup>14</sup> GLP-1 juga menurunkan kecepatan pengosongan makanan di lambung dan sekresi asam, sehingga berdampak pada penurunan nafsu makan dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan.<sup>6,11</sup>

**Analog GLP-1 (GLP-1 Receptor Agonist)**

Analog GLP-1 memiliki aktivitas menyerupai GLP-1 endogen, namun dengan kelebihan resisten terhadap deaktivasi enzim DPP-4, menghasilkan aktivitas yang lebih panjang dibandingkan GLP-1.<sup>6</sup>

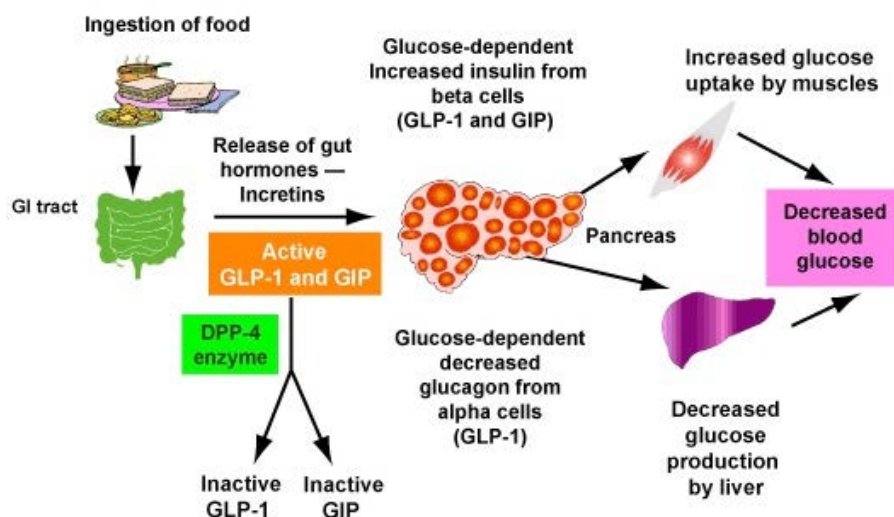
Pada pasien diabetes, kadar hormon inkretin menurun; makin menurun akibat pemecahan oleh enzim DPP-4.<sup>6,7</sup> Pemberian

GLP-1 kadar terapeutik ternyata mampu mengembalikan fungsi sekresi insulin pada populasi tersebut.<sup>7</sup> Kerja lain obat golongan ini adalah menurunkan kadar hormon glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan menginduksi rasa kenyang.<sup>6</sup>

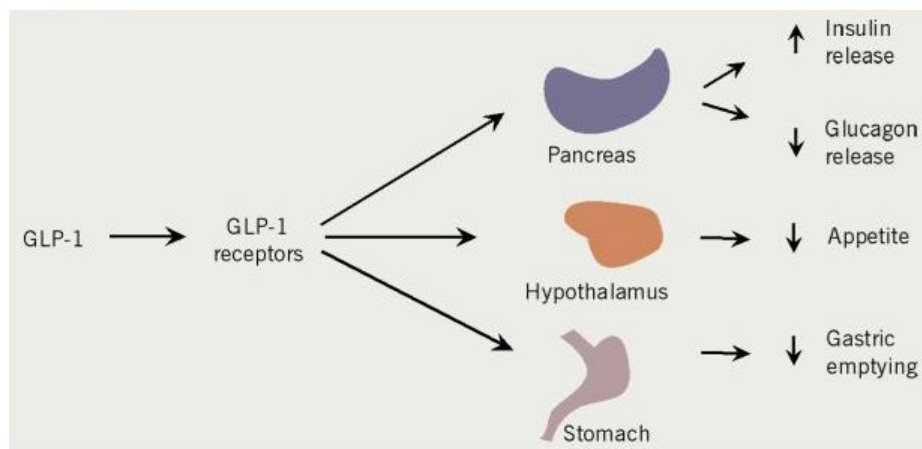
**Posisi GLP-1 RA pada Panduan Penatalaksanaan DM tipe 2**

Terdapat sejumlah pilihan terapi bagi pasien DM tipe 2. Dalam konsensus PERKENI 2015, pengobatan berbasis GLP-1 dikatakan merupakan pendekatan baru tatalaksana DM tipe 2. GLP-1 RA dapat bekerja pada sel beta pankreas, sehingga meningkatkan sekresi insulin. Manfaat lain adalah efek menghambat sekresi glukagon oleh sel alfa pankreas, menurunkan berat badan, dan menghambat nafsu makan.<sup>1</sup> GLP-1 RA dapat

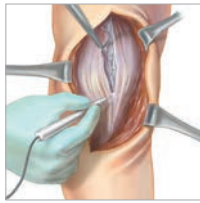
**Role of Incretins in Glucose Homeostasis**



Gambar 2. Peran inkretin pada homeostasis glukosa



Gambar 3. Mekanisme kerja GLP-1.<sup>6</sup>



diberikan sebagai terapi kombinasi dengan obat hipoglikemik oral lain ataupun dengan insulin.<sup>1,4</sup>

**GLP-1 RA di Pasaran**

GLP-1 RA direkomendasikan oleh sejumlah panduan seperti Konsensus PERKENI, the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, ataupun oleh AACE/ACE sebagai terapi *add-on* terhadap metformin jika tujuan terapeutik tidak tercapai dengan monoterapi, terutama pada pasien yang ingin menghindari peningkatan berat badan atau hipoglikemia.<sup>1,4,15</sup> GLP-1-RA saat ini tersedia dalam formulasi injeksi subkutan, karena cepatnya degradasi oleh enzim di saluran cerna jika diberikan per oral.<sup>6</sup> Sejumlah GLP-1 RA tersedia secara global, beberapa di antaranya telah tersedia di Indonesia.

**EXENATIDE**

GLP-1 RA pertama yang ada di pasaran, di tahun 2005; berasal dari air liur *Gila monster*, dan memiliki kesamaan atau homologi sebesar 53% dengan GLP-1 endogen/*native*.<sup>16,17</sup> Kesamaan struktur ini menyebabkan *exenatide* mampu menempel pada reseptor GLP-1, yang

terbukti *in vivo*, menghasilkan sekresi insulin tergantung glukosa, dan mengembalikan respons insulin fase pertama yang sering terganggu pada pasien DM tipe 2.<sup>16</sup> Kadar puncak tercapai dalam 2,1 jam setelah injeksi subkutan; masih dapat diukur dalam ± 10 jam.

Pada studi farmakokinetik di kalangan individu sehat, *exenatide* dapat mengembalikan respons insulin fase pertama setelah injeksi subkutan sebelum makan, dan bukan setelah makan.<sup>18</sup> *Exenatide* BID diberikan dua kali sehari subkutan dalam rentang 60 menit sebelum makan besar/utama dalam 1 hari. Untuk meminimalisir potensi hipoglikemia, tiap injeksi subkutan harus diberikan dengan rentang 6 jam. Dosis awal 5 µg untuk meningkatkan tolerabilitas. Setelah periode 1 bulan, dilakukan titrasi dosis menjadi 10 µg.<sup>18</sup> Berdasarkan studi, didapatkan bahwa *exenatide* dosis 10 µg per hari mampu menurunkan HbA1c sebesar 0,7%, sedangkan dosis 5 µg mampu menurunkan HbA1c sebesar 0,5%.<sup>17,18</sup> Umumnya dosis 5 µg dapat diberikan pada pasien yang tidak mampu mentoleransi efek samping mual dan muntah, dengan efikasi penurunan HbA1c yang

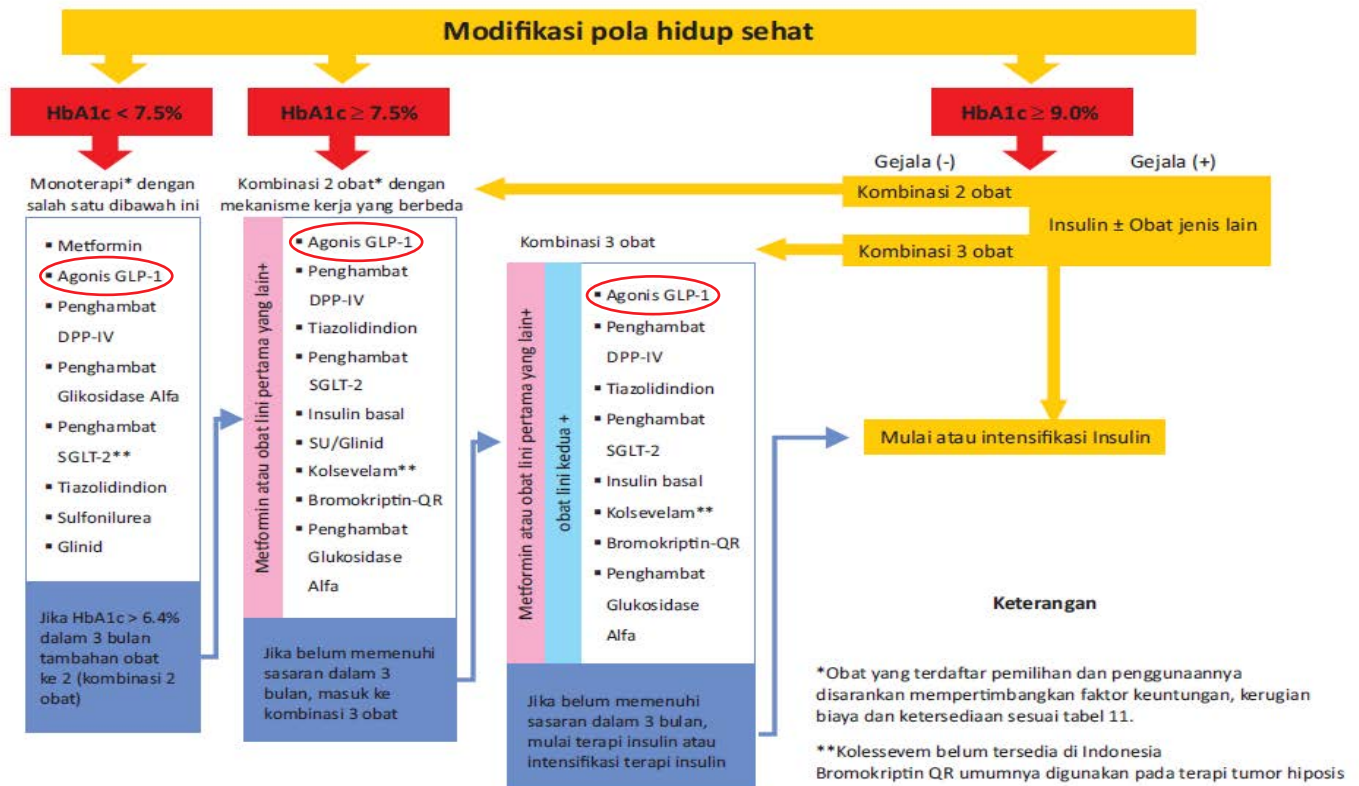
baik.<sup>16,18</sup>

**LIRAGLUTIDE**

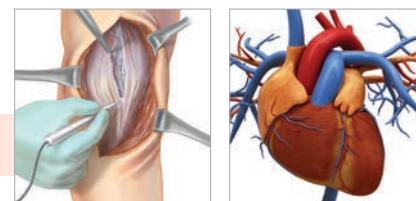
*Liraglutide* menjadi GLP-1 RA kedua yang dipasarkan di AS, disetujui oleh FDA AS pada tahun 2010, sebagai bagian dari terapi DM tipe 2 bersama diet dan olahraga.<sup>16,17</sup> *Liraglutide* tidak diindikasikan sebagai terapi lini pertama dan tidak diberikan sebagai monoterapi. *Liraglutide* memiliki 97% kesamaan/homologi dengan GLP-1 *native*, dan lebih mirip dibandingkan *exenatide*.<sup>19</sup> Setelah diinjeksikan secara subkutan, mekanisme kerjanya dibagi menjadi 3 proses penting, yaitu: *self-association* menyebabkan absorpsinya terjadi secara perlahan; mengalami ikatan dengan albumin; dan memiliki stabilitas enzimatis lebih tinggi terhadap enzim DPP-4 dan *neutral endopeptidase* (NEP), sehingga menghasilkan waktu paruh yang panjang, yaitu selama 13,1 jam.<sup>15,16,19,20</sup>

*Liraglutide* cukup diberikan sekali sehari, dengan atau tanpa didahului makan.<sup>19</sup> Setelah injeksi subkutan, *liraglutide* terikat ke reseptor GLP-1, meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan glukagon postprandial.

**Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia KONSENSUS PERKENI 2015**



Gambar 4. Algoritme pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia. Konsensus PERKENI 2015<sup>1</sup>



Dibandingkan *exenatide*, *liraglutide* memiliki efek penurunan HbA1c lebih besar, mungkin karena waktu paruhnya lebih panjang dan efek lebih besar pada konsentrasi glukosa plasma puasa.<sup>16</sup>

*Liraglutide* dimulai dengan dosis 0,6 mg sekali sehari, injeksi subkutan selama 1 minggu dan kemudian dititrasi menjadi 1,2 mg sekali sehari. Jika belum mencapai target glikemik yang diinginkan dapat ditingkatkan menjadi 1,8 mg sekali sehari.<sup>19</sup>

**EXENATIDE QW**

Diperkenalkan di AS pada tahun 2012, *exenatide* kerja panjang menjadi GLP-1 RA pertama yang diberikan seminggu sekali (QW).<sup>16,17</sup> Memiliki komposisi farmakologi sama dengan *exenatide* BID, *exenatide* QW dilepaskan ke sirkulasi darah melalui metode *poly-microsphere* di atas periode 10 minggu, menghasilkan durasi kerja yang panjang.<sup>15</sup> Ada 2 konsentrasi puncak, puncak inisial pada minggu kedua karena pelepasan ikatan permukaan *exenatide*, dan puncak berikutnya pada minggu ke-7, akibat pelepasan *microsphere*.<sup>16</sup> Kadar stabil tercapai pada minggu ke-7. Pemberian secara injeksi subkutan dengan dosis 2 mg seminggu sekali.<sup>21</sup>

Dalam uji klinik, efek samping saluran cerna lebih rendah setelah pemberian *exenatide* QW dibandingkan formulasi BID,<sup>16</sup> mungkin karena peningkatan konsentrasi plasma yang lambat namun stabil. *Exenatide* QW ini meningkatkan kenyamanan, meningkatkan kepatuhan, memperbaiki kualitas hidup, dan berkurangnya persepsi akan beban terapi pasien diabetes.<sup>15,16,20</sup>

**ALBIGLUTIDE**

*Albiglutide* mendapatkan ijin pemasaran di tahun 2014, dan menjadi GLP-1 RA kerja panjang kedua yang mendapatkan persetujuan FDA.<sup>16,17</sup>

Durasi kerja panjang *albiglutide* karena adanya 2 kopi asam amino yang terikat pada albumin *in vivo*, mengakibatkan waktu paruh obat ini kurang lebih 5 hari.<sup>15,16</sup> Dosis awal *albiglutide* adalah 30 mg, injeksi subkutan seminggu sekali, dengan atau tanpa makan. Konsentrasi terapeutik *albiglutide* tercapai dalam 3-5 hari setelah dosis awal, konsentrasi kadar mantap tercapai setelah 28-35 hari. Jika pasien belum mencapai target glikemik, dosis dinaikkan menjadi 50 mg sekali seminggu.<sup>22</sup>

**DULAGLUTIDE**

*Dulaglutide* mendapatkan persetujuan dari FDA di tahun 2014, sebagai terapi tambahan DM tipe 2. Dosis awal adalah 0,75 mg, dapat ditingkatkan menjadi 1,5 mg seminggu sekali untuk mencapai target glikemik.<sup>23</sup> Konsentrasi terapeutik tercapai lebih cepat dengan *dulaglutide* dibandingkan GLP-1 RA sekali seminggu lainnya, yaitu dalam 1-3 hari. Konsentrasi kadar mantap tercapai dalam 2-4 minggu setelah injeksi seminggu sekali.<sup>16,23</sup> Kerja panjang *dulaglutide* akibat modifikasi rangkaian asam amino yang resisten terhadap degradasi DPP-4, selain itu juga memiliki ukuran molekul besar yang akan mengurangi klirens ginjal.<sup>15,16,20</sup>

**LIXISENATIDE**

*Lixisenatide* dipasarkan sebagai terapi kombinasi dengan obat oral ataupun insulin basal pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol.<sup>16,17</sup> *Lixisenatide* diberikan injeksi subkutan 10 µg sekali sehari, kemudian dititrasi menjadi 20 µg setelah 2 minggu. *Lixisenatide* memiliki waktu paruh 1,5 – 3 jam.<sup>24</sup> Dengan pemberian sekali sehari, *lixisenatide* memiliki efek pada fase pertama dan kedua respons insulin, menghasilkan penurunan konsentrasi glukosa puasa dan postprandial.<sup>16</sup>

**KEAMANAN**

**Efek Samping yang Umum**

Dari uji klinik GLP-1 RA dilaporkan efek

samping paling sering adalah pada saluran cerna, seperti diare, mual, dan muntah yang akan menghilang sendiri.<sup>15-17,20</sup>

Kurang dari 5% pasien pada uji klinik sekitar 5-10% di lapangan, menghentikan pengobatan karena efek samping saluran cerna.<sup>16</sup> Kejadian ini sering muncul jika dosis ditingkatkan dan sering membaik seiring waktu. Titrasi dosis perlahan diharapkan dapat menurunkan efek samping ini.<sup>18,19,21-24</sup>

**Tabel 1** membandingkan kejadian tidak diinginkan tersering antar GLP-1 RA yang dipasarkan saat ini.<sup>16</sup> Dalam uji klinik, terdapat sejumlah kejadian tidak diinginkan yang bersifat serius seperti episode hipoglikemia mayor, sering terjadi pada pasien yang juga sedang terapi insulin atau golongan sekretagogum insulin.<sup>18,19,21-24</sup> Dosis obat golongan tersebut direkomendasikan diturunkan jika akan dikombinasi dengan GLP-1 RA.<sup>16</sup>

**Keamanan Kardiovaskular**

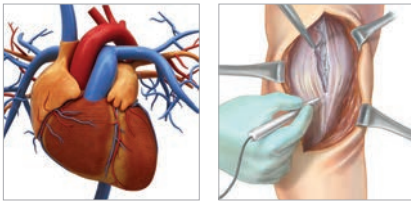
Secara keseluruhan, GLP-1 RA menunjukkan keluaran kardiovaskular positif dengan sedikit perbaikan tekanan darah dan profil lipid, disertai perbaikan sedang pada berat badan.<sup>18,19,21-24</sup> Studi meta-analisis melibatkan 33 buah uji klinik *exenatide* BID, *exenatide* QW, *liraglutide*, dan *albiglutide* menunjukkan tidak ada peningkatan kejadian kardiovaskular utama, termasuk infark miokardium, *stroke*, dan mortalitas akibat semua sebab, dibandingkan dengan agen lain atau plasebo.<sup>17</sup> Dalam analisis 15 studi melibatkan *liraglutide*, kejadian kardiovaskular utama <1% dan dianggap ekuivalen dengan plasebo atau kelompok pembanding. Interval kepercayaan 95% batas atas <1,8 dan dianggap merupakan batas aman oleh FDA.<sup>16,17</sup>

**Pankreatitis Akut**

Dalam studi *exenatide* BID, ada kasus

**Tabel 1.** Perbandingan efek samping antara GLP-1 RA<sup>16</sup>

Kejadian tidak diinginkan	<i>Albiglutide</i>		<i>Dulaglutide</i>			<i>Liraglutide</i>	<i>Exenatide</i> QW	<i>Exenatide</i> BID	
	<i>Albiglutide</i> N=923,%	Plasebo N=468,%	<i>Dulaglutide</i> 0,75 mg N=834,%	<i>Dulaglutide</i> 1,5 mg N=836,%	Plasebo N=568,%	<i>Liraglutide</i> N=497,%	<i>Exenatide</i> N=248,%	<i>Exenatide</i> N=963,%	Plasebo N=483,%
Diare	13,1	10,5	8,9	12,6	6,7	17,1	10,9	13	6
Mual	11,1	9,6	12,4	21,1	5,3	28,4	11,3	44	18
Muntah	4,2	2,6	6,0	12,7	2,3	10,9	NA	13	4
Reaksi di lokasi injeksi atau nodul	10,5	2,1	0,5	0,5	0	NA	10,5	NA	NA



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

pankreatitis yang diinduksi *exenatide*.<sup>16,18</sup> Oleh sebab itu, FDA mengeluarkan peringatan bahwa studi pasca-pemasaran *exenatide* mendapatkan keterkaitan antara terapi *exenatide* dan pankreatitis akut, sehingga tenaga medis harus memantau gejala pankreatitis.<sup>16,18</sup>

### Medullary Thyroid Carcinoma

Paparan GLP-1 RA kerja panjang menunjukkan peningkatan hiperplasia *thyroid-C cell*, adenoma, dan *medullary thyroid carcinoma* pada mencit, walaupun tidak terbukti pada manusia.<sup>16</sup> *C-cell* hewan pengerat dianggap lebih banyak memiliki reseptor GLP-1 dibandingkan manusia, yang menjelaskan terjadinya peningkatan ini. Mencit juga

mengalami *thyroid C-cell carcinoma* lebih banyak dibandingkan manusia, dan peningkatan ini diamati bahkan pada mencit yang diberi plasebo. Secara umum kondisi *medullary thyroid carcinoma* pada manusia lebih jarang.<sup>16,17</sup>

### Pembentukan Antibodi

GLP-1 RA merupakan suatu peptida terapeutik; antibodi anti-obat dapat muncul sehingga menurunkan efikasi atau meningkatkan reaksi hipersensitivitas.<sup>15,16,20</sup> Dalam sejumlah uji klinik, dilakukan pengukuran juga terhadap kadar antibodi yang terbentuk setelah pemberian GLP-1 RA. Terdapat perbedaan signifikan titer antibodi yang terbentuk pada masing-masing GLP-1 RA, yang diperkirakan akibat

adanya sejumlah perbedaan imunogenisitas formulasi obat tersebut.<sup>9,16</sup> Formulasi GLP-1 RA yang lebih baru seperti *albiglutide* dan *dulaglutide*, memiliki risiko terbentuknya antibodi lebih rendah dibandingkan *exenatide* dan *liraglutide*.<sup>25</sup> Tidak ada hubungan antara munculnya antibodi terhadap penurunan berat badan, efek samping saluran cerna dan kejadian tidak diinginkan lainnya. Namun, teramati munculnya reaksi lokal di tempat injeksi yang lebih tinggi jika pasien mengalami pembentukan antibodi setelah pemberian GLP-1 RA. Tidak ada laporan munculnya hipersensitivitas berat atau reaksi anafilaktik dengan GLP-1 RA kerja panjang.<sup>9,16,25</sup>

Tabel 2. Simpuln uji klinik *head-to-head* GLP-1 RA<sup>17</sup>

Study	Design	Baseline characteristics	Background therapy	Active comparators
DURATION-1 [Druckerersf.2008]	R, OL, AC, NI N=295,30 weeks	Mean age 55 years, A1C 8.3%, weight 102 kg, BMI 35 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 6.7 years	Drug naive or metformin, SU, TZD or a combination of two of those agents	Exenatide 10 µg BID Exenatide 2 mg QW
LEAD-6 [Buseefaf.2009]	R, OL, AC, NI N=464, 26 weeks	Mean age 57 years, A1C 8.1%, weight 93 kg, BMI 32.9 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 8.2 years	metformin, SU, or both	Exenatide 10 µg BID Liraglutide 1.8 mg QD
DURATION-5 [Blevins et al. 2011]	R, OL, AC, NI N=252,24 weeks	Mean age 56 years, A1C 8.4%, weight 96 kg, BMI 33.3 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 7 years	Drug naive or metformin, SU, TZD or any combination	Exenatide 10 µg BID Exenatide 2 mg QW
DURATION-6 [Buseetat 2013]	R, OL, AC, NI N=911,26 weeks	Mean age 57 years, A1C 8.5%, weight 91 kg, BMI 32.3 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 8.5 years	Metformin, SU, both, or metformin + pioglitazone	Exenatide 2 mg QW Liraglutide 1.8 mg QD
Get Goal-X [Rosenstock era/. 2013]	R, OL, AC, NI N=634,24 weeks	Mean age 57 years, A1C 8.0%, weight 95 kg, BMI 33.6 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 6.8 years	Metformin	Lixisenatide 20 µg QD Exenatide 10 µg BID
HARMONY-7 [Pratleyerat 2014]	R, OL, AC, NI N=841,32 weeks	Mean age 56 years, A1C 8.2%, weight 92 kg, BMI 32.8 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 8.4 years	metformin, pioglitazone, SU, or any combination	Albiglutide 50 mg QW Liraglutide 1.8 mg QD
AWARD-1 [Wysham et al. 2014]	R,OL, PC, AC, S*, NI N=978, 26 weeks	Mean age 56 years, A1C 8.1%, weight 96 kg, BMI 33 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 7 years	Metformin + pioglitazone	Dulaglutide 1.5 mg QW Dulaglutide 0.75 mg QW Exenatide 10 µg BID Placebo
AWARD-6 [Dungan etal. 2014]	R, OL, AC, NI N=599,26 weeks	Mean age 57 years, A1C 8.1%, weight 94 kg, BMI 33.5 kg/m <sup>2</sup> , duration of diabetes 7.2 years	Metformin	Dulaglutide 1.5 mg QW Liraglutide 1.8 mg QD

Abbreviations: R, randomized; OL, open label; AC, active comparator; PC, placebo controlled; S, superiority; NI, noninferiority; PC, placebo controlled, BID, twice daily; QD, once daily; QW, once weekly; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione; BMI, body mass index. Superiority testing versus placebo, noninferiority testing versus exenatide.

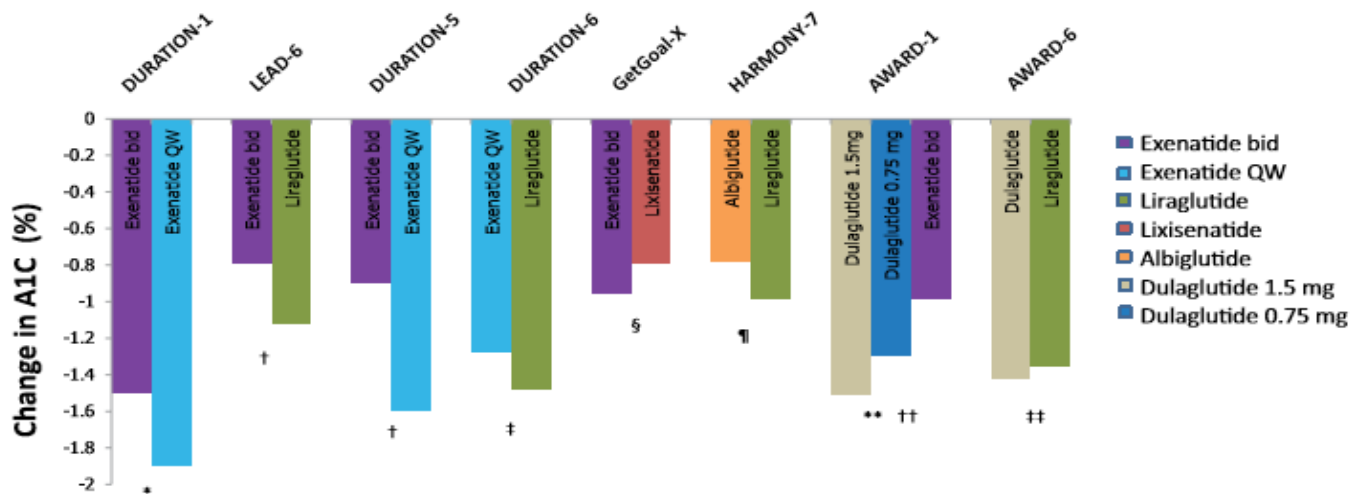
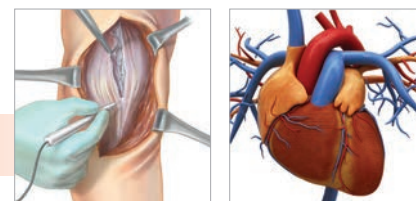


Figure 5. Changes in A1C values with glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in head-to-head clinical studies. *p*-values are for statistical superiority unless otherwise noted as noninferiority; \**p* < 0.0025, †*p* < 0.0001, ‡ = 0.02, §*p* = not significant, noninferiority *p*-value not reported (95% confidence interval 0.033-0.297, meeting predefined noninferiority margin), ¶ noninferiority *p*-value = 0.846 (not meeting predefined noninferiority margin), \*\**p* < 0.001 for both doses of dulaglutide versus exenatide bid, †† not significant, noninferiority *p* value < 0.0001 (meeting predefined noninferiority margin).



### Uji Klinik Perbandingan *Head-to-Head*

Obat golongan GLP-1 RA telah dievaluasi luas dalam sejumlah program uji klinik fase 3. Tercatat 8 uji klinik *head-to-head* yang mengevaluasi efikasi dan keamanan pembandingan aktif GLP-1 RA. Desain 8 uji klinik ini adalah non-inferioritas, dengan keluaran efikasi primer adalah perubahan HbA1c dari basal dengan batas non-inferioritas sebesar 0,4%.<sup>17</sup>

Obat golongan GLP-1 RA memberikan keuntungan terapi DM tipe 2.<sup>6,15,16</sup> Semua

menghasilkan penurunan HbA1c signifikan dan secara umum memberikan manfaat tambahan berupa penurunan berat badan dengan risiko hipoglikemia minimal.<sup>17</sup>

Beberapa faktor penting yang dapat mempengaruhi pilihan GLP-1 RA, antara lain keuntungan kardiovaskular melalui perbaikan profil lipid dan penurunan tekanan darah sistolik, penurunan berat badan, risiko hipoglikemia rendah, serta yang tak kalah penting adalah biaya pengobatan.<sup>17,25</sup> Para klinisi harus menggunakan pendekatan

individual saat memilih agen GLP-1 RA, seperti misalnya apakah efikasi GLP-1 RA lebih baik dibandingkan obat sebelumnya, apakah pasien nyaman dengan metode pemberiannya dibandingkan obat yang sedang digunakan saat ini dan manfaat lain.<sup>17</sup>

### SIMPULAN

GLP-1 receptor agonist efektif sebagai terapi DM tipe 2. Agen ini juga memberikan manfaat lain, seperti penurunan berat badan dengan risiko rendah hipoglikemia.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Soelistijo SA, Novia H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia 2015. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
2. American Diabetes Association. Statistics about diabetes. Overall numbers, diabetes and prediabetes [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?referrer=https://www.google.co.id/>.
3. International Diabetes Federation. Diabetes atlas 2015 seventh edition [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 07]. Available from: [http://www.dnmtai.org/sites/default/files/idf\\_atlas\\_2015\\_uk\\_0.pdf](http://www.dnmtai.org/sites/default/files/idf_atlas_2015_uk_0.pdf).
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017;40(1):1-135.
5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95. doi: 10.2337/db09-9028.
6. McDougall C, McKay GA, Fisher M. Drugs for diabetes. Part 6 GLP-1 receptor agonists. *Br J Cardiol*. 2011;18(4):167-9.
7. Byrne MM, Sturis J, Sobel RJ, Polonsky KS. Elevated plasma glucose 2 h postchallenge predicts defects in beta cell function. *Am J Physiol*. 1996;270(4 pt 1):5729.
8. Bergstrom RW, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY. Association of fasting glucose levels with a delayed secretion of insulin after oral glucose in subjects with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1447-53.
9. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes care* 2011;34(2):279-84.
10. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57.
11. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10(4):178-88.
12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696–705.
13. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (noninsulindependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:4652.
14. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:1111-9.
15. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Cerello A. Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Ther*. 2015;6:239–56. DOI: 10.1007/s13300-015-0127-x.
16. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: Efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in Context* 2015;4:212283. DOI: 10.7573/dic.212283.
17. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: A review of head to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(1):19-28.
18. Highlights of prescribing information Byetta. [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 06]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf).
19. Highlights of prescribing information Victoza. [Internet]. 2010 [cited 2017 Oct 06]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022341lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022341lbl.pdf).
20. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(2):254–67. doi: 10.4103/22308210.176351.
21. Summary of product characteristics Bydureon. [Internet]. 2012 [cited 2017 Oct 06]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/022200Orig1s008.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022200Orig1s008.pdf).
22. Highlights of prescribing information Tanzeum. [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 06]. Available from: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Tanzeum/pdf/TANZEUM-PI-MG-IFU-COMBINED.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Tanzeum/pdf/TANZEUM-PI-MG-IFU-COMBINED.PDF).
23. Highlights of prescribing information Trulicity. [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 06]. Available from: <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf>.
24. Summary of product characteristics Lyxumia. [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 06]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf).
25. Tibble AC, Cavaola TS, Henry RR. Longer acting GLP-1 receptor agonists and the potential for improved cardiovascular outcomes: A review of current literature. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013;8(3):247-59.