

# Memahami Risiko Penggunaan Semaglutide Masa Transisi Penggunaan *Off Label*

Julitasari Sundoro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Majelis Kehormatan Etik Kedokteran (MKEK) Pusat, Ikatan Dokter Indonesia, Jakarta

<sup>2</sup>The Indonesian Technical Advisory Group on Immunization Communicable Disease Control (ITAGI CDC)

## Kata Kunci

obesitas, off-label, semaglutide

## Korespondensi

julitasari.sundoro@gmail.com

## Publikasi

© 2024 JEKI/ilmiah.id

## DOI

10.26880/jeki.v8i2.81

**Tanggal masuk:** 5 Mei 2024

**Tanggal ditelaah:** 6 Juni 2024

**Tanggal diterima:** 8 Juli 2024

**Tanggal publikasi:** 30 Agustus 2024

**Abstrak** Penting untuk memahami bahwa penggunaan obat off-label tidak bersifat ilegal. Penggunaan obat off-label dapat dipertimbangkan bila bertujuan baik, sesuai dengan pedoman dalam deklarasi Helsinki, dan didasarkan pada data atau bukti ilmiah yang kuat. Beberapa obat resep dan obat bebas yang digunakan dalam cara off-label memberikan hasil yang baik, bahkan menyelamatkan nyawa bagi beberapa pasien sehingga preskripsi off-label tidak selalu buruk. Meskipun demikian, dalam beberapa kasus, penggunaan off-label dapat menjadi masalah, terutama jika terdapat data yang tidak memadai mengenai keamanan dan efektivitas obat untuk penggunaan off-label tersebut. Penggunaan Semaglutide untuk menurunkan berat badan berasal dari tekanan masyarakat dan budaya diet yang mendorong penurunan berat badan dan ukuran tubuh yang lebih kecil. Akan tetapi, masih terdapat kekurangan data mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan obat tersebut untuk jangka panjang dengan tujuan penurunan berat badan kosmetik pada pasien non-diabetik.

**Abstract** It is important to understand that off-label drug use is not illegal. Off-label drug use can be considered if it has good intentions, follows the Helsinki Declaration, and is based on strong scientific data. Some prescription and over-the-counter medications used in an off-label manner provide good, even life-saving results for some patients so off-label prescription is not always considered a bad thing. However, in some cases, off-label use can be problematic, especially if there is insufficient data regarding the safety and effectiveness of the drug for that off-label use. The use of Semaglutide for weight loss stems from societal pressure and a diet culture that encourages weight loss and smaller body size. However, there is still a lack of data regarding the effectiveness and safety of the long-term use of these drugs for cosmetic weight loss in non-diabetic patients.

Artikel ini merupakan kelanjutan dari artikel yang sebelumnya telah dimuat dalam JEKI Edisi 13 Tahun 2024, tentang penggunaan di luar label (off-label) di mana pada penggunaan obat farmasi untuk indikasi, kelompok usia, dosis, atau rute administrasi yang belum disetujui oleh badan pengawas dan tidak disebutkan dalam informasi preskripsi obat tersebut. Sebuah badan pengawas (misalnya, Drugs Controller General of India, United States Food and Drug Administration [USFDA], atau Badan Pengawas Obat dan Makanan [BPOM]) menyetujui suatu obat untuk indikasi tertentu, dalam dosis tertentu, formulasi dosis, dan rute administrasi berdasarkan data dari uji klinis yang telah diserahkan dan diperiksa oleh badan pengawas. Kendati penggunaan off-label

memiliki tempatnya dalam praktik medis, perlu ditekankan bahwa penggunaan off-label harus didukung oleh dasar medis yang kuat dan bukti ilmiah.<sup>1,2</sup>

## **Penggunaan off-label pada obat Semaglutide**

Salah satu contoh penggunaan off-label yang paling populer di berbagai negara adalah pemakaian obat semaglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) yang menyerupai hormon alami tubuh yang dilepaskan di usus saat makan. Ozempic® adalah nama dagang untuk semaglutide yang merupakan obat dengan sediaan injeksi yang diproduksi oleh perusahaan farmasi Novo Nordisk untuk digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2). Meskipun

semaglutide hanya disetujui oleh FDA untuk mengobati diabetes pada tahun 2017, penggunaannya secara off-label sebagai obat penurunan berat badan semakin populer dalam 5 tahun terakhir di Amerika.<sup>3,4</sup> Pada 8 Maret 2021 US Food and Drug Administration (US-FDA) telah menyetujui semaglutide sediaan dosis 2,4 mg (dengan nama dagang Wegovy®) sebagai obat untuk mengurangi risiko kardiovaskuler, serangan jantung, dan stroke pada orang dewasa dengan obesitas yang disertai penyakit kardiovaskuler. Obat ini disebutkan dapat menurunkan HbA1c hingga <7 pada 4 dari 5 pasien, memiliki 26% penurunan risiko kardiovaskular, dan 39% penurunan risiko stroke, serta penurunan berat badan hingga 6.5 kg. Berikut adalah beberapa mekanisme aksi GLP-1 RA:<sup>5</sup>

- Merangsang pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin
- Menghentikan hati dari melepaskan terlalu banyak gula ke dalam aliran darah
- Memperlambat pengosongan lambung

Melalui mekanisme tersebut GLD-1 RA membantu menurunkan kadar gula darah pada orang dengan diabetes. Adanya perlambatan pengosongan lambung menimbulkan sensasi lebih kenyang sehingga nafsu makan menurun dan terjadi penurunan berat badan. Ditambah lagi, kadar GLP-1 yang tinggi menjadi stimulus terhadap bagian otak yang memberi rasa kenyang.

Jenis Semaglutide yang disetujui FDA pada tahun 2021 untuk menurunkan berat badan menggunakan nama dagang spesifik. Namun, obat tersebut mahal dan tidak ditanggung oleh asuransi, sedangkan Semaglutide dengan nama dagang lain ditanggung asuransi dengan label tujuan pengobatan DM tipe 2. Itulah sebabnya Semaglutide dengan nama dagang lain tersebut sering kali diresepkan untuk tujuan di luar label.

Semaglutide dengan nama dagang tersebut tersedia dalam sediaan dosis 0,25, 0,5, 1,0, atau 2,0 mg dengan frekuensi sekali seminggu untuk pengobatan DM tipe 2. Adapun semaglutide 2,4 mg dosis sekali seminggu disetujui untuk penurunan berat badan pasien dengan obesitas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) atau pasien kelebihan berat

badan (BMI 27-30 kg/m<sup>2</sup>) dengan setidaknya satu penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia, dan DM tipe 2. Semaglutide dapat diberikan dengan peningkatan dosis secara bertahap, yaitu 0.25 mg (4 minggu pertama), 0.5 mg (minimal 4 minggu selanjutnya), dan 1 mg (kontrol glikemik tambahan), yang diberikan seminggu sekali dengan atau tanpa makan.

Terdapat beberapa studi Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP) yang didukung oleh Novo Nordisk tentang penggunaan Semaglutide sebagai obat penurunan berat badan. Studi pada tahun 2021-2022 menyebutkan bahwa pemberian 2,4 mg Semaglutide sekali seminggu selama 68 minggu pada individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas, baik dengan maupun tanpa DM tipe 2, berkaitan dengan pengurangan berat badan dan relevan secara klinis. Namun demikian, beberapa efek samping berat dilaporkan lebih banyak terdapat pada partisipan yang mendapatkan semaglutide 2.4 mg dibandingkan plasebo, dengan efek samping terbanyak pada kasus gastrointestinal dan penyakit kandung empedu (umumnya kolelitiasis).<sup>6,9</sup>

### ***Penggunaan Off Label Semaglutide sebagai Pengobatan Fatty Liver***

Beberapa studi lain menunjukkan penggunaan semaglutide sebagai pengobatan fatty liver. Pada tahun 2024, data studi dari National Institutes of Health dan Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) di Denver, Colorado menyebutkan bahwa suntikan semaglutide setiap minggu aman dan dapat mengurangi jumlah lemak di hati sebesar 31% pada orang dengan HIV (ODHIV) dan metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). MASLD merupakan penumpukan lemak berlebih di hati yang bukan disebabkan oleh konsumsi alkohol atau virus hepatitis. MASLD sebelumnya dikenal sebagai nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Pada uji klinis fase 2b tersebut, sebanyak 49 OD-HIV berusia >18 tahun dengan undetected viral load diberikan semaglutide seminggu sekali.<sup>10</sup>

Studi Volpe tahun 2022 di Italia juga menunjukkan bahwa Semaglutide memiliki peranan terapeutik pada pasien NAFLD dengan DM tipe 2. NAFLD umumnya terdapat pada pasien DM tipe 2. Pada studi tersebut, sebanyak 48 pasien diberikan Semaglutide subkutan sebagai tambahan metformin selama 52 minggu. Setelah kunjungan awal (T0), tindak lanjut dijadwalkan setiap tiga bulan (T3, dan T6) dan kemudian pada 12 bulan terapi (T12). Dalam setiap kunjungan, komposisi tubuh dianalisis dengan phase-sensitive bio-impedance, dan NAFLD didiagnosis dengan USG. Biomarker pengganti NAFLD juga dihitung dan diikuti dari waktu ke waktu. Hasil studi menunjukkan penurunan signifikan dalam parameter antropometrik dan glukometabolik, resistensi insulin, enzim hati, dan indeks laboratorium steatosis hati selama pengobatan. Demikian pula, massa lemak dan visceral adipose tissue (VAT) menurun seiring waktu lebih banyak dibandingkan otot rangka dan massa lemak bebas. Steatosis hati membaik pada sebagian besar pasien (70%) yang menunjukkan penurunan setidaknya satu kelas pada penentuan stadium semikuantitatif dengan USG. Studi tersebut menyimpulkan bahwa selain kontrol glukosa dan perbaikan komposisi tubuh, semaglutide efektif dalam mengurangi gejala klinis dan keparahan NAFLD pada pasien DM tipe 2.<sup>11</sup>

### ***Potensi Risiko terkait Penggunaan Off Label pada Semaglutide***

Meskipun GLP-1 RA dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dengan DM tipe 2 dan telah menunjukkan sifat kardioprotektif dan hepatoprotektif pada pasien dengan morbiditas terkait jantung, penggunaan GLP-1 RA bukanlah tanpa risiko. Berikut adalah beberapa efek samping serius lainnya dari Semaglutide, antara lain pankreatitis, gagal ginjal, penyakit kandung empedu, gangguan penglihatan, hipoglikemia, dan reaksi alergi. Efek samping lain yang umum adalah masalah gastrointestinal, termasuk mual, muntah, diare, sembelit, dan sakit perut. Efek samping lainnya melibatkan beberapa laporan tentang keinginan bunuh diri (suicidal behaviour) pada dosis semaglutide yang lebih tinggi, sehingga FDA

merekomendasikan pemantauan oleh tenaga kesehatan yang meresepkan obat ini.

Masalah keamanan lainnya melibatkan pasar gelap (black market) untuk obat ini. Saat ini, terdapat kekurangan logistik obat semaglutide, dan pembelian tanpa resep adalah ilegal dan berbahaya. Obat resep apa pun harus digunakan di bawah pengawasan tenaga kesehatan untuk memastikan keamanannya.

Selain itu, tidak semua orang mengalami penurunan berat badan selama penggunaan obat ini, dan beberapa orang mungkin mencapai titik di mana mereka berhenti menurunkan berat badan atau bahkan menambah berat badan saat tubuh mereka menyesuaikan diri dengan obat tersebut. Obat ini juga dibuat untuk penggunaan dalam jangka panjang. Untuk mempertahankan penurunan berat badan, pasien tidak dapat berhenti meminum obat, yang berarti mungkin terdapat berbagai efek samping yang dapat terjadi. Ketika pasien menghentikan penggunaan obat ini, berat badan juga dapat bertambah kembali dengan cepat.

## KESIMPULAN

Penggunaan Semaglutide untuk menurunkan berat badan berasal dari tekanan masyarakat dan budaya diet yang mendorong penurunan berat badan dan ukuran tubuh yang lebih kecil. Media saat ini berkontribusi terhadap stigma berat badan dan rasa malu terhadap bentuk tubuh. Hal ini bisa sangat merugikan individu yang menderita gangguan makan dan bagi mereka yang sedang dalam masa pemulihan dari gangguan makannya. Hal penting lainnya adalah masih terdapat kekurangan data mengenai efektivitas dan keamanan jangka panjang terhadap penggunaan obat tersebut untuk penurunan berat badan kosmetik pada pasien obesitas non-diabetik, dan terlebih lagi pada pasien non-obesitas non-diabetik.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rizky Andreasari yang telah memberikan dukungan literatur selama penulisan.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam penulisan dan pembuatan artikel dengan pihak manapun.

## REFERENSI

1. Gota V, Divatia JV. Off-label use of drugs: An evil or a necessity? *Indian J Anaesth*. 2015 Dec;59(12):767-8.
2. Neels P, Southern J, Abramson J, Duclos P, Hombach J, Marti M, et al. Off-label use of vaccines. *Vaccine*. 2017 Apr 25;35(18):2329-37.
3. Falconberry K. Understanding the Risks of Off-Label Use of Ozempic: What You Should Know [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.selahhouse.com/resources/understanding-the-risks-of-off-label-use-of-ozempic/>
4. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J*. 2023 Dec 14;44(1):60-7.
5. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-51.
6. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
7. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10278):971-84.
8. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 Mar;10(3):193-206.
9. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138.
10. National Institute of Health. National Institutes of Health (NIH). 2024 [cited 2024 May 6]. Semaglutide reduces severity of common liver disease in people with HIV. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/semaglutide-reduces-severity-common-liver-disease-people-hiv>
11. Volpe S, Lisco G, Fanelli M, Racaniello D, Colaianni V, Triggiani D, et al. Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide Improves Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A 52-Week Prospective Real-Life Study. *Nutrients*. 2022 Nov 4;14(21):4673.