

REVIEW ARTICLE

Dapagliflozin : manfaat dan risiko pada diabetes melitus tipe 2Joice Viladelvia Kalumpiu¹**ABSTRAK**

Dapagliflozin merupakan salah satu obat antidiabetes pemberian oral golongan penghambat *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) yang digunakan pada penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Berbeda dengan antidiabetes oral lain yang bekerja menstimulasi sekresi insulin atau meningkatkan sensitivitas insulin, dapagliflozin bekerja di ginjal dengan cara menghambat secara kompetitif protein SGLT2 secara reversibel yang berperan dalam reabsorpsi glukosa di glomerulus sehingga menurunkan kadar gula dalam darah penderita DMT2. Beberapa studi telah dilakukan untuk melihat efek penghambat SGLT2 dalam menurunkan kejadian kardiovaskular seperti *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type-2 Diabetes Patients-Remove Excess Glucose*, *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*, dan studi multisenter yang mengevaluasi efek dapagliflozin pada insiden kejadian kardiovaskular yaitu *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58)* menunjukkan hasil yang kontradiksi. DECLARE-TIMI58 menunjukkan dapagliflozin tidak meningkatkan atau menurunkan risiko *major adverse cardiovascular events (MACE)* berbeda dengan obat golongan penghambat SGLT2 lainnya, namun studi ini menunjukkan dapagliflozin dapat menurunkan tingkat kematian dan rawat inap akibat penyakit gagal jantung.

The American College of Cardiology, the American Diabetes Association (ADA), dan *The European Society of Cardiology guideline* saat ini sudah merekomendasikan penggunaan penghambat SGLT2 (empagliflozin dan canagliflozin) sebagai obat tambahan pada pasien DMT2 dengan aterosklerosis. Hingga saat ini dapagliflozin belum direkomendasikan penggunaannya untuk penyakit kardiovaskular pencegahan aterosklerosis pada pasien DMT2 karena masih kurangnya studi-studi yang mendukung. Ketoasidosis merupakan risiko yang perlu dipantau pada penggunaan obat penghambat SGLT2. Baru-baru ini FDA mengeluarkan adanya peringatan kejadian *Fournier's gangrene*. Selain itu, peningkatan risiko fraktur dilaporkan pada penggunaan dapagliflozin dan perlu dipantau bila dimanfaatkan pada penderita DMT2 dalam praktik klinik.

Kata kunci : dapagliflozin, penghambat SGLT2, manfaat, risiko

¹ Departemen Farmakologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Trisakti

Korespondensi:

Joice Viladelvia Kalumpiu
Departemen Farmakologi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Trisakti,
Jalan Kyai Tapa No. 260, Grogol,
Jakarta Barat 11440
Email: joice.vk@trisakti.ac.id
Phone: +6289651364766

J Biomedika Kesehat 2019;2(2):81-89
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2019.
v2.81-89

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Dapagliflozin : advantages and risks in type 2 diabetes mellitus

Dapagliflozin is an oral antidiabetic drugs in the class of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors used in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In contrast to other oral antidiabetic which works to stimulate insulin secretion or increase insulin sensitivity, dapagliflozin works in the kidneys by competitively inhibiting SGLT2 proteins which play a role in glucose reabsorption in the glomerulus, thereby reducing sugar levels in the blood of people with T2DM. Several studies have been carried out to look at the effect of SGLT2 in reducing cardiovascular events such as Empagliflozin Cardiovascular Outcome Trial in Type-2 Diabetes Patients-Remove Excess Glucose, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, and multicenter studies evaluating the effects of Dapagliflozin on cardiovascular events, namely Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) show contradictory results. DECLARE-TIMI58 shows that dapagliflozin does not increase or decrease the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in contrast to other SGLT2 inhibitors, but this study shows dapagliflozin can reduce mortality rate and hospitalization due to heart failure.

The American College of Cardiology, the American Diabetes Association (ADA), and the European Society of Cardiology guidelines now recommend the use of SGLT2 inhibitors (empagliflozin and canagliflozin) as additional drugs in T2DM patients with atherosclerosis. Until now, the use of dapagliflozin has not been recommended for cardiovascular disease prevention of atherosclerosis in T2DM patients because of the lack of supporting studies. Ketoacidosis is a risk that needs to be monitored for the use of SGLT2 inhibitors. The FDA recently issued a warning about the Fournier's gangrene event, in addition to the increased risk of fracture reported in the use of dapagliflozin and needs to be monitored if used in T2DM patients in clinical practice.

Keywords : dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, benefits, risks

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronik yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin secara efektif, sehingga terjadi peningkatan gula darah.⁽¹⁾ Berdasarkan data *The International Diabetes Federation* (IDF) terdapat peningkatan prevalensi penderita DM dari 415 juta (8.8%) pada tahun 2015 menjadi 642 juta (10.4%) pada tahun 2040 di seluruh dunia.⁽¹⁾ Prevalensi penyakit ini semakin meningkat di dunia, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) prevalensi DM di Indonesia juga mengalami peningkatan dari 5.7% pada tahun 2007 menjadi 10.9% pada tahun 2018.^(2,3) DM merupakan penyebab mortalitas ketiga tertinggi di Indonesia.⁽⁴⁾

DM dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu tipe 1 dan tipe 2, dari kedua tipe tersebut diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menempati proporsi terbanyak yaitu hampir 90% dari populasi DM.⁽¹⁾ Di dalam tata laksana DMT2, menurunkan dan mempertahankan kadar gula darah penderita DMT2 mempunyai peran penting untuk mencegah terjadinya komplikasi.⁽⁵⁾ Salah satu tata laksana DMT2 adalah terapi medikamentosa yaitu pemberian obat antidiabetes oral (ADO).⁽¹⁾ Ada banyak golongan obat ADO yang telah digunakan saat ini antara lain golongan biguanid, sulfonilurea, tiazolidinedion, penghambat α -glukosidase,

glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dan penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT2 inhibitor/penghambat SGLT2).^(1,6)

Beberapa studi telah dilakukan untuk melihat efek SGLT2 terhadap kejadian kardiovaskular dengan hasil yang kontradiksi. Studi *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type-2 Diabetes Patients-Remove Excess Glucose* (The EMPA-REG OUTCOME) menunjukkan bahwa empagliflozin dapat menurunkan kejadian kardiovaskular dan kematian akibat penyakit kardiovaskular.⁽⁷⁾ Studi *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) menunjukkan adanya penurunan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien DMT2 yang mempunyai risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular.⁽⁸⁾ Namun, studi *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events* (DECLARE-TIMI58)⁽⁹⁾ dengan jumlah subjek yang lebih besar memperlihatkan bahwa dapagliflozin tidak meningkatkan atau menurunkan risiko *major adverse cardiovascular events* (MACE) yaitu kematian akibat penyakit kardiovaskular, infark miokard, atau stroke iskemik dibandingkan placebo, studi ini melaporkan bahwa dapagliflozin dapat menurunkan tingkat kematian dan rawat inap akibat penyakit gagal jantung.

Food and Drug Administration (FDA) Amerika dan *European Medicines Agency* telah merekomendasikan penggunaan 3 jenis obat dari

golongan penghambat SGLT2 dalam tata laksana DMT2 yaitu canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin.⁽¹⁰⁾ Di Indonesia obat golongan penghambat SGLT2 yang telah beredar adalah dapagliflozin dan empagliflozin.^(11,12) *The American college of cardiology, American Diabetes Association (ADA)*, dan *European Society of Cardiology guideline* sudah merekomendasikan penggunaan penghambat SGLT2 (empagliflozin dan canagliflozin) sebagai obat tambahan pada pasien DMT2 dengan aterosklerosis.^(6,13,14)

Ada banyak obat yang telah ditemukan untuk mengatasi DMT2, namun sebagian besar pasien DMT2 tidak dapat mempertahankan kontrol gula darah dalam jangka panjang walaupun telah menggunakan kombinasi obat.⁽¹⁵⁾ Oleh karena itu, penemuan obat baru sangat diperlukan untuk menurunkan komplikasi dan kematian akibat DMT2. Review artikel ini bertujuan untuk menelaah manfaat dan risiko penggunaan dapagliflozin pada penderita DMT2.

Diabetes Melitus Tipe 2

DMT2 merupakan penyakit kronis dengan karakteristik ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan insulin dan menggunakan insulin (resistensi insulin), sehingga menyebabkan peningkatan gula dalam darah (hiperglikemia).^(1,6) Beberapa faktor risiko yang berkontribusi menimbulkan DMT2 adalah usia > 45 tahun, berat badan berlebih atau kegemukan (obesitas), gaya hidup yang tidak baik (kurang aktivitas fisik, pola makan rendah serat, merokok, konsumsi alkohol), tekanan darah tinggi (hipertensi), gangguan lemak darah (dislipidemia), genetik dan sebagainya.⁽¹⁶⁾

Pengobatan DMT2 bertujuan untuk mempertahankan kontrol gula darah dan mengurangi faktor risiko terkait komplikasi.⁽⁵⁾ Komplikasi yang timbul akibat penyakit DM dapat berupa komplikasi mikrovaskular (nefropati, retinopati, dan neuropati) dan atau komplikasi makrovaskular (penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer) serta komplikasi lain yaitu kanker (hati, ginjal, kandung kemih, payudara, dan kolorektal).^(1,5,17) Penyakit kardiovaskular merupakan komplikasi DMT2 yang paling sering menyebabkan kematian ($\pm 70\%$).^(18,19)

Tata laksana DMT2 diawali dengan terapi non-medikamentosa yaitu modifikasi gaya

hidup (olahraga dan pengaturan pola makan) dan terapi medikamentosa (obat-obatan).⁽⁶⁾ Terapi farmakologi yang digunakan untuk mengatasi DMT2 antara lain adalah golongan biguanid, sulfonilurea, tiazolidinedion, penghambat α -glukosidase, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), penghambat *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT2 inhibitor/penghambat SGLT2) dan insulin.^(1,6)

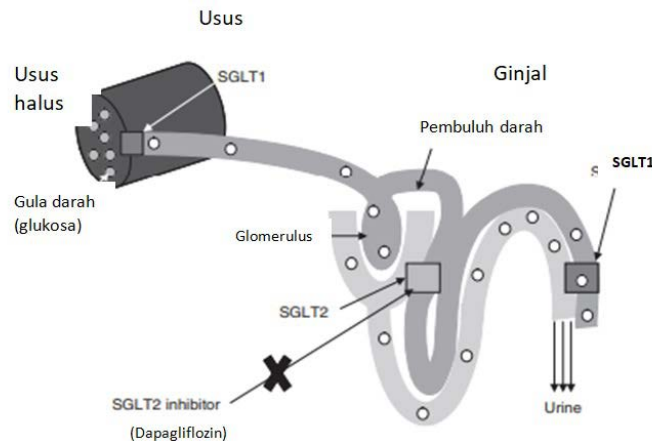
Dapagliflozin

Dapagliflozin adalah salah satu ADO golongan penghambat SGLT2 yang bekerja menurunkan kadar gula darah melalui mekanisme kerja yang tidak tergantung dari keberadaan insulin (independen terhadap insulin). Mekanisme ini berbeda dibandingkan kebanyakan ADO lainnya yang bekerja dengan cara menstimulasi sekresi insulin atau meningkatkan sensitivitas insulin.⁽²⁰⁾

Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Dapagliflozin merupakan ADO yang bekerja di ginjal dengan cara menghambat secara kompetitif protein *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) secara reversibel sehingga menurunkan reabsorpsi glukosa yang di filtrasi oleh glomerulus (90%).⁽²⁰⁾ Penghambatan SGLT2 oleh dapagliflozin akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekskresi glukosa pada urin dan penurunan kadar glukosa darah.^(21,22) SGLT2 merupakan suatu protein yang terletak di segmen S1 tubulus proksimal ginjal dan berfungsi memasukkan sodium dan glukosa kembali ke dalam tubulus proksimal secara bersamaan (ko-transporter) melalui mekanisme transport aktif.⁽²³⁾ Mekanisme kerja dapagliflozin dapat dilihat pada Gambar 1.

Pada pemberian oral, dapagliflozin diabsorpsi secara cepat ke dalam sirkulasi sistemik, di mana kadar obat yang mencapai sistemik (bioavailabilitas) $\pm 78\%$.⁽²⁵⁾ Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar maksimum di plasma (Tmax) berkisar $\pm 1-2$ jam (tergantung ada tidaknya makanan).^(21,26) Dapagliflozin berikatan dengan protein plasma sebesar $\pm 91\%$,⁽²⁷⁾ dengan waktu paruh (*half life*) berkisar 12.9 jam.⁽²⁶⁾ Dapagliflozin dosis 10 mg memperlihatkan efek penghambatan reabsorpsi glukosa di ginjal yang



Gambar 1. Mekanisme kerja dapagliflozin pada DMT2⁽²⁴⁾

Gambaran tubulus proksimal, tempat 90% gula darah di reabsorpsi oleh *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) di tubulus proksimal awal dan 10% oleh *sodium-glucose cotransporter-1* (SGLT1) di tubulus proksimal akhir.

stabil selama 24 jam, sehingga dosis tersebut digunakan dalam praktik klinis dengan frekuensi pemberian satu kali sehari.⁽²¹⁾

Metabolisme dapagliflozin terjadi di hati dan ginjal terutama melalui jalur glukuronidasi oleh perantara enzim *uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9* (UGT1A9) menjadi dapagliflozin 3-O-glucuronide (D3OG) yang inaktif.^(21,22) Metabolisme dapagliflozin melalui sitokrom P450 (CYP P450) sedikit sekali. Dapagliflozin tidak menghambat maupun menginduksi isoenzim CYP P450.⁽²⁸⁾ Penelitian interaksi dapagliflozin dengan obat-obat lain (ADO lain, obat kardiovaskular, dan obat-obat yang mempunyai jalur metabolisme atau ekskresi yang sama) memperlihatkan bahwa obat ini cukup aman.^(21,29,30) Studi mengenai interaksi dapagliflozin dengan obat rifampin atau asam mefenamat memperlihatkan adanya perubahan pada kadar obat dalam plasma terhadap waktu (*area under curve* (AUC)), namun perubahan yang didapatkan tersebut secara klinis tidak bermakna.⁽³¹⁾

Pada gangguan fungsi hati, pemberian dapagliflozin memperlihatkan kenaikan kadar dapagliflozin yang diukur melalui kadar maksimum obat dalam plasma (C_{max}) dan AUC. Pada gangguan fungsi hati ringan, sedang dan berat (klasifikasi *Child-Pugh*), nilai C_{max} dapagliflozin meningkat masing-masing sebesar 12%, 12%, dan 40% sedangkan AUC meningkat masing-masing sebesar 3%, 36% dan 67%.⁽³²⁾ Penyesuaian

dosis tidak diperlukan pada gangguan fungsi hati ringan dan sedang, namun perlu penurunan dosis (menjadi 5 mg) pada gangguan fungsi hati berat.^(26,32)

Eliminasi dapagliflozin melalui ginjal sebagian besar dalam bentuk metabolit (D3OG), dan hanya sebagian kecil (<2%) dalam bentuk utuh (*parent drug*).^(22,28) Ekskresi glukosa akibat pemberian dapagliflozin tergantung dari dosis yang diberikan (*dose-dependent*) dan umumnya mencapai maksimal pada dosis ≥ 20 mg/hari pada pasien DMT2 dengan fungsi ginjal normal.⁽²¹⁾ Pada pasien DMT2 dengan keadaan gangguan fungsi ginjal, pemberian dapagliflozin memperlihatkan terjadinya peningkatan C_{max} dan AUC seiring dengan penurunan klirens ginjal.⁽²²⁾ Pada gangguan fungsi ginjal ringan, sedang dan berat (dinilai melalui persentase penurunan nilai *glomerulus filtration rate* (GFR)), terdapat peningkatan nilai C_{max} dapagliflozin masing-masing sebesar 4%, 6%, dan 9%, sedangkan pajanan sistemik meningkat sebesar 32%, 60%, dan 87%, sedangkan klirens glukosa menurun masing-masing sebesar 42%, 83% dan 84%.⁽²¹⁾ Penyesuaian dosis dapagliflozin tidak diperlukan pada gangguan fungsi ginjal ringan, namun obat ini dikontraindikasikan pada gangguan fungsi ginjal sedang dan berat.^(22,26)

Dapagliflozin dapat menurunkan kadar asam urat plasma dengan cara memfasilitasi transport asam urat ke urin akibat pertukaran dengan glukosa (*urate transporter*). Ekskresi asam

urat dapat meningkat selama 3-7 hari dan diikuti oleh penurunan asam urat serum yang bertahan selama 24 minggu.⁽²⁶⁾

Dosis dan Cara Pemberian

Dapagliflozin pada umumnya digunakan pada pasien DMT2 jika tata laksana non-farmakoterapi tidak berhasil. Dapagliflozin dapat diberikan per oral sebagai obat tunggal (pada pasien *intolerant* terhadap metformin) maupun kombinasi dengan obat antidiabetik lain.⁽²⁰⁾ Obat ini tidak direkomendasikan untuk pasien kurang dari 18 tahun. Sediaan yang beredar adalah 5 mg dan 10 mg dalam bentuk tablet. Rekomendasi dosis monoterapi maupun kombinasi dengan antidiabetik lain untuk pasien DMT2 adalah 10 mg sekali sehari. Dapagliflozin dapat diminum sebelum dan sesudah makan.⁽²⁶⁾ Pada penggunaan kombinasi dapagliflozin dengan ADO golongan sulfonilurea atau insulin, dosis dapagliflozin tetap diberikan sebesar 10 mg/hari, namun penyesuaian dosis diperlukan bila dapagliflozin diberikan Bersama dengan ADO lain untuk menurunkan risiko hipoglikemia.^(26,33) Penyesuaian dosis dapagliflozin tidak diperlukan pada pasien dengan gangguan fungsi hati ringan dan sedang, namun pada gangguan fungsi hati berat dosis awal yang dianjurkan adalah 5 mg/hari.^(26,32) Penggunaan dapagliflozin dibatasi pada pasien gangguan fungsi ginjal sedang dan dikontraindikasikan pada gangguan fungsi ginjal berat.⁽²²⁾ Obat ini tidak direkomendasikan pada wanita hamil dan menyusui.⁽²⁶⁾

Studi-studi yang Melihat Manfaat Dapagliflozin

Metaanalisis yang dilakukan oleh Zhang *et al.*⁽³⁴⁾ menggunakan data dari 10 *randomized clinical trial* (RCT) menunjukkan dapagliflozin dapat menurunkan secara bermakna rerata kadar HbA1c sebesar 0.53%, gula darah puasa 1,06 mmol/L, dan berat badan 1.63 kg ($p < 0.00001$). Metaanalisis ini juga menunjukkan bahwa dapagliflozin dapat meningkatkan risiko kejadian hipoglikemia sebesar 1.44 kali lebih besar dibandingkan plasebo, di mana risiko ini dapat meningkat bila dapagliflozin diberikan bersama ADO lainnya, namun tidak bermakna secara klinis ($p = 0.14$).

Studi RCT yang dilakukan oleh Henry *et al.*⁽³⁵⁾ menunjukkan bahwa pemberian

dapagliflozin 10 mg sebagai obat tunggal sama efikasinya dengan pemberian metformin sebagai lini pertama tata laksana DMT2 dalam menurunkan HbA1c (rerata penurunan 1.45 mmol/L vs. 1.44 mmol/L; $p < 0.0001$), bahkan bila dapagliflozin dan metformin diberikan bersamaan maka penurunan HbA1c lebih efektif dibandingkan terapi tunggal dapagliflozin saja (rerata penurunan 1.98 mmol/L vs. 1.45 mmol/L; $p < 0.0001$).

Studi *a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial* yang dilakukan oleh Nauck *et al.*⁽³⁶⁾ bertujuan membandingkan pemberian kombinasi metformin dan dapagliflozin vs. metformin dan glipizide memperlihatkan hasil bahwa terapi kombinasi metformin dan dapagliflozin tidak lebih buruk (*non-inferior*) dibandingkan kombinasi metformin dan glipizide (penurunan rata-rata HbA1c 0.52% vs. 0.52%). Pada studi ini juga menunjukkan bahwa pada kelompok yang menerima kombinasi metformin dan dapagliflozin terlihat penurunan berat badan sebesar 3.2 kg, sebaliknya kombinasi metformin dan glipizide memperlihatkan peningkatan berat badan sebesar 1.2 kg ($p < 0.0001$). Studi di atas juga menunjukkan kejadian hipoglikemia lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang memperoleh kombinasi metformin dan glipizide dibandingkan kelompok yang memperoleh kombinasi metformin dan dapagliflozin (3.5% vs. 40.8%; $p < 0.0001$).

Studi oleh Bolinder *et al.*⁽³⁷⁾ yang bertujuan untuk melihat efek pemberian dapagliflozin 10 mg sehari (kombinasi dengan metformin 1500 mg/hari) terhadap penurunan berat badan, massa lemak total, dan distribusi jaringan adiposa regional menunjukkan kombinasi kedua obat ini terbukti efektif dalam menurunkan berat badan total (perbedaan penurunan berat badan total dibanding plasebo adalah 2.08 kg; $p < 0.00001$). Penurunan berat badan ini dapat ditimbulkan akibat kemampuan kerja dapagliflozin dalam mengurangi kalori melalui ekskresi gula di urin (diuresis osmotik dan *volume depletion*).

Studi yang dilakukan oleh Sjöström *et al.*⁽³⁸⁾ menunjukkan pemberian dapagliflozin 10 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah pada pasien DMT2 dengan hipertensi maupun tanpa hipertensi. Efek penurunan tekanan darah (sistolik/diastolik) pada kedua kelompok yang diberikan dapagliflozin masing-masing sebesar 3.6/1.2 mmHg vs. 2.6/1.2

mmHg. Studi oleh Musini *et al.*⁽³⁹⁾ melaporkan efek penurunan tekanan darah oleh antihipertensi golongan tiazid (hidroklorotiazid) dengan dosis terendah (6.25mg) mampu menurunkan tekanan darah sistolik \pm 4 mmHg dan diastolik \pm 2 mmHg. Berdasarkan kedua studi di atas, maka efek antihipertensi dapagliflozin 10 mg/hari sedikit di bawah hidroklorotiazid 6.25 mg yang merupakan terapi lini pertama hipertensi, di mana hal ini menguntungkan pada pasien DMT2 yang memiliki hipertensi.

Studi *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events* (DECLARE-TIMI58) yang melibatkan lebih dari 17.000 penderita DMT2 dengan lama studi 4.2 tahun melaporkan bahwa keamanan dan efikasi pemberian dapagliflozin 10 mg/hari tidak lebih buruk (*noninferior*) dibandingkan plasebo dalam kejadian MACE (8.8% vs. 9.4%; $p=0.14$), akan tetapi studi ini juga memperlihatkan bahwa dapagliflozin 10 mg/hari dapat menurunkan tingkat kematian akibat penyakit kardiovaskular atau rawat inap akibat penyakit gagal jantung secara bermakna dibandingkan plasebo (4.9% vs. 5.8%; $p=0.005$).⁽⁹⁾

Berdasarkan studi-studi yang telah dibahas di atas, dapagliflozin sediaan tunggal maupun kombinasi mempunyai efek dalam menurunkan gula darah puasa⁽³⁴⁾, HbA1c^(34,35), penurunan tekanan darah⁽³⁶⁾ dan berat badan^(36,37), tetapi dalam penggunaan suatu obat, selain manfaat juga perlu diperhatikan efek samping dari obat tersebut. Studi-studi yang melaporkan tentang risiko penggunaan dapagliflozin akan dibahas di bawah ini.

Studi-studi yang Melihat Risiko Dapagliflozin

Secara umum dapagliflozin dapat ditoleransi dengan baik. *Pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events* oleh Ptaszynka *et al.*⁽³³⁾ yang bertujuan melihat profil keamanan dapagliflozin pada penderita DMT2 menunjukkan bahwa kejadian hipoglikemia pada kelompok dapagliflozin lebih tinggi dibanding plasebo (11.8% vs. 7%). Menurut peneliti efek ini terjadi karena dapagliflozin ditambahkan pada terapi antidiabetik lain yaitu insulin dan sulfoniluria. Studi ini juga melaporkan penggunaan dapagliflozin bersama dengan *loop diuretics* atau diuretik kuat akan meningkatkan risiko

kejadian hipotensi, dehidrasi dan hipovolemia dibandingkan plasebo (6.1 vs. 1.8 %).⁽³³⁾

Pooled analysis studies yang meliputi 12 RCT *placebo controlled* oleh Johnsson *et al.*⁽⁴⁰⁾ bertujuan untuk melihat hubungan glukosuria dengan kejadian infeksi saluran kemih (ISK) memperlihatkan bahwa pemberian dapagliflozin 2.5 mg, 5 mg dan 10 mg/hari dapat meningkatkan kejadian ISK masing-masing sebesar 3.6%, 5.7% dan 4.3% bila dibandingkan dengan plasebo (3.7%). Studi ini menunjukkan pada penggunaan dapagliflozin dosis 5 dan 10 mg/hari terjadi peningkatan persentase ISK dibandingkan plasebo.

Mekanisme kejadian ini masih belum diketahui dengan pasti, namun adanya hiperglikemia pada pasien DMT2 dapat mengganggu mekanisme pertahanan tubuh normal (seperti fungsi leukosit) dan timbulnya glukosuria menciptakan lingkungan yang menguntungkan untuk pertumbuhan organisme komensal seperti *candida albicans*.^(40,41)

Studi *pooled analysis* lain oleh Johnsson *et al.*⁽⁴²⁾ melihat hubungan glukosuria dengan kejadian infeksi genital (terutama vulvovaginitis atau balanitis) memperlihatkan bahwa pemberian dapagliflozin 2.5 mg, 5 mg dan 10 mg dapat meningkatkan kejadian infeksi genital masing-masing sebesar 4.1%, 5.7% dan 4.8% bila dibandingkan dengan plasebo (0.9%). Berdasarkan kedua studi *pooled analysis* yang dilakukan oleh Johnsson *et al.*^(40,42) tampaknya tidak terlihat *dose-response relationship* yang jelas antara besarnya dosis dapagliflozin dengan kejadian infeksi (ISK atau genital).

Salah satu kejadian laporan infeksi genital yang jarang dijumpai namun berbahaya pada penggunaan dapagliflozin adalah *Fournier's gangrene* atau *necrotizing fasciitis* perineum (infeksi bakteri yang menyerang dan merusak jaringan perineum).⁽⁴³⁾ Saat ini FDA telah mengeluarkan peringatan terhadap risiko terjadinya *Fournier's gangrene* pada pasien yang mendapatkan penghambat SGLT2 setelah mengidentifikasi 12 kejadian *Fournier's gangrene* (tahun 2013-2018).⁽⁴⁴⁾

Kejadian ketoasidosis diabetik belum pernah dilaporkan pada pemberian dapagliflozin, namun obat lain dari golongan ini yaitu canagliflozin (kombinasi dengan metformin dan glipizide),

tofogliflozin, dan empagliflozin dilaporkan dapat menimbulkan ketoasidosis diabetik,⁽⁴⁵⁾ FDA pada bulan Mei 2015 mengeluarkan peringatan tentang kejadian ketoasidosis diabetik pada penggunaan obat golongan SGLT2.⁽⁴⁶⁾ Mekanisme ketoasidosis akibat penghambat SGLT2 belum jelas, pada penelitian dilaporkan bahwa dapagliflozin dan empagliflozin dapat meningkatkan kadar glukagon yang dapat memicu ketogenesis hepatic.⁽⁴⁵⁾

Studi yang dilakukan oleh Kohan *et al.*⁽⁴⁷⁾ pada pasien DMT2 dengan gagal ginjal derajat sedang dengan lama studi 104 minggu menunjukkan terdapat peningkatan insidens fraktur pada kelompok yang memperoleh dapagliflozin 5 mg/hari (5%) dan 10 mg/hari (8%) dibandingkan kelompok yang memperoleh plasebo (0%).

Terlepas dari risiko yang dilaporkan pada penggunaan obat dapagliflozin, saat ini beberapa pedoman seperti *The American college of cardiology, American Diabetes Association (ADA)*, dan *European Society of Cardiology guideline* sudah merekomendasikan penggunaan penghambat SGLT2 (empagliflozin 25mg/hari dan canagliflozin 300mg/hari) sebagai obat tambahan pada pasien DMT2 dengan aterosklerosis.^(6,13,14)

KESIMPULAN

Dapagliflozin merupakan obat antidiabetik oral golongan penghambat SGLT2 dengan mekanisme kerja yang unik karena independen terhadap insulin. Hingga saat ini dapagliflozin belum direkomendasikan penggunaannya untuk penyakit kardiovaskular dengan aterosklerosis pada pasien DMT2 karena masih kurangnya studi-studi yang mendukung. Adanya peringatan kejadian *Fournier's gangrene* oleh FDA pada penggunaan dapagliflozin, dan risiko ketoasidosis pada kelompok penghambat SGLT2 maupun peningkatan risiko fraktur menyebabkan diperlukan monitoring pada penggunaan dapagliflozin pada penderita DMT2 dalam praktik klinik.

DAFTAR REFERENSI

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available at: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>. Accessed February 26, 2019.
2. Laporan Riset Data Kesehatan Nasional: RISKESDAS

2007. Indonesia Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008. Available at: <https://www.k4health.org/sites/default/files/laporanNasional%20Riskasdas%202007.pdf>. Accessed February 20, 2019.
3. Laporan Riset Data Kesehatan Nasional: RISKESDAS 2018. Indonesia Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2018. Available at: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskasdas%202018.pdf. Accessed February 22, 2019.
4. Usman Y, Iriawan RW, Rosita T, Lusiana M, Kosen S, Kelly M, et al. Indonesia's sample registration system in 2018: A work in progress. *Journal of Population and Social Studies (JPSS)* 2019;27:39-52. doi: 10.25133/JPSSv27n1.003.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Hadden D, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S90-S102. Available at: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf. Accessed June 12, 2019.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357 doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
10. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4.
11. BPOM. Forxiga. 2018. Available at: <https://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/hcurq6to1oddjvgvImhinmfv36/all/row/10/page/0/order/4/DESC/search/0/1735301317A1>. Accessed June 19, 2019.
12. BPOM. Jardiance. 2017. Available at: <https://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/hcurq6to1oddjvgvImhinmfv36/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/0/1752503417A1>. Accessed June 19, 2019.
13. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL Jr, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3200-23. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.020.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited

- experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413.
 16. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci* 2014;11:1185-200.
 17. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J.* 2011;35:193-8. doi: 10.4093/dmj.2011.35.3.193
 18. Soewondo P, Ferrario A, Tahapary DL. Challenges in diabetes management in Indonesia: a literature review. *Global Health.* 2013; 9: 63. doi: 10.1186/1744-8603-9-63.
 19. Laakso M. Cardiovascular disease in type2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med.* 2008; 249:225-35.
 20. Plosker GL. Dapagliflozin: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:2290-302.
 21. Kasichayanula S, Liu X, LaCreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53: 17-27. doi: 10.1007/s40262-013-0104-3.
 22. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54: 691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4.
 23. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:463-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000152.
 24. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:79-88. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x.
 25. Boulton DW, Kasichayanula S, Keung CF, Arnold ME, Christopher LJ, Xu XS, et al. Simultaneous oral therapeutic and intravenous ¹⁴C-microdoses to determine the absolute oral bioavailability of saxagliptin and dapagliflozin. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:763-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x.
 26. Forxiga: Summary of Product Characteristics. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Accessed 28 February 2019.
 27. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:432-44. doi: 10.1111/bcp.12056.
 28. Obermeier M, Yao M, Khanna A, Koplowitz B, Zhu M, Li W, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:405-14. doi: 10.1124/dmd.109.029165.
 29. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Zhang W, Pfister M, Griffen SC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x.
 30. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:295-304. doi: 10.1007/s40262-013-0128-8.
 31. Kasichayanula S, Liu X, Griffen SC, LaCreta FP, Boulton DW. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:280-3. doi: 10.1111/dom.12024.
 32. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther.* 2011;33:1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011.
 33. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf.* 2014;37(10):815-29. doi: 10.1007/s40264-014-0213-4.
 34. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:204-21. doi: 10.1002/dmrr.2479.
 35. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66:446-56. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
 36. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011;34:2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606.
 37. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
 38. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:352-8. doi: 10.1177/1479164115585298.
 39. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;29:CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.
 40. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27:473-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004.
 41. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, Datta K, Paul A, Haricharan RN, et al. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J*

- Infect. 2000;41:162-6.
42. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013;27:479-84. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.012.
 43. Onder CE, GURSOY K, KUSKONMAZ SM, KOCER U, CULHA C. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2019;11(5):348-50. doi: 10.1111/1753-0407.12896.
 44. Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences serious infection genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Available at: https://professionals.optumrx.com/content/dam/optum3/professional-optumrx/news/rxnews/drug-safety/drugsafety_sodiumglucosecotransporter2_2018-0830.pdf. Accessed 12 June 2019.
 45. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-52. doi: 10.1210/jc.2015-1884.
 46. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>. Accessed 28 February 2019.
 47. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85:962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356.