



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Antidiabetik Oral

Kombinasi Penghambat DPP-4 dan Penghambat SGLT-2

Johan Indra Lukito

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

ABSTRAK

Dalam tatalaksana diabetes melitus tipe 2, terapi kombinasi dua obat antidiabetik disarankan jika dengan monoterapi gagal mencapai target kontrol glikemik. Pemilihan jenis obat antidiabetik tergantung kondisi pasien dan profil obat. Kombinasi obat antidiabetik oral golongan penghambat DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) dan penghambat SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter type 2*) dapat menjadi salah satu pilihan.

Kata kunci: Antidiabetik, diabetes, penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2.

ABSTRACT

Combination of two antidiabetic drugs is recommended in the management of type 2 diabetes mellitus if monotherapy fails to achieve glycemic control targets. Choice of antidiabetic drugs depends on the patient's condition and drugs' profile. Combination of oral antidiabetic drugs DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) class and SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter type 2) inhibitors can be an option. **Johan Indra Lukito. Combination of Oral Antidiabetic DPP-4 Inhibitor & SGLT-2 Inhibitor**

Keywords: Antidiabetics, diabetes, DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor.

PROFIL

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yang mengarah pada terjadinya hiperglikemia.^{1,2} Untuk mengendalikan hiperglikemia, diperlukan pemberian obat antidiabetik baik monoterapi maupun kombinasi.^{1,2} Terapi kombinasi dua obat antidiabetik disarankan jika monoterapi gagal mencapai target kontrol glikemik, sedangkan terapi kombinasi tiga obat antidiabetik perlu dipertimbangkan jika target HbA1c tidak tercapai dengan terapi kombinasi dua obat antidiabetik.^{1,2} Pemilihan jenis obat antidiabetik bergantung pada kondisi pasien dan profil obat tersebut.^{1,3} Kombinasi obat antidiabetik oral golongan penghambat DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) dan penghambat SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter type 2*) dapat menjadi salah satu pilihan.¹⁻⁵

Penghambat DPP-4 adalah obat antidiabetik

oral yang memiliki efek penurunan glukosa sedang.¹⁻³ Obat ini mencegah degradasi hormon inkretin (*glucagon-like peptide* [GLP]-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* [GIP]) yang dilepaskan secara endogen, meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, sehingga mengurangi kadar glukosa plasma (efek bergantung glukosa).^{1,3} Penghambat DPP-4 mengendalikan hiperglikemia dengan risiko efek samping hipoglikemia minimal karena cara kerjanya bergantung pada glukosa serta memiliki efek netral pada berat badan.¹⁻³

Penghambat SGLT-2 adalah obat antidiabetik oral yang meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal.^{1,3} Penghambat SGLT-2 menunjukkan manfaat lain berupa penurunan risiko gangguan kardiovaskular pada pasien DMT2 dengan riwayat penyakit kardiovaskular.¹⁻³ *Dapagliflozin* terbukti dapat menurunkan risiko rawat inap

terkait gagal jantung kongestif.¹ *Empagliflozin* terbukti menghambat perkembangan penyakit ginjal pada pasien DMT2.¹ *Canagliflozin* terbukti dapat menurunkan *major adverse cardiovascular events* (MACE), yang didefinisikan sebagai gabungan kejadian *stroke* non-fatal, infark miokard non-fatal, dan kematian terkait kardiovaskular.¹ Sedangkan *ertugliflozin* memiliki profil keamanan kardiovaskular yang baik.⁶ Di sisi lain, terlepas dari efek penurunan glukosa yang tinggi dan manfaat terkait penyakit kardiovaskular dan ginjal, peningkatan risiko infeksi saluran kemih dan ketoasidosis diabetikum telah dilaporkan terjadi pada pengguna obat golongan penghambat SGLT-2.^{1,3} Selain itu, obat ini meningkatkan konsentrasi glukagon plasma dengan meningkatkan produksi glukosa hati.³

Kombinasi penghambat DPP-4 dan penghambat SGLT-2 memberikan efek penurunan glukosa melalui mekanisme yang saling melengkapi; penghambat DPP-4

Alamat Korespondensi email: johan.lukito@kalbe.co.id



memperbaiki sekresi insulin dan penghambat SGLT-2 meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin.^{1,3} Mekanisme kerja yang berbeda tersebut membuat profil keamanan kombinasi kedua obat ini tidak menurun.³ Risiko hipoglikemia tidak meningkat karena

baik penghambat DPP-4 maupun penghambat SGLT-2 mengendalikan hiperglikemia melalui mekanisme yang bergantung pada glukosa.³ Selain itu, kombinasi kedua obat ini diharapkan memberikan manfaat tambahan seperti penurunan berat badan dan efek renoprotektif.³

Kombinasi penghambat DPP-4 dan penghambat SGLT-2 dianggap lebih hemat biaya (*cost-effective*) dibandingkan pengobatan standar yang menggunakan *sulfonylurea* dan insulin untuk pasien DMT2 yang sulit mempertahankan HbA1c

Tabel. Jenis dan profil kombinasi penghambat DPP-4 dan penghambat SGLT-2 yang ada di pasaran:⁹⁻¹¹

	<i>Dapagliflozin/Saxagliptin</i>	<i>Empagliflozin/Linagliptin</i>	<i>Ertugliflozin/Sitagliptin</i>
<i>USFDA Approved</i>	Tahun 2017	Tahun 2015	Tahun 2017
Sediaan	Tablet 5 mg/5 mg Tablet 10 mg/5 mg	Tablet 10 mg/5 mg Tablet 25 mg/5 mg	Tablet 5 mg/100 mg Tablet 15 mg/100 mg
Indikasi	Dewasa DM tipe 2	Dewasa DM tipe 2	Dewasa DM tipe 2
Dosis	Untuk pasien yang belum menggunakan <i>dapagliflozin</i> , dosis awal yang direkomendasikan adalah 1 tablet 5 mg/5 mg/hari pada pagi hari dengan atau tanpa makanan. Pada pasien yang mentoleransi tablet 5 mg/5 mg/hari yang membutuhkan tambahan kontrol glikemik, dosis dapat ditingkatkan menjadi 1 tablet 10 mg/5 mg/hari pada pagi hari dengan atau tanpa makanan. Telan tablet secara utuh. Jangan menghancurkan, memotong, atau mengunyah tablet.	1 tablet 10 mg/5 mg/hari (\pm makanan, pagi) dapat ditingkatkan menjadi 25 mg/5 mg/hari jika perlu	1 tablet 5 mg/100 mg/hari (\pm makanan, pagi) dapat ditingkatkan menjadi 15 mg/100 mg/hari jika perlu.
Kontraindikasi	<ul style="list-style-type: none"> Riwayat hipersensitivitas terhadap <i>dapagliflozin</i> atau <i>saxagliptin</i>. Gangguan ginjal sedang hingga berat (eGFR <45 mL/menit/1,73 m²), penyakit ginjal stadium akhir, dialisis. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensitivitas terhadap <i>empagliflozin</i>, <i>linagliptin</i>, atau eksipien. Gangguan ginjal berat, penyakit ginjal stadium akhir, dialisis. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensitivitas. Gangguan ginjal berat, penyakit ginjal stadium akhir, dialisis.
Penyesuaian Dosis (eGFR dalam satuan mL/menit/1,73 m ²)	<p><u>Gangguan ginjal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR \geq45: Tidak diperlukan penyesuaian dosis. eGFR <45: Kontraindikasi. <p><u>Gangguan hati: dapat diberikan</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gangguan hati berat: Pertimbangkan manfaat-risiko. 	<p><u>Gangguan ginjal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR \geq45: Tidak diperlukan penyesuaian dosis. eGFR <45: Tidak dianjurkan untuk diberikan. eGFR <30: Kontraindikasi. Hentikan obat jika eGFR terus-menerus turun menjadi <45. <p><u>Gangguan hati:</u> Tidak diperlukan penyesuaian dosis.</p>	<p><u>Gangguan ginjal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR \geq60: Tidak perlu penyesuaian dosis. eGFR <30: Kontraindikasi. Penyakit ginjal stadium akhir atau dialisis: Kontraindikasi. eGFR 30-60: Inisiasi <i>ertugliflozin</i> tidak dianjurkan. Penggunaan berkelanjutan tidak direkomendasikan dengan eGFR persisten 30-60. <p><u>Gangguan hati:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ringan-sedang: Tidak perlu penyesuaian dosis. Berat: Tidak disarankan.
Hal Penting Lain	<p>Tidak dianjurkan selama trimester kedua dan ketiga kehamilan serta selama menyusui.</p> <p>Perhatian terkait kanker kandung kemih: <i>Dapagliflozin/saxagliptin</i> tidak boleh digunakan pada pasien dengan kanker kandung kemih aktif. Pada pasien dengan riwayat kanker kandung kemih, manfaat vs. risiko yang tidak diketahui terkait kekambuhan kanker dengan pemberian <i>dapagliflozin/saxagliptin</i> harus dipertimbangkan.</p> <p>Hindari pemberian bersama dengan penghambat CYP3A4/5 kuat. Contohnya termasuk <i>ketconazole</i>, <i>atazanavir</i>, <i>clarithromycin</i>, <i>indinavir</i>, <i>itraconazole</i>, <i>nefazodone</i>, <i>nelfinavir</i>, <i>ritonavir</i>, <i>saquinavir</i>, dan <i>telithromycin</i>.</p>	<p>Tidak dianjurkan selama trimester kedua dan ketiga kehamilan serta selama menyusui.</p>	<p>Tidak dianjurkan selama trimester kedua dan ketiga kehamilan serta selama menyusui</p>



$\leq 7\%$ dengan *metformin* saja.⁷⁻⁸ Sebuah studi efektivitas biaya menunjukkan bahwa memulai pengobatan kombinasi penghambat DPP-4 dan penghambat SGLT-2 untuk DMT2 sebelum memulai insulin menunjukkan manfaat jangka panjang, dengan peningkatan *quality-adjusted life-years* (QALYs) sebesar 0,24 (Satu QALY = satu tahun dalam kondisi kesehatan baik) dan penurunan risiko komplikasi, meskipun biaya awalnya lebih tinggi.⁷⁻⁸

PENELITIAN EFIKASI DAN KEAMANAN PENGHAMBAT DPP-4 DAN PENGHAMBAT SGLT-2 SERTA KOMBINASINYA

Sebuah meta-analisis membandingkan keamanan kardiovaskular dan risiko kematian terkait penggunaan penghambat SGLT-2 (*canagliflozin*, *dapagliflozin*, dan *empagliflozin*) dengan plasebo dan perawatan antidiabetik aktif lainnya dengan durasi minimal 24 minggu.¹² Hasilnya, dibandingkan plasebo, hanya *empagliflozin* yang secara signifikan dikaitkan dengan risiko lebih rendah kematian akibat semua penyebab (*Odds ratio* (OR) 0,67, 95% *confidence interval* (CI) 0,56 hingga 0,81) dan MACE (OR 0,81, 95% CI 0,70 hingga 0,93).¹² Namun, efek signifikan *empagliflozin* sebagian besar dipengaruhi oleh satu uji klinik besar (uji klinik EMPA-REG OUTCOME).¹² Baik *dapagliflozin* maupun *canagliflozin* tidak dikaitkan secara signifikan dengan risiko apa pun.¹²

Sebuah meta-analisis lain melakukan tinjauan sistematis atas efikasi dan keamanan penghambat SGLT-2 (*empagliflozin*, *dapagliflozin*) dibandingkan plasebo pada pasien gagal jantung.¹³ Hasilnya, penghambat SGLT-2 secara signifikan mengurangi tingkat kematian akibat semua penyebab (RR: 0,88, 95% CI 0,79-0,98), kematian terkait kardiovaskular (*relative risk* (RR): 0,87, 95% CI 0,77-0,99), rawat inap terkait gagal jantung (RR: 0,73, 95% CI 0,66-0,81), dan kunjungan gawat darurat karena gagal jantung (RR: 0,40, 95% CI 0,21-0,76, I² = 0%), serta hasil gabungan tersebut di atas.¹³ Selain itu, penggunaan penghambat SGLT-2 secara signifikan meningkatkan skor *Kansas City*

Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ, MD: 1,70, 95% CI 1,67-1,73).¹³

Hasil meta-analisis yang mengevaluasi efikasi dan keamanan penghambat DPP-4 (*sitagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin*, *vildagliptin*, dan *alogliptin*) pada penderita DMT2, menunjukkan penghambat DPP-4 efektif menurunkan kadar HbA1c dan glukosa plasma puasa (GDP), terutama *vildagliptin* 50 mg dua kali/hari dan *linagliptin* 10 mg sekali/hari.¹⁴ *Linagliptin* 5 mg sekali/hari memiliki kemungkinan terbesar untuk menurunkan indeks massa tubuh (IMT). Tidak ditemukan peningkatan kejadian efek samping dalam penelitian ini.¹⁴ Meta-analisis lain menemukan bahwa penghambat DPP-4 aman digunakan dalam kaitannya dengan risiko gangguan kardiovaskular.¹⁵

Suatu meta-analisis¹⁶ mengevaluasi efikasi dan keamanan terapi kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4 pada DMT2. Hasilnya, kombinasi kedua obat ini menghasilkan penurunan rata-rata HbA1c yang lebih besar sebesar 0,62% dibandingkan penghambat DPP4 saja atau dengan penghambat SGLT-2 saja.¹⁶ Perbedaan signifikan penurunan berat badan diamati jika kombinasi kedua obat dibandingkan dengan penghambat DPP4 saja. Risiko kejadian hipoglikemik rendah dan serupa pada semua kelompok pengobatan. Dalam kombinasi dengan penghambat SGLT-2, penghambat DPP-4 dapat menurunkan risiko efek samping infeksi genital terkait penghambat SGLT-2.¹⁶

Meta-analisis lain membandingkan efikasi dan keamanan kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4 dengan kombinasi plasebo dan penghambat DPP-4 pada pasien DMT2.¹⁷ Hasilnya, kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4 menunjukkan penurunan lebih besar HbA1c (rata-rata perbedaan -0,6%, CI 95% -0,7 hingga -0,5%), GDP, glukosa plasma postprandial 2 jam, dan berat badan dibandingkan kombinasi plasebo dan penghambat DPP-4. Risiko hipoglikemia meningkat pada kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4 dibandingkan

pada kombinasi plasebo dan penghambat DPP-4 hanya jika insulin atau *sulfonylurea* dimasukkan sebagai terapi latar belakang.¹⁷ Risiko infeksi saluran kemih tidak meningkat dengan kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4.¹⁷ Namun, risiko infeksi genital meningkat jika penghambat SGLT-2 ditambahkan ke penghambat DPP-4 yang sudah diminum sebelumnya.¹⁷

Pada meta-analisis lainnya, dibandingkan dengan penghambat DPP-4, terapi kombinasi penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP-4 secara signifikan dikaitkan dengan perbaikan kontrol glikemik (HbA1c, -0,71%; GDP, -25,62 mg/dL; glukosa plasma postprandial, -44 mg/dL), berat badan (-2,05 kg), dan tekanan darah sistolik (-5,90 mmHg), tetapi terjadi peningkatan kadar kolesterol total (TC) 3,24%, lipoprotein densitas tinggi (HDL) 6,15% dan lipoprotein densitas rendah (LDL) 2,55%.¹⁸ Menambahkan penghambat DPP-4 ke penghambat SGLT-2 dapat menurunkan HbA1c sebesar -0,31%, GDP sebesar -8,94 mg/dL, TC sebesar -1,48%, dan trigliserida sebesar -3,25%.¹⁸ Menariknya, dosis rendah penghambat SGLT-2 dalam kombinasi memiliki efikasi yang serupa atau dalam beberapa aspek bahkan lebih baik daripada dosis yang lebih tinggi.¹⁸ Efek samping serupa diamati pada terapi kombinasi, dengan pengecualian infeksi genital jika dibandingkan dengan penghambat DPP-4 (RR: 5,31).¹⁸

SIMPULAN

Kombinasi penghambat DPP-4 dan penghambat SGLT-2 dapat menjadi pilihan yang efektif dan relatif aman untuk tatalaksana DMT2. Efikasi kontrol glikemik terutama dipengaruhi penghambat SGLT-2. Penghambat DPP-4 dapat menurunkan risiko efek samping infeksi genital terkait penghambat SGLT-2.

REFERENCES

1. L Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-39.
2. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. Jakarta: PERKENI; 2019.
3. Gu N, Park SI, Chung H, Jin X, Lee S, Kim TE. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. *Transl Clin Pharmacol.*



2020;28(1):17-33.

4. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35.
7. Combining DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor for type 2 diabetes cost-effective over time, AJMC® Study Says [Internet]. 2021 [cited 2021 March 29]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/combining-dpp4-inhibitor-sgl2-inhibitor>
8. Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, Gonzalez C, Rajpathak S, Davies G. Cost-effectiveness of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor combination therapy for type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2019;25(5):231-8.
9. QTERN [Internet]. 2019 [cited 2021 November 2]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209091s002lbl.pdf
10. GLYXAMBI [Internet]. 2019 [cited 2021 November 2]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206073s022lbl.pdf
11. STEGLUJAN [Internet]. 2017 [cited 2021 November 2]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209805s000lbl.pdf
12. Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;118(11):1774-80.
13. Chamberg-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;32:100690.
14. Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang DH, Shi AC, Tian JH, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: A Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):249-72.
15. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): A systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15.
16. Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):393-401.
17. Min SH, Yoon JH, Moon SJ, Hahn S, Cho YM. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):4466.
18. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1972-6