

LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING PCSK9 INHIBITOR (PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 INHIBITOR) DENGAN GOLONGAN STATIN PADA PASIEN PENDERITA KOLESTEROL

**Adhwa'a Kaylla Affandhy, Hadi Sudarjat, Indah Laily Hilmi, Jahra Almas Shadrina,
Fadya Laila Dzannuba
(Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Singaperbangsa Karawang)**

Abstract

Cholesterol is an essential molecule in the human body, but excessive levels can lead to various diseases, including hypercholesterolemia. The management of high cholesterol involves the use of statins and PCSK9 inhibitors. This study aims to compare the effectiveness and side effects of these two drug classes. This study is a literature review conducted from August to September using articles from the PubMed database with keywords related to PCSK9 inhibitors and statins. The data were analyzed through bibliometric analysis using VOSviewer software with keywords such as PCSK9 inhibitor, alirocumab, bococizumab, and evolocumab. The results showed that PCSK9 inhibitors could reduce LDL-C levels by 57-61% with a good safety profile, although side effects such as injection site reactions were observed. In comparison, statins reduced LDL-C levels by 18-55% and increased HDL-C levels by up to 15%, but their side effects included muscle disorders and liver function impairment. PCSK9 inhibitors provide an additional solution for patients who do not respond optimally to statins. Conclusion: PCSK9 inhibitors are effective in lowering LDL-C in patients who have difficulty achieving target levels with statin therapy alone.

Keywords: Alirocumab; Bococizumab; Evolocumab; Cholesterol; Statins

Abstrak

Kolesterol adalah molekul penting dalam tubuh manusia yang kelebihan kadarnya dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk hiperkolesterolemia. Penanganan kolesterol tinggi melibatkan penggunaan golongan statin dan PCSK9 inhibitor. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas dan efek samping kedua golongan obat tersebut. Studi ini merupakan Literature review yang dilakukan pada bulan Agustus sampai September menggunakan artikel dari database PubMed dengan kata kunci terkait PCSK9 inhibitor dan statin dan data yang dianalisis melalui analisis bibliometrik menggunakan perangkat lunak VSOviewer dengan kata kunci seperti PCSK9 inhibitor, alirocumab, bococizumab, dan evolocumab. Hasil penelitian menunjukkan kemampuan menurunkan LDL-C hingga 57-61%, dengan profil keamanan yang baik, meski terdapat efek samping seperti reaksi di tempat injeksi. Dibandingkan, statin menurunkan LDL-C sebesar 18-55% dan meningkatkan HDL-C hingga 15%, namun efek sampingnya meliputi gangguan otot dan fungsi hati. PCSK9 inhibitor menawarkan solusi tambahan bagi pasien yang tidak merespons statin dengan optimal. Evolocumab, sebagai contoh, terbukti efektif menurunkan risiko kejadian kardiovaskular bila dikombinasikan dengan statin. Kesimpulan : PCSK9 inhibitor efektif untuk menurunkan LDL-C pada pasien yang sulit mencapai target dengan terapi statin saja.

Kata Kunci: Alirocumab; Bococizumab; Evolocumab; Kolesterol; Statin

PENDAHULUAN

Kolesterol adalah lemak yang diproduksi tubuh, terutama di hati, serta diperoleh dari makanan hewani. Kolesterol berperan dalam produksi vitamin D, hormon, dan asam empedu, serta penting untuk pembentukan sel. Namun, kadar kolesterol tinggi dapat berbahaya dan menyebabkan berbagai penyakit (sitasi). Menurut Emily et al. (2018),

hiperkolesterolemia adalah kondisi kadar kolesterol darah melebihi batas normal dan merupakan gangguan metabolisme lipid ^{1,2}.

Menurut WHO 2019, prevalensi hiperkolesterolemia global mencapai 45%, Asia Tenggara 30%, dan Indonesia 35% ^{3,4}. Kadar kolesterol dikategorikan tinggi jika mencapai >240 mg/dL, dengan prevalensi tertinggi pada usia di atas 60 tahun (58,7%) ⁴. Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, RISKESDAS 2018 mencatat 28,8% penduduk usia >15 tahun memiliki kolesterol total tidak normal. Proporsi kadar K-LDL mencakup 36,5% mendekati optimal, 24,9% borderline, 9,0% tinggi, dan 3,4% sangat tinggi. Prevalensi K-HDL <40 mg/dL sebesar 24,3%, sedangkan kadar trigliserida kategori borderline tinggi, tinggi, dan sangat tinggi masing-masing 13,3%, 13,3%, dan 0,8% ⁵.

Statin adalah obat penurun lipid pertama yang bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reductase di hati, sehingga menurunkan sintesis kolesterol ^{6,7,8}. Statin dapat menurunkan kadar LDL-C sebesar 18-55%, meningkatkan HDL-C 5-15%, dan menurunkan trigliserida 7-30% dengan mengurangi aktivitas CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein)⁶. Statin menjadi terapi lini pertama untuk menurunkan LDL-C, namun beberapa pasien tidak merespons optimal atau mengalami efek samping seperti miopati dan gangguan hati ⁹. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi yang lebih efektif dan aman bagi pasien yang tidak mencapai target LDL-C dengan statin saja.

PCSK9 inhibitor, seperti Alirocumab, Evolocumab, dan Bococizumab, muncul sebagai terapi alternatif yang lebih efektif dalam menurunkan kadar LDL-C dibandingkan statin, dengan penurunan hingga 57-61% ⁷, dengan profil keamanan yang lebih baik ⁹. Evolocumab terbukti mengurangi risiko kejadian kardiovaskular ketika dikombinasikan dengan statin ⁹. sementara Alirocumab efektif bagi pasien yang tidak merespons statin, termasuk anak dengan hiperkolesterolemia familial heterozigot (HeFH) ⁷. Namun, Bococizumab dihentikan pada 2018 karena tingginya imunogenisitas yang mengurangi efektivitasnya dalam jangka panjang, meskipun lebih efektif, aspek efektivitas, efek samping, dan aksesibilitas PCSK9 inhibitor masih perlu dipertimbangkan ¹¹.

Dari segi efek samping, PCSK9 inhibitor umumnya lebih dapat ditoleransi dibandingkan statin. Efek samping utama yang dilaporkan adalah reaksi di tempat suntikan, seperti kemerahan atau nyeri ringan. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa Evolocumab dan Alirocumab dapat menyebabkan gangguan neurokognitif pada sebagian kecil pasien, tetapi insidennya rendah ^{12, 13}. Berbeda dengan statin, PCSK9 inhibitor tidak meningkatkan risiko gangguan otot atau fungsi hati⁹. Namun, tantangan utama penggunaannya adalah biaya yang lebih mahal dibandingkan statin (sitasi).

Oleh karena itu, diperlukan kebijakan kesehatan yang memungkinkan aksesibilitas lebih luas terhadap obat ini, seperti program subsidi atau skema asuransi kesehatan yang mencakup terapi PCSK9 inhibitor. Selain itu, dukasi tenaga kesehatan dan masyarakat

tentang manfaat kombinasi PCSK9 inhibitor dengan statin juga perlu ditingkatkan, sekaligus membantu menurunkan risiko penyakit kardiovaskular secara lebih efektif.

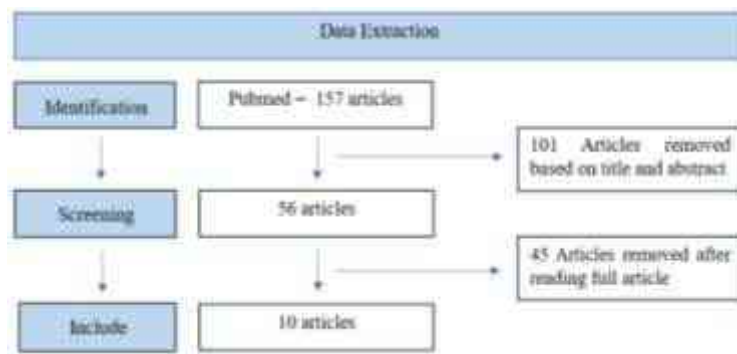
METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan dalam studi ini ialah *Literature review*. Topik yang diangkat adalah Efektivitas dan Efek Samping, PCSK9 Inhibitor (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor*) dengan Golongan Statin Pada Pasien Penderita Kolesterol. Artikel ini berfokus pada populasi pasien penderita penyakit Kolesterol dengan intervensi penggunaan PCSK9 Inhibitor (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor*) dengan golongan statin pada pasien penderita kolesterol.

Tabel 1. PICO review literature

<i>Populaton</i>	Pasien dengan penderita kadar kolesterol LDL tinggi
<i>Intervention</i>	Penggunaan Inhibitor PCSK9 (Evolocumab, Alirocumab, Bococizumab)
<i>Comparison</i>	Penggunaan golongan statin sebagai lini pertama atau terapi standar pada penderita K-LDL tinggi
<i>Outcome</i>	Efektivitas dalam menurunkan kadar kolesterol serta mengetahui profil efek samping, pada penggunaan PCKS9 inhibitor (<i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor</i>) dengan statin

Literatur yang dikumpulkan berdasarkan dari database elektronik PubMed menggunakan kata kunci yang relevan sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel/jurnal adalah “*Alirocumab*”, “*Evolocumab*”, “*Bococizumab*”, “*Statins*”, “*Cholesterol*”. Serta kata kunci lainnya yang berkaitan dengan efektivitas, efek samping dan keamanan obat golongan PCKS9 inhibitor dan statin. Kriteria inklusi untuk artikel/jurnal adalah yang mencangkup Artikel/literatur penelitian, artikel/jurnal yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2014-2024) berupa *research article*, *clinical trial* maupun *Randomize Control Trial* (RCT), dalam Bahasa Inggris maupun Bahasa Indonesia, artikel/jurnal yang tersedia dalam bentuk free teks lengkap. Kriteria eksklusi untuk artikel adalah review artikel/jurnal, dokumen artikel yang telah terbit di atas 10 tahun terakhir. Hasil yang didapatkan setelah pencarian, ditemukan 157 artikel yang kemudian di skrining berdasarkan kriteria inklusi dengan hasil akhir yang didapatkan adalah 10 artikel yang dianggap relevan sehingga dapat dipelajari dan dianalisis lebih lanjut dalam penelitian ini.

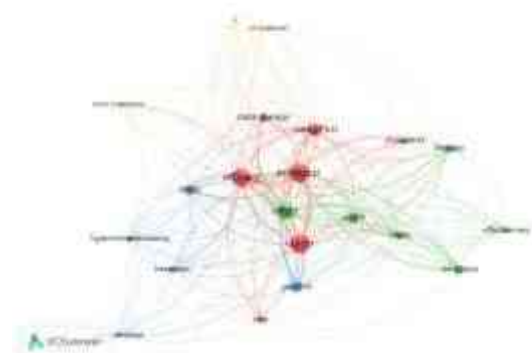


Gambar 1. Tahap Pengumpulan Data Referensi

Dilakukan analisis bibliometrik dilakukan menggunakan Publish or Perish dengan kata kunci “Side effects and Drug efficacy of PCSK9 inhibitor and statin drug class” (2014-2024). Data yang diperoleh diimpor ke VOSviewer untuk divisualisasikan dalam network, overlay, dan density visualization. Analisis ini membantu dalam memahami topik penelitian dan perkembangannya dari berbagai perspektif visual.

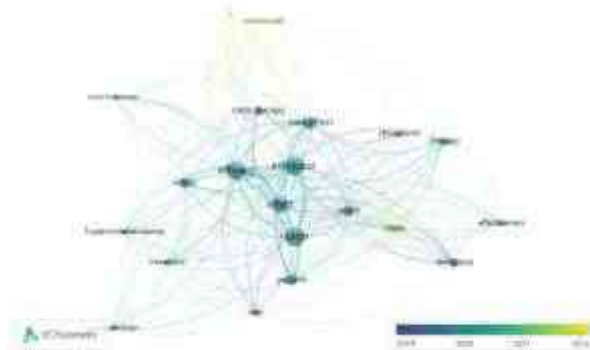
HASIL PENELITIAN

Analisis Bibliometrik “Side effects and Drug efficacy of PCKS9 inhibitor and statin drug class”



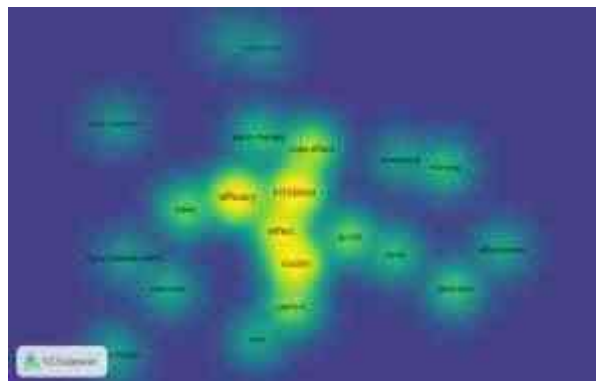
Gambar 2. Hasil networking visualization. Dibuat dengan menggunakan VOSviewer.

Pada gambar diatas, setiap kluster memiliki warna yang berbeda yang menunjukkan jenis kluster tersebut. Kluster satu ditandai dengan warna merah. Kluster dua ditunjukkan dengan warna biru, kluster tiga dengan warna hijau, dan kluster empat dengan warna kuning. Setiap kluster terdiri dari lingkaran-lingkaran dengan berbagai ukuran¹⁴. Ukuran lingkaran yang ditentukan oleh frekuensi, semakin luas atau besar lingkaran tersebut, maka kata tersebut digunakan lebih sering dalam studi dan sering isitilah tersebut muncul¹⁵. Kata yang sering muncul menurut gambar hasil networking adalah *inhibitor*, *efficacy*, *statin*, *side effect*.



Gambar 3. Hasil overlay visualization. Dibuat dengan menggunakan dengan VOSviewer

Kemudian dilakukan pemetaan menggunakan visualisasi overlay, yang menunjukkan variasi dari tahun publikasi artikel dengan rentang waktu 2014-2024. Semakin sering suatu istilah digunakan, warna dalam istilah tersebut maka akan semakin terang mendekati warna kuning dalam visualisasi ¹⁶. Sebagai contoh, tampak bahwa penelitian mengenai *Inhibitor* dilakukan pada tahun 2020, topik statin dikaji pada tahun 2020, dan penelitian terkait *PCSK9* dilaksanakan pada tahun 2019.



Gambar 4. Hasil density visualization. Dibuat dengan menggunakan VOSviewer.

Pada gambar jenis visualisasi tersebut, bisa dilihat beberapa frekuensi pembahasan berdasarkan keyword. Mode tampilan density tersebut menunjukkan bahwa topik yang paling sering dibahas dalam penelitian, berdasarkan heatmap, adalah Statin, efficacy, inhibitor, dan side effect, yang ditandai dengan nampaknya berwarna kuning terang. Semakin cerah warnanya, semakin banyak penelitian yang melakukan terkait topik tersebut ¹⁷. Sementara topik yang jarang dibahas akan ditampilkan dalam warna kuning pudar atau biru ^{18,19}.

Tabel 2. Hasil Literature Review

NO	Penulis	Judul	Metode	Hasil
1.	Robinson et al., 2015	<i>Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events</i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Selama 78 minggu, alirocumab ditambahkan ke terapi statin dengan dosis maksimum yang ditoleransi, menghasilkan penurunan signifikan kadar LDL-C. Dibandingkan dengan plasebo, kelompok alirocumab mengalami lebih banyak reaksi di lokasi injeksi (5,9% vs. 4,2%), myalgia (5,4% vs. 2,9%), kejadian neurokognitif (1,2% vs. 0,5%), dan gangguan oftalmologis (2,9% vs. 1,9%).
2.	Sastos et al., (2024)	<i>Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Alicorumab ditolerasi dengan baik dan dapat mengurangi LDL-C dengan hasil dosis yang lebih tinggi (-46% pada minggu ke-8 untuk 40 mg/ 75 mg). Uji coba ini menilai kemajuran dari alicorumab pada pasien anak dengan HeFH yang tidak terkontrol kadar LDL-C dengan terapi statin.
3.	Roth et al., (2020)	<i>Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Alicorumab dengan dosis 300 mg setiap 4 minggu menunjukkan hasil pengurangan kadar LDL-C yang lebih signifikan terhadap pasien yang tidak mengkonsumsi statin dibandingkan dengan pasien mengkonsumsi statin.
4.	Teramoto et al., (2019)	<i>Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in hypercholesterolemic patients on non-statin lipid-lowering therapy or lowest strength dose of statin: ODYSSEY NIPPON</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Pasien dengan hiperkolesterolemia yang hanya mentoleransi dosis statin rendah (LLT-lipid Lowering Therapy) dapat mencapai penurunan LDL-C yang signifikan dengan alirocumab 150 mg setiap 4 minggu. Dosis alirocumab 150 mg efektif dan umumnya ditoleransi dengan baik.
5.	Ballantyne et al., (2015)	<i>Results of Bococizumab, A Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, from a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study in Statin-Treated Subjects With Hypercholesterolemia</i>	<i>Clinical Trial</i>	Bococizumab terbukti efektif menurunkan LDL-C pada pasien hiperkolesterolemia yang menjalani terapi statin. Dalam uji coba fase 2b, bococizumab menunjukkan pengurangan LDL-C yang signifikan, mengonfirmasi potensinya sebagai terapi tambahan yang membantu pengelolaan kolesterol pada pasien yang belum mencapai target dengan statin saja.

6.	Fazio et al., (2017)	<i>Effects of 12 weeks of treatment with intravenously administered bococizumab, a humanized monoclonal antibody blocking proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, in hypercholesterolemic subjects on high-dose statin.</i>	<i>Clinical Trials</i>	Hasil dari studi mengenai bococizumab, sebuah inhibitor PCSK9, menunjukkan bahwa bococizumab efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL (LDL-C) pada pasien hiperkolesterolemia yang sudah menjalani terapi statin dosis tinggi.
7.	Yokote et al., (2019)	<i>Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Receiving a Stable Dose of Atorvastatin or Treatment-Naive</i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Hasil menunjukkan penurunan yang signifikan pada LDL-C puasa disemua dosis bococizumab. Bococizumab secara signifikan menurunkan LDL-C pada semua dosis dan ditoleransi dengan baik, baik pada pengguna atorvastatin maupun non-pengguna.
8.	Yokote et al., (2017).	<i>Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events</i>	<i>Clinical Trials</i>	Evolocumab lebih efektif menurunkan LDL-C dibandingkan statin saja. Efek samping umumnya serupa di kedua kelompok, namun kejadian neurokognitif lebih sering pada evolocumab. Risiko efek buruk tidak bervariasi berdasarkan tingkat LDL-C yang dicapai.
9.	Blom et al., (2014)	<i>A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia</i>	<i>Clinical Trial</i>	Secara signifikan evolocumab dapat menurunkan kadar LDL pada pasien dengan berbagai risiko, juga mengurangi kadar apolipoprotein B, kolesterol non-lipoprotein densitas tinggi, lipoprotein (a), dan trigliserida.
10.	Hirayama et al., (2014)	<i>Effects of Evolocumab (AMG 145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk</i>	<i>Clinical Trial</i>	Penelitian di Jepang menunjukkan bahwa evolocumab (140 mg tiap 2 minggu atau 420 mg per bulan) menurunkan LDL-C hingga 68,6% pada pasien hiperkolesterolemia berisiko tinggi yang menerima statin. Efek sampingnya umumnya ringan hingga sedang, seperti nasofaringitis.

PEMBAHASAN

Statin adalah terapi utama dislipidemia yang efektif menurunkan LDL dan mencegah penyakit kardiovaskular^{20,21}. Obat seperti simvastatin, atorvastatin, dan pravastatin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati. HMG-CoA adalah enzim politopik yang memiliki peran dalam mengkatalisis sintesis

kolesterol dan isoprenoid non-sterol esensial di retikulum endoplasma²². Penghambatan ini meningkatkan aktivitas reseptor peroksisom-proliferasi aktivator (PPAR α), mirip dengan fibrat, yang merangsang sintesis apo A1 untuk membentuk prekursor HDL⁶, serta mengurangi aktivitas CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein), yang berkontribusi pada peningkatan kadar HDL sebesar 3-15%²³. Selain menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, statin juga memperlambat perkembangan plak aterosklerosis. Golongan obat statin bekerja dengan mengurangi sintesis kolesterol di hati, melalui mekanisme penghambatan kompetitif terhadap enzim 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim-A (HMG-CoA) Reduktase²⁴.

PCSK9 inhibitor mencegah ikatan PCSK9 dengan reseptor LDL (LDL-R), sehingga mengurangi degradasi LDL-R di lisosom. LDL-R berperan menangkap LDL di lingkungan ekstraseluler dan mengalami endositosis. Tanpa PCSK9 inhibitor, kompleks PCSK9-LDL-R akan didegradasi, mengurangi jumlah LDL-R di permukaan sel. Dengan PCSK9 inhibitor, lebih banyak LDL-R yang tersedia untuk mengikat LDL, sehingga meningkatkan pembersihan LDL dari darah^{25,8}.

Pada pasien yang sudah menjalani terapi statin, kadar PCSK9 bebas lebih tinggi saat menggunakan alirocumab, yang berhubungan dengan konsentrasi alirocumab yang lebih rendah akibat peningkatan klirens obat. Untuk mengatasi hal tersebut, dosis 300 mg setiap 4 minggu disesuaikan menjadi 150 mg setiap 2 minggu²⁶. Alirocumab juga terbukti efektif menurunkan kadar LDL pada pasien dengan Hiperkolesterolemia Familiar Heterozigot (HeFH), dengan dosis 150 mg setiap 2 minggu mampu menurunkan LDL-C hingga 52-57% dibandingkan plasebo¹⁰.

Studi HAUSER yang dilakukan oleh penelitian terbaru, alirocumab digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien anak 10 hingga 17 tahun dengan heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) menggunakan dosis 150 mg setiap 2 minggu. Dalam studi ini, alirocumab menunjukkan pengurangan yang signifikan terhadap LDL-C pada pasien anak yang tidak dapat mencapai target kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dengan pengobatan statin. Statin tetap menjadi pengobatan yang diutamakan untuk penanganan HeFH pediatrik, tetapi alirocumab memberikan opsi tambahan yang sesuai untuk pasien yang memerlukan terapi lipid-lowering tambahan. Dalam penelitian ini, efikasi evolocumab pada orang dewasa dengan *hiperkolesterolemia familial heterozigot* (HeFH)²⁷.

Dalam study ODYSSEY CHOICE I (double-blind study conducted in Japanese patients with LDL-C ≥ 100 mg/dL), Alirocumab menunjukkan penurunan LDL-C yang signifikan dengan dosis 150 mg setiap 2 minggu, baik diberikan secara tunggal maupun bersama dengan terapi statin. Regimen dosis dengan potensial 150 mg setiap 4 minggu diidentifikasi untuk pasien yang tidak menggunakan statin, meskipun penurunan LDL-C mengalami fluktuasi dibandingkan dengan regimen 150 mg setiap 2 minggu²⁸.

Alirocumab merupakan pilihan efektif untuk mengelola hiperkolesterolemia, terutama bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi statin atau hanya bisa mengonsumsi statin dalam dosis rendah (LLT) ²⁸. Pasien yang menerima dosis 300 mg setiap 4 minggu biasanya mengalami penurunan kadar LDL hingga 82,1% tanpa perlu penyesuaian dosis. Namun, setelah penurunan awal ini, kadar LDL-C cenderung tetap stabil tanpa banyak perubahan. Perlu diperhatikan, pasien dengan kadar LDL-C lebih tinggi atau kondisi penyakit yang lebih parah kemungkinan membutuhkan pemantauan yang lebih ketat dan penyesuaian dosis²⁶.

Alirocumab memiliki beberapa efek samping, seperti reaksi di tempat injeksi, nyeri otot (myalgia), gangguan neurokognitif, dan gangguan mata. Efek samping neurologis serius sangat jarang terjadi, mirip dengan evolocumab, dan tidak terkait dengan rendahnya kadar kolesterol LDL. Alirocumab juga tidak menyebabkan peningkatan risiko perkembangan atau perburukan diabetes, serta tidak ada perubahan signifikan pada kadar aminotransferase atau kreatin kinase ¹⁰.

Alirocumab telah diuji pada ribuan pasien berisiko tinggi selama 78 minggu, dengan hasil menunjukkan bahwa efek sampingnya hampir sama dengan plasebo¹⁰. Keamanan alirocumab menjadi faktor penting yang mendukung kepatuhan pasien terhadap terapi, terutama pada pasien pediatrik dengan Hiperkolesterolemia Familial Heterozigot (HeFH). Studi menunjukkan bahwa dosis alirocumab setiap dua atau empat minggu (Q2W atau Q4W) dapat secara signifikan menurunkan LDL-C dan ditoleransi dengan baik oleh pasien pediatrik yang tidak mencapai kontrol optimal dengan statin²⁷.

Efikasi bococizumab terbukti mampu menurunkan kadar LDL pada pasien hiperkolesterolemia yang sedang menjalani terapi statin. Dalam studi, dosis bococizumab 150 mg yang diberikan setiap 14 hari dapat menurunkan kadar LDL-C hingga 53,1% ²⁹. Pada pasien dengan kolesterol tinggi yang menggunakan statin dosis tinggi, bococizumab juga efektif menurunkan kadar LDL-C. Studi menunjukkan bahwa pemberian dosis 3 mg/kg selama 12 minggu dapat menurunkan kadar LDL-C hingga 42%, sehingga bococizumab menjadi pilihan yang baik bagi pasien yang tidak mencapai kontrol optimal hanya dengan statin ³⁰.

Bococizumab juga mengindikasikan hasil yang baik pada pasien yang sedang menggunakan atorvastatin. Dalam studi, dosis 150 mg setiap dua minggu menghasilkan efek yang stabil atau lebih baik selama periode perawatan, dengan banyak pasien mencapai kadar LDL-C di bawah 100 mg/dL, bahkan beberapa mencapai di bawah 25 mg/dL. Pasien yang telah menggunakan atorvastatin sebelumnya mengalami penurunan LDL-C lebih besar dibandingkan pasien yang tidak menggunakan statin. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis bococizumab meningkatkan efektivitasnya dalam menurunkan LDL-C, dan penggunaan statin seperti atorvastatin dapat meningkatkan efek bococizumab dalam menurunkan kadar LDL-C ³¹.

Bococizumab memiliki efek samping seperti reaksi di tempat suntikan (kemerahan, pembengkakan, nyeri), infeksi saluran pernapasan atas, nasofaringitis, myalgia, sakit kepala, dan nyeri sendi. Efek samping serius termasuk dyspnea dan infeksi pernapasan³². Pasien yang menggunakan bococizumab sering melaporkan adanya reaksi di area suntikan, seperti kemerahan, pembengkakan, dan nyeri. Efek samping sistemik yang umum termasuk nyeri otot (myalgia), sakit kepala, gejala seperti flu, dan nyeri sendi (arthralgia). Karena tingginya tingkat imunogenisitas ini, Pfizer menghentikan pengembangan bococizumab pada tahun 2018, meskipun hasil awal menunjukkan potensi besar untuk menurunkan kadar LDL kolesterol¹¹.

Evolocumab efektif menurunkan kadar kolesterol LDL dan risiko kejadian kardiovaskular. Dalam penelitian, evolocumab mengurangi kadar LDL hingga 61%. Dosis yang digunakan adalah 420 mg sekali sebulan atau 140 mg setiap dua minggu. Evolocumab biasanya dikombinasikan dengan statin untuk menurunkan kadar kolesterol LDL lebih lanjut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tambahan evolocumab pada terapi statin secara signifikan menurunkan kadar kolesterol LDL dan risiko kejadian kardiovaskular, sehingga memberikan manfaat lebih dibandingkan terapi statin saja¹². Pada pasien yang menggunakan atorvastatin 10 mg, evolocumab secara signifikan menurunkan kadar LDL kolesterol hingga 61,6% setelah 52 minggu, yang merupakan penurunan tertinggi dibanding kelompok terapi lain. Selain LDL-C, evolocumab juga menurunkan kadar apolipoprotein B, non-HDL kolesterol, lipoprotein(a), dan trigliserida³³.

Evolocumab terbukti efektif menurunkan kadar LDL-C (kolesterol low-density lipoprotein). Sebagai monoterapi, evolocumab mampu mengurangi LDL-C hingga 53%, sedangkan jika dikombinasikan dengan statin, penurunan bisa mencapai 66% dibandingkan dengan plasebo. Dalam penelitian pada pasien Jepang dengan risiko tinggi penyakit jantung, evolocumab dosis 140 mg setiap dua minggu juga menurunkan kadar LDL-C¹³.

Penggunaan Evolocumab dapat menyebabkan beberapa efek samping pada sebagian pasien selama pengobatan. Secara umum, efek samping tersebut lebih sering terjadi pada pasien yang menerima evolocumab dibandingkan dengan terapi standar. Efek samping yang sering muncul meliputi reaksi di area injeksi, masalah otot, dan gangguan neurokognitif. Efek samping lain yang mungkin muncul adalah nyeri sendi (arthralgia), sakit kepala, nyeri pada anggota tubuh, dan kelelahan^{12,13}. Dalam penelitian lain, dilaporkan juga adanya risiko perdarahan intrakranial dan gangguan kognitif, namun detail lebih lanjut tidak dijelaskan dalam penelitian tersebut¹³.

Evolocumab umumnya aman digunakan, meskipun beberapa pasien mengalami efek samping seperti gangguan neurokognitif, peningkatan aminotransferase, dan kreatin kinase. Namun, risiko ini tidak secara langsung terkait dengan kadar LDL yang dicapai. Elevasi aminotransferase dan kreatin kinase yang terjadi pada beberapa pasien menunjukkan

bahwa evolocumab memiliki profil keamanan yang cukup baik dalam pengobatan¹². Evolocumab diberikan dengan dosis 420 mg per bulan atau diberikan dengan dosis 140 mg setiap dua minggu secara subkutan^{33,34}. Profil keamanan dan efek samping jangka panjangnya dievaluasi melalui pemeriksaan klinis dan pengujian laboratorium³³.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa PCSK9 inhibitor efektif untuk menurunkan LDL-C pada pasien yang sulit mencapai target dengan terapi statin saja. Alirocumab menurunkan LDL-C hingga 57% dengan profil keamanan baik untuk dewasa dan anak. Evolocumab paling efektif, menurunkan LDL-C hingga 61% dan mengurangi risiko kardiovaskular, terutama bila dikombinasikan dengan statin. Bococizumab dihentikan pada 2018 karena imunogenisitas tinggi. Meskipun memiliki efek samping ringan, PCSK9 inhibitor menjadi alternatif penting bagi pasien yang membutuhkan terapi tambahan. Penelitian lebih lanjut, peningkatan aksesibilitas, serta edukasi tenaga kesehatan dan masyarakat diperlukan untuk optimalisasi pengelolaan kolesterol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kartiwi, W., Eka, F., Raden, M., Sarinah, S. Deteksi Dini Dan Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Tentang Kolesterol Di Wilayah Kerja Puskesmas Depati VII Kabupaten Kerinci (The Early Detection And The Improvement Of Community Knoeledge About Cholesterol In The Work Area Of Depati VII Health Center Kerindi). Jurnal Abdikemas. 2022;4(2).
2. Emily, M., Buchulz, M. D., et al. Prevalence and Predictors of Cholesterol Screening, Awareness, and Statin Treatment Among US Adults With Familial Hypercholesterolemia or Other Forms of Severe Dyslipidemia (1999–2014). American Heart Assosiation. Circulation. 2018;137(21):2218-2230.
3. WHO. Word Health Organization, International Society Of Hypertension Writing. World Health Organization. 2019.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2018. Kemenkes RI Tahun 2017.
5. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Kemenkes : Jakarta. 2018.
6. Dewi, I. P., Maria. (2017). Editorial Peranan Obat Golongan Statin. Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana; Vol 2(3).
7. Paulina, A., Martianus, P. A., Rizky, H. Evaluasi Penggunaan Obat Kolesterol Pada Pasien Hiperlipiemia Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Mutiara Bunda. Jurnal Instalasi Farmasi. 2023; 6(1).

8. Udin, B. & Eva. K. *Literature Review: Mekanisme Kerja Obat Antidislipidemia*. Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi. 2021; 6(1).
9. Al Husaeni, D. F., and Al Husaeni, D. N. Computational bibliometric analysis of research on science and Islam with VOSviewer: Scopus database in 2012 to 2022. ASEAN Journal of Religion, Education, and Society. 2022;1(1):39-48.
10. Santos, R., Albert, W., Sonia, C., et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatric. 2024;178(3):283-293. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.6477.
11. Sabatine, Marc. S., Robert, P., et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. The new england journal of medicine. 2015;372(6):1500-1509.
12. Blom, D. J., Hala, T., Bolognese, M., et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370:1809-19.
13. Sabatine, Marc. S., Robert, P., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. The new england journal of medicine. 2017;376(18):1713-1722.
14. Al Husaeni, D. F., and Al Husaeni, D. N. Computational bibliometric analysis of research on science and Islam with VOSviewer: Scopus database in 2012 to 2022. ASEAN Journal of Religion, Education, and Society. 2022;1(1):39-48.
15. Sudarjat, H. Computing Bibliometric Analysis with Mapping Visualization using VOSviewer on "Pharmacy" and "Special Needs" Research Data in 2017-2021. ASEAN Journal of Community and Special Needs Education. 2023;2(1), 1–8.
16. Al Husaeni, D. F., Wi, N. A., Asep, B. D. N., Mauhibur, R., et al. How Technology Can Change Educational Research? Definition, Factors for Improving Quality of Education and Computational Bibliometric Analysis. ASEAN Journal of Science and Engineering. 2024;4(2):127-166.
17. Karim, A., Joko, S., Rahma, P. N., Ana, L. U. Analisis Bibliometrik Menggunakan Vosviewer Terhadap Trend Riset Matematika Terapan Di Google Scholar. Jurnal Riset Pendidikan Matematika Jakarta. 2021;3(2):23-33.
18. Nurfauzan & Hanani. Analisis Bibliometrik Trend Penelitian Covid-19 di Indonesia pada Bidang Bisnis dan Manajemen. Jurnal Bisnis STRATEGI. 2021;30(2):90 – 100.
19. Prameswari, D. C. Konsumsi Pisang Dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Darah. Jurnal Penelitian Perawat Profesional. 2021;3(3).
20. Purnama, D. I., & Maria, S. M. Editorial; Peranan Obat Golongan Statin. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2017; 22(4):321–338.
21. Ferri, N., & Corsini, A. Clinical Pharmacology of Statins: an Update. Current Atherosclerosis Reports. 2020;22(7). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00844-w>.

22. McTaggart, F., Jones, P. Effects of Statins on High-Density Lipoproteins: A Potential Contribution to Cardiovascular Benefit. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2008;22(4):321-338. doi:10.1007/s10557-008-6113-z.
23. Basiak, M., Kosowski, M., Cyrnek, M., & Buldak, Ł. Pleiotropic Effects of PCSK-9 Inhibitors. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22:3144.
24. Chen, H., Qi, X., Faulkner, R. A., Schumacher, M. M., Donnelly, L. M., DeBose-Boyd, R. A., & Li, X. Regulated degradation of HMG CoA reductase requires conformational changes in sterol-sensing domain. *Nature Communications*. 2022;13(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32025-5>.
25. Roth, Eli., John, J. P., Kastelein., Christopher, P., et al. (2020). *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14:707–719.
26. Robinson, J. G., Michel, F., Michel, K., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The new england journal of medicine*. 2015;372(16):1489-1499.
27. Teramoto, T., Akira, K., Ahirio, K., et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with non-statin lipid-lowering therapy or the lowest strength of statin: ODYSSEY NIPPON study design and rationale. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(121):1-8.
28. Ballantyne, C. M. Joel, N., Anne. C., William, D., et al., (2015). Results of Bococizumab, A Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, from a Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study in Statin-Treated Subjects With Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2015;115:1212e1221.
29. Fazio, S., David, G. R., Tengshang, J., Hong, W., et al. Effects of 12 weeks of treatment with intravenously administered bococizumab, a humanized monoclonal antibody blocking proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, in hypercholesterolemic subjects on high-dose statin. *Wiley Cardiovascular Therapeutics*. 2017. DOI: 10.1111/1755-5922.12308.
30. Yokote. K., Akiyuki, S., Yinhua, L., et al. (2019). Pharmacokinetics and exploratory efficacy biomarkers of bococizumab, an anti-PCSK9 monoclonal antibody, in hypercholesterolemic Japanese subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;57(12):575-589.
31. Yokote, K., Shigeto, K., et al. Efficacy and Safety of Bococizumab (RN316/PF-04950615), a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, in Hypercholesterolemic Japanese Subjects Receiving a Stable Dose of Atorvastatin or Treatment-Naïve. *Circulation Journal*. 2017;81.
32. Ridker, P. M., Lynda, M. R., John, J. P. K. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the

- SPIRE randomized trials of bococizumab. *Journal of clinical Lipidology*. 2018;12(4):P958-965.
33. Hirayama, A., Narimon, H., Masayuki, Y., Shizuya, Y., Fannie, H., Scott, M., Wasserman., Tamio, T. Effects of Evolocumab (AMG 145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *Circulation Journal*. 2014;78:1073-1082.
34. Pfizer. Pfizer discontinues global development of bococizumab, its investigational PCSK9 inhibitor. http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor. Accessed July 11, 2017.