

PERAN *PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN / KEXIN TYPE 9* (PCSK9) SEBAGAI KONTROL DISLIPIDEMIA PADA *CARDIOVASCULAR DISEASE*

Rizki Widyarsya^{1*}, Akmal M.Hanif²

¹RSUP Dr. M. Djamil Padang

²Subbagian Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil Padang

*Email Korespondensi : rizkiwidyarsya@gmail.com

Submitted: 05-02-2021, Reviewer: 26-02-2021, Accepted: 26-02-2021

ABSTRACT

The cause of the highest morbidity and mortality worldwide is cardiovascular disease. The estimated annual incidence of myocardial infarction in the US is 550,000 new attacks and 200,000 recurrent attacks with the mean age at the time of first attack being 65.1 years for men and 72.0 years for women. Whereas in Indonesia itself, based on data from the National Basic Health Research (RISKESDAS) in 2018, 1.5% of the entire population in Indonesia suffers from cardiovascular disease with nearly 80% affecting the population aged > 45 years and it is more common in women than men. Lipid-lowering therapy with statins is very useful for the prevention of primary and high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). PCSK9 inhibitor is a new drug that responds very well to hypercholesterolemia conditions, PCSK9 was discovered 14 years ago, which is responsible for the occurrence of familial hypercholesterolemia. PCSK9 is located at the LDL and ApoB receptors on the short arm of chromosome 1p32.3 and all three are associated with cholesterol metabolism. Improvements in cardiovascular outcomes were observed with combination treatment statin with ezetimibe, but these improvements not significant, and the results on monotherapy with ezetimibe were limited so that the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9) inhibitors evolocumab and alirocumab have been associated with reduced LDL-C levels and cardiovascular events from 20% become 5.9%.

Keywords— *Dyslipidemia, PCSK9 inhibitor, Cardiovascular Disease*

ABSTRAK

Penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di seluruh dunia adalah penyakit kardiovaskular. Perkiraan insiden infark miokard tahunan di AS adalah 550.000 serangan baru dan 200.000 serangan berulang dengan usia rata-rata pada saat serangan pertama adalah 65,1 tahun untuk pria dan 72,0 tahun untuk wanita. Sedangkan di Indonesia sendiri, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) tahun 2018, 1,5% dari seluruh populasi di Indonesia menderita penyakit kardiovaskular dengan hampir 80% diderita oleh populasi dengan usia > 45 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria. Terapi penurunan lipid dengan statin sangat bermanfaat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular atherosclerotic primer dan risiko tinggi (ASCVD). PCSK9 inhibitor adalah obat baru yang memberikan respon yang sangat bagus terhadap kondisi hiperkolesterolemia, PCSK9 ditemukan 14 tahun yang lalu, yang bertanggung jawab terhadap terjadinya hiperkolesterolemia familial. PCSK9 terletak pada reseptor LDL dan ApoB pada lengan pendek kromosom 1p32.3 dan ketiganya berhubungan dengan metabolisme kolesterol. Perbaikan dalam hasil kardiovaskular diamati dengan pengobatan kombinasi statin dengan ezetimibe, namun perbaikan ini sangat terbatas, dan pada monoterapi dengan ezetimibe hasilnya tidak signifikan sehingga proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9 inhibitor evolocumab dan alirocumab telah dikaitkan dengan pengurangan kadar LDL-C dan angka kejadian kardiovaskular resiko berkurang dari 20% menjadi 5.9%.

Kata Kunci : *Dislipidemia, PCSK9 inhibitor, Penyakit Kardiovaskular*

PENDAHULUAN

Salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di seluruh dunia adalah penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular membunuh lebih dari empat juta orang di Eropa setiap tahunnya dengan angka kejadian lebih banyak pada wanita (55%) dibandingkan pria (45%), meskipun angka kematian akibat penyakit kardiovaskular pada usia sebelum 65 tahun lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita.^{1,2,3}

Perkiraan insiden infark miokard tahunan di AS adalah 550.000 serangan baru dan 200.000 serangan berulang dengan usia rata-rata pada saat serangan pertama adalah 65,1 tahun untuk pria dan 72,0 tahun untuk wanita. Sedangkan di Indonesia sendiri, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) tahun 2018, 1,5% dari seluruh populasi di Indonesia menderita penyakit kardiovaskular dengan hampir 80% diderita oleh populasi dengan usia > 45 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria.^{3,4}

Pentingnya pencegahan penyakit kardiovaskular tetap perlu dilakukan pada berbagai populasi yang berbeda. Pada populasi umum pencegahan ini dilakukan dengan mempromosikan perilaku gaya hidup sehat, sedangkan pada tingkat individu yang memiliki faktor risiko dengan mengubah gaya hidup yang tidak sehat seperti diet yang buruk, kurangnya aktivitas fisik dan merokok serta dengan mengurangi faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti peningkatan kadar lemak atau tekanan darah. Pencegahan yang efektif dalam mengurangi dampak penyakit kardiovaskular dengan menjauhi faktor risiko dapat mencegah setidaknya 80% dari penyakit kardiovaskular, sehingga memberikan nilai tambah untuk mengurangi penyakit kronis lainnya.^{1,2,5}

Untuk mengupayakan penurunan jumlah kematian akibat penyakit kardiovaskular dan stroke, *World Health Organization* (WHO) menyarankan agar setiap negara membuat kebijakan untuk

melakukan pencegahan terhadap kedua penyakit ini, karena meskipun kebanyakan faktor risikonya sama untuk semua negara, namun ada perbedaan pendekatan antar negara dalam masalah budaya, sosial ekonomi dan juga ketersediaan obat. Data RISKESDAS tahun 2013 menunjukkan bahwa 35,9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl dimana wanita lebih banyak dibandingkan pria dan penduduk perkotaan lebih banyak dari di pedesaan. Data RISKEDAS tersebut juga menunjukkan gambaran dislipidemia yang terjadi pada masyarakat Indonesia dimana 15,9 % populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai kadar *low density lipoprotein* (LDL) yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22,9 % mempunyai kadar *high density lipoprotein* (HDL) < 40 mg/dl, dan 11,9 % dengan kadar trigliserida yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl).⁷

Terjadinya dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Meskipun terdapat bukti hubungan antara kolesterol total dengan kejadian penyakit kardiovaskular, hubungan ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi di tingkat individu seperti pada wanita yang sering mempunyai kadar kolesterol HDL yang tinggi. Kejadian serupa juga dapat ditemukan pada subjek dengan diabetes atau sindrom metabolik dimana kadar kolesterol HDL sering ditemukan rendah. Pada keadaan ini, penilaian risiko hendaknya melibatkan analisis berdasarkan kadar kolesterol HDL dan LDL.⁶

Banyak bukti yang menunjukkan peran sentral dislipidemia dalam pengembangan aterosklerosis dan kejadian penyakit kardiovaskular. Tatalaksana dislipidemia haruslah meliputi modifikasi gaya hidup dan farmakoterapi berdasarkan identifikasi kelompok yang berisiko tinggi, sedang, atau rendah terhadap kejadian penyakit kardiovaskular.⁷

Terapi penurunan lipid dengan statin sangat bermanfaat untuk pencegahan penyakit

kardiovaskular atherosclerotic primer dan risiko tinggi (ASCVD). Namun demikian, beberapa pasien tidak dapat mentolerir dosis statin yang direkomendasikan dan sebagian besar tidak mencapai pengurangan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) yang memadai, meskipun mendapat terapi statin intensitas tinggi beberapa pasien yang mencapai pedoman pengurangan yang disarankan masih memiliki risiko ASCVD berulang yang tinggi. Akibatnya, terapi alternatif untuk menurunkan LDL-C semakin banyak dilakukan penelitian.⁸

PCSK9 inhibitor adalah obat baru yang memberikan respon yang sangat bagus terhadap kondisi hiperkolesterolemia, PCSK9 ditemukan 14 tahun yang lalu, yang bertanggung jawab terhadap terjadinya hiperkolesterolemia familial. PCSK9 terletak pada reseptor LDL dan ApoB pada lengan pendek kromosom 1p32.3 dan ketiganya berhubungan dengan metabolisme kolesterol. Perbaikan dalam hasil kardiovaskular diamati dengan pengobatan kombinasi dengan ezetimibe, namun peningkatan ini sederhana, dan hasilnya pada monoterapi dengan ezetimibe terbatas sehingga proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9) inhibitor evolocumab dan alirocumab telah dikaitkan dengan pengurangan kadar LDL-C dan angka kejadian kardiovaskular.⁸

Penelitian pada 9.524 subjek keturunan Eropa, 3,2% heterozigot untuk varian missense PCSK9 p.R46L, terjadi pengurangan 15% dan 47% per tahun risiko LDL-C dan ASCVD. Studi Kohort Skandinavia pada 66.000 individu: dengan heterozigot untuk alel PCSK9 p.R46L memiliki pengurangan 12% dan 28% pengurangan risiko LDL-C dan ASCVD. Varian p.R46L secara fungsional terkait dengan penurunan sekresi protein, mengurangi fosforilasi, dan mengurangi afinitas pengikatan untuk LDLR.^{7,8}

TINJAUAN PUSTAKA

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam

plasma. Senyawa lipid dengan apoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Berdasarkan kandungan lipid dan jenis apoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, serta penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). Dislipidemia merupakan faktor risiko primer untuk terjadinya penyakit kardiovaskular.^{5,9}

Tingkat risiko penyakit kardiovaskular ditetapkan berdasarkan keberadaan penyakit kardiovaskular, diabetes, PGK, faktor risiko tunggal yang berat terutama hipertensi dan hiperkolesterolemia familial (FH).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penghitungan tingkat risiko penyakit kardiovaskular dengan sistem SCORE diberlakukan bagi individu tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya. Kategori risiko dan komponennya dapat dilihat pada Tabel 1. Khusus untuk pasien dengan tingkat risiko penyakit kardiovaskular menengah, perlu diawasi lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor risiko lain seperti riwayat PJK dalam keluarga, obesitas sentral, kadar kolesterol HDL yang rendah, dan trigliserida yang tinggi. Keberadaan faktor risiko tersebut dapat mengubah tingkat risiko pasien dari menengah ke tinggi.^{1,6}

Kadar kolesterol total direkomendasikan untuk digunakan untuk memperkirakan risiko penyakit kardiovaskular melalui sistem SCORE. Namun, dalam kasus individu, kolesterol total tidak sepenuhnya bermanfaat bahkan mungkin menyesatkan.

Pasien-pasien tersebut selalu berisiko tinggi dan harus mendapat perhatian khusus. Penilaian faktor risiko seperti FRS dan SCORE tidak cocok untuk mereka yang menderita FH karena pasien ini memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang jauh

lebih tinggi karena paparan seumur hidup terhadap peningkatan kadar kolesterol LDL plasma. Sehingga setiap populasi yang berbeda akan memiliki cara penilaian risikonya sendiri. Namun, ini tidak praktis karena kurangnya data kohort nasional di sebagian besar negara. Penting untuk disadari bahwa keakuratan penilaian faktor risiko dalam memperkirakan risiko di masa depan akan sulit dipastikan.^{1,10,11}

Tabel 1. Kategori risiko CVD

Kategori Risiko	Ketentuan
Risiko sangat tinggi	Pasien dengan salah satu dari : <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat CVD yang terdokumentasi secara klinis atau terdeteksi melalui pencitraan • DM dengan kerusakan target organ seperti proteinuria atau dengan faktor risiko mayor seperti merokok, hipertensi, atau dislipidemia • PGK berat (GFR <30 mL/menit/1,73m²) • Nilai SCORE ≥10% .
Risiko tinggi	Pasien dengan: <ul style="list-style-type: none"> • Faktor risiko tunggal yang meningkat bermakna, khususnya kolesterol total > 310 mg/dL (misal pada hiperkolesterolemia familial) atau TD ≥ 180/110 mmHg • Kebanyakan pasien dengan DM (beberapa pasien usia muda dengan DM tipe 1 dapat memiliki risiko menengah atau rendah) • PGK sedang (GFR 30-59 mL/menit/1,73m²) • Nilai SCORE ≥5% dan <10%
Risiko menengah	Nilai SCORE ≥1% dan <5%
Risiko rendah	Nilai SCORE <1%

Prinsip dasar dalam terapi farmakologis untuk dislipidemia adalah untuk menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular di kemudian hari. Jenis terapi farmakologis yang dapat digunakan pada pasien dislipidemia seperti yang tertera pada tabel 2.

Tabel 2. Pilihan terapi farmakologis dislipidemia

Jenis Obat	Efek Lipid
<i>HMG-CoA Reductase Inhibitors</i> (Statin)	LDL-C ↓ 21-55% HDL-C ↑ 2-10% TG ↓ 6-30%
<i>Fibric-Acid Derivatives</i> (Fibrat)	LDL-C ↓ 20-35% (fenofibrat) HDL-C ↑ 6-18% TG ↓ 20-35%
<i>Cholesterol Absorption Inhibitors</i>	LDL-C ↓ 10-18% (monoterapi) Kombinasi : (a) statins: ↓ 25% (b) fenofibrat: ↓ 20-22%
<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9)inhibitors</i>	LDL-C ↓ 48-71% Non- HDL-C ↑ 49-58% TC ↓ 36-42%

<i>Bile-Acid Sequestrants (Anion exchange resins)</i>	LDL-C ↓15-25% HDL-C ↑3-5% TG ↔ / ↑
<i>Nicotinic Acid (Niacin)</i>	LDL-C ↓ 10-25% HDL-C ↑10-35% TG ↓ 20-30%

PCSK9 INHIBITOR

Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Type 9 (PCSK9) adalah gen yang terletak pada kromosom 1p32.3 yang diproduksi terbanyak oleh hati, dan saluran pencernaan. PCSK9 terletak pada reseptor LDL dan ApoB pada lengan pendek kromosom 1p32.3 dan ketiganya berhubungan dengan metabolisme kolesterol. PCSK9 berfungsi meningkatkan kadar *LDL Cholesterol* (LDL-C) melalui degradasi *LDL-Receptor* (LDLR). PCSK9 inhibitor adalah obat baru yang memberikan respon yang sangat baik terhadap kondisi hiperkolesterolemia.^{12,4}

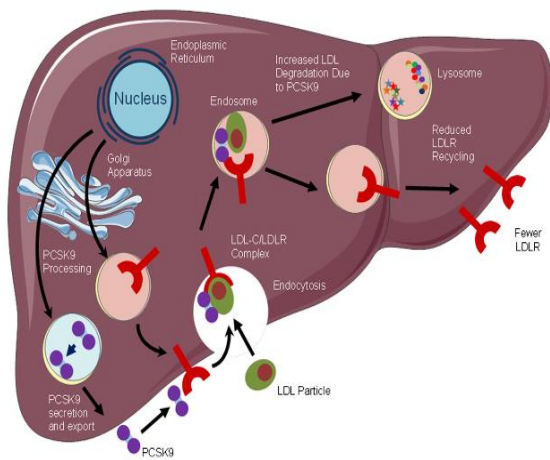
Terapi penurun lipid dengan statin sangat bermanfaat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular primary atherosclerotic primer dan risiko tinggi (ASCVD). Namun demikian, beberapa pasien tidak dapat mentolerir dosis statin yang direkomendasikan dan sebagian besar pasien tidak mencapai pengurangan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) yang memadai, meskipun dengan terapi statin intensitas tinggi, pasien yang mencapai pedoman pengurangan yang disarankan masih memiliki risiko ASCVD berulang yang tinggi. Penelitian untuk mencari terapi alternatif untuk menurunkan kadar LDL-C semakin banyak dilakukan. Sampai saat ini perbaikan hasil kardiovaskular tercatat dengan pengobatan kombinasi statin dengan ezetimibe, namun peningkatan yang terjadi tidak terlalu signifikan, dan hasil dari kejadian kardiovaskular setelah pemberian monoterapi dengan ezetimibe terbatas. Proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9) inhibitor evolocumab dan alirocumab

telah dikaitkan dengan pengurangan kadar LDL-C dan angka kejadian kardiovaskular.¹² Penelitian pada 9.524 subjek keturunan Eropa, 3,2% heterozigot untuk varian missense PCSK9 p.R46L, terjadi pengurangan 15% dan 47% per tahun resiko LDL-C dan ASCVD. Studi Kohort di Skandinavia pada 66.000 individu, dengan heterozigot untuk alel PCSK9 p.R46L memiliki 12% dan 28% pengurangan risiko LDL-C dan ASCVD. Varian p.R46L secara fungsional terkait dengan penurunan sekresi protein, mengurangi fosforilasi, dan mengurangi afinitas pengikatan untuk LDLR.^{13,14}

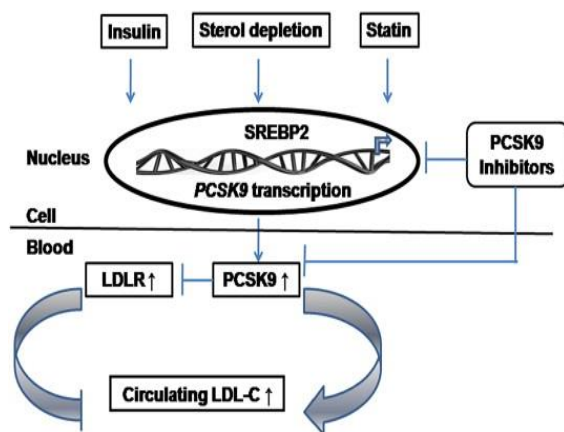
PATOFISIOLOGI

PCSK9 adalah protein yang larut air, dengan target degradasi ikatan LDLR pada membran ekstraseluler melalui rute ulang yang kembali ke jalur lisosom. Di tingkat molekul, PCSK9 menghambat LDLR dalam sebuah konformasi (terbuka) terbatas. Hal ini tercapai ketika terjadi ikatan domain katalitik PCSK9 dan EGF-A domain LDLR. Reseptor LDL seperti PCSK9 terbanyak di hati, organ utama yang bertanggung jawab terhadap pembersihan LDL plasma. Jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati menentukan tingkat pembersihan LDL dari aliran darah. PCSK9 menjadi target yang penting untuk mengontrol homeostasis lipid. PCSK9 akan menyebabkan terjadinya penurunan dari jumlah LDLR akibat dari proses degradasi yang terjadi, jumlah LDLR yang sedikit akan menyebabkan penurunan jumlah LDL-C yang akan diikat oleh LDL-R yang kemudian

menyebabkan terjadinya peningkatan kadar pada gambar 1^{14,15}



Gambar 1. Patofisiologi PCSK9



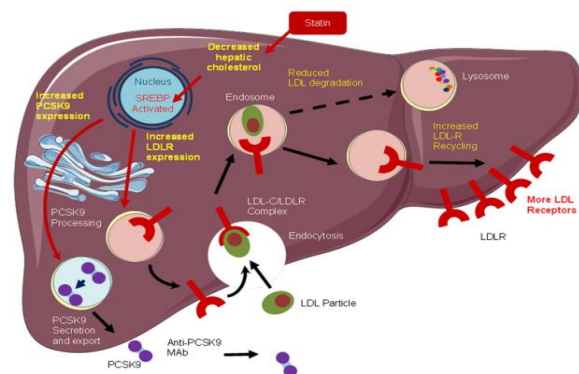
Gambar 2. Pengaturan PCSK9

Pengaturan ritme makan dan puasa sehari-hari mencerminkan terdapatnya hubungan antara tingkat PSCK9 dan LDLR. Penelitian Dubac et al (2017) yang memberikan steroid untuk menghambat sintesis kolesterol memicu aktivasi SREBP2, yang menghasilkan peningkatan transkripsi PCSK9 mRNA akibatnya meningkatkan turnover LDLR.¹²

PEMILIHAN PCSK9 INHIBITOR

Inhibitor PCSK9 merupakan obat penurun kolesterol LDL terbaru yang bekerja dengan menghambat pengikatan PCSK9 ke reseptor LDL. Interaksi ini mengurangi degradasi reseptor LDL, menghasilkan

LDL-C pada pasien, hal ini dapat dilihat jumlah reseptor LDL yang lebih banyak di permukaan sel. Ekspresi reseptor LDL yang lebih tinggi pada permukaan sel mengarah pada peningkatan *clearance* yang akan menghasilkan penurunan kadar LDL, hal ini dijelaskan pada gambar 3. Penelitian praklinis yang telah dilakukan memberikan hasil yang menjanjikan, pengembangan inhibitor terapi PCSK9 telah dilaporkan dari fase 2 dan 3 studi klinis, perkembangan ini terjadi pada pasien familial hiperkolesterolemia atau kondisi statin-toleran dengan pencapaian kadar LDL-C yang kurang optimal. Hiperkolesterolemia berat dapat terjadi tanpa adanya riwayat keluarga dengan hiperkolesterolemia maupun dengan riwayat keluarga seperti pada *hiperkolesterolemia familial* (FH).¹²



Gambar 3. Mekanisme kerja PCSK9 inhibitor

FH adalah kelainan autosomal dominan yang umum disebabkan oleh mutasi pada gen reseptor LDL densitas rendah yang mengakibatkan rusaknya katabolisme LDL plasma oleh hati dan ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL, xantoma tendon, dan pengendapan kolesterol yang berlebihan di dinding arteri sehingga menyebabkan aterosklerosis. Kriteria diagnostik untuk FH menurut AHA adalah peningkatan kolesterol LDL hingga ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) dan riwayat keluarga dengan kadar kolesterol LDL ≥ 190 mg/dL atau kejadian penyakit kardiovaskular prematur (CVD pada saudara laki-laki dan/atau ayah yang berumur kurang dari 55 tahun atau pada ibu dan/atau saudara

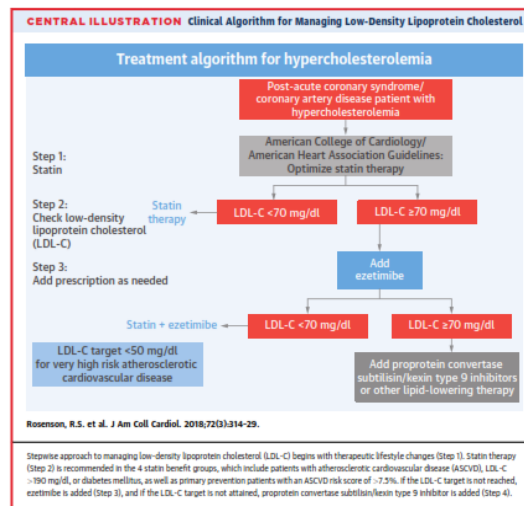
perempuan yang berumur kurang dari 60 tahun). Selain itu, individu berusia 21 tahun atau lebih yang memiliki peningkatan kadar kolesterol LDL ≥ 190 mg/dL memiliki peningkatan risiko seumur hidup CVD dan direkomendasikan pemberian terapi statin dosis tinggi dan pertimbangan penggunaan obat non statin. Namun meskipun kadar kolesterol LDL ≥ 190 mg/dL mencerminkan hiperkolesterolemia berat, banyak orang yang memiliki kadar peningkatan tersebut tidak memiliki FH yang ditentukan secara genetik. Pemberian Statin akan menyebabkan terjadinya penurunan dari jumlah kolesterol di hati yang menyebabkan terjadinya aktivasi SREBP-2 dan peningkatan jumlah PCSK9.

Pemberian statin selama 14 hari dengan dosis 40 mg/day menyebabkan peningkatan plasma PCSK9 $68 \pm 85\%$. Taylor (2016) meta analisis pada 15 penelitian untuk menilai efek pemberian statin (termasuk atorvastatin 10 – 80 mg/hari dan simvastatin dan rouvastatin 10 – 40 mg/hari meningkatkan konsentrasi PCSK9 sebesar 41 ng/ml. ¹⁴Menurut PERKI, pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular sangat tinggi dengan kadar kolesterol LDL > 140 mg/dL direkomendasikan untuk diterapi dengan kombinasi statin-inhibitor PCSK9 seperti yang ditunjukkan pada gambar 4.

Selain bagi pasien dengan risiko CVD sangat tinggi, kombinasi statin-inhibitor PCSK9 juga diindikasikan bagi pasien hiperkolesterolemia familial heterozigot dengan hanya sekitar 20% pasien yang mencapai target terapi kolesterol LDL < 100 mg/dL dengan terapi statin, ezetimibe, dan/atau *bile acid sequestrant*. Sementara itu, terapi dengan statin-inhibitor PCSK9 menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 49-55% pada pasien tersebut. Pemberian terapi PCSK9 menurut *American College of Cardiology* diberikan pada pasien dengan kadar LDL-C lebih dari 70 mg/dl setelah diberikan tambahan terapi ezetimibe hal ini dijelaskan pada gambar 4. ^{6,12}

Penelitian FOURIER menyebutkan pemberian PCSK9 dapat langsung diberikan

pada pasien intoleran statin dengan resiko sangat tinggi seperti pasien dengan infark miokard, diabetes mellitus, penyakit arteri perifer dengan LDL-C > 70 mg/dl.



Gambar 4. Pemilihan Pemberian PCSK9

Saat ini, ada tiga inhibitor PCSK9 yang telah dievaluasi terhadap risiko penyakit kardiovaskular yaitu evolucumab, alirocumab dan bococicumab. ¹³

EVOLUCUMAB

Evolucumab adalah PCSK9 inhibitor human monoclonal antibody. Dosis evolucumab yang direkomendasikan adalah 140 mg secara subkutan setiap dua minggu atau 420 mg setiap bulan. Waktu yang diperlukan untuk mencapai dosis maksimum adalah 3-4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Penurunan kadar LDL sama baik dengan pemberian 140 mg setiap 2 minggu atau 420 mg sekali sebulan dengan efek pada hari ke 14. Percobaan MENDEL pada 614 pasien hiperkolesterolemia yang diberikan evolucumab dibandingkan dengan penggunaan ezetimibe dan placebo. Evolucumab menyebabkan penurunan kadar 55-57 % dibandingkan placebo dan 38 -40% dibandingkan dengan ezetimibe. Penelitian ini diperkuat oleh LAPLACE pada 631 orang penderita hiperkolesterolemia yang diberikan dosis evolucumab selama 10 -12 minggu didapatkan penurunan kadar LDL-C 66-75 % dibandingkan dengan placebo dan

40 – 42% dibandingkan dengan statin terapi.¹⁶

Pada pasien dengan kondisi intoleran terhadap statin pemberian evolucumab memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan ezetimibe, penelitian GAUSS menyatakan pada pemberian evolucumab terjadinya intoleran sangat kecil, efek samping yang terjadi berupa myalgia hanya 7,4% sedangkan dengan statin 15% dan ezetimibe 3.1%. Pemberian evolucumab 420 mg yang dibandingkan dengan ezetimibe 10 mg perhari pada pasien dengan intoleransi statin penurunan kadar LDL-C didapatkan 56% dibandingkan dengan ezetimibe 37%.^{11,16}

Pemberian evolucumab pada penelitian OSLER didapatkan hasil penurunan kadar plasma LDL kolesterol dari 61% dari 120 mg/l menjadi 48 mg/l yang akan menyebabkan penurunan angka kejadian penyakit kardiovaskular (Sindrom coroner akut, gagal jantung, stroke atau transient ischemic attack) dari 2.18% pada pasien yang diberikan terapi standar menjadi 0.95% pada pasien yang diberikan evolucumab. Penelitian FOURIER penurunan LDL-C 59 % dengan median 92 mg/dl menjadi 30 mg/dl pada pasien dengan evolucumab, setelah follow up selama 2 tahun didapatkan angka rawatan karena angina sekitar 9.8% dibandingkan dengan 13.3% pada placebo, kematian akibat kardiovaskular, infark miokard atau stroke berkurang 20% dari 7.4% menjadi 5.9%. Komplikasi yang terjadi berupa MRSE (*Muscle-related side effect*) terjadi 125 pada pasien dengan evolucumab dan 23% pada pasien dengan ezetimibe.¹⁴

ALIROCUMAB

Alicorumb adalah monoclonal antibody yang menghambat PCSK9. Pada percobaan phase II sebagai monoterapi, didapatkan penurunan kadar LDL-C lebih baik dibandingkan dengan penggunaan statin. Percobaan pada Phase III ODYSSEY-MONO yang membandingkan pemberian alicorumb dengan ezetimibe selama lebih dari 24 minggu, pada pasien dengan

hiperkolesterolemia dan resiko kardiovaskular sedang, dari 103 pasien didapatkan penurunan LDL-C 47% dengan alicorumb dibandingkan 16% dengan ezetimibe. Dosis alicorumb dapat diberikan 75 - 150 mg setiap dua minggu.^{14,16}

Pasien dengan intoleran statin pemberian alicorumb pada 232 pasien didapatkan penurunan angka LDL-C sebanyak 56%. Penelitian ODYSSEY pada 2341 pasien dengan hiperkolesterolemia dan kadar LDL > 70 mg/dl yang toleran dengan statin, diberikan 150 mg alicorumb setiap 2 minggu menunjukkan penurunan LDL sebesar 62%, penurunan LDL ini juga berkaitan dengan penurunan angka kejadian kematian akibat sindrom coroner akut, unstable angina yang memerlukan perawatan 1,7% pada pasien dengan alicorumb sedangkan pada placebo sebesar 3.3%.¹⁴

Waktu yang diperlukan untuk Alicorumb mencapai dosis maksimal adalah 3-7 hari dan tidak dipengaruhi oleh lokasi penyuntikan, penurunan kadar LDL akan terjadi pada hari ke 3 dan hari ke 15 setelah obat digunakan, tidak perlu penambahan dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal. Komplikasi yang sering terjadi dengan pemberian alicorumb adalah nasofaringitis dan reaksi di daerah suntikan yang terjadi pada sekitar 2-4%.¹⁶

BOCOCIZUMAB

Bococizumab adalah monoclonal antibody golongan ketiga yang menghambat PCSK9, tidak seperti evolucumab dan alicorumb, bococizumab monoclonal antibody dimana 3% tetap berada pada daerah tempat terjadinya ikatan antara PCSK9 dengan LDL-R. Penelitian *Studies of PCSK9 inhibitor and the reduction of Vascular Events* (SPIRE) didapatkan pemberian 150 mg subkutan selama 2 minggu bococizumab, setelah pemberian selama 14 hari terjadi penurunan LDL sebanyak 56%.¹⁶

Pemberian bococizumab yang memiliki efek imun yang tinggi sering menyebabkan terbentuknya antibody yang menyebabkan terjadinya peningkatan reaksi pada tempat

pemberian dan pengurangan efek dari pemberian. Penelitian ODYSSEY yang berhubungan dengan *major cardiovascular effect* (MACE) tidak terlalu signifikan pada penggunaan bococicumab. Penelitian FOURIER menyebutkan rata-rata LDL dengan pemberian bococizumab (109,3 mg/dl) dibandingkan dengan alirocumab (96.1 mg/dl) atau evolucumab (95.6 mg/dl).¹⁶

SIMPULAN

Dislipidemia merupakan faktor risiko primer untuk terjadinya Penyakit Kardiovaskular, Obat penurun LDL adalah statin, ezetimibe, *bile acid sequestrant*, dan inhibitor PCSK9, Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Type 9 (PCSK9) adalah gen yang terletak pada kromosom 1p32.3 diproduksi oleh hati, saluran pencernaan, dan ginjal. PCSK9 berfungsi meningkatkan kadar LDL Cholesterol (LDL-C) melalui degradasi LDL-Receptor (LDLR), Tiga inhibitor PCSK9 yang telah dievaluasi terhadap penurunan risiko penyakit kardiovaskular yaitu evolocumab, alirocumab dan bococizumab. Evolocumab menyebabkan penurunan kadar LDL-C yang lebih efektif pada pasien dengan intoleran statin dan terapi ezetimibe

DAFTAR PUSTAKA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-30581.
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(April):1-87.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 146-603 p.
4. Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Sukmawan R, Suryawan R, dkk. Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Perhimpunan Kardiovaskular Indonesia. 2017 : 1-80
5. Wiciński M, Żak J, Malinowski B, Popek G, Grzešk G. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8(4):391-402.
6. Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta AAG, Permana H, Sucipta KW, dkk. Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015 : 1-41
7. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2018;72(3):314-29.
8. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
9. Hendrani AD. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies. *World J Cardiol*. 2016;8(2):201.
10. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, Dent R, Reiner E. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1383-401.
11. Bandyopadhyay D, Ashish K, Hajra A, Qureshi A, Ghosh RK. Cardiovascular Outcomes of PCSK9 Inhibitors: With Special Emphasis on Its Effect beyond LDL-Cholesterol Lowering. *J Lipids*. 2018;2018:1-13.
12. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan B V., Roesle MK, Knickelbine T, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on

- clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: A meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
13. Myers KD, Farboodi N, Mwamburi M, Howard W, Staszak D, Gidding S, et al. Effect of Access to Prescribed PCSK9 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):1–12.
 14. Latimer J, Batty JA, Neely RDG, Kunadian V. PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(3):405–19.
 15. Duprez DA, Handelsman Y, Koren M. Cardiovascular outcomes and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Current data and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:403–18.
 16. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov M V., Connolly DL, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients with Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis from the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):613–9.