

## Review : Alirocumab dan Evolocumab sebagai Agen Penurun Lipid Baru

Humaira Izka Alfatihah<sup>1\*</sup>, Yulistiani Yulistiani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

<sup>2</sup>Departemen Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

Sitasi: Alfatihah, H. I., & Y, Yulistiani. (2025). Review: Alirocumab dan Evolocumab sebagai Agen Penurun Lipid Baru. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(2), 343–353. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v11i2.849>

Submitted: 19 Juni 2025

Accepted: 02 Desember 2025

Published: 25 Desember 2025

\*Penulis Korespondensi:  
Humaira Izka Alfatihah  
Email: humira.izka@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

### ABSTRAK

Angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular di seluruh dunia masih relatif tinggi. Salah satu faktor risikonya adalah LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*), di mana memodifikasi faktor ini diharapkan dapat mencegah kejadian kardiovaskular. Penghambat PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) adalah agen penurun lipid baru dengan mekanisme yang mempertahankan reseptor LDL-C di dalam darah. Untuk meninjau penelitian terbaru mengenai efektivitas dan keamanan agen penghambat PCSK9, Alirocumab dan Evolocumab, serta potensinya dalam menurunkan kadar lipid. Pencarian literatur menggunakan database elektronik PubMed dengan kata kunci 'Alirocumab', 'Evolocumab', 'LDL-C', 'Kardiovaskular', 'Dislipidemia', dengan kriteria 5 tahun terakhir dan teks lengkap dalam bahasa Inggris. Dari 12 artikel yang telah disaring kemudian akan direview. Nilai LDL-C menurun secara signifikan rata-rata 53% (11%-72%) dengan efek samping yang ringan, seperti nasofaringitis, diare, dan reaksi tempat suntikan. Alirocumab dan Evolocumab disuntikkan secara subkutan setiap 2 minggu atau 4 minggu. Penghambat PCSK9 berbasis antibodi monoklonal dapat menjadi alternatif untuk pencegahan kardiovaskular berisiko tinggi bagi pasien yang memiliki riwayat dosis statin yang dapat ditoleransi atau pasien yang tidak toleran terhadap statin.

**Kata Kunci:** Alirocumab, Evolocumab, LDL-C, Penghambat PCSK9, Modifikasi Lipid

### ABSTRACT

The worldwide incidence of deaths caused by cardiovascular disease is still relatively high. One of the risk factors is LDL-C, where modifying this factor is expected to prevent cardiovascular events. PCSK9 inhibitors are new lipid-lowering agents with a mechanism that maintains LDL-C receptors in the blood. To review the latest research on the effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor agent, Alirocumab and Evolocumab, and their potency in lowering lipid levels. Literature search using PubMed electronic database with keywords 'Alirocumab', 'Evolocumab', 'LDL-C', 'Cardiovascular', 'Dyslipidemia', with criteria of the last 5 years and full text in English. From 12 articles that have been screened will then be reviewed. LDL-C values decreased significantly by an average of 53% (11%-72%) with mild side effects, such as nasopharyngitis, diarrhea, and injection site reactions. Alirocumab and Evolocumab are injected subcutaneously every 2 weeks or 4 weeks. Monoclonal antibody-based PCSK9 inhibitors can be an alternative for high-risk cardiovascular prevention for patients with a history of maximum tolerated dose of statins or patients who are intolerant to statins.

**Keywords:** Alirocumab, Evolocumab, LDL-C, PCSK9 Inhibitor, Lipid Lowering Therapy

### PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Bahkan, harapan hidup pasien dengan ASCVD mengalami penurunan dalam enam dekade terakhir (Vasan, Enserro, Xanthakis, Beiser, & Seshadri, 2022). Aterosklerosis sendiri adalah kondisi penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri akibat penumpukan plak yang mengeras. Plak ini terbentuk dari lemak, kolesterol, sel darah, serta berbagai zat lainnya, yang

dapat menghambat aliran darah menuju jantung dan organ vital lainnya (Catapano, Pirillo, & Norata, 2017). Salah satu faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi dalam proses ini adalah LDL-C, yaitu jenis lipoprotein yang berkaitan erat dengan kejadian penyakit kardiovaskular (Rosenson, Hegele, Fazio, & Cannon, 2018).

Kadar LDL-C yang tinggi berperan penting dalam gangguan fungsi vaskular. LDL-C berkontribusi terhadap pembentukan sel busa (*foam cells*), yaitu sel yang berperan dalam pembentukan

plak aterosklerotik. Selain itu, LDL-C bersama dengan sitokin proinflamasi dan monosit memicu proses inflamasi kronis pada dinding pembuluh darah, yang memperlemah struktur vaskular dan meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah (Catapano et al., 2017; Kobiyama & Ley, 2018; Maligłowska et al., 2022).

Menurut (Silverman et al.,) dalam konteks pencegahan primer penyakit kardiovaskular, penurunan kadar LDL-C sebesar 1 mmol/L dapat menurunkan kejadian koroner mayor sebesar 1,5%. Sementara itu, dalam pencegahan sekunder, penurunan kadar LDL-C sebesar 1 mmol/L dikaitkan dengan penurunan risiko kejadian koroner mayor hingga 4,6% (Silverman et al., 2016).

Terapi dislipidemia telah mengalami perkembangan yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Dahulu, statin merupakan pilihan utama sebagai agen penurun lipid. Namun, dengan hadirnya obat-obatan baru seperti penghambat PCSK9, kini tersedia alternatif terapi yang layak dipertimbangkan, terutama bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau yang tidak dapat mentoleransi penggunaan statin. Pemberian statin dengan dosis optimal sekalipun terkadang belum mampu mencapai target penurunan kadar LDL yang diharapkan. Intoleransi statin didefinisikan sebagai ketidakmampuan pasien untuk mentoleransi setidaknya dua jenis statin, atau pasien yang tidak dapat mengonsumsi statin setiap hari akibat munculnya efek samping.

Pada pasien yang tidak mencapai target kadar LDL-C dan mengalami gejala terkait statin seperti SAMS (*statin-associated muscle symptoms*), maka terapi non-statin dapat menjadi alternatif. Beberapa efek samping paling umum dari penggunaan statin meliputi *mialgia* (nyeri otot), gangguan kognitif, perubahan regulasi glukosa darah, serta efek samping pada saluran pencernaan (Banach et al., 2015; Cheeley, Clegg, Lockridge, Schubert, & Jones, 2023; Moriarty et al., 2020). Penggunaan statin dalam jangka panjang seringkali kurang disukai oleh pasien karena efek sampingnya, dan sebagian pasien bahkan mengalami intoleransi terhadap statin (Banach et al., 2015; Marfella et al., 2023).

PCSK9 pertama kali ditemukan pada awal tahun 2000-an dan diketahui memiliki peran penting dalam metabolisme kolesterol (Hummelgaard, Vilstrup, Gustafsen, Glerup, & Weyer, 2023). Berdasarkan pedoman *European Society of Cardiology (ESC) 2019*, pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi yang belum mencapai target kadar LDL-C meskipun telah mendapatkan terapi statin

atau kombinasi statin dengan ezetimibe, disarankan untuk diberikan penghambat PCSK9. Selain untuk pencegahan kardiovaskular, penghambat PCSK9 juga direkomendasikan untuk digunakan pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial (FH) yang tergolong sangat berisiko tinggi (Mach et al., 2020).

Dalam 10 tahun terakhir, telah banyak jurnal dan uji klinis acak yang mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan penghambat PCSK9, khususnya evolocumab dan alirocumab, dalam menurunkan kejadian kardiovaskular. Tercatat, terdapat lebih dari 15 meta-analisis yang membahas kedua obat ini dalam konteks kardiovaskular. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular memperoleh manfaat yang positif dari penggunaan penghambat PCSK9. Namun demikian, populasi yang dilibatkan dalam penelitian-penelitian tersebut sangat beragam, termasuk di dalamnya pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi, hiperlipidemia tanpa komplikasi, serta pasien dengan intoleransi terhadap statin.

Dengan demikian, perlu untuk melakukan tinjauan terbaru guna menjawab apakah temuan studi terkini tetap konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya, serta untuk mengevaluasi apakah terdapat perubahan dalam pola keamanan, efikasi, atau pemilihan populasi pasien yang paling diuntungkan. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk meninjau secara kritis bukti ilmiah yang dipublikasikan dalam lima tahun terakhir terkait efikasi, keamanan, dan implikasi klinis penggunaan evolocumab dan alirocumab pada pasien dengan risiko kardiovaskular.

## METODE PENELITIAN

### Sumber Data

Artikel-artikel yang digunakan dalam tinjauan ini diperoleh melalui pencarian internet menggunakan mesin pencari seperti Google dan Google Scholar, serta melalui situs media jurnal dengan menggunakan basis data elektronik seperti PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah 'Alirocumab', 'Evolocumab', 'LDL-C', 'Cardiovascular', dan 'Dyslipidemia' dengan rentang Desember 2019-Desember 2024.

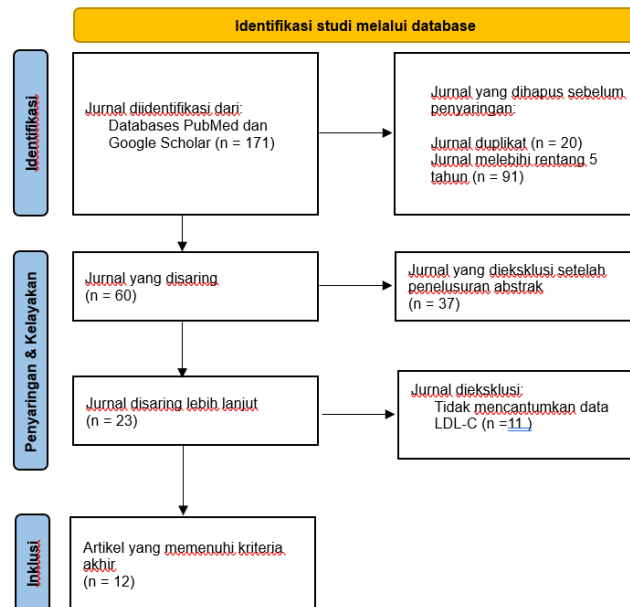
### Metode

Kriteria inklusi yang diterapkan adalah artikel berbahasa Inggris dalam 5 tahun terakhir, uji klinis terkontrol secara acak (*randomised controlled trials*), dan akses teks lengkap secara gratis. Kami mengecualikan studi observasional, surat kepada editor, artikel tinjauan (*review articles*), abstrak

konferensi, studi kuasi-eksperimental, laporan kasus, seri kasus, dan studi pada hewan.

Setelah menerapkan kata kunci beserta kriteria yang telah ditentukan, langkah selanjutnya adalah menyaring data ganda atau duplikat serta menyaring judul artikel berdasarkan abstrak agar

dapat ditentukan data mana yang dapat digunakan atau tidak. Sebagai tambahan dan pelengkap penyajian informasi, kami juga mencari referensi dari penelitian dan tinjauan yang relevan dengan topik selama maksimal 10 tahun terakhir.



Gambar 1. Alur Diagram Pencarian menggunakan PRISMA 2020

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah melakukan penelusuran menggunakan kata kunci 'Alirocumab', 'Evolocumab', 'LDL-C', 'Cardiovascular', dan 'Dyslipidemia', diperoleh total 171 artikel. Setelah dilakukan penyaringan berdasarkan rentang publikasi lima tahun terakhir, jumlah artikel berkurang menjadi 60 artikel. Selanjutnya, proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi menghasilkan 23 artikel yang memenuhi syarat untuk ditinjau lebih lanjut. Setelah evaluasi lebih mendalam pada judul dan abstrak, diperoleh 12 artikel yang memenuhi kriteria akhir dan diikutsertakan dalam tinjauan ini.

Penemuan penghambat PCSK9 merupakan titik terang dalam dunia terapi penurunan lipid, yang kini menjadi salah satu alternatif menjanjikan selain statin. Selain menurunkan kadar kolesterol, inhibisi PCSK9 juga memberikan manfaat klinis lain melalui efek pleiotropik yang dimilikinya. FDA (*Food and Drug Administration*) telah menyetujui penggunaan Alirocumab dan Evolocumab sebagai terapi tambahan bagi pasien yang telah menggunakan statin pada dosis maksimal yang dapat ditoleransi, khususnya untuk penanganan HEFH (*hiperkolesterolemia familial heterozigot*) dan pasien ASCVD dengan risiko tinggi yang masih memerlukan penurunan kadar LDL-C lebih lanjut.

Saat ini, penghambat PCSK9 yang berbasis antibodi monoklonal dan telah tersedia di pasaran adalah Alirocumab dan Evolocumab, yang keduanya merupakan antibodi manusia sepenuhnya (*fully humanized antibody*). Efikasi dan profil keamanannya telah dievaluasi secara luas dan konsisten melalui berbagai studi acak terkontrol.

### Perkembangan Penghambat PCSK9

PCSK9 adalah protein yang diekspresikan oleh berbagai jenis sel, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan pada hepatosit (sel hati). Secara alami, protein ini terlibat dalam berbagai proses inflamasi, aterosklerosis, trombosis, hingga onkogenesis. Hal ini menjadikan penghambat PCSK9 memiliki efek pleiotropik (Bellino et al., 2023; Ito & Santos, 2017; Seidah & Prat, 2022). Berbagai agen terapeutik yang menargetkan PCSK9 telah dikembangkan, salah satunya adalah antibodi monoklonal.

Saat ini telah dikembangkan banyak antibodi monoklonal yang menghambat PCSK9, di antaranya adalah Alirocumab dan Evolocumab, yang merupakan antibodi monoklonal manusia sepenuhnya (*100% human monoclonal antibody*). Selain itu, terdapat Bococizumab, Frovocimab, Ebronucimab, Tafolecimab, dan Recaticimab. Dari semua kandidat tersebut, hanya Bococizumab dan Frovocimab yang dilaporkan memiliki potensi penurunan LDL-C yang sebanding dengan Alirocumab dan Evolocumab (Kastelein et al., 2016;

Ridker et al., 2017 Namun, Bococizumab, yang merupakan antibodi monoklonal manusiawi sebagian (*humanised*), diketahui menimbulkan reaksi imunogenik berat serta reaksi pada tempat suntikan, sehingga pengembangannya dihentikan (Basiak et al., 2021; Gibbs, Slatter, et al., 2017; Ridker et al., 2017).

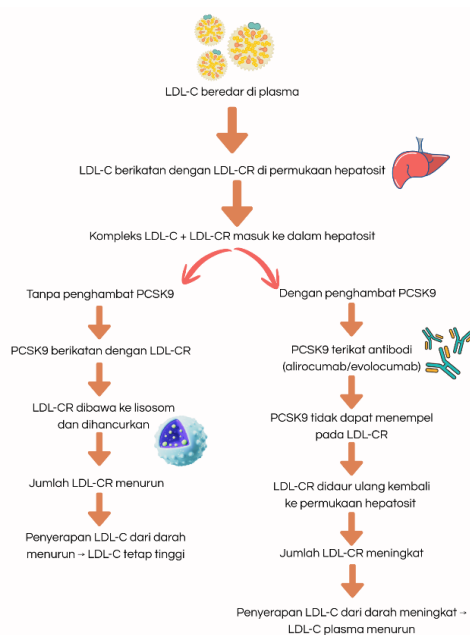
Selain terapi berbasis antibodi, telah dikembangkan pendekatan lain yang menargetkan PCSK9, yaitu Inclisiran—suatu small interfering RNA (siRNA). Terapi ini menurunkan kadar lipid secara signifikan melalui teknologi siRNA inovatif (Imran et al., 2023). Perbedaan utama antara antibodi monoklonal dan Inclisiran terletak pada durasi kerja dalam menurunkan lipid.

Antibodi PCSK9 bekerja ekstraseluler, dengan menghambat PCSK9 yang beredar dalam sirkulasi darah. Oleh karena itu, durasi kerjanya terbatas hingga tubuh memproduksi PCSK9 baru, sehingga diperlukan dosis berulang untuk mempertahankan efek terapi. Sebaliknya, Inclisiran bekerja dengan menghambat translasi mRNA PCSK9 secara langsung, sehingga mampu menekan ekspresi PCSK9 dalam jangka waktu lebih lama (Burnett et al., 2022; Liu et al., 2022; Y. Zhang et al., 2023).

### Mekanisme Penghambat PCSK9

PCSK9 merupakan protein yang diproduksi di berbagai organ tubuh seperti hati (liver), ginjal, dan usus halus, serta memiliki peran penting dalam metabolisme LDL-C.

Reseptor LDL-C (LDL-CR) banyak ditemukan di permukaan hepatosit, berfungsi untuk menangkap dan membawa LDL-C dari sirkulasi darah ke dalam sel. Setelah LDL-C terikat pada LDL-CR, kompleks tersebut akan masuk ke dalam sel melalui proses endositosis, lalu dikirim ke lisosom untuk didegradasi. Namun, ketika kadar PCSK9 meningkat, protein ini akan berikatan dengan reseptor LDL-C melalui mekanisme hambatan sterik. Jika ikatan ini terjadi sebelum LDL-CR sempat mengikat LDL-C, maka jumlah LDL-C yang bisa didegradasi menjadi berkurang. Akibatnya, LDL-C akan menumpuk di dalam sirkulasi darah, yang dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular secara signifikan (Coppinger et al., 2022; Page & Watts, 2016; Rosenson et al., 2018; Roth & Davidson, 2018; Seidah & Prat, 2022).



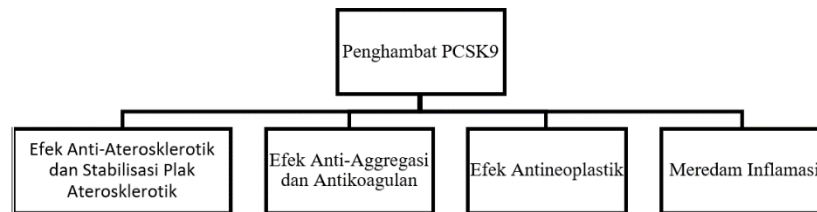
Gambar 2. Mekanisme penghambatan oleh penghambat PCSK9

Penghambat PCSK9 bekerja secara ekstraseluler, yaitu dengan menargetkan PCSK9 yang beredar dalam darah. Namun demikian, perlu Peran penghambat PCSK9 dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular tidak hanya terbatas pada kemampuannya menurunkan kadar lipid. Obat ini juga memiliki sejumlah efek non-lipid yang bermanfaat, seperti meningkatkan stabilitas plak aterosklerotik, menurunkan aktivitas trombosit, serta meredam respon inflamasi yang berlebihan. Selain

diketahui bahwa PCSK9 juga tetap diproduksi secara intraseluler, dan proses ini tidak langsung dihentikan oleh terapi tersebut (Roth & Davidson, 2018). itu, penghambat PCSK9 juga menunjukkan potensi dalam pencegahan kanker, dengan menurunkan risiko beberapa jenis kanker melalui mekanisme yang melibatkan induksi apoptosis (Basiak et al., 2021; Maligłowska et al., 2022). PCSK9 sendiri juga terlibat dalam regulasi keseimbangan antara proses fibrinolisis dan koagulasi, yang penting dalam sistem

hemostasis tubuh (Péč et al., 2023). Menariknya, penambahan penghambat PCSK9 pada terapi penghambat SGLT2 (SGLT2i) pada pasien diabetes

juga diketahui dapat memperbaiki fungsi endotel, yang merupakan indikator penting dalam kesehatan vascular (Sposito et al., 2022).



Gambar 3. Efek Pleiotropik Penghambatan PCSK9 (Basiak et al., 2021)

**Profil Obat**

Tabel 1. Farmakokinetika dan Farmakodinamika Alirocumab dan Evolocumab

No.	Parameters	Alirocumab (Li et al., 2020)	Evolocumab (Kasichayanula et al., 2018)
1	Dosis	75 mg ; 150 mg ; 300 mg	140 mg ; 420 mg
2	Bioavailabilitas	-	72 %
3	Cmaks	6–34 mg/L	18.6 ± 7.3 lg/ml
4	T maks	3 – 7 hari	3 – 4 hari
5	Volume distribusi	7 – 12 L	3.3 ± 0.5
6	Waktu paruh	5.5 – 7 hari	11 – 17 hari
7	Klirens	0.5-0.9 L/hari	12 ± 2 ml/h
8	Penyesuaian dosis pada gangguan hati	Tidak perlu penyesuaian	Tidak perlu penyesuaian
9	Penyesuaian dosis pada gangguan ginjal	Ringan – Sedang : Tidak perlu penyesuaian Berat : Tidak diketahui	Ringan – Sedang : Tidak perlu penyesuaian Berat : Tidak diketahui

Sebuah studi meneliti profil farmakokinetik dan farmakodinamik dari Alirocumab dengan dosis 75 mg, 150 mg, dan 300 mg. Konsentrasi maksimum dalam serum (Tmax) dicapai dalam waktu 3 hingga 7 hari setelah injeksi subkutan, baik di daerah abdomen, lengan atas, maupun paha. Volume distribusi setelah pemberian secara intravena berada pada kisaran 0,04 hingga 0,05 L/kg.

Rata-rata waktu paruh (*half-life*) Alirocumab berkisar antara 17 hingga 20 hari, tergantung pada dosis yang diberikan (75 atau 150 mg setiap dua minggu). Alirocumab memiliki dua fase eliminasi yang bergantung pada konsentrasinya di dalam plasma. Pada konsentrasi rendah, eliminasi terjadi melalui target saturasi, yaitu PCSK9 yang terikat dengan antibodi; sedangkan pada konsentrasi tinggi, eliminasi berlangsung melalui jalur proteolitik (Li et al., 2020).

Sama seperti Alirocumab, Evolocumab juga memiliki farmakokinetik nonlinier, terutama pada dosis rendah. Evolocumab menunjukkan dua fase eliminasi yang berbeda, yaitu pada konsentrasi rendah, obat ini terutama dieliminasi melalui ikatan jenuh dengan targetnya, yaitu PCSK9. Sebaliknya, pada konsentrasi yang lebih tinggi, eliminasi terjadi terutama melalui jalur proteolitik yang tidak jenuh (Gibbs, Doshi, et al., 2017). Waktu yang dibutuhkan

untuk mencapai konsentrasi maksimum adalah sekitar 3 hingga 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Setelah pemberian satu dosis 420 mg, volume distribusi evolocumab diperkirakan sekitar 3,3 L ± 0,5 L. Stabilitas kadar dalam serum umumnya tercapai setelah sekitar 12 minggu pemberian rutin. Rata-rata waktu paruh (*half-life*) evolocumab berkisar antara 11 hingga 17 hari, yang menunjukkan bahwa obat ini memiliki durasi kerja sekitar dua minggu (Kasichayanula et al., 2018).

Konsentrasi PCSK9 bebas diketahui dipengaruhi oleh keberadaan statin. Sebuah studi menemukan bahwa konsentrasi rata-rata PCSK9 bebas pada awal lebih tinggi pada pasien yang menggunakan statin dibandingkan dengan yang tidak menggunakan statin, yaitu 310 ng/mL vs. 202 ng/mL pada pasien dengan dosis 300 mg setiap 4 minggu (Q4W), dan 340 ng/mL vs. 211 ng/mL pada pasien dengan dosis 150 mg setiap 2 minggu (Q2W) (Robinson et al., 2019; Roth et al., 2020).

**Peran Penghambat PCSK9**

Dalam lima tahun terakhir, berbagai penelitian mengenai antibodi monoklonal penghambat PCSK9 telah dilakukan untuk mengevaluasi secara berkala efikasi dan keamanan dari obat ini. Hingga kini, hasil-hasil yang diperoleh tidak menunjukkan banyak kontroversi. Berbagai studi menunjukkan bahwa Alirocumab dan

Evolocumab efektif dalam menurunkan kadar LDL-C pada pasien dengan penyakit kardiovaskular maupun dislipidemia, sebagaimana ditampilkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Studi-studi yang diikutsertakan dalam tinjauan ini

No.	Referensi Studi	Populasi	Intervensi	Riwayat Terapi	Perubahan LDL-C dalam persen
1	(Santos et al., 2024)	Pasien pediatrik dengan HeFH	Alirocumab 40-300 mg tiap 2 minggu/tiap 4 minggu	Agen penurun lipid minimal 4 minggu	Tiap 4 minggu : 33.8% Tiap 2 minggu : 43.3%
2	(Mehta et al., 2022)	Pasien yang menjalani PCI karena STEMI akut	Alirocumab 150 mg tiap 2 minggu/tiap 4 minggu	Dosis maksimal statin	Alirocumab: 72.9% Kontrol 48.1%
3	(Giugliano et al., 2020)	Pasien usia 40–85 tahun dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular	Evolocumab 140 mg tiap 2 minggu/420 mg tiap 4 minggu	Statin tunggal atau kombinasi	55,6%
4	(Bruckert et al., 2022)	Pasien pediatrik dengan HoFH	Alirocumab 75 mg/150 mg tiap 2 minggu	Dosis maksimal statin	Minggu ke-4: 11,4% Minggu ke-12: 4,1% Minggu ke-24: 13,2% Minggu ke-48: 0,4%
5	(Roth et al., 2020)	Pasien dengan CVD	Alirocumab 300 mg tiap 4 minggu/75 mg tiap 2 minggu	Dosis maksimal statin	60.5%–71.9% 300 mg tiap 4 minggu 57.2% - 63.0% 150 mg tiap 2 minggu
6	(Blom et al., 2020)	Pasien dengan HoFH	Alirocumab 150 mg tiap 2 minggu	Statin dosis berapa pun	Alirocumab : 26.9% Plasebo : 8.6%
7	(Koba et al., 2020)	Pasien dengan risiko kardiovaskular dan intoleransi statin	Evolocumab 140 mg tiap 4 minggu/420 mg tiap 4 minggu	Statin dosis berapa pun	59.5%
8	(Schwartz et al., 2020)	Pasien ACS baru	Alirocumab 75 mg Q2W/150 mg Q2W	Dosis maksimal statin	70.6%
9	(X. Zhang, Stiekema, Stroes, & Groen, 2020)	Pasien dengan CVD	Evolocumab 420 mg tiap 4 minggu	Dosis maksimal statin minimal 8 minggu	67%
10	(Li et al., 2020)	Pasien dengan CVD	Alirocumab 75,150, or 300 mg	Statin	75 mg 55.3% 150 mg 63.7% 300 mg 73.7%
11	(Colhoun et al., 2020)	Pasien dengan DMT2 dan dislipidemia campuran	Alirocumab 75 mg tiap 2 minggu/150 mg tiap 2 minggu	Dosis maksimal statin minimal 4 minggu	47.3%
12	(Tuñón et al., 2020)	Pasien dengan ACS	Alirocumab 75 mg tiap 2 minggu	Dosis maksimal statin	62,2% (bulan ke-4) 48,5% (bulan ke-36)

Salah satu uji klinis fase 3 secara acak dilakukan pada pasien pediatrik dengan HeFH yang memiliki kadar LDL-C di atas 130 mg/dL. Penurunan kadar LDL-C dengan Alirocumab mulai terlihat sejak minggu ke-8 hingga minggu ke-24. Penurunan LDL-C mencapai 43,3% pada pemberian dua minggu sekali (Q2W) dan 33,8% pada pemberian empat minggu sekali (Q4W). Setelah minggu ke-24,

sebanyak 77,3% pasien dalam kelompok Q2W dan 76,3% pada Q4W berhasil mencapai target LDL-C <130 mg/dL. Selain itu, 21,6% pasien pada Q2W dan 32,4% pada Q4W mengalami penurunan LDL-C lebih dari 50% (Santos et al., 2024).

Sementara itu, pada studi lain yang melibatkan pasien pediatrik dengan HoFH (*homozygot familial hiperkolesterolemia*), ditemukan

bahwa penurunan LDL-C pada minggu ke-4 sebesar 11,4%, dengan perubahan absolut dari nilai awal sebesar -35,5 mg/dL. Penurunan LDL-C pada minggu ke-12, ke-24, dan ke-48 masing-masing tercatat sebesar 4,1%, 13,2%, dan 0,4% (Bruckert et al., 2022). Sejalan dengan hasil studi yang dilakukan oleh (Blom et al.), kadar LDL-C juga menurun sebesar 26,9% pada kelompok yang menerima Alirocumab (Blom et al., 2020).

Tidak jauh berbeda, penurunan LDL-C juga diamati secara signifikan pada pasien kardiovaskular, baik yang telah mengonsumsi statin dosis maksimum sebelumnya maupun pada pasien yang mengalami intoleransi terhadap statin. Studi oleh (Colhoun et al.) mengevaluasi potensi Alirocumab pada pasien dengan diabetes tipe 2 (T2DM) dan dislipidemia campuran yang sebelumnya telah mengonsumsi statin dosis maksimum selama minimal 4 minggu. Setelah pemberian Alirocumab dengan dosis 75 mg atau 150mg, didapatkan penurunan LDL-C rata-rata sebesar 47,3% (Colhoun et al., 2020).

### Keamanan Penghambat PCSK9

Profil keamanan penghambat PCSK9 secara umum tergolong baik. Efek samping yang paling sering dilaporkan (Tabel 3) meliputi nasofaringitis, reaksi ringan di tempat suntikan, serta diare pada sebagian pasien (Blom et al., 2020; Koba et al., 2020;

Nicholls et al., 2022; Santos et al., 2024). Meskipun secara keseluruhan tolerabilitasnya tinggi, kepatuhan pasien terhadap terapi tetap menjadi perhatian penting. Sekitar 16% pasien tercatat tidak mengonsumsi penghambat PCSK9 secara rutin, yang tentu dapat mengurangi efektivitas jangka panjang (Cheeley et al., 2023; Saborowski, Dölle, Manns, Leitolf, & Zender, 2018).

Selain itu, terapi penurunan lipid, termasuk penghambat PCSK9, secara biologis berpotensi memengaruhi fungsi otak, mengingat sekitar 25% kolesterol tubuh berada di sistem saraf pusat (Gaudet et al., 2022). Efek samping neurokognitif yang berkaitan dengan penggunaan penghambat PCSK9, meskipun jarang, tetap menjadi perhatian dalam praktik klinis. Beberapa gangguan yang telah dilaporkan meliputi delirium, penurunan daya ingat dan fungsi kognitif, kesulitan dalam berkonsentrasi, hingga kondisi yang lebih serius seperti demensia. Selain itu, pasien juga dapat mengalami kebingungan, anemia ringan yang memengaruhi kemampuan berpikir, serta gangguan dalam persepsi dan perhatian. Meskipun hubungan kausalnya belum sepenuhnya dipahami, potensi efek ini perlu dipantau, terutama mengingat bahwa sekitar 25% kolesterol tubuh terdapat di otak dan berperan penting dalam fungsi saraf (Choi & Kim, 2023; Karatasakis et al., 2017).

Tabel 3. Kejadian efek samping Alirocumab dan Evolocumab

No.	Referensi Studi	Kejadian Efek Samping			
		Alirocumab	Placebo	Evolocumab	Placebo
1	(Nicholls et al., 2022)	-	-	Reaksi di tempat suntikan 0% Myalgia (nyeri otot) 6,3%	Reaksi di tempat suntikan 1,2% Myalgia 7,4%
2	(Santos et al., 2024)	26% Nasofaringitis 14,3% Tonsilitis 6,1% Infeksi saluran kemih (ISK) 6,1% Sakit kepala 6,1% Reaksi di tempat suntikan 6,1%	13% Nasofaringitis 8% Tonsilitis 4% ISK 12% Sakit kepala 8% Reaksi di tempat suntikan 0%	-	-
3	(Koba et al., 2020)			<b>Evolocumab:</b> Nasofaringitis 12,5% Faringitis 10,0% Diare 5,0% Reaksi di tempat suntikan 5,0%	<b>Ezetimibe:</b> Nasofaringitis 4,8% Faringitis 0% Diare 9,5% Reaksi di tempat suntikan 4,8%
4	(Blom et al., 2020)	44,4% Reaksi di tempat suntikan 2,2%	50% Reaksi di tempat suntikan 0%	-	-

### Terapi Modifikasi Lipid Berbasis Antibodi

Kadar lipid yang tinggi bukanlah satu-satunya faktor risiko atau mekanisme utama dalam

perkembangan aterosklerosis. Mekanisme lain yang turut berperan penting adalah sistem imun dan peradangan. Aterosklerosis pada dasarnya

merupakan proses inflamasi kronis yang muncul akibat interaksi kompleks antara respons imun dan kerusakan pembuluh darah.

Sistem imun memiliki peran sentral dalam mencetuskan dan mempertahankan proses peradangan tersebut. Beberapa jenis sel imun seperti monosit, makrofag, neutrofil, dan sel dendritik terlibat aktif dalam menciptakan lingkungan

inflamasi yang menetap (Kobiyama & Ley, 2018; Luquero, Badimon, & Borrell-Pages, 2021; Marfella et al., 2023). Dengan demikian, menargetkan jalur inflamasi tertentu maupun sitokin proinflamasi dapat menjadi strategi terapi baru yang menjanjikan untuk menghambat progresivitas penyakit aterosklerosis.

Tabel 4. Terapi Berbasis Antibodi dalam Modifikasi Profil Lipid

No.	Studi	Antibodi	Target
1	FOURIER	Evolocumab	PCSK9
2	ODYSSEY	Alirocumab	PCSK9
3	SPIRE	Bococizumab	PCSK9
4	ATTACH	Infliximab	TNF- $\alpha$
5	CANTOS	Canakinumab	IL-1B
6	ASSIL-MI	Tocilizumab	IL-6

## KESIMPULAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas, dan kadar LDL-C merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Meskipun statin tetap menjadi terapi lini pertama, sebagian pasien tidak mencapai target penurunan lipid atau mengalami intoleransi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penghambat PCSK9, khususnya alirocumab dan evolocumab, mampu menurunkan kadar LDL-C secara signifikan hingga lebih dari 50% (dengan rentang 11-72%), dengan profil keamanan yang baik dan efek samping ringan seperti nasofaringitis dan reaksi lokal injeksi yang dapat ditoleransi. Selain penurunan lipid, terapi ini juga menunjukkan potensi dalam menurunkan kejadian kardiovaskular, khususnya pada populasi berisiko tinggi.

Dengan kemampuannya yang signifikan dalam menurunkan LDL-C dan lipoprotein lainnya, serta efek pleiotropik yang dapat menurunkan risiko kardiovaskular, alirocumab dan evolocumab mulai diakui dan perlahan digunakan sebagai terapi pada kasus intoleransi statin.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan artikel tinjauan ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., Farnier, M., Davidson, M. H., Al-Rasadi, K., ... Mikhailidis, D. P. (2015). Statin intolerance - An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*, 11(1), 1–23. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49807>

Basiak, M., Kosowski, M., Cyrnek, M., Bułdak, Ł., Maligłowska, M., Machnik, G., & Okopień, B. (2021). Pleiotropic effects of pcsk-9 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijms22063144>

Bellino, M., Galasso, G., Silverio, A., Tedeschi, M., Formisano, C., Romei, S., ... De Luca, G. (2023). Soluble PCSK9 Inhibition: Indications, Clinical Impact, New Molecular Insights and Practical Approach—Where Do We Stand? *Journal of Clinical Medicine*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/jcm12082922>

Blom, D. J., Harada-Shiba, M., Rubba, P., Gaudet, D., Kastelein, J. J. P., Charng, M. J., ... Rosenson, R. S. (2020). Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(2), 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.027>

Bruckert, E., Caprio, S., Wiegman, A., Charng, M. J., Zárata-Morales, C. A., Baccara-Dinet, M. T., ... Daniels, S. R. (2022). Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42(12), 1447–1457. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317793>

Burnett, H., Fahrback, K., Cichewicz, A., Jindal, R., Tarpey, J., Durand, A., ... Viljoen, A. (2022). Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 38(5),

- 777–784.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164>
- Catapano, A. L., Pirillo, A., & Norata, G. D. (2017). Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *British Journal of Pharmacology*, 174(22), 3973–3985. <https://doi.org/10.1111/bph.13805>
- Cheeley, M. K., Clegg, K., Lockridge, C., Schubert, T. J., & Jones, L. K. (2023). Statin Intolerance: an Overview of US and International Guidance. *Current Atherosclerosis Reports*, 25(8), 517–526. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01124-z>
- Choi, H. D., & Kim, J. H. (2023). An Updated Meta-Analysis for Safety Evaluation of Alirocumab and Evolocumab as PCSK9 Inhibitors. *Cardiovascular Therapeutics*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/7362551>
- Colhoun, H. M., Leiter, L. A., Müller-Wieland, D., Cariou, B., Ray, K. K., Tinahones, F. J., ... Del Prato, S. (2020). Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>
- Coppinger, C., Movahed, M. R., Azemawah, V., Peyton, L., Gregory, J., & Hashemzadeh, M. (2022). A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 27, 1–14. <https://doi.org/10.1177/10742484221100107>
- Gaudet, D., Ruzza, A., Bridges, I., Maruff, P., Schembri, A., Hamer, A., ... Santos, R. D. (2022). Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 16(5), 676–684. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.005>
- Gibbs, J. P., Doshi, S., Kuchimanchi, M., Grover, A., Emery, M. G., Dodds, M. G., ... Blom, D. (2017). Impact of Target-Mediated Elimination on the Dose and Regimen of Evolocumab, a Human Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9). *The Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 616–626. <https://doi.org/10.1002/jcph.840>
- Gibbs, J. P., Slatter, J. G., Egbuna, O., Geller, M., Hamilton, L., Dias, C. S., ... Emery, M. G. (2017). Evaluation of Evolocumab (AMG 145), a Fully Human Anti-PCSK9 IgG2 Monoclonal Antibody, in Subjects With Hepatic Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 57(4), 513–523. <https://doi.org/10.1002/jcph.832>
- Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Saver, J. L., Sever, P. S., Keech, A. C., Bohula, E. A., ... Sabatine, M. S. (2020). Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*, 51(5), 1546–1554. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759>
- Hummelgaard, S., Vilstrup, J. P., Gustafsen, C., Glerup, S., & Weyer, K. (2023). Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease. *Pharmacology and Therapeutics*, 249, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108480>
- Imran, T. F., Khan, A. A., Has, P., Jacobson, A., Bogin, S., Khalid, M., ... Wu, W. C. (2023). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 18(12 December), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295359>
- Ito, M. K., & Santos, R. D. (2017). PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 7–32. <https://doi.org/10.1002/jcph.766>
- Karatasakis, A., Danek, B. A., Karacsonyi, J., Rangan, B. V., Roesle, M. K., Knickelbine, T., ... Brilakis, E. S. (2017). Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: A meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 6(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006910>
- Kasichayanula, S., Grover, A., Emery, M. G., Gibbs, M. A., Somaratne, R., Wasserman, S. M., & Gibbs, J. P. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(7), 769–779. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0620-7>
- Koba, S., Inoue, I., Cyrille, M., Lu, C., Inomata, H., Shimauchi, J., & Kajinami, K. (2020). Evolocumab vs. Ezetimibe in statin-intolerant hyperlipidemic Japanese patients: Phase 3 gauss-4 trial. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 27(5), 471–484. <https://doi.org/10.5551/jat.50963>
- Kobiyama, K., & Ley, K. (2018). Atherosclerosis a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circulation Research*, 123(10), 1118–1120.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
- Li, H., Wei, Y., Yang, Z., Zhang, S., Xu, X., Shuai, M., ... Li, J. (2020). Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Alirocumab in Healthy Chinese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(5), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00394-1>
- Liu, C., Chen, J., Chen, H., Zhang, T., He, D., Luo, Q., ... Wang, L. (2022). PCSK9 Inhibition: From Current Advances to Evolving Future. *Cells*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/cells11192972>
- Luquero, A., Badimon, L., & Borrell-Pages, M. (2021). PCSK9 Functions in Atherosclerosis Are Not Limited to Plasmatic LDL-Cholesterol Regulation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639727>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Maligłowska, M., Kosowski, M., Hachuła, M., Cyrnek, M., Bułdak, Ł., Basiak, M., ... Okopień, B. (2022). Insight into the Evolving Role of PCSK9. *Metabolites*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/metabo12030256>
- Marfella, R., Prattichizzo, F., Sardu, C., Paolisso, P., D'Onofrio, N., Scisciola, L., ... Paolisso, G. (2023). Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*, 378(May). <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.971>
- Mehta, S. R., Pare, G., Lonn, E. M., Jolly, S. S., Natarajan, M. K., Pinilla-Echeverri, N., ... McQueen, M. J. (2022). Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*, 18(11), E888–E896. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00735>
- Moriarty, P. M., Thompson, P. D., Cannon, C. P., Guyton, J. R., Bergeron, J., Zieve, F. J., ... Pordy, R. (2020). Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *Journal of Clinical Lipidology*, 14(1), 88–97.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.001>
- Nicholls, S. J., Kataoka, Y., Nissen, S. E., Prati, F., Windecker, S., Puri, R., ... Psaltis, P. J. (2022a). Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(7), 1308–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
- Nicholls, S. J., Kataoka, Y., Nissen, S. E., Prati, F., Windecker, S., Puri, R., ... Psaltis, P. J. (2022b). Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(7), 1308–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
- Page, M. M., & Watts, G. F. (2016). PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. *Australian Prescriber*, 39(5), 164–167. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.060>
- Péč, M. J., Benko, J., Jurica, J., Pěčová, M., Samec, M., Hurtová, T., ... Mokáň, M. (2023). The Anti-Thrombotic Effects of PCSK9 Inhibitors. *Pharmaceuticals*, 16(9). <https://doi.org/10.3390/ph16091197>
- Ridker, P. M., Tardif, J.-C., Amarenco, P., Duggan, W., Glynn, R. J., Jukema, J. W., ... Yunis, C. (2017). Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *New England Journal of Medicine*, 376(16), 1517–1526. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614062>
- Robinson, J. G., Farnier, M., Kastelein, J. J. P., Roth, E. M., Taskinen, M. R., Colhoun, H. M., ... Cannon, C. P. (2019). Relationship between alirocumab, PCSK9, and LDL-C levels in four phase 3 ODYSSEY trials using 75 and 150 mg doses. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(6), 979–988.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.10.004>
- Rosenson, R. S., Hegele, R. A., Fazio, S., & Cannon, C. P. (2018). The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(3), 314–329. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.054>
- Roth, E. M., & Davidson, M. H. (2018). PCSK9 inhibitors: Mechanism of action, efficacy, and safety. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 19, S31–S46. <https://doi.org/10.3909/ricm19S1S0002>
- Roth, E. M., Kastelein, J. J. P., Cannon, C. P., Farnier,

- M., McKenney, J. M., DiCioccio, A. T., ... Robinson, J. G. (2020). Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *Journal of Clinical Lipidology*, *14*(5), 707–719. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.009>
- Saborowski, M., Dölle, M., Manns, M. P., Leitolf, H., & Zender, S. (2018). Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. *Cardiology Journal*, *25*(1), 32–41. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0137>
- Santos, R. D., Wiegman, A., Caprio, S., Cariou, B., Averna, M., Poulouin, Y., ... Daniels, S. (2024). Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, *178*(3), 283–293. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.6477>
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bittner, V. A., Diaz, R., Goodman, S. G., ... Bhatt, D. L. (2020). Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation*, *141*(20), 1608–1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524>
- Seidah, N. G., & Prat, A. (2022). The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocrine Reviews*, *43*(3), 558–582. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab035>
- Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., ... Sabatine, M. S. (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *JAMA*, *316*(12), 1289. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
- Sposito, A. C., Breder, I., Barreto, J., Breder, J., Bonilha, I., Lima, M., ... Kimura-Medorima, S. T. (2022). Evolocumab on top of empagliflozin improves endothelial function of individuals with diabetes: randomized active-controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, *21*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01584-8>
- Tuñón, J., Steg, P. G., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Díaz, R., Goodman, S. G., ... Schwartz, G. G. (2020). Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: Prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *European Heart Journal*, *41*(42), 4114–4123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa498>
- Vasan, R. S., Enserro, D. M., Xanthakis, V., Beiser, A. S., & Seshadri, S. (2022). Temporal Trends in the Remaining Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Among Middle-Aged Adults Across 6 Decades: The Framingham Study. *Circulation*, *145*(17), 1324–1338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057889>
- Zhang, X., Stiekema, L. C. A., Stroes, E. S. G., & Groen, A. K. (2020). Metabolic effects of PCSK9 inhibition with Evolocumab in subjects with elevated Lp(a). *Lipids in Health and Disease*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01280-0>
- Zhang, Y., Chen, H., Hong, L., Wang, H., Li, B., Zhang, M., ... Liu, F. (2023). Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Frontiers in Pharmacology*, *14*(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1260921>