

**FARMAKOTERAPI PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA FAMILIAL: SUATU TINJAUAN NARASI****PHARMACOTHERAPY IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS:  
A NARRATIVE REVIEW**Sidhi Laksono<sup>1,2</sup>, Nadia Afiyani<sup>3</sup><sup>1</sup>Divisi Kardiologi Intervensi, RS Jantung Diagram Siloam, Depok<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Banten<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah**Submitted:** 15 Desember 2022    **Reviewed:** 20 Januari 2023    **Accepted:** 25 Februari 2023**ABSTRACT**

*Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder characterized by high plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The danger of the risk of cardiovascular events and the high prevalence rate makes familial hypercholesterolemia a disease burden that must be treated immediately. The purpose of writing this article is to discuss the management of pharmacological therapy to reduce LDL-C levels in plasma. Method This article is a literature review with a comprehensive e-search conducted using PubMed and Google Scholar. Search is limited to English and Indonesian. Obtained 51 literature according to the topic and analyzed. There are many dyslipidemia therapies available with various therapeutic targets. Statins remain the most popular and the top choice in the current recommendations. Even so, in patients with statin intolerance, there are many treatment options that are considered quite effective for reducing LDL-C levels, although many of them still require further research in terms of long-term safety. In conclusion, statins remain the first line in the treatment of familial hypercholesterolemia, if the target is not reached, they can be combined with other cholesterol-lowering drugs.*

**Keywords:** Hypercholesterolemia Familial, Management, Pharmacotherapy**ABSTRAK**

Hiperkolesterolemia familial (FH) merupakan kelainan autosomal dominan yang ditandai dengan kadar low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C) yang tinggi pada plasma. Bahaya risiko kejadian kardiovaskular dan tingginya angka prevalensi menjadikan hiperkolesterolemia familial beban penyakit yang harus segera ditangani. Tujuan penulisan artikel ini adalah membahas manajemen terapi farmakologis untuk menurunkan kadar LDL-C dalam plasma. Metode artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan penelusuran elektronik komprehensif dilakukan menggunakan PubMed dan Google Scholar. Pencarian terbatas pada bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Didapatkan 51 literatur yang sesuai dengan topik dan dianalisa. Terdapat banyak terapi dislipidemia yang tersedia dengan berbagai target terapi. Statin tetap menjadi yang paling populer dan pilihan utama pada rekomendasi-rekomendasi yang ada. Meskipun begitu, pada pasien intoleransi statin, terdapat banyak pula pilihan pengobatan yang dinilai cukup efektif untuk menurunkan kadar LDL-C, meskipun banyak juga diantaranya masih membutuhkan penelitian lebih lanjut dalam hal keamanan jangka panjang. Kesimpulannya statin tetap menjadi lini pertama dalam pengobatan hiperkolesterolemia familial, jika target tidak tercapai dapat dikombinasikan dengan obat penurun kolesterol lainnya.

**Kata Kunci:** Farmakoterapi, Hiperkolesterolemia Familial, Tatalaksana**PENDAHULUAN**

Hiperkolesterolemia familial (FH) merupakan kelainan autosomal dominan yang

diturunkan, ditandai dengan kadar *low-density lipoprotein* kolesterol (LDL-C) yang tinggi pada plasma yang disebabkan oleh penurunan katabolisme (McGowan et al., 2019). Peningkatan LDL-C yang tidak tertangani dan berlangsung

Alamat korespondensi :  
[sidhilaksono@uhamka.ac.id](mailto:sidhilaksono@uhamka.ac.id)

terus menerus dapat berujung pada aterosklerosis dini dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular (Santos et al., 2016). Meskipun begitu, pada kenyataannya FH merupakan penyakit yang cukup umum diderita namun hanya sedikit yang terdiagnosis (Strum et al., 2018; McGowan et al., 2019).

Pasien yang mengalami mutasi gen pada satu alel atau yang biasa disebut heterozygous FH (HeFH) kemungkinan dapat mengalami kejadian kardiovaskular ketika berusia tiga puluhan, sedangkan pada pasien yang mengalami mutasi gen pada kedua alel, homozygous FH (HoFH), menunjukkan kadar LDL-C dua kali lipat lebih tinggi dibanding HeFH dan dapat mengalami komplikasi kardiovaskular pada dekade pertama di kehidupannya (Nohara et al., 2021). Diperkirakan prevalensi HoFH sekitar 1 banding 170.000-300.000 sedangkan HeFH mencapai 1 banding 200-250, dan dilaporkan juga kemungkinan dalam satu menit terlahir satu bayi dengan FH (Nohara et al., 2021)(Singh & Bittner, 2015)(Maliachova & Stabouli, 2018).

American Heart Association (AHA) mengatakan modifikasi diet dan gaya hidup merupakan tatalaksana awal untuk menurunkan kadar LDL-C pada pasien FH, meskipun begitu pada kebanyakan kasus, dibutuhkan terapi farmakologis untuk menurunkan kadar LDL-C pada pasien FH (McGowan et al., 2019). Terapi farmakologis ini terdiri dari statin, ezetimibe, penghambat PCSK9, sekuestran asam empedu dan asam bempedoat serta beberapa obat baru. Obat-obat tersebut memiliki farmakokinetik yang berbeda dan digunakan dalam membantu menurunkan kolesterol LDL. Pengenalan dini dan terapi yang agresif pada pasien FH dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas (Turgeon, Barry, & Pearson, 2016). Mengingat fatalnya risiko komplikasi yang dapat dialami memperlihatkan pentingnya penelitian yang lebih mendalam dalam menemukan terapi yang paling tepat untuk menurunkan kadar LDL-C.

## METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam artikel review ini adalah penelusuran data-data penelitian yang berkaitan dengan tatalaksana farmakologis hiperkolesterolemia familial menggunakan elektronik database yaitu PubMed dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *management hypercholesterolemia familial, pharmacology hypercholesterolemia familial, Statin, PCSK9 inhibitors, ezetimibe, bile acid sequestrant, bempedoic acid, inhibitors of apolipoprotein B, ANGPTL3 inhibitor, lipoprotein apheresis*. Kata kunci tersebut dibantu dan dihubungkan menggunakan logika Boolean yaitu kata AND untuk memperluas pencarian. Seleksi pada

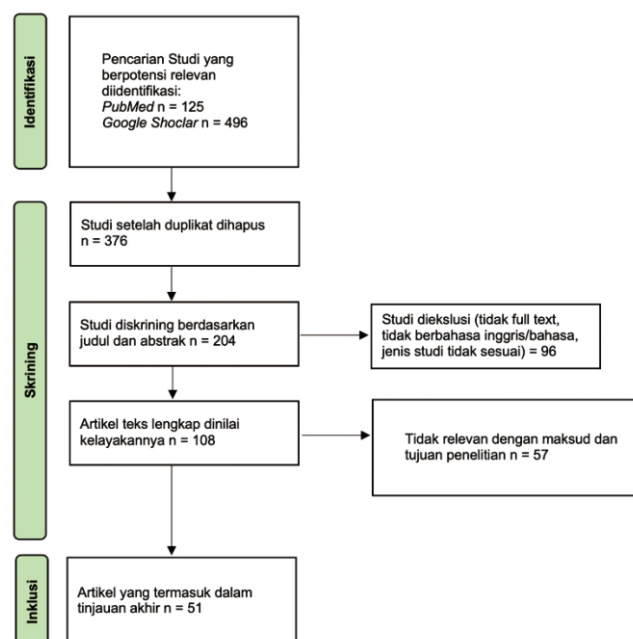
artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi yaitu teks artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia dengan jenis artikel meta analisis, *systematic review, randomized controlled trial (RCT)*, artikel *review*, dan *clinical trial*. Adapun kriteria inklusi adalah artikel yang berhubungan dengan topik pembahasan, rentang waktu artikel dalam 10 tahun terakhir dan artikel bersifat teks lengkap. Sedangkan kriteria eksklusi berupa artikel bersifat laporan kasus, dalam bahasa asing non Inggris atau Indonesia, dan artikel tidak lengkap (hanya abstrak).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelusuran di Pubmed didapatkan 125 artikel jurnal dan 496 artikel pada Google Scholar. Dilakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi dan duplikasi artikel serta penilaian berdasarkan kata kunci, didapatkan 51 artikel yang sesuai dan kemudian dilakukan pembahasan (Gambar 1).

### Diskusi Patofisiologi

Hiperkolesterolemia Familial (FH) disebabkan oleh mutasi pada gen pengkode protein kunci yang terlibat dalam reseptor LDL dan jalur daur ulang, yang kemudian menyebabkan penurunan ambilan LDL seluler dan peningkatan konsentrasi kolesterol LDL dalam plasma (Nordestgaard et al., 2013). Penentu yang paling berpengaruh adalah reseptor LDL (80-85% pada kasus FH), apoB100 (5-10% kasus), PCSK9, dan protein adaptor reseptor LDL 1 (LDLRAP1), serta beberapa gen lain yang juga dapat menghasilkan fenotip seperti FH meskipun rendah frekuensinya (Benito-



Gambar 1. Alur dan hasil penelusuran artikel jurnal

Vicente et al., 2018).

Kolesterol didapatkan melalui dua cara, yaitu melalui asupan diet dan sintesis intraseluler, dimana sebagian besar kolesterol diproduksi di liver. Kolesterol, asam lemak bebas, dan trigliserida, diperoleh dari diet perlu diemulsikan terlebih dahulu dengan asam empedu sebelum dapat diserap di usus halus melalui protein Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Ambilan kolesterol dari plasma kemudian masuk ke dalam sel melalui reseptor LDL (LDLR). Kolesterol intrasel yang tinggi meningkatkan transkripsi LDLR, di sisi lain, *Proprotein convertase subtilisin/kexin 9* (PCSK9) dan *inducible degrader of the LDLR* (IDOL), pengurai LDLR, mengatur LDLR pada tingkat membran dengan mengganggu daur ulang LDLR dan mendorong terjadinya degradasi. Terakhir, kolesterol diekskresi ke dalam empedu dengan asam empedu sebagai modulator kunci homeostasis kolesterol dan komponen utama empedu (Benito-Vicente et al., 2018).

### Skrining dan Diagnosis

Skrining lipid secara menyeluruh pada anak usia 9-11 tahun telah banyak disarankan untuk meningkatkan jumlah temuan sedini mungkin meskipun pada kenyataannya hanya sedikit yang benar-benar menerapkannya (Mihalopoulos, Stipelman, Hemond, Brown, & Young, 2018). Pada anak dengan riwayat keluarga penyakit jantung koroner dini atau pada anak dengan komorbid seperti diabetes melitus atau obesitas, disarankan untuk memulai skrining lipid pada usia 2 tahun (McGowan et al., 2019). *European Society of Cardiology* (ESC) menyarankan skrining pada pasien dengan kolesterol plasma total  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) pada dewasa atau  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  mg/dL) pada anak, riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner dini, ditemukan xantoma tendon pada subjek atau keluarga, serta riwayat keluarga dengan henti jantung yang dini dan mendadak. (Nordestgaard et al., 2013) AHA mengeluarkan batasan untuk kriteria klinis FH pada anak adalah LDL-C  $\geq 160$  mg/dL, sedangkan pada dewasa LDL-C  $\geq 190$  mg/dL, (LDL-C  $\geq 400$  mg/dL pada homozygous FH) dan disertai riwayat keluarga yang mendukung diagnosis (McGowan et al., 2019).

Hiperkolesterolemia Familial (FH) dapat terdiagnosis dengan 5 kriteria; riwayat keluarga, riwayat penyakit jantung koroner dini, ditemukan adanya xantoma dan *corneal arcus* (biasanya dibawah usia 45 tahun), xantelasma (biasanya sebelum usia 25 tahun), kadar LDL-C yang tinggi pada pengukuran berulang, dan atau terdeteksi adanya mutasi genetik (misal pada reseptor LDL, Apo B-100, PCSK9, reseptor LDL adaptor protein 1) (Youngblom, Pariani, & Knowles, 2016;

Harada-Shiba et al., 2018). Meskipun begitu, penting untuk mendeteksi FH secara efisien dan dengan mempertimbangkan besarnya biaya walaupun tidak semua FH memiliki gejala dan juga perlu dilakukan eksklusi untuk menyingkirkan kemungkinan dislipidemia sekunder (Nordestgaard et al., 2013; Roeters, Visseren, & Jira, 2015; Mytilinaiou et al., 2018).

### Tatalaksana

Modifikasi gaya hidup harus dimulai pada semua pasien FH; diet rendah lemak jenuh dan lemak trans dengan penekanan pada lemak tak jenuh tunggal dan ganda, karbohidrat kompleks, buah-buahan, produk susu rendah lemak, daging tanpa lemak dan ikan serta sayuran (Miname & Santos, 2019) (Li et al., 2017). Selain makanan, kebiasaan seperti berhenti merokok, olahraga teratur, dan asupan kalori yang tepat juga harus dibiasakan (Miname & Santos, 2019). Meskipun begitu, seringkali modifikasi gaya hidup saja tidak cukup untuk menurunkan kadar LDL-C pada pasien FH, sehingga diperlukan intervensi farmakoterapi disamping gaya hidup. Penggunaan terapi penurunan lipid, baik statin ataupun bukan, sangatlah direkomendasikan pada pasien FH, termasuk pada pasien yang berusia lebih tua (>75 tahun) (Gencer et al., 2021).

### Statin

Statin merupakan obat pilihan utama yang seringkali dipilih dan dianggap efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dan LDL-C dengan efek samping yang cukup jarang terjadi. Pada kasus dimana LDL-C tidak mencapai target terapi, atau terjadi efek samping yang tidak berat, penggunaan statin masih dapat dilanjutkan dengan merubah dosis regimen atau mengkombinasi dengan terapi lain (Pang, Chan, & Watts, 2020; Grundy et al., 2019). Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah gejala otot (10-29% pasien yang mengkonsumsi statin) (Adhyaru & Jacobson, 2013). Efek samping lain yang pernah dilaporkan sangat jarang terjadi dan tidak signifikan dibandingkan keuntungan yang didapatkan (Adhyaru & Jacobson, 2013).

Efikasi statin pada dislipidemia bergantung dengan dosis terapi, dosis tinggi dapat menurunkan LDL-C hingga  $\geq 50\%$ , dosis sedang dapat menurunkan 30-49%, dan dosis rendah dapat menurunkan <30% (Grundy et al., 2019). Diketahui bahwa kadar rosuvastatin plasma pada ras Asia cenderung lebih tinggi dibanding kaukasia, oleh sebab itu *Food and Drug Association* (FDA) merekomendasikan penggunaan rosuvastatin dimulai dari 5 mg pada Asia dan 10 mg pada kaukasia dan dapat ditingkatkan dengan pemantauan (Grundy et al., 2019). Asosiasi Jantung Amerika (AHA) tidak



merekomendasikan penggunaan statin pada wanita hamil ataupun wanita yang sedang mencoba untuk hamil (Grundy et al., 2019). Meskipun begitu, beberapa ahli masih menyarankan penggunaan statin setelah melewati fase organogenesis, hal ini didukung oleh penelitian kohort yang membuktikan apabila konsumsi statin tidak meningkatkan risiko malformasi organ dan penelitian lain yang menyebutkan apabila statin mungkin memiliki kemampuan untuk mencegah terjadinya preeklamsia (Bateman et al., 2015; Constatine & Cleary, 2013; Costantine et al., 2016).

Pada anak usia 10 tahun ke atas yang tidak respon terhadap terapi perubahan gaya hidup setelah dicoba selama 3-6 bulan, dapat memulai pengobatan dengan statin (Grundy et al., 2019). Perkumpulan Kardiologi Eropa/Perkumpulan Aterosklerosis Eropa (ESC/EAS) juga merekomendasikan anak-anak dengan FH untuk memulai terapi gaya hidup dan statin sejak usia 8-10 tahun dengan target LDL-C <135 mg/dL pada usia >10 tahun (Mach et al., 2020). Pada sebuah studi didapatkan, hanya 40% dari pasien FH anak yang dapat mencapai target LDL-C hanya dengan rosuvastatin 20 mg setiap harinya, dengan demikian, banyak pasien FH yang memerlukan terapi tambahan untuk mencapai tingkat LDL-C yang optimal dan menurunkan risiko angka kejadian penyakit kardiovaskular (Strilchuk et al., 2020; Avis et al., 2010). Meskipun saat ini statin sudah terbukti aman, namun semua anak dan remaja yang menjalani pengobatan statin harus selalu dipantau: pertumbuhan, maturasi, perkembangan pubertas dan kemungkinan efek samping, termasuk memeriksa kadar transaminase dan kreatin kinase, harus dinilai secara teratur (Fiorentino & Chiarelli, 2021).

### PCSK9 Inhibitors

PCSK9 bekerja pada homeostasis kolesterol intraseluler dengan menurunkan ekspresi reseptor LDL yang ditingkatkan oleh statin. Inhibitor PCSK9 (PCSK9-I) meningkatkan daur ulang reseptor LDL dan pengambilan LDL sehingga menurunkan konsentrasi LDL plasma dan apolipoprotein B serta lipoprotein-kaya-triglycerida seperti VLDL (Ogura, 2018). Pada pasien FH, mutasi pada reseptor LDL dan PCSK9 menyebabkan sebelum ditemukannya anti-PCSK9 *monoclonal antibody* hanya 16,2% pasien dengan FH heterozygous dapat mencapai target terapi LDL-C <100 mg/dL (Ogura, 2018).

Evolocumab merupakan antibodi monoklonal manusia (IgG2 type) dan Alirocumab (IgG1 type) yang mengikat PCSK9 dengan afinitas tinggi (Pasta et al., 2020). PCSK9-I terbukti signifikan menurunkan LDL, Lp(a), pro-atherosclerotic, pro-thrombogenic, serta dapat

menurunkan kejadian kardiovaskular (Pasta et al., 2020) PCSK9-I juga dinilai mampu menurunkan kadar LDL-C lebih signifikan dibandingkan dengan ezetimibe (Sbrana et al., 2017). Pada sebuah studi ditemukan apabila alirocumab dapat menurunkan LDL-C secara signifikan pada minggu ke-12 dengan profil keamanan yang cukup setara dibanding placebo (Blom et al., 2020). Meskipun begitu, implikasi klinis terkait kemungkinan efek samping dan keamanan jangka panjang PCSK9-I masih terbatas (Pasta et al., 2020).

### Ezetimibe

Ezetimibe merupakan inhibitor absorpsi kolesterol yang poten di bilier dan usus kecil dengan cara berikatan dengan *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) protein (Lamb, 2020). Ezetimibe sering dikombinasikan dengan statin dan memang terbukti pada pasien dengan hiperkolesterolemia, kombinasi rosuvastatin dengan ezetimibe secara signifikan lebih efektif menurunkan LDL-C dibanding terapi dengan menggunakan rosuvastatin saja, selain itu juga ezetimibe juga meningkatkan efek penurunan trigliserida dan anti-inflamasi rosuvastatin (Lamb, 2020).

Penggunaan ezetimibe pada pasien dengan komorbid diabetes melitus dinilai baik dikarenakan adanya peningkatan gen NPC1L1 yang menyebabkan absorpsi kolesterol yang lebih efektif (Giugliano et al., 2018). Penggunaan ezetimibe dikombinasikan dengan statin merupakan alternatif yang baik pada penggunaan dosis tunggal statin yang terus ditingkatkan (Strilchuk et al., 2020). Kombinasi atorvastatin dan ezetimibe dengan mekanisme kerja obat yang berbeda sangat efektif dalam menurunkan LDL-C dibandingkan tanpa ezetimibe. Penggunaan kedua obat secara bersamaan dinilai aman dan tidak ada pengaruh interaksi diantara keduanya (Ma, Chan, Zhang, Tomlinson, & Liu, 2019).

### Sekuestran Asam Empedu

Sekuestran Asam Empedu adalah molekul bermuatan positif yang mengikat asam empedu bermuatan negatif di usus dan menghambat aktivitas pelarutan lipidnya sehingga menghalangi penyerapan kolesterol. Meskipun relatif aman, sekuestran asam empedu ini cenderung kurang kuat dibandingkan obat lain yang saat ini tersedia dan tidak selalu dapat ditoleransi dengan baik ("Bile Acid Resins or Sequestrants," 2012). *Expert consensus decision pathway* (ECDP) menurunkan rekomendasi mengenai penggunaan sekuestran asam empedu dan hanya merekomendasikan sebagai agen sekunder opsional yang dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak toleran

terhadap ezetimibe (Akoumianakis, Zvintzou, Kypreos, & Filippatos, 2021). Meskipun begitu, saat ini resin pengikat asam empedu (sekuestran) dan ezetimibe adalah satu-satunya pengobatan non-statin yang disetujui untuk anak-anak dan remaja (Fiorentino & Chiarelli, 2021). Ezetimibe saat ini disetujui untuk diberikan kepada anak-anak dengan FH dari usia 10 tahun sebanyak 10 mg (Fiorentino & Chiarelli, 2021).

### Asam Bempedoat

Asam bempedoat merupakan penghambat adenosin trifosfat-sitrat yang akan menekan sintesis kolesterol dan memicu peningkatan ekspresi reseptor LDL di hepar yang akhirnya akan menurunkan kadar kolesterol LDL (LDL-C) pada plasma (Strilchuk et al., 2020). Dalam uji klinis yang dilakukan pada pasien dengan atau berisiko terkena penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau hiperkolesterolemia heterozigot familial, asam bempedoat dalam kombinasi dengan statin dan/atau ezetimibe secara signifikan mengurangi LDL-C, apolipoprotein B, dan protein C-reaktif sensitivitas tinggi dibandingkan dengan placebo (Ballantyne et al., 2021). Sebuah uji klinis fase 3 menyatakan konsumsi asam bempedoat 180 mg sehari sekali dinilai efektif dalam menurunkan LDL-C ketika ditambahkan dengan ezetimibe 10 mg per hari, dengan atau tanpa terapi penurun lemak tambahan, dan dapat menurunkan LDL-C lebih banyak dibandingkan penggunaan statin dengan dosis sangat rendah pada pasien intoleransi statin (Ballantyne et al., 2018).

Asam bempedoat umumnya ditoleransi dengan baik tanpa adanya efek samping yang signifikan ataupun mengganggu seperti gejala otot, efek samping yang paling sering dilaporkan adalah kenaikan kadar asam urat yang biasanya kembali stabil setelah 4 minggu tanpa adanya pemburukan kondisi ataupun muncul onset baru dari *gout* (Ballantyne et al., 2018). Risiko efek samping dapat diminimalkan melalui pemantauan darah rutin dan kewaspadaan yang lebih tinggi pada pasien yang diidentifikasi berisiko tinggi (Ballantyne et al., 2021). Keamanan dan efikasi asam bempedoat dinilai konsisten tanpa memperdulikan intensitas terapi statin (Ray et al., 2019).

### Penghambat Apolipoprotein B

Mipomersen merupakan oligonukleotida antisense yang menargetkan apoB100 mRNA hepar dan terbukti mengurangi apoB dengan pemberian 200 mg sekali seminggu atau 70 mg tiga kali seminggu namun memiliki beberapa efek samping yang tidak menguntungkan dan menyebabkan penghentian hingga 21% (Nurmohamed, Navar, & Kastelein, 2021; Reeskamp et al., 2019). Sebuah studi

metaanalisis juga mengatakan apabila mipomersen secara signifikan menurunkan LDL, total kolesterol, lipoprotein(a), apoprotein B, trigliserida, VLDL, dan apolipoprotein A-1, tanpa mempengaruhi kadar HDL, meskipun begitu mipomersen memiliki risiko putus obat yang tinggi dan efek samping yang mengganggu seperti reaksi di tempat suntikan, steatosis hati, peningkatan enzim hepar, dan juga gejala yang menyerupai flu, sehingga profil keamanannya cukup mengkhawatirkan dan terapi menggunakan mipomersen ini mungkin akan dihentikan (Fogacci et al., 2019).

Lomitapide, telah disetujui oleh EMA dan FDA, merupakan pengobatan yang lebih sering digunakan pada pasien FH homozygous yang secara selektif menghambat transfer protein trigliserida mikrosomal (MTP). MTP memfasilitasi transfer intraselular trigliserida ke lipoprotein kaya trigliserida, dan kemudian bergabung sebagai VLDL di hepatosit dan kilomikron di usus (Nurmohamed et al., 2021). Mekanisme lomitapide dalam menurunkan sekresi VLDL dapat efektif menurunkan LDL-C pada pasien FH homozygous (Rader & Kastelein, 2014). Meskipun inhibitor MTP ini terkadang menimbulkan efek samping seperti peningkatan kadar transaminase dan menginduksi deposisi lemak di hepar, namun efek samping ini dapat dikelola dengan baik dengan penghentian sementara ataupun pengurangan dosis obat. Implikasi jangka panjang dari lomitapide masih dalam evaluasi, namun sejauh ini dengan mempertimbangkan keuntungan dan risikonya, lomitapide dinilai menguntungkan pada pasien HoFH apabila obat dapat ditoleransi (Khoury, Brisson, Roy, Tremblay, & Gaudet, 2019).

### ANGPTL3 Inhibitor

Angiopietin-like 3 (ANGPTL3) adalah penghambat lipoprotein lipase (LPL) endogen dan endotel lipase (EL), dua enzim yang memainkan peran penting dalam metabolisme lipoprotein, dimana pada mutasi hilangnya fungsi gen ANGPTL3 menyebabkan hypolipidemia dengan penurunan kadar trigliserida (TG) dan LDL-C (Pevzner, 2017). Inhibitor ANGPTL3 menunjukkan efek penurunan kolesterol yang berbeda dengan jalur LDLR, sehingga dapat menurunkan kadar LDL-C meskipun signifikansinya bervariasi mengingat heterogenitas kelainan genetik yang mendasari kondisi ini (Pirillo, Catapano, & Norata, 2021). Sebuah penelitian yang dilakukan pada tikus menemukan apabila ANGPTL3 inhibitor dapat menghambat perkembangan aterosklerosis dan menurunkan kadar lipoprotein aterogenik pada tikus, selain itu, penggunaan strategi yang sama pada manusia membuktikan apabila inhibitor ANGPTL3 dapat mengurangi kadar lipoprotein

aterogenik pada manusia (Graham et al., 2017).

Evinacumab, antibodi monoclonal terhadap ANGPTL3, menunjukkan potensi manfaat pada pasien HoFH. Dalam uji coba multisenter, penghambat ANGPTL3 ini dapat menurunkan kadar LDL-C pada pasien HoFH dengan perbedaan 49% dibandingkan dengan plasebo dalam 24 minggu, terlepas dari penggunaan terapi penurun lipid yang lain dengan atau tanpa apheresis (Raal et al., 2020). Pada uji coba fase 3 ini juga disimpulkan apabila evinacumab dapat menurunkan kadar LDL-C pada pasien HoFH terlepas dari tingkat fungsi reseptor LDL (LDL-R) pasien (Raal et al., 2020). Saat ini evinacumab sudah menerima persetujuan pertamanya sebagai terapi penurun LDL-C pada pasien HoFH dewasa dan anak-anak berusia 12 tahun ke atas (Markham, 2021). Meskipun begitu, pada tingkat keamanan dan hubungannya dengan kejadian kardiovaskular dinilai masih kurang, dan masih dibutuhkan data lebih lanjut untuk mengetahui tingkat keamanan jangka panjangnya (Akoumianakis et al., 2021).

### Lipoprotein Apheresis

Lipoprotein apheresis, plasmapheresis yang biasanya dilakukan setiap dua minggu sekali, merupakan terapi tambahan untuk farmakoterapi yang direkomendasikan pada anak-anak dengan HoFH, meskipun mahal dan membutuhkan banyak waktu. Kemungkinan efek samping yang dapat muncul adalah hipotensi, nyeri perut, hipokalsemia, dan defisiensi besi (Maliachova & Stabouli, 2018). Pada beberapa kondisi, seperti orang dewasa dengan HeFH dan kadar LDL-C yang sangat tinggi meskipun setelah terapi penurun lipid secara maksimal yang dapat ditoleransi, dapat dipertimbangkan untuk dilakukan apheresis lipoprotein. *American Society for Apheresis* menetapkan kategori II klasifikasi kelas 1B pada penggunaan apheresis untuk pengobatan Lp(a) > 50 mg/dL pada pasien CVD pada terapi obat maksimum (McGowan et al., 2019) <sup>(Padmanabhan et al., 2019)</sup>.

### Implikasi Pelayanan Klinis di Indonesia

Penggunaan obat penurun kolesterol LDL yang direkomendasikan sesuai panduan adalah statin, ezetimibe, penghambat PCSK9 dan asam bempedoat. Akan tetapi untuk obat penurun kolesterol yang tersedia di Indonesia adalah statin dan ezetimibe, sehingga ke dua obat tersebut dapat diberikan pada pasien FH jika didapatkan di klinik sehari-hari.

### Keunggulan dan Keterbatasan Tinjauan Pustaka

Tinjauan pustaka ini memberikan penyegaran dalam hal terapi manajemen FH yang sesuai panduan yang dapat diterapkan

dalam praktek sehari-hari. Keterbatasan tinjauan ini adalah karena dalam bentuk tinjauan narasi diperlukan pembahasan yang mendalam dan secara sistematis atau penelitian randomisasi mengenai obat-obat baru yang dapat digunakan untuk kasus FH.

### KESIMPULAN

Hingga saat ini, sudah banyak ditemukan obat-obat penurun lipid dengan target dan atau mekanisme yang berbeda-beda. Statin tetap menjadi obat penurun kadar lipid yang paling populer dan banyak direkomendasikan. Pada pasien yang intoleransi dan atau tidak cukup dengan pengobatan statin untuk menurunkan kadar LDL-C dalam plasma, terdapat banyak obat untuk dikombinasikan dengan statin dan atau dikonsumsi menggantikan statin. Sebagai saran, masih dibutuhkan tinjauan sistematis atau penelitian lebih lanjut terutama perihal keamanan dan efek samping jangka panjang terutama pada obat-obat yang masih terhitung baru ditemukan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Adhyaru, B. B., & Jacobson, T. A. (2013). Safety and efficacy of statin therapy. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0098-5>
- Akoumianakis, I., Zvintzou, E., Kypreos, K., & Filippatos, T. D. (2021). ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(5). <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00914-7>
- Avis, H. J., Hutten, B. A., Gagné, C., Langslet, G., McCrindle, B. W., Wiegman, A., ... Stein, E. A. (2010). Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(11), 1121-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.042>
- Ballantyne, C. M., Banach, M., Mancini, G. B. J., Lopor, N. E., Hanselman, J. C., Zhao, X., & Leiter, L. A. (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*, 277, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
- Ballantyne, C. M., Bays, H., Catapano, A. L., Goldberg, A., Ray, K. K., & Saseen, J. J. (2021). Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovascular Drugs*



- and Therapy*, 35(4), 853-864. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>
- Bateman, B. T., Hernandez-Diaz, S., Fischer, M. A., Seely, E. W., Ecker, J. L., Franklin, J. M., ... Huybrechts, K. F. (2015). Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h1035. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1035>
- Benito-Vicente, A., Uribe, K. B., Jebari, S., Galicia-Garcia, U., Ostolaza, H., & Martin, C. (2018). Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
- Bile Acid Resins or Sequestrants. (2012). *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, (Md), 25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31643664>
- 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>
- Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232(4746), 34-47. <https://doi.org/10.1126/science.3513311>
- Constatine, M. M., & Cleary, K. (2013). Pravastatin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Obstet Gynecol*, 23(1), 1-7. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
- Costantine, M. M., Cleary, K., Hebert, M. F., Ahmed, M. S., Brown, L. M., Ren, Z., ... Hankins, G. (2016). Safety and Pharmacokinetics of Pravastatin Used for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.038>. Safety
- Fiorentino, R., & Chiarelli, F. (2021). Treatment of dyslipidaemia in children. *Biomedicine*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/biomedicine9091078>
- Fogacci, F., Ferri, N., Toth, P. P., Ruscica, M., Corsini, A., & Cicero, A. F. G. (2019). Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*, 79(7), 751-766. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>
- Gencer, B., Marston, N. A., Im, K., Cannon, C. P., Sever, P., Keech, A., ... Sabatine, M. S. (2021). Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, 396(10263), 1637-1643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1). Efficacy
- Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Blazing, M. A., Nicolau, J. C., Corbalán, R., Špinar, J., ... Braunwald, E. (2018). Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 137(15), 1571-1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>
- Graham, M. J., Lee, R. G., Brandt, T. A., Tai, L.-J., Fu, W., Peralta, R., ... Tsimikas, S. (2017). Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 222-232. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1701329>
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., ... Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), 3168-3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
- Harada-Shiba, M., Arai, H., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Okamura, T., Ogura, M., ... Yokote, K. (2018). Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(8), 751-770. <https://doi.org/10.5551/jat.CR003>
- Khoury, E., Brisson, D., Roy, N., Tremblay, G., & Gaudet, D. (2019). Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal

- triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(5), 403-414. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602606>
- Lamb, Y. N. (2020). Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 20(4), 381-392. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00421-1>
- Li, Y. H., Ueng, K. C., Jeng, J. S., Charng, M. J., Lin, T. H., Chien, K. L., ... Yeh, H. I. (2017). 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(4), 217-248. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.11.013>
- Ma, Y. Bin, Chan, P., Zhang, Y., Tomlinson, B., & Liu, Z. (2019). Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(8), 917-928. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1594776>
- 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>
- Maliachova, O., & Stabouli, S. (2018). Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 24(31), 3672-3677. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181010145807>
- Markham, A. (2021). Evinacumab: First Approval. *Drugs*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01516-y>
- McGowan, M. P., Hosseini Dehkordi, S. H., Moriarty, P. M., & Duell, P. B. (2019). Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association*, 8(24), 1-16. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>
- Mihalopoulos, N. L., Stipelman, C., Hemond, J., Brown, L. L., & Young, P. C. (2018). Universal Lipid Screening in 9- to 11-Year-Olds Before and After 2011 Guidelines. *Academic Pediatrics*, 18(2), 196-199. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.11.006>
- Miname, M. H., & Santos, R. D. (2019). Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 62(5), 414-422. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.003>
- Mytilinaiou, M., Kyrou, I., Khan, M., Grammatopoulos, D. K., & Randevo, H. S. (2018). Familial hypercholesterolemia: New horizons for diagnosis and effective management. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUN). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00707>
- Nohara, A., Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., ... Harada-Shiba, M. (2021). Homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 28(7), 665-678. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17050>
- Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., ... Tybjaerg-Hansen, A. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 34(45), 3478-3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
- Nurmohamed, N. S., Navar, A. M., & Kastelein, J. J. P. (2021). New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(12), 1564-1575. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.079>
- Ogura, M. (2018). PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *Journal of Cardiology*, 71(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.07.002>
- Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R. A., Klingel, R., Meyer, E., ... Schwartz, G. E. J. (2019). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *Journal of Clinical*



- Apheresis*, 34(3), 171-354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
- Pang, J., Chan, D. C., & Watts, G. F. (2020). The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(11). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00884-2>
- Pasta, A., Cremonini, A. L., Pisciotto, L., Buscaglia, A., Barra, F., Ferrero, S., ... Pcsk, R. (2020). PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 00(00), 1-11. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1702970>
- Pevzner. (2017). Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139-148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790>
- Pirillo, A., Catapano, A. L., & Norata, G. D. (2021). Monoclonal Antibodies in the Management of Familial Hypercholesterolemia: Focus on PCSK9 and ANGPTL3 Inhibitors. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00972-x>
- Raal, F. J., Rosenson, R. S., Reeskamp, L. F., Hovingh, G. K., Kastelein, J. J. P., Rubba, P., ... Yancopoulos, G. D. (2020). Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 711-720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
- Rader, D. J., & Kastelein, J. J. P. (2014). Lomitapide and mipomersen: Two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 129(9), 1022-1032. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292>
- Ray, K. K., Bays, H. E., Catapano, A. L., Lalwani, N. D., Bloedon, L. T., Sterling, L. R., ... Ballantyne, C. M. (2019). Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 380(11), 1022-1032. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803917>
- Reeskamp, L. F., Kastelein, J. J. P., Moriarty, P. M., Duell, P. B., Catapano, A. L., Santos, R. D., & Ballantyne, C. M. (2019). Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 280, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.017>
- Roeters van Lennep, J. E., Visseren, F. L. J., & Jira, P. E. (2015). [Familial hypercholesterolemia: why screening, counselling and treatment should be integrated]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 159, A8875.
- Santos, R. D., Gidding, S. S., Hegele, R. A., Cuchel, M. A., Barter, P. J., Watts, G. F., ... Yamashita, S. (2016). Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 4(10), 850-861. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9)
- Sbrana, F., Dal Pino, B., Bigazzi, F., Ripoli, A., Passino, C., Gabutti, A., ... Sampietro, T. (2017). Statin intolerance in heterozygous familial hypercholesterolemia with cardiovascular disease: After PCSK-9 antibodies what else? *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(14), 1528-1531. <https://doi.org/10.1177/2047487317712419>
- Singh, S., & Bittner, V. (2015). Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Current Atherosclerosis Reports*, 17(2), 482. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>
- Strilchuk, L., Tocci, G., Fogacci, F., & Cicero, A. F. G. (2020). An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(5), 531-539. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1714028>
- Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., ... Rader, D. J. (2018). Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 662-680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- Turgeon, R. D., Barry, A. R., & Pearson, G. J. (2016). Familial hypercholesterolemia review of diagnosis, screening, and treatment. *Canadian Family Physician*, 62(1), 32-37.

