

Efecto de pravastatina más ezetimibe en el grosor íntima-media carotídea en pacientes con lupus eritematoso

Olga Lidia Vera-Lastra,^a Arturo Olvera-Acevedo,^a Claudia Hernández,^b Gabriela Medina,^c Ana Laura Carrillo-González,^d Ulises Ángeles-Garay,^e Ana Lilia Peralta-Amaro,^a Luis Jara^f

Effect of pravastatine plus ezetimibe on carotid intima media thickness in patients with lupus erythematosus

Introduction: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have accelerated atherosclerosis that can be assessed by the carotid intima media thickness (CIMT) measurement. A prompt hypolipidemic treatment should be a part of the integral management. The aim of this study is to determine the effect of therapy with pravastatin plus ezetimibe on the CIMT in SLE patients.

Methods: Longitudinal, prospective, quasi-experimental trial. Out of 60 SLE patients in whom a carotid ultrasound was performed, we chose 22 with a CIMT > 0.7 mm who were administered pravastatin plus ezetimibe during 6 months with determination of CIMT at the end of the study. We performed the following tests: total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, tryglicerides, C-reactive protein (CRP), liver function, muscle enzymes and glucose, basal and at the end of treatment. Statistical analysis: descriptive statistics and Wilcoxon test were used.

Results: There were 22 women with an age of 42 ± 6.3 years, average disease evolution 7.5 ± 6.6 years, of whom, 18 concluded the study. Right basal CIMT was 0.829 ± 0.1448 vs. final 0.688 ± 0.1453 , $p < 0.003$; left CIMT was 0.820 ± 0.1312 vs. 0.724 ± 0.1348 , $p < 0.004$. TC 208 mg/dl vs 168 mg/dl, LDL-C 125 mg/dl vs. 72 mg/dl, $p = 0.0004$. CRP 3.12 vs. 2.25 $p = 0.004$. In 2 cases there were gastrointestinal, skin and muscle adverse effects.

Conclusions: Treatment with pravastatin plus ezetimibe decreases the CIMT with improvement in the concentration of total cholesterol, LDL-C and CRP levels with good toleration.

Keywords Palabras clave

Atherosclerosis	Ateroesclerosis
Systemic Lupus Erythematosus	Lupus eritematoso sistémico
Intima media thickness	Grosor íntima-media carotídea
Pravastatin	Pravastatina
Ezetimibe	Ezetimibe

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial con componente autoinmune que afecta el sistema arterial y es el sustrato histopatológico en la enfermedad cardiovascular (ECV).¹ El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune que cursa con un patrón de mortalidad bimodal, en las fases tempranas los pacientes fallecen por actividad e infecciones, y en la tardía por aterosclerosis acelerada (AA).^{2,3} En el LES, la morbimortalidad cardiovasculares ha aumentado⁴ y las mujeres en el grupo de 35 a 44 años tienen 50 veces más riesgo de infarto al miocardio.⁵ El aumento de la AA en las pacientes con LES es multifactorial, por inflamación crónica, uso crónico de corticoesteroides, inmunomoduladores que ocasionan falla ovárica prematura y pérdida de la protección estrogénica, autoanticuerpos, diabetes mellitus, hipertensión arterial y disfunción endotelial, entre otras.⁶⁻⁹

En los pacientes con LES se ha demostrado un aumento del grosor íntima-media carotídea (IMC) siendo una medida de aterosclerosis temprana y generalizada, que se puede determinar mediante ultrasonido carotídeo.¹⁰⁻¹² Se ha reportado alta prevalencia de placas en arterias carótidas de pacientes con LES,¹³ así como engrosamiento de la IMC en el 32 % de pacientes con LES asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.¹⁴ Los pacientes con más de 1 mm del grosor de la IMC tiene un incremento en el riesgo CV de 2.14 veces.¹⁵ Las estatinas disminuyen el riesgo CV y tiene un efecto pleiotrópico.^{16, 17} El ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que actúa sobre la proteína de Niemann-Pick C1-like (NPC1L1) con inhibición de la vía exógena de síntesis de colesterol.^{18,19} La coadministración de estatinas y ezetimibe produce una disminución de LDL-C, del colesterol total y apolipoproteínas B, con un incremento del colesterol HDL, así como reducciones de marcadores inflamatorios

^aDepartamento de Medicina Interna

^bDepartamento de Radiodiagnóstico

^cUnidad de Epidemiología Clínica

^dDepartamento de Admisión Continua

^eDivisión de Epidemiología

^fDirección de Investigación y Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

^{a,c,f}Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Olga Lidia Vera-Lastra

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23161

Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

Introducción: Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) cursan con aterosclerosis acelerada que puede ser evaluada mediante el grosor íntima-media carotídea (IMC). El uso de hipolipemiantes debe ser parte de su tratamiento. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la terapia con pravastatina más ezetimibe en el grosor IMC en pacientes con LES.

Métodos: estudio prospectivo, longitudinal, cuasi-experimental. De 60 paciente con LES a quienes se le realizó ultrasonido carotídeo, de los cuales se eligieron a 22 con grosor IMC > 0.7 mm y se les administró pravastatina más ezetimibe durante seis meses y posteriormente se determinó el grosor IMC. Se les determinó colesterol total (CT), colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL), triglicéridos, proteína C-reactiva (PCR), pruebas de funcionamiento hepá-

tico, enzimas musculares y glucosa basales y posterior al tratamiento. Análisis estadístico: estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon.

Resultados: se incluyeron 22 mujeres con edad 42 ± 6.3 años y evolución promedio 7.5 ± 6.6 años, de las cuales concluyeron el estudio 18 pacientes. El grosor IMC derecha basal fue de 0.829 ± 0.1448 frente a final 0.688 ± 0.1453 , $p < 0.003$; el izquierdo 0.820 ± 0.1312 frente a 0.724 ± 0.1348 , $p < 0.004$. El CT 208 mg/dl frente a 168 mg/dl, y el c-LDL 125 mg/dl frente a 72 mg/dl, $p = 0.0004$. Niveles de PCR 3.12 frente a 2.25 $p = 0.004$.

Conclusiones: el tratamiento con pravastatina más ezetimibe disminuye el grosor IMC con mejoría en las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR, así como buena tolerancia.

Resumen

en contraste con la monoterapia con otras estatinas. Aunado a ello, la terapia combinada no presenta incremento en los eventos adversos.²⁰⁻²²

El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la terapia con pravastatina más ezetimibe en el engrosamiento de la IMC en pacientes con LES.

Métodos

A 60 pacientes con LES, de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, mayores de 18 años y menores de 40 años, que dieran su autorización por escrito, se les realizó un estudio trasversal que consistió en determinar el grosor de la IMC mediante US Doppler carotídeo con equipo Siemens Elegra, transductor 7.5 MHz multifrecuencial, lineal, con Doppler poder realizado por el mismo médico radiólogo. Se tomó como significativo un grosor IMC > 0.7 mm. Se excluyeron a pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes como síndrome antifosfolípidos, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de sobre-

posición, esclerosis sistémica y artritis reumatoide. El cambio en el grosor IMC fue determinado como un cambio mayor a 0.1 mm, comparando los resultados previos y posteriores al tratamiento. A todos los pacientes con un grosor IMC > 0.7 mm, con o sin placa, se les invitó a participar en la siguiente fase que consistió en la administración de pravastatina 40 mg/día por la noche más ezetimibe 10 mg/día durante 6 meses. Previo a la administración de medicamentos se les realizó interrogatorio para investigar datos de uso de medicamentos inhibidores de la hidroximetil Coenzima A reductasa (HMGCoA-reductasa), fibratos, hipoglucemiantes, antihipertensivos y tiempo de duración de su administración.

Posteriormente se llevó a cabo la medición sérica en ayuno de concentraciones de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), albúmina, bilirrubinas, creatinina, colesterol total (CT), colesterol-LDL (c-LDL), c-HDL, triglicéridos y proteína C reactiva con muestras basales, esto, cada 2 meses durante los 6 meses del tratamiento. Se administró la terapia combinada de pravastatina más ezetimibe durante seis meses. Se

Cuadro I Grosor íntima-media carotídeo en pacientes con lupus eritematoso sistémico basal y posterior a tratamiento con pravastatina más ezetimibe

	Grosor IMC derecha Inicial	Grosor IMC derecha Final	Grosor IMC izquierda Inicial	Grosor IMC izquierda Final
Pacientes con LES n =	22	18	22	18
Promedio \pm desviación estándar	$0.829 \pm 0.1448^*$	$0.688 \pm 0.1453^*$	$0.820 \pm 0.1312^{**}$	$0.724 \pm 0.1348^{**}$

* Valor de $p = 0.003$.

** .004

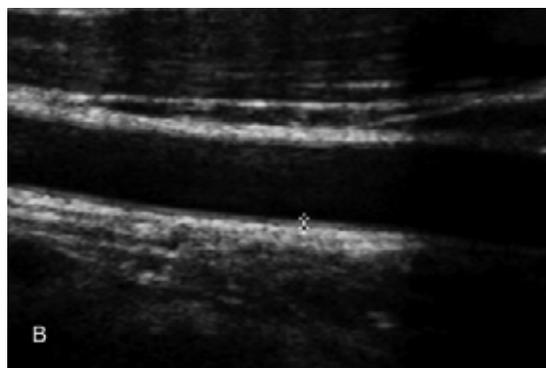
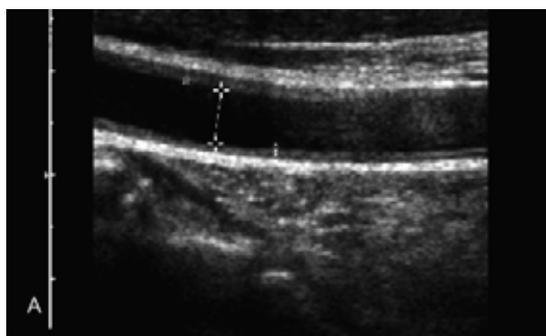


Figura 1 A) Ultrasonido escala de gris arteria carótida común derecha muestra un engrosamiento intima media de 0.9 mm en paciente con Lupus eritematoso sistémico al inicio del tratamiento. B, C) Estudio de control después de tratamiento donde muestra el ultrasonido longitudinal y transversal intima media de 0.7 mm.

aplicó un cuestionario en búsqueda de las principales manifestaciones sugestivas de efectos adversos de los fármacos, en especial de daño hepático y muscular.²¹⁻²³ En caso de presencia de datos sugestivos de daño hepático con elevación de más de 1.5 veces el valor superior de referencia de transaminasas o hiperbilirrubinemia mayor a 3 mg/dl, así como datos sugestivos de miopatía con elevación de CPK se suspendió la intervención terapéutica.

Después de 6 meses de tratamiento con pravastatina más ezetimibe, se realizó el segundo US Doppler para la determinación del grosor IMC pos tratamiento. El cambio en el grosor IMC se determinó como un cambio mayor a 0.1 mm, comparando los resultados previos. El estudio fue realizado por el mismo médico radiólogo, el cual revisó 10 estudios al azar para medición del grosor de la IMC obteniendo un coeficiente intraobservador de 0.7.

Para vigilar la adherencia terapéutica, cada mes se solicitó a los pacientes la caja vacía de medicamentos, previa al resurtimiento de los mismos.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva y medidas de tendencia central para los datos demográficos. Para la comparación de cifras del perfil lipídico, PCR y del grosor IMC por ultrasonido se empleó la prueba de Wilcoxon. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12 para Windows.

Resultados

De 60 pacientes del sexo femenino con edad de 42 ± 6.3 años y evolución promedio de la enfermedad de 7.5 ± 6.6 años que participaron en la primera fase del estudio, se encontró que 28 de ellos tenían un grosor IMC mayor o igual a 0.7 mm. De estos pacientes, solo 22 aceptaron continuar en el protocolo, y terminaron el tratamiento 18. De los 4 paciente que no terminaron el estudio 2 se perdieron y 2 presentaron efectos adversos (uno tuvo rash cutáneo, dolor abdominal y debilidad muscular, y el otro náusea y dolor abdominal), por lo que se les suspendió el tratamiento. En el cuadro I se observan los datos del grosor IMC basales y finales, observándose una disminución estadísticamente significativa del grosor IMC.

La figura 1 muestra el grosor IMC basal y después del tratamiento. Solamente 3 pacientes presentaron placas ateroscleróticas, 2 de ellas con un tiempo de evolución del LES de menos de 3 años. Los niveles de colesterol total inicial fue de 208 mg/dl y final de 168 mg/dl, con colesterol LDL de 125 mg/dl y 72 mg/dl respectivamente ($p = 0.0004$). Asimismo, los niveles de PCR presentaron reducción en su determinación, con valores iniciales en promedio de 3.12 y finales de 2.25, existiendo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.004$) (cuadro II). Los niveles de glucosa y triglicéridos presentaron elevaciones de 87 mg/dl a 92 mg/dl en la primera, y de 120 a 130 mg/dl para los triglicéridos, sin presentar significancia estadística. ($p = 0.2$ y $p = 0.7$ respectivamente). En el cuadro III se muestran los resultados de la PCR antes y después del tratamiento.

Cuadro II Valores de lípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico basales y después del tratamiento con pravastatina más ezetimibe ($N = 18$)

	Colesterol Inicial	Colesterol Final	C-HDL Inicial	C-HDL Final	C-LDL Inicial	C-LDL Final	Triglicéridos Inicial	Triglicéridos Final
<i>n</i>	22	18	22	18	22	18	22	18
Promedio \pm	204.12	150.59	49.7	48.9	127.76	73.71	132.35	137.29
Desviación estándar	\pm 59.607	\pm 43.566	\pm 17.036	\pm 12.552	\pm 45.008	\pm 28.193	\pm 57.737	\pm 77.64
<i>p</i>	0.001		0.897		0.000		0.758	

Discusión

En el estudio encontramos, posterior a la terapia combinada con pravastatina más ezetimibe, una disminución significativa del grosor de la IMC, así como mejoría en las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR. Varios estudios han reportado diferentes hallazgos con respecto a aterosclerosis subclínica, manifestada por el engrosamiento de la IMC y lesiones ateroscleróticas definitivas, es decir, presencia de placas de ateroma en enfermedades del tejido conectivo, incluyendo un metaanálisis.²³ Sin embargo, son pocos los ensayos clínicos relacionados a la administración de estatinas para el tratamiento de la aterosclerosis en estos pacientes. En un estudio en el que se evaluó el efecto de la rosuvastatina en biomarcadores vasculares y aterosclerosis en pacientes con LES, se encontró una disminución significativa de los niveles de PCR de alta sensibilidad y el grosor de la IMC después de 2 años de tratamiento.²⁴ En nuestro estudio encontramos una disminución significativa de la PCR; sin embargo, no se pudo efectuar la medición de PCR de alta sensibilidad y otros biomarcadores vasculares.

Existen estudios con resultados controversiales con respecto al uso de estatinas en pacientes con LES y aterosclerosis. En un estudio en 200 pacientes con LES a los que se les prescribió atorvastatina en dosis de 40 mg diarios con realización de tomografía helicoidal para determinación de calcio en las arterias coronarias y Doppler carotídeo para el grosor de la IMC, basales y a los dos años de seguimiento con medición de marcadores de inflamación o de activación endotelial celular, no se encontró reducción en la aterosclerosis subclínica.²⁵ En un estudio reciente en pacientes con LES que recibieron tratamiento a base de fluvastatina 20 mg/día por espacio de un mes, se redujeron los niveles de lípidos, el estrés oxidativo y la inflamación vascular, procesos que participan en la patofisiología de la aterotrombosis en pacientes con LES.²⁶

Al momento no existen estudios respecto a la terapia combinada para la aterosclerosis en pacientes con LES; sin embargo, este tipo de terapias se han

empleado con éxito en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En este sentido, Barbosa *et al.*²⁷ reportaron que sujetos con niveles elevados de PCR con alto riesgo cardiovascular que recibieron tratamiento con atorvastatina, ezetimibe o la combinación de ambos, tuvieron una mayor reducción de la inflamación con la combinación de fármacos.

El Colegio Americano de Cardiología y la asociación Americana del Corazón han recomendado el inicio de terapia con estatinas en pacientes con riesgo cardiovascular, convirtiéndose esta terapia en la piedra angular del tratamiento hipolipemiante por más de un cuarto de siglo. Los resultados de estudios de terapia combinada con hipolipemiantes son controvertidos, se han realizado en poblaciones con riesgo cardiovascular diverso, tales como pacientes con hipercolesterolemia familiar. En un estudio se empleó la combinación de simvastatina más ezetimibe, siendo bien tolerados y encontrando una mayor reducción del C-LDL comparado con la simvastatina sola en adolescentes con hipercolesterolemia familiar.²⁸

Sin embargo, otros estudios con terapia combinada no reportaron cambios significativos en el grosor de la IMC de la terapia con ezetimibe y simvastatina, a pesar de la disminución de los niveles de C-LDL y PCR.²⁹ En el presente trabajo, se logró documentar el efecto del tratamiento mediante el efecto pleiotrópico de las estatinas y la disminución intensiva del colesterol LDL en combinación con el efecto de la inhibición de la vía de síntesis exógena con ezetimibe con efecto favorable sobre el grosor de la IMC.

Cuadro III Proteína C reactiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico basal y posterior al tratamiento con pravastatina más ezetimibe

	PCR Inicial	PCR Final
	22	18
Promedio \pm desviación estándar	4.4453 \pm 2.16129	2.4588 \pm 1.90402
<i>p</i>	- 0.004	

Constituyen limitaciones de nuestro estudio el escaso tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento.

Conclusiones

El tratamiento con pravastatina más ezetimibe disminuye el grosor de la IMC con mejoría en las concen-

traciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Ross R. Atherosclerosis an inflamatro disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Nikpour M, Urowitz M, Galdman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:329-354.
- Urowitz M, Bookman A, Koehler B, Gordon D, Smythe H, Ogryzlo M. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J of Med* 1976; 60(2):221-5
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.
- Manzi S, Meilan E, Raire J, Conte C, Medsger T, Jansen-Mc Williams L. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus- comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5): 408-15.
- Leuven SI, Kastelein JJP, D'Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus* 2006;15:117-121.
- Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Samaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-406.
- Esdaille JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panatris C, du Berger R. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
- Frieri, M. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(1):25-32
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60.
- Sutton K, Wolfson S, Thompson T, Kelsey S. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23:215-20.
- Grobbee D, Bots M. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73.
- Vlachoyiannopoulos P, Kanellopoulos P, Ioannidis J, Tektonidou M, Mastorakou I, Moutsopoulos H. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003; 42(5):645-51.
- Selzer F, Sutton-Tyrell K, Fitzgerald SG, Pratt J, Tracy R, Kuller L, et al. Comparison of Risk Factors for Vascular Disease in the Carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):151-9.
- Salonen J, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:1245-49
- Riboldi P, Gerosa M, Moroni PL. Statins and autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14:765-68.
- Wierzbicki AS. Lipid-lowering drugs in lupus: an unexplored therapeutic intervention. *Lupus* 2001;10: 233-36.
- Kastelein J, Sager P, Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and rationale of ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005;149:234-9
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, Paolini J, Bergman A, Alton K. Ezetimibe. A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-94
- Ballantyne C, Blazing M, King T, Brady W, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-94.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein JJ, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81
- Gagné C, Bays H, Weiss S, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1084-91
- Tyrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):1014-26.
- Mok CC, Wong CK, To CH, Lai JP, Lam CS Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid

- atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(6):875-83.
25. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):760-5.
 26. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, Almadén Y, Segui P, Khraiweh H, Gonzalez-Reyes JA, Villalba JM, Collantes-Estevez E, Cuadrado MJ, Lopez-Pedraza C. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204351. [Epub ahead of print]
 27. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci*. 2013;92(14-16):845-51.
 28. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421-9.
 29. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1431-43.