



ORIGINAL

Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes

M.B. Araujo*, P.M. Botto y C.S. Mazza

Servicio de Nutrición, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 25 de julio de 2011; aceptado el 3 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Colesterol;
Hipercolesterolemia familiar;
Ezetimibe

Resumen La hipercolesterolemia familiar es el tipo de hiperlipidemia primaria hereditaria más frecuente y se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular temprana. El ezetimibe reduce el LDL inhibiendo la absorción de esteroides en el enterocito.

Objetivo: Mostrar nuestra experiencia en el uso de ezetimibe para el tratamiento de niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en el corto y mediano plazo.

MyM: Estudio longitudinal, retrospectivo, modelo antes-después donde cada paciente fue su propio control. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron ezetimibe desde enero 2003 a diciembre 2009. Los pacientes cumplieron un período previo de 6 meses de dieta hipolipemiente y recomendaciones de actividad física. La eficacia se midió según la variación del LDL luego de 3 meses de tratamiento. Se midieron los niveles de transaminasas y creatinfosfoquinasa antes y cada 3 meses durante el tratamiento. Se registraron los síntomas y efectos colaterales asociados con la administración de ezetimibe.

Los pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos continuaron con ezetimibe como monodroga, los que no, agregaron estatinas.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes con edad media de 9,5 años (rango: 2-15,5). El tiempo total de seguimiento fue de 2,45 años (0,4-5,9 a). Luego de 3 meses de ezetimibe el LDL disminuyó un 25,7%. No se observaron efectos adversos durante el tratamiento como monoterapia. Al final del estudio, 11 pacientes habían agregado estatinas a su tratamiento por no haber alcanzado los objetivos.

Conclusión: El ezetimibe resultó ser efectivo y seguro en niños y adolescentes con HF a corto y mediano plazo.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maribearaujo@yahoo.com.ar (M.B. Araujo).

KEYWORDS

Cholesterol;
 Familiar Hypercholesterolemia;
 Ezetimibe

Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents

Abstract Heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) is the most common inherited type of primary hyperlipidemia. Patients with familial hypercholesterolemia have an increased level of LDL cholesterol since childhood, and present early associated cardiovascular disease. Ezetimibe reduces LDL by blocking sterol absorption in enterocytes.

Aim: to show our experience on the use of ezetimibe in children and adolescents with familial hypercholesterolemia, with short and medium term follow-up.

Patients and Methods: Retrospective and longitudinal study. Patients who were receiving ezetimibe as monotherapy from 2003 to 2009 were included. The primary efficacy parameter was the effect of ezetimibe on the LDL after three months of treatment. Serum levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and creatine kinase were monitored. Patients were asked if they experienced any side effect with the ezetimibe treatment.

If the Patients did not achieve therapeutical goals with ezetimibe as monotherapy a statin was added. Outcome at medium term follow-up is analysed.

Results: The study included a total of 32 patients. The mean age at the start of ezetimibe was 9.5 years (range: 2 to 15.5). The mean total time of Ezetimibe was 2.45 years (r: 0.4 - 5.9). The decrease in mean LDL levels was $-25.7\% \pm 12.3$ or 59.5 ± 34 mg% ($P < .0001$; 95% CI: 47.3-71.5, t test). There were no side effects with ezetimibe monotherapy. At the end of the study, 11 patients required added statins due to failing to achieve the treatment goal.

Conclusions: Ezetimibe is effective and safe for children and adolescents with FH in short and medium term follow-up.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota es el tipo más común de hiperlipidemia primaria hereditaria. Los pacientes con HF tienen elevada la fracción de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La alteración está presente desde la infancia y se asocia a enfermedad cardiovascular temprana¹⁻⁶. Es un hecho conocido que con la indicación de dieta hipolipemiante y recomendaciones de actividad física solo unos pocos pacientes logran los objetivos del tratamiento. En el momento de decidir la terapia farmacológica se evalúan no solo las concentraciones de lipoproteínas sino también la presencia o ausencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (ECVP). Los pacientes con fuertes antecedentes de ECVP pueden beneficiarse recibiendo tratamiento farmacológico en forma más temprana. En pediatría se usan dos tipos de fármacos, los inhibidores de la absorción y los inhibidores de la síntesis (estatinas). El primer inhibidor de la absorción de colesterol que se utilizó fue la colestiramina con probada eficacia y seguridad, pero con baja adherencia al tratamiento y alto costo⁷⁻¹⁰. El ezetimibe es una droga más reciente que también pertenece al grupo de drogas inhibitorias de la absorción del colesterol¹¹. Reduce las concentraciones de colesterol LDL bloqueando la absorción de esteroides en el enterocito, pero no modifica la absorción de vitaminas liposolubles ni otros nutrientes^{12,13}. El ezetimibe probablemente interfiere con la función normal del producto del gen NPC1L1^{14,15}. Se ha demostrado una reducción media del colesterol LDL con ezetimibe del 18 a 25% en adultos¹⁶. En el año 2003, comenzamos a utilizar ezetimibe en el grupo de pacientes con HF, reemplazando a la colestiramina. El objetivo del presente estudio es mostrar nuestra experiencia en el uso de ezetimibe para el

tratamiento de niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en el corto y mediano plazo de seguimiento.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y longitudinal de niños y adolescentes con HF heterocigótica que fueron evaluados y seguidos en la Clínica de Dislipidemia en el Departamento de Nutrición del Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, desde junio 2003 hasta diciembre de 2009. Todos los pacientes con diagnóstico de HF que habían recibido o estaban recibiendo ezetimibe como monodroga se incluyeron en el presente estudio. Se excluyeron los pacientes que habían recibido colestiramina o estatinas previo al tratamiento con ezetimibe o que iniciaron estas drogas junto al inicio del tratamiento con ezetimibe, o los que habían tenido otra modificación terapéutica, como cambios en la dieta, al inicio del tratamiento con ezetimibe. Se realizó diagnóstico clínico de la enfermedad según los niveles de LDL colesterol plasmático persistentemente por encima del percentil 95 para la edad y el sexo, y del antecedente de al menos uno de los padres con hipercolesterolemia con o sin enfermedad cardiovascular prematura. Después de la visita inicial, todos los pacientes completaron una etapa previa de seis meses como mínimo, de dieta hipolipemiante y recomendaciones de actividad física antes de recibir cualquier medicación. Los pacientes que no alcanzaron niveles aceptables de LDL recibieron tratamiento farmacológico y se les prescribió ezetimibe como monodroga. A los pacientes menores de diez años de edad se les indicó 5 mg de ezetimibe, y a los mayores de diez años de edad 10 mg de ezetimibe.

Se evaluaron con un período de ayuno de 12 horas el colesterol total (CT) y HDL colesterol (HDL) por el método

de CHOD-PAP, LDL colesterol por Direct LDL-C Plus (Cobas Mira de Roche), y los triglicéridos (TG) por el método enzimático GPO-PAP (Cobas Mira, Roche). Los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y creatinfosfo quinasa (CPK) se dosaron por método cinético. Todas las determinaciones se realizaron al inicio del tratamiento y cada tres meses durante la evolución. Se interrogó a los pacientes acerca de la presencia de algún efecto secundario o síntoma asociado con la administración de ezetimibe en cada visita trimestral a la Clínica de Dislipidemia. La eficacia del ezetimibe se midió por el efecto sobre el LDL a los tres meses del inicio del tratamiento. Se describió además la evolución de todos los pacientes luego del período inicial de seguimiento (de tres meses a 6 años después del inicio del tratamiento). Los pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos con ezetimibe continuaron con esta medicación como monodroga, y en el caso de los pacientes que no lo hicieron, se añadió una estatina al tratamiento. En cada control clínico se midieron la altura en metros (T) y el peso en kg (P). Se calculó el índice de masa corporal como P/T². Se determinó el escore Z del índice de masa corporal (z-IMC) utilizando las tablas de crecimiento del «Centers for Disease Control» (CDC 2000).

El uso de ezetimibe en Argentina está autorizado por la «Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología» a partir de los 10 años de edad. En los pacientes menores se solicitó consentimiento informado a los padres para el uso compasivo de la medicación, acorde a la normativa del comité de ética del hospital. Se utilizó el programa estadístico Statistix 8 (2003) para el manejo y análisis de los datos. Los resultados se expresan como media ± un desvío estándar en las variables de distribución normal, y como mediana cuando la distribución no fue normal. La significación estadística se estableció mediante la prueba t de Student y la prueba de chi-cuadrado. Las diferencias se consideraron significativas cuando p < 0,05.

Resultados

Durante el período de estudio, 33 pacientes recibieron ezetimibe para el tratamiento de la HF heterocigota, 12 mujeres y 21 varones, con un z-IMC de 0,01 (r: -2 a 1,53). La edad media al inicio del tratamiento con ezetimibe fue de 9,5 años (r: de 2 a 15,5 años), 20 pacientes eran menores de 10 años de edad y 13 pacientes tenían entre 10 y 15,5 años. Diecinueve de los 33 pacientes tenían antecedentes de ECV en alguno de sus padres o abuelos (tabla 1). El tratamiento total en dosis de ezetimibe para esta población fue 29.869 dosis con un tiempo medio de tratamiento por paciente de 2,45 años (0,3 - 6 años). Previo al tratamiento con ezetimibe, los pacientes presentaron colesterol total de 306 ± 47,9 mg%; LDL, 232 ± 54,2 mg%; HDL, 49,7 ± 12,4 mg%; y triglicéridos, 103,4 ± 43,6 mg%. Tres meses después de tomar ezetimibe, el valor de colesterol total fue de 245,4 ± 62 mg%; LDL, 172,6 ± 54,6 mg%; HDL-colesterol, 46,7 ± 10,8 mg%, y TG, 103,5 ± 33,7 mg%. El descenso en los niveles medios de LDL fue -25,7% ± 12,3% (-3,8 a -44,8%) La diferencia media del LDL pre y pos- tratamiento fue de -59,5 ± 34 mg% (p < 0,0001, IC: 47,3-71,5, test de Student) (fig. 1). Los valores medios de AST, ALT y CPK previo al tratamiento fueron: 23,5 ± 9,5 UI/ml, 19,5 ± 10,7 UI/ml

Tabla 1 Características de la población previo al tratamiento con ezetimibe

n	33	
Sexo M/V	12/21	
Edad media en el inicio del tratamiento con ezetimibe	9,5 años	(r: 2 a 15,5 años)
Distribución de la edad: 2 a 9,9 años	20 pacientes	
10 a 15,5 años	13 pacientes	
Z escore de IMC	0,01	(r: -2 a 1,53)
Colesterol total	305	± 47,9 mg%
LDL colesterol	232	± 54,2 mg%
HDL colesterol	49	± 12,4 mg%
Triglicéridos	103,4	± 43,6 mg%
AST	23,5	± 9,5 UI/ml
ALT	19,5	± 10,7 UI/ml
CPK	126	± 47 UI/ml
Antecedente de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de 1.º o 2.º grado	19	
r: rango.		

y 126 ± 47 UI/ml, respectivamente, y los valores después de 3 meses de tratamiento fueron 24,9 ± 7,5 UI/ml, 21 ± 11,4 UI/ml y 136 ± 53,5 UI/ml, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los niveles medios de HDL, TG, AST, ALT y CPK pre y pos-tratamiento. Ninguno de los pacientes presentó incremento de las enzimas por encima de los niveles normales después de recibir ezetimibe como monodroga. Un paciente refirió cefalea después de comenzar el tratamiento con ezetimibe. Su síntoma desapareció cuando el tratamiento farmacológico fue suspendido, y no volvió a aparecer cuando el tratamiento se reinició después de un mes. En el momento en que este estudio se llevó a cabo, 22 de los 33 pacientes recibían el ezetimibe como única droga; 11 pacientes lo estaban recibiendo combinado con estatinas, ya que no habían alcanzado el objetivo terapéutico. El valor medio de LDL en la última visita de los pacientes con el tratamiento mono-droga fue 153,4 mg% (104 a 209 mg%) y el tiempo medio de tratamiento para ellos fue de 2,57 años (0,3-5,9 años) (tabla 2) Cinco pacientes experimentaron efectos adversos durante el tratamiento combinado con atorvatatina. Cuatro de ellos rotaron atorvatatina a pravastatina con desaparición de los síntomas, y uno de ellos continúa solo con ezetimibe por mala tolerancia a las distintas estatinas.

Discusión

El presente estudio muestra que el ezetimibe es un fármaco hipolipemiante, eficaz y seguro para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en el corto y mediano plazo. Se realizó un análisis retrospectivo de datos en el que cada paciente fue su propio control. Este diseño

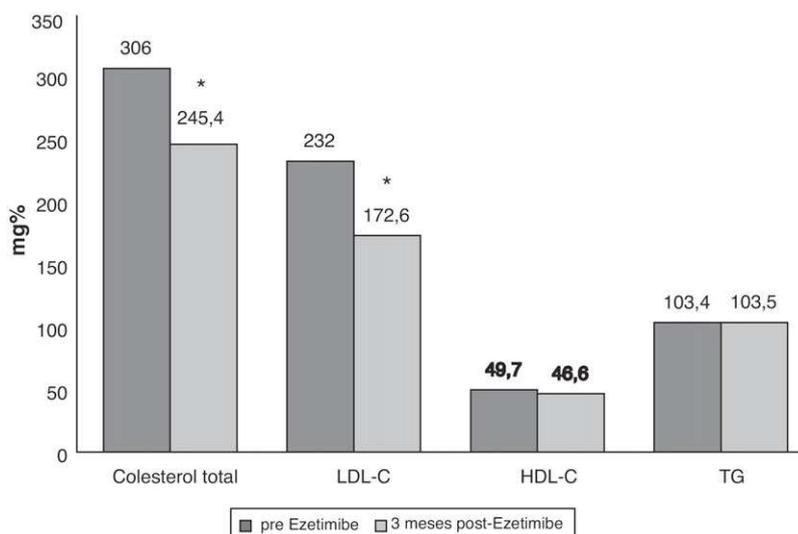


Figura 1 Perfil lipídico pre y post-ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia familiar sin tratamiento farmacológico previo. Diferencia significativa $p < 0,01$.

tiene desventajas con respecto a estudios prospectivos aleatorios y ciegos, por ejemplo, no tiene un grupo control que recibiera placebo. Sin embargo, los pacientes cumplieron tratamiento según un protocolo estandarizado y se contó con un registro de datos completo. Por otra parte, los resultados coinciden con resultados de estudios en población adulta.

Nos manejamos con el diagnóstico clínico de HF ya que hasta ahora en nuestro país no se ha implementado el estudio genético de estas patologías.

La disminución media en los valores de LDL con el tratamiento con ezetimibe en nuestro estudio fue de 59,5 mg%, lo que significa un descenso del 25,7% del valor de LDL previo. No se encontró aumento del nivel de triglicéridos, como ocurre con la colestiramina.

Existen pocos estudios previos en la población pediátrica evaluando la acción del ezetimibe. Clauss et al mostraron, mediante un estudio retrospectivo, una respuesta terapéutica importante al ezetimibe en niños con hipercolesterolemia¹⁷. Yeste et al también obtuvieron resultados similares en cuanto a la disminución de LDL en un estudio prospectivo en niños con distintos tipos de hipercolesterolemia. A diferencia de nuestros resultados, también encontraron disminución de los niveles de HDL¹⁸. Los pacientes que no alcanzaron sus metas con la dieta y el ezetimibe como monodroga, recibieron estatinas para lograr los objetivos de tratamiento. La dosis media de la atorvastatina utilizada para aquellos pacientes que requirieron estatinas fueron más bajas que las habituales, 4,5 mg/día (2,3-10 mg/día) (datos no presentados). Creemos que se trata de una ventaja en la etapa pediátrica, ya que estos pacientes tienen muchos años de tratamiento por delante en los que pueden presentarse complicaciones secundarias a medicamentos con mayor acción sistémica. El ezetimibe fue bien tolerado y aceptado por los pacientes. No se observaron cambios estadística o clínicamente significativos en las transaminasas hepáticas o creatinfosfoquinasa. Solo un paciente, que tenía doce años, presentó cefalea al principio del tratamiento por lo que el ezetimibe fue suspendido por un mes. Al reiniciar el tratamiento no refirió nuevos episodios de cefalea ni otros

síntomas, lo que nos llevó a creer que esta sintomatología no fue el resultado del uso de la droga. Ningún paciente refirió síntomas gastrointestinales. El seguimiento durante varios años sin complicaciones es un hecho importante a la hora de decidir el tratamiento para una enfermedad genética que requiere medicación de por vida. La adherencia al tratamiento con ezetimibe fue muy buena, a diferencia de lo que se conoce en el caso de la colestiramina. Solo dos pacientes abandonaron el tratamiento debido a razones socioeconómicas. Dado que hasta la fecha no hay ninguna titulación de ezetimibe definida en pediatría, indicamos 5 mg/día para pacientes menores de diez años de edad, y 10 mg/día para los pacientes mayores de diez años. Está claro que se necesitan más estudios farmacológicos para resolver la dosis en pediatría, pero en nuestra experiencia, las dosis usadas fueron bien toleradas y efectivas. Algunos pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales o musculares leves cuando se asoció ezetimibe con estatinas. Creemos que estos síntomas se debieron a las estatinas y no al ezetimibe.

Las guías actuales de tratamiento diseñadas por la Asociación Americana de Cardiología, la Academia Americana de Pediatría, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido, y por otras sociedades científicas proponen el uso de las estatinas como tratamiento de primera elección para la hipercolesterolemia en niños y adolescentes, a partir de los 8 a 10 años de edad. Estas guías descartan el uso de colestiramina porque, a pesar del hecho de que es un medicamento seguro y estudiado, la adherencia al tratamiento es muy baja en esta población. Las guías no mencionan al ezetimibe, ya que no hay suficientes estudios publicados que avalen el uso de este fármaco en pediatría^{19,20}. Sin embargo, esta droga tiene importantes ventajas: su mecanismo de acción se limita a los canales de absorción del colesterol intestinal¹²⁻¹⁴. Estudios farmacocinéticos en adultos muestran que un porcentaje muy bajo de la droga aparece en el plasma u otros tejidos¹³. Esto hace al ezetimibe una opción de tratamiento a investigar en las dislipemias secundarias a enfermedad renal o hepática, u otras patologías que requieran medicamentos sistémicos,

Tabla 2 Características de los pacientes durante el seguimiento

Paciente	Edad al inicio del Ezetimibe (años)	Anteced. familiar de ECVP	Sexo	Tiempo de tratamiento (años)	Último esquema de tratamiento	LDL-C Previo al tratamiento (mg%)	Último LDL-C (mg%)	Comentarios
1	2,07	Sí	M	0,51	E	359	162	
2	5,12	Sí	M	1,30	E	250	177	
3	5,23	Sí	F	4,36	E	231	195	
4	5,32	Sí	M	4,06	E + A	254	160	
5	5,36	Sí	M	0,39	E	186	150	
6	5,55	Sí	F	1,84	E + A	270	139	
7	6,25	Sí	M	0,74	E	284	166	
8	6,38	Sí	M	1,89	E	221	161	
9	7,36	No	F	1,97	E	203	118	
10	7,45	Sí	F	0,75	E	200	152	
11	7,97	No	M	2,32	E + P	248	167	Agrega atorvastatina a 8,8 años. Síntomas: cefalea, dolor abdominal y calambres. Cambio a Pravastatina 5 mg/d con buena tolerancia.
12	8,35	Sí	M	0,48	E + A	439	274	
13	8,49	No	M	2,17	E	251	142	
14	8,65	Sí	M	4,88	E	200	144	
15	9,12	Sí	F	4,16	E	180	134	
16	9,18	Sí	F	1,80	E	215	161	
17	9,29	Sí	M	3,52	E + P	284	156	Aumento de la CPK al doble cuando agregó Atorvastatina o Pravastatina con molestias musculares.
18	9,82	Sí	M	3,53	E	200	117	
19	9,83	Sí	F	5,98	E	205	177	Síntomas gatrointestinales después de agregar Sinvastatina.
20	9,95	Sí	M	4,06	E	223	155	
21	10,52	No	F	3,29	E + A	256	126	
22	11,39	No	M	2,13	E	160	102	
23	11,69	No	M	2,04	E	215	150	
24	12,01	No	M	4,55	E	195	137	
25	12,28	No	M	1,26	E	196	128	
26	12,81	No	F	4,60	E	185	124	
27	12,91	No	M	0,63	E	191	160	
28	12,95	Sí	F	1,80	E + A	266	163	Dolor en miembros inferiores durante tratamiento combinado Ezeti- mibe + Atorvastatina
29	13,36	No	M	1,64	E + A	216	121	
30	13,96	No	M	1,70	E + A	251	133	
31	14,16	No	F	3,43	E	186	108	
32	14,38	Sí	M	2,31	E + P	218	173	Aumento de CPK cuando agregó atorvastatina o pravastatina, asintomático.
33	15,49	No	F	189	E	220	179	

E: ezetimibe.

A: atorvastatina.

ECVP: enfermedad cardiovascular prematura; P: pravastatina.

como la dislipidemia secundaria a medicación inmunosupresora o tratamientos antirretrovirales, entre muchas otras situaciones que pueden aparecer en pacientes pediátricos. En estos casos, el uso de estatinas parece arriesgado, dado que comparte vías metabólicas hepáticas con muchos medicamentos con la posibilidad de aumentar los efectos secundarios. El sesenta por ciento de los pacientes que vienen a nuestra clínica de dislipidemia tienen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y severa, con antecedentes de algún pariente cercano fallecido, o con necesidad de angioplastias. Es un hecho conocido que las lesiones ateroscleróticas comienzan temprano en la infancia, por lo que creemos que en esta población seleccionada de pacientes se justifica el uso de medicamentos para conseguir reducir los niveles de colesterol LDL, ya que los cambios de hábitos y la dieta generalmente no son suficientes para alcanzar niveles seguros de lípidos plasmáticos. Un buen porcentaje de los pacientes obtuvieron estos objetivos con ezetimibe como monodroga durante un período variable de tiempo. Los pacientes que debieron agregar estatinas necesitaron dosis bajas, disminuyendo la probabilidad de efectos secundarios. En conclusión el ezetimibe puede ser una opción de tratamiento seguro en niños con hipercolesterolemia familiar, ya que mejora los niveles plasmáticos de colesterol LDL.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990; 264:3018–24.
2. McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favourable lipoprotein profile. *Circulation*. 2001;103:1546–50.
3. Newman III WP, Freedman DS, Voors AW. Relationship of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314:138–44.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–6.
5. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705–10.
6. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med*. 2005;165:883–90.
7. Tonstad S, Ose L. Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr*. 1996;85:1080–2.
8. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child*. 1996;74:157–60.
9. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996;129:42–9.
10. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr*. 1997;130:266–73.
11. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor. SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:157–63.
12. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729–41.
13. Van Heek M, Farley C, Compton DS. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol*. 2001;134:409–17.
14. Davis Jr HR, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2004;279:33586–92.
15. Altmann SW, Davis Jr HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004;303:1201–4.
16. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther Study*. 2001;23:1209–30.
17. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154:869–72.
18. Yeste D, Chacón P, Clemente M. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:487–92.
19. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. 2006;114:2710–38.
20. Wierzbicki S, Humphries S, Minhas R, on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1095.