

Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: A10-02
Version: 1.0
Stand: 26.04.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ezetimib bei Hypercholesterinämie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.05.2010

Interne Auftragsnummer:

A10-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 13.07.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller der in Deutschland zugelassenen Präparate (Ezetrol[®], Inegy[®]), MSD SHARP & DOHME GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS). Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.

Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs.

1 / 363, $p = 0,578$) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, $p = 0,578$). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor (7 / 176 vs. 1 / 187, $p = 0,028$). Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden. Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187, $p = 0,110$). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Vaskuläre Morbidität

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis, $p = 0,666$) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis, $p = 0,789$). Wiederbelebungen nach Herzstillstand traten nicht auf. Auch hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363, $p > 0,999$). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis, $p = 0,091$). Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis, $p = 0,464$) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis). Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant ($p = 0,04$). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrechern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein.

Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor. Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.

Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von unerwünschten Ereignissen operationalisiert.

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (338 / 357 vs. 338 / 363 Patienten mit Ereignis, $p = 0,391$), die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (48 / 357 vs. 43 / 363 Patienten mit Ereignis, $p = 0,539$) und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (29 / 357 vs. 34 / 363 Patienten, $p = 0,578$).

Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) wurden lediglich Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse berichtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Ezetimib (3 / 176 vs. 17 / 187 Patienten, $p = 0,002$). Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet. Aus diesem Grund wurde aus diesem Ergebnis kein Vorteil für Ezetimib abgeleitet.

Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen.

Fazit

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

Schlagerwörter: Ezetimib, Simvastatin, cholesterinspiegel-senkende Mittel, Lipidsenker, lipidsenkende Mittel, Cholesterin, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	5
3 Projektbearbeitung	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	10
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	10
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen	10
4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien	11
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren	13
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	15
4.4.2 Meta-Analyse.....	17
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	18
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	18
4.5 Änderungen der Methodik	19

5	Ergebnisse	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	20
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	21
5.1.2.1	Studienregister	21
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	22
5.1.2.3	Herstellerunterlagen	22
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien	25
5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren	26
5.1.5	Resultierender Studienpool	26
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	27
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	27
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	32
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	33
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	33
5.3.2	Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität	35
5.3.3	Vaskuläre Morbidität	37
5.3.4	Kombinierte Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität	39
5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	41
5.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	42
5.3.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
5.3.8	Sensitivitätsanalyse	44
5.3.9	Zusammenfassung der Beleglage	44
6	Diskussion	46
6.1	Informationsbasis und Datenqualität	46
6.2	Ausschluss von Studien – Randomisierung und Zulassungsstatus	48
6.3	Ausschluss der SEAS-Studie	48
6.4	Ausschluss der SHARP-Studie	49
6.5	Patientenpopulation in den Studien ENHANCE und ARBITER-6-HALTS	50
6.6	Krebsinzidenz	51
6.7	Vergleich mit anderen systematischen Übersichten	51
7	Fazit	53
8	Liste der eingeschlossenen Studien	54
9	Literatur	56
	Anhang A – Suchstrategien	65
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen	69
	Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen	98
	Anhang D – Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien.....	16
Tabelle 3: Studienpool	26
Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign	28
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	29
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation.....	30
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	33
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	34
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial der Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität.....	35
Tabelle 10: Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität.....	36
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der Zielgröße vaskuläre Morbidität	37
Tabelle 12: Vaskuläre Morbidität	38
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der kombinierten Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität	39
Tabelle 14: Kombinierte Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität	40
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial der Zielgröße Lebensqualität	41
Tabelle 16: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	42
Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse	43
Tabelle 18: Landkarte der Beleglage	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APO-B	Apolipoprotein B
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	high density lipoproteine
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Koenzym-A
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoproteine
m	männlich
MID	Minimal Important Difference
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
N	Patientenpopulation (jeweils spezifiziert)
n	Patienten mit Ereignis (jeweils spezifiziert)
NIHR	National Institute for Health Research
NYHA	New York Heart Association
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VLDL	very low density lipoproteine
w	weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Cholesterin gehört zusammen mit Triglyzeriden, Phospholipiden und freien Fettsäuren zur Gruppe der Plasmalipide. Es ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen und stellt zudem die Vorstufe von Gallensäuren und verschiedenen Hormonen dar. Cholesterin wird vom Körper über die Nahrung aufgenommen, der größere Teil wird aber vom Körper selbst produziert [1].

Da Cholesterin wasserunlöslich ist, wird es – zusammen mit den anderen Plasmalipiden – zum Transport im Blut an Trägerproteine (Apolipoproteine) gebunden. Diese Komplexe werden als Lipoproteine bezeichnet und weisen abhängig vom prozentualen Anteil der Bestandteile verschiedene Dichtegrade auf. Mit zunehmender Dichte werden die Lipoproteine als Chylomikronen, VLDL-, LDL- und HDL-Cholesterin (very low, low und high density lipoproteine) bezeichnet. Den einzelnen Fraktionen werden verschiedene Funktionen im Lipidstoffwechsel zugeordnet. So transportiert das LDL das Cholesterin – über die Vorstufe VLDL – von der Leber unter anderem in das periphere Gewebe, während das HDL das in den Gefäßwänden abgelagerte Cholesterin wieder aufnimmt und zurück in die systemische Zirkulation und die Leber bringt, wo es abgebaut wird (reverser Cholesterintransport) [2,3]. Zudem werden dem HDL antiinflammatorische, antioxidative und antithrombotische Funktionen zugeschrieben [4]. Nahezu 70 % des Gesamtcholesterins werden im Körper in Form von LDL-Cholesterin transportiert [5,6].

Definition der Hypercholesterinämie

Unter einer Hypercholesterinämie versteht man eine Störung im Fettstoffwechsel, die durch erhöhte Cholesterinspiegel im Blut gekennzeichnet ist. Je nach Ursache unterscheidet man dabei die primäre und die sekundäre Hypercholesterinämie. Eine scharfe Abgrenzung ist jedoch schwierig.

Bei der primären Form beruhen die Störungen im Lipidstoffwechsel auf genetisch bedingten Defekten des LDL-Rezeptors, der überwiegend in der Leber lokalisiert ist und dort für die Aufnahme von LDL-Cholesterin zuständig ist. Durch den genetischen Defekt ist die LDL-Aufnahme vermindert und es kommt in der Folge zu erhöhten Spiegeln von cholesterinreichen Lipoproteinen im Blutkreislauf. Derzeit sind über 700 Mutationen des LDL-Rezeptors bekannt, die mit einer Hypercholesterinämie assoziiert sind [7,8]. In den häufigsten Fällen ist dieser Gendefekt vererbt (familiäre Hypercholesterinämie), und zwar entweder von einem Elternteil (heterozygote Form) oder von beiden Elternteilen (homozygote Form). Die heterozygote Form tritt bei 1 von 500 Personen auf, während die homozygote Form, bei der faktisch keine funktionsfähigen LDL-Rezeptoren vorhanden sind, bei 1 von 1 Million Personen vorkommt [6,9].

Sekundäre Hypercholesterinämien treten als Folge anderer Grunderkrankungen auf, die nicht auf einer Störung des Lipidstoffwechsels beruhen (wie bspw. einer Hypothyreose, verschiedener Leber- oder Nierenerkrankungen oder Lymphomen). Sie können auch durch die Einnahme von Arzneimitteln induziert werden [5,9]. Auch eine Hypercholesterinämie bei Diabetes mellitus Typ 2 wird häufig als sekundär bezeichnet, kann allerdings nicht ohne

Weiteres mit der beim Diabetes mellitus Typ 2 typischerweise auftretenden Fettstoffwechselstörung erklärt werden [10]; dies spricht dafür, dass auch bei einer Hypercholesterinämie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 eine genetische Disposition vorliegt.

Liegen bei einer Hypercholesterinämie gleichzeitig auch erhöhte Triglyzeridwerte im Blut (Hypertriglyzeridämie) vor, spricht man von einer gemischten Hyperlipidämie. Diese kann ebenfalls genetisch bedingt oder auf verschiedene Grunderkrankungen zurückzuführen sein. Häufigkeitsangaben zu gemischten Hyperlipidämien und familiären gemischten Hyperlipidämien variieren je nach verwendeten Grenzwerten und untersuchten Kollektiven. Gemischte Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten Formen der Hyperlipidämien [9].

Ein erhöhter Cholesterinspiegel allein verursacht bei den Patienten zunächst keine klinischen Symptome oder spürbaren Beschwerden. Bei dauerhaft erhöhten Cholesterinwerten im Blut kann es zu gelblichen Lipidablagerungen (Xanthomen) an der Haut kommen [9,11]. Am schwerwiegendsten sind jedoch die fortschreitenden Lipoproteinablagerungen (Plaques) in den Gefäßinnenwänden (Arteriosklerose). Bei Aufbrechen des Plaques (Plaqueruptur) werden plötzliche atherothrombotische Prozesse hervorgerufen, was zu einer Verengung der Gefäße und im Verlauf zu einem vollständigen Gefäßverschluss führen kann. Die Folge sind ischämische vaskuläre Erkrankungen wie bspw. Herzinfarkt und Schlaganfall [6,9,11]. Bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie können extrem hohe Cholesterinspiegel auftreten. Diese können bereits im Kindesalter zu Xanthomen und vaskulären Manifestationen führen [9]. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen auch eine Folgekomplikation verschiedener begleitender Erkrankungen wie bspw. Diabetes mellitus dar. Insofern könnte sich der Therapieansatz einer Risikoreduktion solcher Ereignisse für diese Patientengruppe besonders positiv auswirken.

Therapie der Hypercholesterinämie

Ein Hauptziel der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie ist die Reduktion von Risiken und Komplikationen von kardiovaskulären Erkrankungen [5,12]. Im Vordergrund der Behandlung stehen laut Leitlinien lipidsenkende Diäten mit einer Fett- und Cholesterinrestriktion sowie Lebensstiländerungen (z. B. Steigerung der körperlichen Aktivität). Sind diese Methoden nicht erfolgreich oder ist der Patient ein Hochrisikopatient, ist laut Leitlinien eine medikamentöse Therapie angezeigt [13].

Derzeit ist umstritten, inwieweit der Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse kausal allein auf die LDL-senkende Potenz eines Arzneimittels zurückzuführen ist [14,15]. So gibt es Studien, in denen LDL-Cholesterin senkende Medikamente – und hier insbesondere Statine – das Risiko für koronare Herzerkrankungen (Morbidität und Mortalität) vermindert haben [16,17]. Und auch in einer Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration [18] mit 26 Statin-Studien wird unter der (intensiveren) Gabe eines Statins im Vergleich zu einer moderaten Statintherapie oder im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowohl eine LDL-Senkung als auch eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der LDL-Senkung und der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse – wie er für eine Surrogatvalidierung notwendig wäre [19,20] – wird in

der Arbeit nicht untersucht. In der viel zitierten – methodisch jedoch intransparenten – Meta-Analyse Robinson 2005 wird seitens der Autoren ein Zusammenhang zwischen der LDL-Senkung und der Risikosenkung kardiovaskulärer Ereignisse auch für andere LDL-senkende Interventionen (Diät, Ileum-Bypass-Operation, Ionenaustauscherharze) gesehen. Allein aus der Tatsache, dass sowohl die LDL-Werte als auch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vermindert werden, kann jedoch kein genereller (interventionsübergreifender) Kausalzusammenhang abgeleitet werden. Dieser ist schon allein deshalb infrage zu stellen, weil andere Interventionsstudien zeigen, dass cholesterinsenkende Interventionen das kardiale Risiko nicht zwingend senken [21,22], sondern sogar zu einer Zunahme des Risikos führen können [23].

Dennoch finden sich in verschiedenen Leitlinien Lipidzielwerte für die Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. einem erhöhten Risiko, solche Erkrankungen zu erleiden. Die empfohlenen optimalen Zielwerte basieren auf Expertenmeinungen anhand der jeweils zugrunde gelegten Literatur und unterscheiden sich zwischen den Leitlinien [5,12,24,25]. Bei der Nutzenbewertung von lipidsenkenden Arzneimitteln kann allein deren LDL-senkende Potenz nicht als Kriterium herangezogen werden, da diese kein validiertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte darstellt.

Für die medikamentöse Behandlung der Hypercholesterinämie stehen verschiedene Möglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Statine stellen gemäß den Behandlungsleitlinien derzeit das Mittel der ersten Wahl in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen dar [12,26]. Die Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase, das an der Synthese von Cholesterin in der Leber beteiligt ist, und werden daher auch als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder als CSE-Hemmer (Cholesterinsyntheseenzym-Hemmer) bezeichnet. Die verminderte Produktion von Cholesterin in der Leber führt zu einer vermehrten Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut. Dadurch sinkt die LDL- und Triglyzerid-Konzentration. Für die Statine sind darüber hinaus weitere potenziell positive Effekte beschrieben, die nicht direkt mit einer lipidsenkenden Wirkung assoziiert sind (pleiotrope Effekte) [27]. Beispielsweise kann hier die Wirkung auf die Thrombozytenfunktion, das HDL und das C-reaktive Protein (CRP) genannt werden [28-31]. Welche dieser vielfältigen Statinwirkungen letztlich für den Nutzen einer Statintherapie bei Hochrisikopatienten bedeutsam sind und welche weiteren pathophysiologischen Mechanismen involviert sind, ist jedoch nach wie vor unklar.

Als weitere medikamentöse Behandlungsalternativen stehen Fibrate, Ionenaustauscherharze und Nicotinsäure zur Verfügung [32]. Bei therapieresistenten, schweren Formen der Hypercholesterinämie kann eine LDL-Apherese durchgeführt werden. Dabei werden das LDL und gegebenenfalls weitere Lipoproteine außerhalb des Körpers apparativ aus dem Blut entfernt [33].

Im Vergleich zu den erwähnten Methoden zählt Ezetimib mit einer Marktzulassung aus dem Jahr 2002 (Monopräparat) [34] zu den neueren Therapiealternativen und stellt derzeit die einzige Substanz aus der Gruppe der Cholesterinresorptionshemmer dar. Es lagert sich im Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut an und hemmt die Aufnahme von Cholesterin aus der

Nahrung. Dadurch sinkt die LDL-Konzentration im Blut. Gemäß der Zulassung kann Ezetimib neben einer Monotherapie auch zusammen mit einem Statin zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie verabreicht werden [34]. Seit dem Jahr 2004 ist Ezetimib auch als fixe Kombination mit Simvastatin auf dem Markt und in dieser Kombination zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Hyperlipidämie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht, zugelassen [35]. Im Vordergrund der unerwünschten Effekte von Ezetimib stehen unter anderem Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und Müdigkeit. Gelegentlich können u. a. Gelenkschmerzen und Muskelkrämpfe auftreten [34,35]. Auch eine erhöhte Krebsinzidenz unter der Einnahme von Ezetimib wird diskutiert [36-38].

Der Gegenstand des vorliegenden Berichts ist die Nutzenbewertung von Ezetimib in der Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit Hypercholesterinämie.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Laut Auftragsformulierung soll dabei die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus besondere Berücksichtigung finden. Darüber hinaus soll die Bewertung auch getrennt für Frauen und Männer vorgenommen werden.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 23.06.2010 ein Patientenvertreter der Organisation Projekt Information e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.07.2010 wurde am 19.07.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.08.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 14.09.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 13.12.2010) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung von Ezetimib in der Monotherapie oder in der freien Kombination mit Statinen wurden Studien mit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (laut Studienangabe bzw. auf Basis der Bewertung der eingeschlossenen Population) eingeschlossen.

Für die Bewertung der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin wurden Studien mit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie sowie Studien mit Patienten mit primärer oder sekundärer gemischter Hyperlipidämie herangezogen (jeweils laut Studienangabe bzw. auf Basis der Bewertung der eingeschlossenen Population).

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen waren:

- Ezetimib in der Monotherapie
- Ezetimib in der freien Kombinationstherapie mit einem Statin
- Ezetimib in der fixen Kombination mit Simvastatin

Dabei waren nichtmedikamentöse Begleitbehandlungen möglich.

Die Vergleichsinterventionen für Ezetimib waren Placebo, andere lipidsenkende Arzneimittel oder nichtmedikamentöse Behandlungsformen.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Im Falle einer Behandlung mit Ezetimib und einer zusätzlichen lipidsenkenden Behandlung musste diese sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität
- Vaskuläre Mortalität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Mortalität)
- Vaskuläre Morbidität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Morbidität)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend wurden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst worden waren.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr.

Bei der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Hyperlipidämie werden die Patienten in der Regel über einen längeren Zeitraum behandelt. Darüber hinaus ist ein Hauptziel der Behandlung mit Lipidsenkern die Reduktion von Risiken und Komplikationen vaskulärer Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass diese Zielgrößen nur in Studien über einen längeren Zeitraum (i. d. R. mehrere Jahre) erfasst werden können. Entsprechende mehrjährige Studien liegen zu Statinen auch vor. Eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr erschien daher angemessen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Hypercholesterinämie (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Ezetimib in der Monotherapie, in der freien Kombination mit einem Statin oder in der fixen Kombination mit Simvastatin (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo, Lipidsenkern (außer Ezetimib) oder nichtmedikamentösen Behandlungsformen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Studiendauer \geq 1 Jahr
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergaben, wurden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen wurden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- und Kombinationstherapie) wesentliche Informationen lieferten.

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTAs): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde am 13.07.2010 durchgeführt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen.

4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Es folgte eine Suche in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern:

- Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>) (Recherche am 14.07.2010)
- Studienregister ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>) (Recherche am 15.07.2010)
- Studienportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>) (Recherche am 14.07.2010)
- Studienregister ClinicalTrials.ifpma.org (<http://clinicaltrials.ifpma.org>) (Recherche am 19.08.2010)

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Folgende Websites wurden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten durchsucht:

- Website der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>) (Recherche am 13.07.2010)
- Website der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) (Recherche am 13.07.2010)

Die identifizierten Dokumente wurden hinsichtlich relevanter Studien gesichtet.

4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller

Es erfolgte eine schriftliche Anfrage an den Hersteller der in Deutschland zugelassenen Ezetimib-Präparate Ezetrol® (Monopräparat) und Inegy® (Kombinationspräparat).

Das Ziel der Anfrage beim Hersteller war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurde das Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [40].

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die Selektion relevanter Studien wurde durch 2 Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Alle verbleibenden Dokumente wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Zusammengefasst wurden somit alle Dokumente abschließend einer der folgenden Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit primärer Hypercholesterinämie
- b) Studie mit Ezetimib
- c) abgeschlossene Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe 4.1.6).

2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte wurden von einem Reviewer nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden potenziell relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.1 beschriebenen Studienregistern, den in Abschnitt 4.2.2.2 beschriebenen Quellen der Zulassungsbehörden und in den in Abschnitt 4.2.2.3 beschriebenen Herstellerunterlagen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Sofern in den vorhandenen Informationen (Publikationen) zu einer Studie wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenblieben, wurden die zusätzlichen Informationen angefragt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: Informationen zu Studien, die von einem Pharmaunternehmen gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung hierfür waren der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung und die Erfüllung der Stufe 1 dieser Vereinbarung (siehe auch 4.2.2.3). Informationen zu Studien, die nicht vom Hersteller gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei den Autoren der Publikationen angefragt.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht war bzw. ist die Benennung (zusätzlicher) relevanter Studien möglich. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden bzw. werden in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt wurden systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert. Anschließend bewertete ein Reviewer das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat-(ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten

Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen war dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Bei der Betrachtung von Responderanalysen war es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen minimal important difference [MID]). Lag bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wurde dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorlagen, sollte auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet.

Als Relevanzschwelle wurde dann 0,2 verwendet: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies sollte gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden konnte [41,42].

In den Fällen, in denen zwar eine validierte MID bzw. ein etabliertes Responsekriterium vorlag, jedoch keine Responderanalysen (im obigen Sinne) berichtet wurden, sollte gegebenenfalls für die SMD eine andere Irrelevanzschwelle als 0,2 in Abhängigkeit von dieser MID bzw. diesem Responsekriterium gewählt werden.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In den 2 eingeschlossenen Studien (ENHANCE und ARBITER-6-HALTS) wurden kombinierte Endpunkte berichtet, die patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet werden konnten. Relevant war ein kombinierter Endpunkt, wenn alle Einzelkomponenten einzeln berichtet wurden und als patientenrelevant anzusehen waren.

Die berücksichtigten Zielgrößen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamtmortalität	▪ Todesfälle (Tabelle 10)
Vaskuläre Mortalität	
Kardiale Mortalität	▪ kardiovaskuläre Todesfälle (Tabelle 10)
Zerebrale Mortalität	▪ tödliche Schlaganfälle (Tabelle 10)
nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität	▪ nichtkardiale und nichtzerebrale Todesfälle (Tabelle 10)
Vaskuläre Morbidität	
Kardiale Morbidität	▪ nicht-tödliche Myokardinfarkte (Tabelle 12) ▪ Revaskularisierungen (Tabelle 12)
Zerebrale Morbidität	▪ nicht-tödliche Schlaganfälle (Tabelle 12)
nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität	▪ keine relevanten Daten verfügbar.
Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität	
	▪ Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung (Tabelle 14) ▪ Kombiniertes Endpunkt aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardialer Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ^a (Tabelle 14)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ Operationalisierung anhand der Skala EQ-5D (Abschnitt 5.3.5)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 17) ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tabelle 17) ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Tabelle 17)
a: Der Endpunkt wurde in einer Studie erhoben, aber nicht adäquat berichtet. Daher wurden die Ergebnisse zwar dargestellt, es erfolgte aber keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.	

Die Daten zur vaskulären Mortalität und Morbidität wurden in der ENHANCE-Studie im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Für die Ereignisse von speziellem Interesse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand, Revaskularisierung) lagen vorab festgelegte Definitionen vor. Für die ARBITER-6-HALTS-Studie wurden die Ergebnisse zur vaskulären Mortalität und Morbidität als sekundärer Endpunkt erhoben. Die kardiovaskulären Endpunkte wurden durch ein unabhängiges und verblindetes Komitee bewertet.

Gemäß Berichtsplan sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung eingehen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [43]. Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [44]. Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Der Anteil der fehlenden Werte lag in keiner Studie über 30 %, und es gab auch keinen Unterschied bezüglich fehlender Werte zwischen den Gruppen von über 15 Prozentpunkten. Das beschriebene Vorgehen fand in der vorliegenden Nutzenbewertung somit keine Anwendung.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [45]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet werden [46].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [47]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden,

welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren konnten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes, bilden. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufte Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen)

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Es ergab sich keine Änderung der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan.

Im Berichtsplan wurde das Einschlusskriterium E7 fälschlicherweise als Behandlungsdauer benannt, obwohl inhaltlich die Studiendauer gemeint war. Die Formulierung wurde angepasst. Zudem wurde im Abschnitt zur Methodik der Relevanzbewertung (Abschnitt 4.4) der Begriff Relevanzschwelle in den Begriff Irrelevanzschwelle geändert. Beide Änderungen stellen redaktionelle Überarbeitungen und keine Änderung der Methodik dar.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Einschlusskriterien.

Zunächst wurden Duplikate aus dem Rechercheergebnis entfernt. Daraus ergaben sich insgesamt 1512 Treffer. Von diesen wurden 1172 als sicher nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) aussortiert. Es wurden 22 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Unter den verbleibenden 318 Dokumenten zum Thema befanden sich 308 Publikationen, die aufgrund des Nichterfüllens von Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant waren. Insgesamt wurden 10 relevante Publikationen identifiziert, die 2 relevanten Studien (ARBITER-6-HALTS, ENHANCE, Details siehe Tabelle 3) zuzuordnen waren. Zu weiteren 8 Studien (P005X1, PN036x1, P02154, P02156, P01416, P00476, P02579 und P02173-10 / P02246-10) wurden Publikationen identifiziert, für die anhand der Informationen in den Publikationen keine abschließende Aussage zur Relevanz gemacht werden konnte. Nach Sichtung der von der Firma MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) übermittelten jeweiligen Studienberichte wurden die 8 Studien als nicht relevant eingestuft und eine Zuordnung zu dem passenden Ausschlusskriterium war möglich (siehe auch Abschnitt 5.1.2.3).

Die beiden aufgrund der Nichterfüllung des Kriteriums E6 (Vollpublikation) ausgeschlossenen Treffer waren zum einen ein Abstract zur bereits eingeschlossenen Studie ENHANCE, zum anderen ein Abstract zu einer Studie mit nicht zulassungsgerechter Anwendung von Ezetimib.

Eine Auflistung der 308 Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, findet sich mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang B. Eine Liste der 22 identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte findet sich in Anhang C.

Für 2 Referenzen war der Volltext nicht beschaffbar [48,49]. Für eine der beiden Referenzen [48] ließ sich jedoch erkennen, dass es sich um eine nicht mehr aktuelle Version des Studienprotokolls zur nicht relevanten Studie SHARP handelt, und eine Zuordnung zu dem passenden Ausschlusskriterium war möglich. Für die andere Referenz [49] wurde eine Autorenanfrage gestellt. Anhand der daraus erhaltenen Information wurde die Referenz als nicht relevant eingestuft.

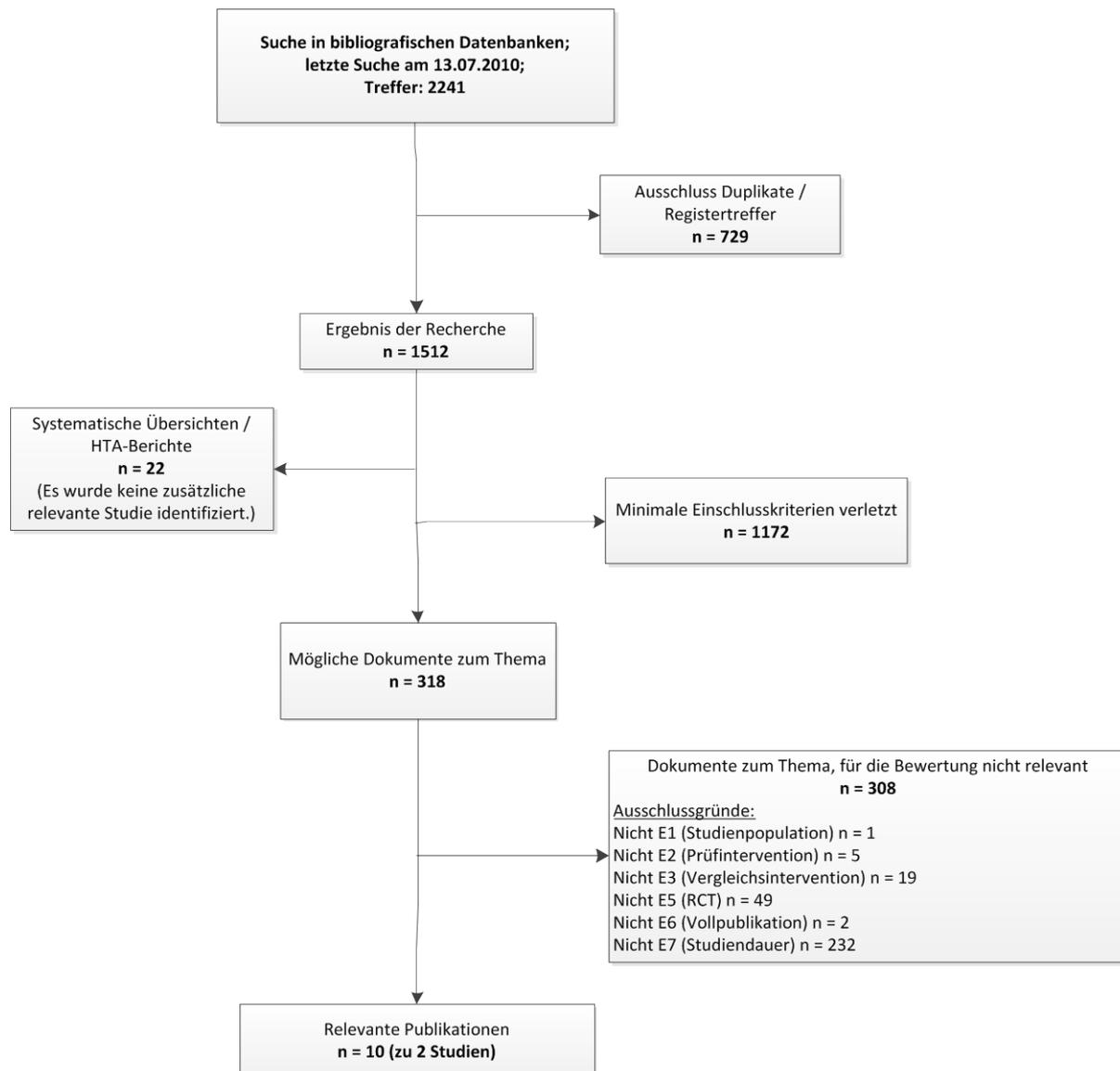


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Studienregister

In den über das Internet frei verfügbaren allgemeinen Studienregistern wurde nach zusätzlichen relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht (vgl. 4.2.2.1).

Es wurden die 2 relevanten Studien identifiziert, die bereits durch andere Rechenschritte gefunden wurden (ENHANCE und ARBITER-6-HALTS).

Die Suche in Studienregistern erbrachte 1 weitere Studie (JPRN-UMIN000001993 [50]), für die anhand der vorliegenden Informationen nicht eindeutig über die Relevanz für die Nutzenbewertung entschieden werden konnte. Die Anfrage bei dem Studienverantwortlichen

nach weiterführenden Informationen (20.01.2011) blieb unbeantwortet. Gemäß den verfügbaren Angaben handelt es sich um eine Studie mit insgesamt 40 Patienten, in der primär die Effekte von Ezetimib auf Parameter für den Knochenumbau untersucht werden. Es ist daher eine sehr eingeschränkte Relevanz für den Bericht zu vermuten.

Insgesamt ergab die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen für die vorliegende Bewertung relevanten Studien.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Unter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm> fanden sich keine relevanten Treffer für das gesuchte Produkt (Ezetrol[®], Zetia[®], Inegy[®], Vytorin[®]).

Unter <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 21-445 (Zetia[®]): Medical Review (Part 1 bis 9) (Veröffentlichungsdatum: 17.09.2002)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 21-445 (Zetia[®]): Statistical Review (Part 1 bis 3) (Veröffentlichungsdatum: 23.08.2002)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 21-687 (Vytorin[®]): Medical Review (Veröffentlichungsdatum: 12.07.2004)
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 21-687 (Vytorin[®]): Statistical Review (Part 1 bis 3) (Veröffentlichungsdatum: 24.07.2004)

In diesen Dokumenten fanden sich keine zusätzlichen Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen und nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.3 Herstellerunterlagen

Anfrage an den Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurde der Hersteller der in Deutschland zugelassenen Präparate (Ezetrol[®] und Inegy[®]), die MSD SHARP & DOHME GmbH, angeschrieben und um Informationen zu Studien mit seinen Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen. Diese Vereinbarung wurde von MSD SHARP & DOHME GmbH unterzeichnet.

Die Firma MSD stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Unterlagen ergab zunächst die 15 Studien ENHANCE, SHARP, SEAS, VYCTOR, P02579, MEXLS1338, P005X1, P02154, P02156, P01416, P01417, P02134, P02173-10/P02246-10, P00476 und PN036x1 als potenziell relevant für die Nutzenbewertung. Zu diesen Studien wurden die Studienberichte angefordert. Die 9 letztgenannten Studien waren Extensionsstudien. Daher wurden zu diesen zusätzlich auch die Studienberichte der zugehörigen Kurzzeitstudien („base studies“) angefordert.

Übermittlung seitens der Hersteller

Zu den folgenden Studien wurde der Studienbericht seitens des Herstellers übermittelt:

- ENHANCE
- SEAS
- P02579
- P005X1 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P02154 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P02156 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P01416 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P01417 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P02134 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P02173-10/P02246-10 (inklusive Kurzzeitstudie)
- P00476 (inklusive Kurzzeitstudie)
- PN036x1 (inklusive Kurzzeitstudie)

Zu den folgenden Studien wurden seitens des Herstellers keine Studienberichte übermittelt. Für die Studien SHARP und VYCTOR wurden lediglich die Publikationen der Studien übermittelt.

- SHARP
- MEXLS1338
- VYCTOR

Für die Studie SHARP ist der Studienbericht gemäß Angaben der Firma MSD noch nicht fertiggestellt. Zudem wies die Firma MSD darauf hin, dass es sich um eine Investigator-sponsored Study handelt, und verwies auf die Studiengruppe in ihrer Eigenschaft als regulatorischer Sponsor der Studie. Für die Studie MEXLS1338 wird nach Angaben der Firma MSD der Studienbericht ebenfalls derzeit erarbeitet. Die Firma MSD teilte darüber hinaus mit, dass die Studie nach Einschluss von 12 Patienten aufgrund der schwierigen

Patientenrekrutierung vorzeitig beendet wurde. Zur Studie VYCTOR liegt nach Angaben der Firma MSD kein Studienbericht vor.

Konsequenz für den Studieneinschluss

Die Studie **ENHANCE** wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie **SEAS** vergleicht Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit Placebo. Diese Studie wurde ausgeschlossen, da im Falle einer Behandlung mit Ezetimib und einer zusätzlichen lipidsenkenden Behandlung diese sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein muss (vgl. Abschnitt 4.1.2). Dieses Kriterium war in der Studie SEAS nicht erfüllt. Zudem ergab sich auf Basis der Angaben im Studienbericht zur eingeschlossenen Patientenpopulation, dass die eingeschlossenen Patienten keine Hypercholesterinämie aufwiesen.

Die 53-Wochen-Studie **P02579** war unterteilt in verschiedene Zeitabschnitte. In den ersten beiden Zeitabschnitten (bis Woche 33) wurde Ezetimib mit Placebo bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe (in 3 unterschiedlichen Dosierungen) verglichen. Anschließend wurden bis zur Woche 53 beide Behandlungsarme zu einem Behandlungsarm (Ezetimib + Simvastatin) zusammengeführt. Somit lag für den Vergleich von Ezetimib mit Placebo keine Studiendauer von mindestens 1 Jahr vor. Die Studie wurde daher aufgrund des Einschlusskriteriums E7 (Studiendauer) ausgeschlossen.

Die Extensionsstudie **P005X1** entsprach aufgrund der Studiendauer von 48 Wochen nicht dem Einschlusskriterium E7 (Studiendauer). Zudem erfolgte nach Abschluss der vorangegangenen 12-wöchigen Kurzzeitstudie eine Rerandomisierung von 3 der ursprünglich 10 Arme auf 4 der in der Extensionsstudie weitergeführten 7 Arme. Eine zuverlässige Bewertung über einen Zeitraum von insgesamt 60 Wochen (12-Wochen-Kurzzeitstudie + 48-Wochen-Extensionsstudie) war somit nicht möglich. Auswertungen, die eine valide Bewertung des Nutzens von Ezetimib über einen Behandlungszeitraum von über einem Jahr zugelassen hätten, lagen nicht vor.

Die 12-Monats-Extensionsstudien **P02154** und **P02156** verglichen Ezetimib mit Placebo zusätzlich zu einer Gabe von Atorvastatin (P02154) oder Simvastatin (P02156). Beiden Studien ging eine 12-wöchige randomisierte Kurzzeitstudie voraus, in denen 10 Behandlungsarme untersucht wurden: Placebo (1 Behandlungsarm), Ezetimibmonotherapie (1 Behandlungsarm), Ezetimib + verschiedene Statindosierungen (4 Behandlungsarme) sowie Statinmonotherapie in verschiedenen Dosierungen (4 Behandlungsarme). Die Ergebnisse beider Extensionsstudien waren jedoch nicht verwendbar. So wurden die ursprünglich 10 unterschiedlichen Therapieregimes der Kurzzeitstudie in der Extensionsstudie in die folgenden 2 unterschiedlichen Therapieregimes überführt: Placebo vs. Ezetimib bei jeweils zusätzlicher Statingabe. Die Patienten der Placebogruppe blieben dabei in der Placebogruppe, die Patienten der Ezetimibmonotherapiegruppe und der 4 Ezetimib/Statin-Gruppen wurden nichtrandomisiert der Ezetimibgruppe zugeteilt. Die weiteren 4 Statinmonotherapiegruppen wurden mittels Rerandomisierung den beiden Behandlungsarmen der Extensionsstudie

zugeordnet. Beide Extensionsstudien sind somit für die hier betrachtete Fragestellung als nicht randomisierter Vergleich anzusehen.

Bei den Extensionsstudien **P01416**, **P02134** und **P00476** handelt es sich um einarmige Studien. Die Studien wurden daher aufgrund des Kriteriums „Nicht E3“ (Vergleichsintervention) ausgeschlossen.

Die 24-monatige Extensionsstudie **P01417** wurde ebenfalls aufgrund des Kriteriums „Nicht E3“ (Vergleichsintervention) ausgeschlossen, da neben der Interventionsgruppe auch die Vergleichsgruppe Ezetimib erhielt und somit keine Aussage zum Nutzen von Ezetimib möglich war.

Die Studie **P02173-10/P02246-10** verglich Ezetimib mit Placebo zusätzlich zu einer Gabe von Simvastatin. Die Studie entsprach aufgrund der Studiendauer von 48 Wochen nicht dem Einschlusskriterium E7 (Studiendauer). Die vorangegangene 8-wöchige Kurzzeitstudie untersuchte Ezetimib im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer Statingabe. Eine Gesamtbetrachtung von Kurzzeit- und Extensionsstudie war nicht möglich, da nach Abschluss der Kurzzeitstudie eine vollständige Rerandomisierung der ursprünglichen Behandlungsarme auf die Behandlungsarme der Extensionsstudie erfolgte.

Zur Studie **SHARP** lag kein Studienbericht vor. Auf Basis der Informationen zur eingeschlossenen Patientenpopulation in den übermittelten Unterlagen zur Studie SHARP – sowie in einem durch Handsuche identifizierten aktuellen Protokoll zu dieser Studie [51] – ergab sich, dass die eingeschlossenen Patienten keine primäre Hypercholesterinämie aufwiesen. Die Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine Anfrage bei der Studiengruppe erfolgte somit nicht.

Zur Studie **MEXLS1338** lag ebenfalls kein Studienbericht vor. Die Relevanz dieser Studie für den vorliegenden Bericht wurde aufgrund der Angaben der Firma MSD (Einschluss von 12 Patienten, vorzeitige Beendigung aufgrund der schwierigen Patientenrekrutierung) als eingeschränkt angesehen.

Die Studien **VYCTOR** und **PN036x1** wurden nach Sichtung der Publikation (VYCTOR) bzw. des Studienberichts (PN036x1) aufgrund des Kriteriums „Nicht E2“ (Prüfintervention) ausgeschlossen. Beide Studien wurden nicht im Rahmen des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus durchgeführt: In der Studie PN036x1 wurde Ezetimib in der nicht zugelassenen Kombination mit Fenofibrat verabreicht. In der Studie VYCTOR waren die Zulassungsbedingungen einer unzureichenden Statinvorbehandlung der eingeschlossenen Patienten nicht erfüllt.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

In der Studie ENHANCE wurde ein kombinierter Endpunkt zu kardiovaskulären Ereignissen erhoben. Zu einer Komponente dieses Endpunkts (Wiederbelebung nach Herzstillstand) fanden sich in den übermittelten Unterlagen keine Angaben. Daher wurden die Ergebnisse zu

dieser Komponente bei der Firma MSD angefragt. Die Firma MSD teilte mit, dass in den beiden Behandlungsgruppen der Studie keine solchen Ereignisse auftraten.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen zur relevanten Studie ARBITER-6-HALTS lieferten nur eingeschränkt Informationen zu verschiedenen Endpunkten (u. a. zu kardiovaskulären Ereignissen und unerwünschten Ereignissen). Daher wurden diese beim Autor der Hauptpublikation zur Studie angefragt. Die Antwort des Autors enthielt keine klärenden Informationen. Daher erfolgte eine Anfrage bei der Firma Abbott, die im Studienregister ClinicalTrials.gov als „Collaborator“ der Studie ARBITER-6-HALTS angegeben war. Die Firma Abbott teilte mit, dass trotz Co-Sponsorenschaft bestimmte Einschränkungen bezüglich der Verwendung der Studienergebnisse und Datensätze durch Abbott bestünden und die angefragten Daten daher nicht zur Verfügung gestellt werden könnten. Die Firma Abbott wies darauf hin, dass es sich um eine Investigator-Initiated Study handelt, die im Auftrag des Walter Reed Army Centers von der Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine, Inc. durchgeführt wurde. Auch die Anfrage bei der von der Firma Abbott genannten Kontaktperson des Walter Reed Army Medical Centers ergab keine klärenden Informationen.

5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Tabelle zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien. Es wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS). Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zur Untersuchung der Ezetimibmonotherapie fanden sich nicht.

Tabelle 3: Studienpool

Studie	Relevant	Datenquellen			Einschluss in den Bericht
		Publikation ^a	Studienbericht	Ergebnisbericht aus Studienregister	
ENHANCE	ja	ja [52-58]	ja [59]	ja [60]	ja
ARBITER-6-HALTS	ja	ja [61-63]	nein	nein	ja

a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.

Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Ergebnisberichte aus Studienregistern“ für öffentlich zugängliche Dokumente aus Studienergebnisdatenbanken / Studienregistern, die relevante Ergebnisdaten enthalten.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, der Studienbericht betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Publikationen und Ergebnisberichte aus Studienregistern) und eine Kenntlichmachung der öffentlich verfügbaren Daten (in Tabellen nicht kursiv). Diskrepante Angaben zwischen dem Studienbericht und den Publikationen / Ergebnisberichten aus Studienregistern wurden ggf. dargestellt.

Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren.

Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft. Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Anhang D für im Volltext überprüfte, aber ausgeschlossene Studien aufgrund dieses Kriteriums).

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 bis Tabelle 6 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 2 relevanten Studien (ENHANCE und ARBITER-6-HALTS) aufgeführt.

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
ENHANCE	RCT, parallel, doppelblind a) Ezetimib/Simvastatin 10/80 mg b) Simvastatin 80 mg	24 Monate	gesamt: 720 a) 357 b) 363	18 Zentren (davon 10 in Europa, 4 in Kanada, 3 in Südafrika, 1 in USA) 08 / 2002 – 05 / 2006 ^b	Primär: mittlere Intima-Media-Dicke der Karotisarterie (Änderung bei Studienende im Vergleich zum Studienbeginn; Messung mittels Ultraschall) Sekundär: unerwünschte Ereignisse, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand, koronare Revaskularisierung)
ARBITER-6-HALTS	RCT, parallel, offen, verblindete Endpunktbewertung a) Ezetimib 10 mg b) Nicotinsäure 500 mg (Initialdosis); Titration bis zu einer maximal tolerierten Dosis (maximal 2 g / Tag)	14 Monate ^c	gesamt: 363 a) 176 b) 187	2 Zentren in USA 11 / 2006 – 06 / 2009	Primär: mittlere Intima-Media-Dicke der Karotisarterie (Änderung nach 14 Monaten Studiendauer im Vergleich zum Studienbeginn) Sekundär: kombinierter Endpunkt aller als schwer („major“) eingestuften kardiovaskulären Ereignisse (Todesfälle aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung, Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms), Studienabbrucher aufgrund unerwünschter Ereignisse; Lebensqualität (EQ-5D)
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten, verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Laut Publikation Kastelein 2008 [55] war das Studienende im April 2006.</p> <p>c: Interimsauswertung geplant, nachdem 60 % der geplanten Fallzahl von 300 Patienten (= 180 Patienten) die Studie beendet haben.</p>					

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ENHANCE	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 30 bis ≤ 75 Jahre ▪ heterozygote familiäre Hypercholesterinämie^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ durch Genotypbestimmung bestätigt <i>und</i> LDL-C ≥ 210 mg / dl oder ▫ LDL-C ≥ 210 mg / dl und mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - tendinöse Xanthome - Kind < 18 Jahre mit Hypercholesterinämie (LDL-C > 159 mg / dl) - Geschwisterteil mit Hypercholesterinämie (LDL-C > 190 mg/dl) und tendinösen Xanthomen - LDL-C-Werte in der Familienhistorie, die mit einer dominant autosomalen Übertragung vereinbar sind, und mindestens einem Verwandten mit einem Nüchtern-Gesamtcholesterinwert von > 348 mg / dl nach Ausschluss sekundärer Gründe für eine Dyslipidämie ▪ LDL-C ≥ 210 mg / dl eine Woche vor der Randomisierung ▪ Triglyzerid-Werte ≤ 400 mg / dl (zu Beginn der Auswaschphase 7 bis 10 Wochen vor Randomisierung) ▪ Entweder keine Vorbehandlung mit lipidsenkenden Maßnahmen; oder in einem Zeitraum von weniger 9 Monaten vor Studieneintritt; oder in einem Zeitraum von mehr als 9 Monaten vor Studieneintritt, sofern ein Nüchtern-LDL-C-Wert von > 160 mg / dl im vorangegangenen Jahr unter der laufenden lipidsenkenden Therapie vorliegt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fettstoffwechselstörungen: <i>APO-B-Genmutation ohne LDL-Rezeptor-Genmutation</i>, homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Notwendigkeit einer LDL- oder Plasmaapherese ▪ Begleiterkrankungen: erfolgte oder geplante Endarterektomie oder Stentimplantation der Karotisarterie; hochgradige Stenose oder Totalverschluss einer Karotisarterie; kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV); Myokardinfarkt, koronarer Bypass /Angioplastie, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen <i>oder Erkrankung peripherer Arterien innerhalb von 3 Monaten bei Studieneintritt</i>; zerebrovaskuläre Erkrankungen; Diabetes mellitus; Nierenerkrankungen; Lebererkrankungen ▪ Begleitbehandlung: Fibrate, Nicotinsäure, Knoblauch in pharmakologischen Dosierungen, Fischöl, Phytostanole, Ionenaustauscherharze, andere Statine, oder andere lipidsenkende Mittel, Probucol (im Jahr vor Studieneintritt); Kortikosteroide (oral); kardiovaskulär wirkende Arzneimittel (β-Blocker, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, Nitrate, α-adrenerge-Blocker, Thiazide) sind erlaubt, sofern der Patient über 5 Wochen vor der LDL-C-Messung eine feste Dosierung erhalten hat ▪ Bekannte Intoleranz gegenüber Statinen
ARBITER-6-HALTS	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 30 Jahre ▪ atherosklerotische Koronar- oder Gefäßerkrankung oder anderweitig hohes kardiales Risiko (inklusive Diabetes mellitus) oder multiple koronare Risikofaktoren mit einem Framingham-Risikoscore > 2 % pro Jahr oder erhöhter koronarer Calciumscore von > 400 mg für Männer und > 200 mg für Frauen ▪ eingestellt auf eine feste Statin-Behandlung (20 mg Simvastatin oder ein Äquivalent) mit LDL-C < 100 mg / dl und HDL-C < 50 mg / dl (Männer) oder < 55 mg / dl (Frauen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von oder bekannte Intoleranz gegenüber Nicotinsäure oder Ezetimib ▪ Lebererkrankungen (Zirrhose, chronische Hepatitis) oder abnormale Leberwerte (mehr als 3-fach über dem oberen Laborreferenzwert)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Diagnose, Diagnosekriterien, Vorbehandlung und Altersbeschränkung.</p> <p>b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen und Therapieintoleranzen.</p> <p>c: Die Definition der familiären Hypercholesterinämie wurde offenbar den WHO-Kriterien [64] entnommen.</p> <p>APO-B: Apolipoprotein B, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, NYHA: New York Heart Association</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Therapie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht w / m (%)	Vorbe- hand- lung mit Statinen n (%)	LDL-C- Wert zu Studien- beginn ^b [mg / dl]	Studien- abbrecher n (%) ^c
ENHANCE						
Ezetimib + Simvastatin	357	46,0 (9,1) ^d	166 (46)/191 (54)	286 (80) ^e	319,0 (65,0)	41 (11) ^g
Placebo + Simvastatin	363	45,7 (9,6) ^d	184 (51)/179 (49)	297 (82) ^f	317,8 (66,1)	64 (18) ^g
ARBITER-6-HALTS						
Ezetimib + Statin	176	65 (11)	32 (18)/144 (82)	100 %	83,4 (24,6)	9 (5) ^h
Nicotinsäure + Statin	187	65 (10)	40 (21)/147 (79)	100 %	80,8 (21,5)	27 (14) ^h
<p><i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i></p> <p>a: Anzahl der randomisierten Patienten.</p> <p>b: Mittelwerte ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.</p> <p>c: Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben.</p> <p>d: Laut Angaben in Kastelein 2008 [55] 46,1 (9,0 in der Ezetimib + Simvastatin-Gruppe) und 45,7 (10,0) in der Simvastatin-Gruppe.</p> <p>e: Davon 131 (46) Patienten mit hoher und 155 (54) Patienten mit niedriger Statindosierung.</p> <p>f: Davon 130 (44) Patienten mit hoher und 167 (56) Patienten mit niedriger Statindosierung.</p> <p>g: Aus den Angaben im Studienbericht geht – anders als in der Publikation Kastelein 2008 [55] – hervor, dass sich diese Daten auf die Anzahl der randomisierten Patienten beziehen.</p> <p>h: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung.</p> <p>m: männlich; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; w: weiblich</p>						

Die Studie ENHANCE war eine placebokontrollierte Studie mit einer Studiendauer von 24 Monaten (Studiengröße: 720 Patienten). Der Studie ging eine mehrwöchige Auswaschphase der bisherigen lipidsenkenden Therapie voran. In der 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS wurde Ezetimib mit Nicotinsäure verglichen (Studiengröße: 363 Patienten). Für diese Studie war eine Interimsanalyse geplant (und wurde auch durchgeführt), nachdem 60 % (180 Patienten) der geplanten Fallzahl die Studie beendet haben. In beiden Studien wurde Ezetimib in der Kombinationstherapie untersucht, entweder zusätzlich zu Simvastatin

(ENHANCE) oder zusätzlich zu generell einem Wirkstoff aus der Gruppe der Statine (ARBITER-6-HALTS). Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.

Beide Studien waren randomisiert und wurden in einem doppelblinden (ENHANCE) bzw. offenen (ARBITER-6-HALTS) Parallelgruppendesign durchgeführt. In der Studie ARBITER-6-HALTS erfolgte jedoch eine verblindete Endpunktbewertung der kardiovaskulären Ereignisse. Primäres Zielkriterium war in beiden Studien die Änderung der Intima-Media-Dicke. Als relevante sekundäre Zielkriterien wurde in beiden Studien ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen erhoben sowie sonstige unerwünschte Ereignisse untersucht. Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in der Studie ARBITER-6-HALTS erhoben. Die Studiendurchführung erfolgte für die Studie ENHANCE in Europa und den USA. Die Studie ARBITER-6-HALTS wurde ausschließlich in den USA durchgeführt.

Tabelle 5 stellt relevante Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien dar. Beide Studien schlossen erwachsene Patienten ab einem Alter von 30 Jahren ein. In der Studie ENHANCE wurde als Obergrenze 75 Jahre definiert. Aus den Einschlusskriterien lässt sich für beide Studien eine Studienpopulation mit primärer Hypercholesterinämie ableiten. In der Studie ENHANCE wurden dabei die WHO-Kriterien für das Vorliegen einer primären Hypercholesterinämie übernommen. Bei der ARBITER-6-HALTS ist dies daraus abzuleiten, dass ausschließlich Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Gefäßleiden, erhöhtes KHK-Risiko nach Framingham, erhöhter koronarer Calciumscore) eingeschlossen wurden, die als behandlungsbedürftig anzusehen waren. Die häufigsten Ausschlusskriterien in der Studie ENHANCE betrafen das Vorliegen anderer Fettstoffwechselstörungen – wie beispielsweise einer APO-B-Genmutation ohne LDL-Rezeptor-Genmutation oder einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie – ebenso wie kardiale, renale und hepatische Begleiterkrankungen sowie lipidsenkende oder kardiovaskulär wirkende Begleitmedikationen. Als hauptsächliches Ausschlusskriterium der ARBITER-6-HALTS-Studie wurde in den Publikationen zur Studie das Vorliegen von Lebererkrankungen genannt.

Trotz der hinsichtlich des Patientenalters vergleichbaren Einschlusskriterien zeigte sich in den beiden Studien ein unterschiedliches Altersspektrum der eingeschlossenen Patienten. In der Studie ENHANCE betrug das durchschnittliche Alter ca. 46 Jahre, in der Studie ARBITER-6-HALTS waren die eingeschlossenen Patienten durchschnittlich 65 Jahre alt. Der Anteil an Frauen und Männern war in der Studie ENHANCE vergleichbar, in der Studie ARBITER-6-HALTS wurden mehr männliche Patienten eingeschlossen (ca. 80 %). Während die Vorbehandlung mit einer Statinmonotherapie ein Einschlusskriterium der Studie ARBITER-6-HALTS war, war dies in der Studie ENHANCE bei ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten der Fall. Auch hinsichtlich der LDL-C-Werte zu Studienbeginn unterschieden sich die beiden Studien. In der Studie ENHANCE lagen die Werte über 300 mg / dl und in der Studie ARBITER-6-HALTS über 80 mg/ dl. Die Raten der Studienabbrecher lagen in beiden Studien unter 20 % in den Behandlungsarmen.

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 7 dargestellt.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie „unsicher“ sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fällt bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips. Zusätzlich gingen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch war, konnte das Verzerrungspotenzial eines in dieser Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 7) wurde für die ENHANCE-Studie als niedrig eingestuft. Für die Studie ARBITER-6-HALTS fanden sich keine Angaben dazu, mit welchen Maßnahmen eine Zuteilungsverdeckung erreicht wurde. Es wurde lediglich beschrieben, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen verdeckt erfolgte. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der gleichzeitig unzureichenden Angaben zur Zuteilungsverdeckung ergab sich für diese Studie ein hohes Verzerrungspotenzial.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
ENHANCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	ja	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^a

a: Keine Angaben dazu, mit welchen Maßnahmen eine Zuteilungsverdeckung in der offenen Studie erreicht wurde.

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In Tabelle 8 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene dargestellt. Dieser Übersicht ist zu entnehmen, dass für die Studie ENHANCE für die untersuchten Endpunkte jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vorlag.

Für die Studie ARBITER-6-HALTS lag für die untersuchten Endpunkte, zu denen in den vorliegenden Publikationen Informationen enthalten waren, jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Dies ergab sich hauptsächlich aufgrund des hohen Anteils der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten und des zudem auffälligen Unterschieds zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich dieser nicht ausgewerteten Patienten.

Die detaillierten Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Kapiteln zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Studie ▼	Studien- ebene	Gesamt mortalität	Mortalität			Morbidität			Kombinierte Endpunkte zu Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
			kardial	zerebral	nichtkardial und nichtzerebral	kardial	zerebral	nichtkardial und nichtzerebral			UE	SUE	Studienabbrucher wegen UE
ENHANCE	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	–	niedrig	–	niedrig	niedrig	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	hoch ^{a,b}	hoch ^{a,c}	–	–	hoch ^{a,c}	–	–	hoch ^{a,c,d}	hoch ^{a,e}	–	–	hoch ^a

a: Hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.
 b: Es ist unklar, ob die Studienabbrucher in die Auswertung eingeschlossen wurden.
 c: Hohe Anzahl an Studienabbruchern, die nicht in die Auswertung einbezogen wurden, bei einem zudem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (9 [5 %] in der Ezetimibgruppe und 27 [14 %] in der Nicotinsäuregruppe).
 d: Die Ergebnisse zu einem Kriterium des kombinierten Endpunkts wurden nicht berichtet.
 e: Es wurden keine ausführlichen Informationen zur Erhebung des Endpunkts und zu Ergebnissen berichtet, sondern lediglich erwähnt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.
 –: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5.3.2 Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität ist Tabelle 9 zu entnehmen und ergab für die Studie ARBITER-6-HALTS ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Die Ergebnisse zu diesen Zielgrößen finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial der Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtmortalität						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein	unklar ^a	ja	ja	hoch ^{a,b}
Vaskuläre Mortalität (kardial)						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein ^c	nein ^d	ja	ja	hoch ^{b,d}
Vaskuläre Mortalität (zerebral)						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
Vaskuläre Mortalität (nichtkardial und nichtzerebral)						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
<p>a: Es ist unklar, ob die Studienabbrecher in die Auswertung eingeschlossen wurden.</p> <p>b: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.</p> <p>c: Offene Studie. Es ist davon auszugehen, dass die primäre Dokumentation der kardiovaskulären Ereignisse offen erfolgte. Die Bewertung der Ergebnisse wurde im Anschluss durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee durchgeführt.</p> <p>d: Aufgrund der hohen Anzahl an Studienabbrechern, die nicht in die Auswertung einbezogen wurden, bei einem zudem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (9 [5 %] in der Ezetimibgruppe und 27 [14 %] in der Nicotinsäuregruppe).</p> <p>–: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.</p>						

Tabelle 10: Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität

Studie Vergleich	N	Gesamt- mortalität n (%)	kardial n (%)	zerebral n (%)	nichtkardial und nichtzerebral n (%)
ENHANCE					
Ezetimib + Simvastatin	357	2 (0,6) ^a	2 (0,6) ^a	0 (0)	0 (0)
Placebo + Simvastatin	363	1 (0,3) ^a	1 (0,3) ^a	0 (0)	0 (0)
Gruppenunterschied		p = 0,578 ^b	p = 0,578 ^b	p > 0,999 ^b	p > 0,999 ^b
ARBITER-6-HALTS					
Ezetimib + Statin	176	7 (4,0)	5 (3,0) ^{a,c}	k. A.	k. A.
Nicotinsäure + Statin	187	1 (0,5)	1 (0,6) ^{a,c}	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied		p = 0,028 ^b	p = 0,110 ^b	k. A.	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Prozentzahlen beruhen auf eigener Berechnung.					
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [65]).					
c: Angaben lagen lediglich für 165 Patienten in der Ezetimibgruppe und 160 Patienten in der Nicotinsäuregruppe vor. Dies entspricht den randomisierten Patienten ohne Studienabbrecher und ohne die aufgrund nichtkardiovaskulärer Ereignisse verstorbenen Patienten.					
k. A.: keine Angaben; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis					

Für den Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) in der Studie ENHANCE lagen sowohl zur Gesamtmortalität als auch zur vaskulären Mortalität Angaben vor. Die Ergebnisse zur zerebralen und nichtkardialen/nichtzerebralen Mortalität waren dabei nicht aktiv berichtet, sondern ließen sich aus den Angaben zur Gesamtmortalität ableiten (sämtliche Todesfälle in der Studie waren kardial bedingt). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität.

In der Studie ARBITER-6-HALTS zum Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) wurden lediglich für die Gesamtmortalität und die vaskuläre kardiale Morbidität Daten berichtet. Für die Zielgröße Gesamtmortalität lag dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden (unklarer Nichtberücksichtigungsanteil). Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (14 %) als in der Ezetimibgruppe (5 %), kann das Ergebnis nicht als ausreichend ergebnissicher angesehen werden. Aus den Daten wird deshalb kein Nachteil von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich – bei ebenfalls hohem Verzerrungspotenzial aufgrund des inadäquaten Anteils an Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor. Laut einem Appendix zur

Publikation Taylor 2009 [66] traten in der Ezetimibgruppe 2 nichtkardiovaskuläre Todesfälle auf, die genaue Todesursache ging jedoch aus den Publikationen nicht hervor.

Bei der vorliegenden Datenlage zur Gesamt mortalität und zur vaskulären Mortalität ergab sich für diese Zielgrößen weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib.

5.3.3 Vaskuläre Morbidität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zielgröße vaskuläre Morbidität ist Tabelle 11 zu entnehmen und ergab für die Studie ARBITER-6-HALTS ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Die Ergebnisse zu dieser Zielgröße finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial der Zielgröße vaskuläre Morbidität

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Vaskuläre Morbidität (kardial)						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein ^a	nein ^b	ja	ja	hoch ^{a,b,c}
Vaskuläre Morbidität (zerebral)						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
Vaskuläre Morbidität (nichtkardial und nichtzerebral)						
ENHANCE	niedrig	–	–	–	–	–
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
<p>a: Offene Studie. Es ist davon auszugehen, dass die primäre Dokumentation der kardiovaskulären Ereignisse offen erfolgte. Die Bewertung der Ergebnisse wurde im Anschluss durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee durchgeführt.</p> <p>b: Aufgrund der hohen Anzahl an Studienabbrechern, die nicht in die Auswertung einbezogen wurden, bei einem zudem hohen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (9 [5 %] in der Ezetimibgruppe und 27 [14 %] in der Nicotinsäuregruppe).</p> <p>c: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.</p> <p>–: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.</p>						

Tabelle 12: Vaskuläre Morbidität

Studie	N	kardial n (%)	zerebral n (%)	nichtkardial und nichtzerebral n (%)		
ENHANCE		<u>Myokard- infarkt</u>	<u>Revaskulari- sierung</u>	<u>Herz- stillstand^b</u>	<u>Schlag- anfall</u>	
Ezetimib + Simvastatin	357	3 (1)	6 (2)	0 (0) ^b	1 (0,28) ^c	k. A.
Placebo + Simvastatin	363	2 (1)	5 (1)	0 (0) ^b	1 (0,28) ^c	k. A.
Gruppenunterschied		p = 0,666 ^a	p = 0,789 ^a	p > 0,999 ^a	p > 0,999 ^a	k. A.
ARBITER-6-HALTS		<u>Myokard- infarkt</u>	<u>Revaskulari- sierung</u>	<u>Koronar- syndrom^f</u>		
Ezetimib + Statin	165 ^d	k. A. ^e	3 (1,8)	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotinsäure + Statin	160 ^d	k. A. ^e	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied		k. A. ^e	p = 0,091 ^a	k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [65]).

b: Wiederbelebung nach Herzstillstand. Angaben wurden nach schriftlicher Anfrage von der Firma MSD erhalten.

c: Prozentzahlen beruhen auf eigener Berechnung.

d: Entspricht den randomisierten Patienten ohne Studienabbrecher und der aufgrund nichtkardiovaskulärer Ereignisse verstorbenen Patienten.

e: Im Appendix zu Taylor 2009 [66] werden 3 Ereignisse in der Ezetimibgruppe und 1 Ereignis in der Nicotinsäuregruppe genannt. Es ist jedoch unklar, ob dies nichttödliche Ereignisse waren.

f: Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms.

k. A.: keine Angaben; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) in der Studie ENHANCE zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Zielgröße vaskuläre kardiale und zerebrale Morbidität (Tabelle 12). Daten zur vaskulären nichtkardialen und nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

In der Studie ARBITER-6-HALTS zum Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lagen lediglich zur vaskulären kardialen Morbidität Daten vor (Revaskularisierungen). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 %, Nicotinsäuregruppe: 14 %). Zur Zielgröße Myokardinfarkt fanden sich zwar Ergebnisse, aus den vorliegenden Informationen ging jedoch nicht hervor, ob es sich dabei um nichttödliche Ereignisse handelte. Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen und nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.

Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure

ergab sich für diese Zielgröße ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib.

5.3.4 Kombinierte Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität

In beiden Studien wurden kombinierte Endpunkte dargestellt, die sowohl Komponenten der Mortalität als auch der Morbidität enthielten. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Tabelle 13 zu entnehmen und ergab für die Studie ARBITER-6-HALTS ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Die Definitionen der jeweiligen kombinierten Endpunkte sowie die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der kombinierten Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kombinierte Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität^a						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein ^b	nein ^c	nein ^d	ja	hoch ^{b,c,d,e}
<p>a: Definitionen der Endpunkte in den Studien sind Tabelle 14 zu entnehmen. b: Offene Studie. Es ist davon auszugehen, dass die primäre Dokumentation der kardiovaskulären Ereignisse offen erfolgte. Die Bewertung der Ergebnisse wurde im Anschluss durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee durchgeführt. c: Aufgrund der hohen Anzahl an Studienabbrechern, die nicht in die Auswertung einbezogen wurden, bei einem zudem hohen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (9 [5 %] in der Ezetimibgruppe und 27 [14 %] in der Nicotinsäuregruppe). d: Zu einer Komponente des kombinierten Endpunkts wurden keine Ergebnisse berichtet (Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms). e: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.</p>						

Tabelle 14: Kombinierte Endpunkte zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität

Studie Vergleich	N	Definition	Patienten mit Ereignis n (%)
ENHANCE		Kombinierter Endpunkt:	
Ezetimib + Simvastatin	357	Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall,	10 (3)
Placebo + Simvastatin	363	Wiederbelebung nach Herzstillstand,	7 (2)
Gruppenunterschied		koronare Revaskularisierung	p = 0,464 ^a
ARBITER-6-HALTS		Kombinierter Endpunkt:	
Ezetimib + Statin	165	Tod aufgrund koronarer	– ^b
Nicotinsäure + Statin	160	Herzerkrankungen, Myokardinfarkt,	– ^b
Gruppenunterschied		myokardiale Revaskularisierung, Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms	– ^b
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.</i>			
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [65]).			
b: Laut Angaben in der Publikation Taylor 2009 und dem Appendix [66]: 9 (5 %) in der Ezetimibgruppe und 2 (1 %) in der Nicotinsäuregruppe (p = 0,04). Allerdings werden die Ergebnisse des Kriteriums „Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“ nicht berichtet, sodass zu dem kombinierten Endpunkt keine Aussage möglich ist.			
N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis			

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) in der Studie ENHANCE zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.

In der Studie ARBITER-6-HALTS zum Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten 5 % der Patienten aus der Ezetimibgruppe versus 1 % der Patienten aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts. Der beobachtete Unterschied wurde dabei als statistisch signifikant angegeben (p = 0,04). In der Ergebnisdarstellung wurde jedoch eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine weiterführende Information. Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind daher als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen und gehen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Dessen ungeachtet ist diese Auswertung zusätzlich auch aufgrund der hohen Nichtberücksichtigungsrate und des zudem auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrechern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen.

Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von

Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden lediglich in der Studie ARBITER-6-HALTS erhoben. Als Messinstrument wurde der EuroQoL (EQ-5D) verwendet. Es handelt sich dabei um eine Selbstbeurteilungsskala zur Lebensqualität. Der EuroQoL umfasst 5 Faktoren – Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen, Ängstlichkeit / Depression –, die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Außerdem enthält der Fragebogen eine visuelle Analogskala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [67].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Tabelle 15 zu entnehmen und ergab für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial der Zielgröße Lebensqualität

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Lebensqualität						
ENHANCE	niedrig	–	–	–	–	–
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein ^a	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	hoch ^{a,b}
a: Offene Studie. b: Es wurden keine ausführlichen Informationen zur Erhebung des Endpunkts und zu Ergebnissen berichtet, sondern lediglich erwähnt, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. –: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.						

In den vorliegenden Publikationen zur Studie ARBITER-6-HALTS wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt. Es wurde lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.

Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

5.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von unerwünschten Ereignissen insgesamt, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse operationalisiert. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Tabelle 16 zu entnehmen und ergab für die Studie ARBITER-6-HALTS für den Endpunkt „Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse“ ein hohes Verzerrungspotenzial, auf welches in der Ergebnisinterpretation näher eingegangen wird. Tabelle 17 liefert einen Überblick über die Einzelergebnisse der Endpunkte.

Tabelle 16: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zielgröße Studien	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	–	–	–	–	–
Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse						
ENHANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARBITER-6-HALTS	hoch	nein ^a	ja	ja	ja	hoch ^{a,b}
a: Offene Studie. b: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene. –: Zielgröße wurde nicht erhoben / berichtet.						

Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse

Studie Vergleich	N	Patienten mit mindestens einem UE n (%)	Patienten mit mindestens einem SUE n (%)	Studienabbruch wegen UE n (%)
ENHANCE				
Ezetimib + Simvastatin	357	338 (95)	48 (13)	29 (8)
Placebo + Simvastatin	363	338 (93)	43 (12)	34 (9)
Gruppenunterschied		p = 0,391 ^a	p = 0,539 ^a	p = 0,578 ^a
ARBITER-6-HALTS				
Ezetimib + Statin	176	k. A.	k. A.	3 (2) ^{b,c}
Nicotinsäure + Statin	187	k. A.	k. A.	17 (9) ^{b,c}
Gruppenunterschied		k. A.	k. A.	p = 0,002 ^a
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>				
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [65]).				
b: Prozentzahlen beruhen auf eigener Berechnung.				
c: Ereignisse sind in der Publikation als „adverse drug effects“ beschrieben.				
k. A.: keine Angaben; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis				

Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) in der Studie ENHANCE zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

In der Studie ARBITER-6-HALTS zum Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) wurden lediglich Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse berichtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Ezetimib. Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch bewertet (siehe 5.3.1). Aus diesem Ergebnis wird deshalb kein Vorteil für Ezetimib abgeleitet.

Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.

5.3.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankung (insbesondere Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen)

Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Relevante Subgruppenauswertungen lagen lediglich in der Studie ENHANCE vor, und zwar für die Faktoren Alter und Geschlecht zu der Zielgröße unerwünschte Ereignisse. Da sich im Studienbericht kein Test auf Interaktion fand, wurde dieser jeweils nachträglich mittels Heterogenitätstest auf Basis der aggregierten Daten selbst berechnet. Es ergaben sich für diese Zielgröße keine Anhaltspunkte für eine Interaktion zwischen Alter bzw. Geschlecht und Behandlung ($p = 0,352$ für Alter, $p = 0,269$ für Geschlecht). Daher wurde auf eine Darstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse verzichtet.

5.3.8 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht erforderlich.

5.3.9 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 18 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage für die patientenrelevanten Endpunkte. Die identifizierten Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS). Für die Anwendung von Ezetimib in der Monotherapie lagen keine Studien vor.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Beide Aussagen gelten sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie.

Tabelle 18: Landkarte der Beleglage

Endpunkt ▶	Mortalität			Morbidität			Kombinierte Endpunkte zu Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkung			
	Gesamt mortalität	kardial	zerebral	nichtkardial und nichtzerebral	kardial	zerebral			nichtkardial und nichtzerebral	UE	SUE	Studienabbrucher wegen UE
Eze vs. Plc (Kombination mit Simva)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	(↔)	-	(↔)	(↔)	(↔)
Eze vs. Nic (Kombination mit Statin)	(↔)	(↔)	-	-	(↔)	-	-	*	(↔)	-	-	(↔)

(↔): Weder Hinweis noch Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo; weder Hinweis noch Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu anderen Lipidsenkern; unzureichende Datenlage (jeweils eine placebokontrollierte und eine aktiv kontrollierte Studie, hohes Verzerrungspotenzial der aktivkontrollierten Studie).
 -: Keine Daten vorhanden.
 *: Die zu diesem Endpunkt vorliegenden Daten gehen aufgrund unzureichender Informationen zu einer Komponente des kombinierten Endpunkts nicht in die Nutzenbewertung ein.
 Eze: Ezetimib, Nic: Nicotinsäure, Plc: Placebo, Simva: Simvastatin, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse

6 Diskussion

Im vorliegenden Bericht wurde der Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Die identifizierten Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo bzw. Nicotinsäure. Für die Anwendung von Ezetimib in der Monotherapie lagen keine Studien vor.

Aus der vorliegenden Datenlage ergab sich kein Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Es ergab sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Beide Aussagen gelten sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie.

6.1 Informationsbasis und Datenqualität

Obwohl Ezetimib als Medikament seit mehr als 8 (Ezetrol) bzw. 6 (Inegy) Jahren auf dem Markt verfügbar ist, wurden in einer breit angelegten Suche nur 2 Studien gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllen. Dies ist zum einen die Studie ENHANCE, in der die Gabe von Ezetimib mit Placebo verglichen wird, und zum anderen die ARBITER-6-HALTS-Studie, eine aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Ezetimib mit Niacin. In beiden Studien erhielten die eingeschlossenen Patienten ergänzend eine Basistherapie mit Statinen.

Sowohl die ENHANCE- als auch die ARBITER-6-HALTS-Studie waren nicht darauf ausgerichtet, das Auftreten kardiovaskulär bedingter Ereignisse zu untersuchen. Vielmehr wurde die Änderung der Intima-Media-Dicke der Karotisarterie als primäres Zielkriterium erhoben, daneben wurden auch die Änderungen verschiedener Lipidwerte wie bspw. die LDL-C-Werte unter den jeweiligen Therapien untersucht. Sowohl in der ENHANCE- als auch in der ARBITER-6-HALTS-Studie senkte Ezetimib die LDL-C-Werte in einem statistisch signifikant höheren Ausmaß als Placebo ($p < 0,01$) bzw. Nicotinsäure ($p = 0,01$). Die Intima-Media-Dicke blieb in beiden Studien unter der Ezetimibgabe jedoch weitgehend unverändert, während die Nicotingabe zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Intima-Media-Dicke führte ($p = 0,003$, Gruppenunterschied). Inwieweit die Messergebnisse für die Intima-Media-Dicke und den LDL-C jedoch stellvertretende Aussagen in Bezug auf die Progression einer kardiovaskulären Atherosklerose oder die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse erlauben, ist derzeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Diskussionen in der Fachwelt [68,69]. Eindeutige Belege aus Interventionsstudien dafür, dass eine Senkung der Intima-Media-Dicke oder der LDL-C-Werte per se einen Nutzen für die Patienten darstellt, fehlen. So kann sich trotz der gleichgerichteten LDL-senkenden Wirkung verschiedener Lipidsenker der Nutzen für die Patienten hinsichtlich der Morbidität und Mortalität unterscheiden. Dies wird am Ergebnis einer Meta-Analyse von Studer 2005 deutlich, in der Studien zu verschiedenen lipidsenkenden Therapien auf Substanzklassenebene

zusammengefasst und die Effekte miteinander verglichen wurden [21]. Sämtliche untersuchten Arzneistoffklassen senkten die LDL-C-Werte. Für die Gruppe der Fibrate sowie für die Nicotinsäurepräparate ging dies allerdings nicht mit einer parallelen Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit einher. In den Fibratstudien zeigte sich insgesamt sogar eine Zunahme der nicht kardiovaskulären Mortalität. Auch die Autoren der Publikation zur ENHANCE-Studie schließen nicht aus, dass der vaskuläre Vorteil der Statine auf bestimmten lipidunabhängigen, klassenspezifischen Wirkungen beruht, die Ezetimib aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus nicht ausübt [55]. Wie der LDL-C ist auch die Intima-Media-Dicke als Surrogatparameter mit lediglich begrenztem Aussagewert anzusehen. So zeigt eine Untersuchung, dass – beschränkt auf Statine – die Progression der Intima-Media-Dicke als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte dienen könnte [70]; andererseits liegen Untersuchungen vor, in denen trotz einer LDL-C-Senkung kein Effekt auf die Intima-Media-Dicke gemessen wurde, während die Rate der kardiovaskulären Ereignisse reduziert wurde [71,72]. Eine aktuelle Meta-Analyse zu dieser Thematik schloss 41 randomisierte Studien mit insgesamt 18 307 Patienten ein und kam zu dem Ergebnis, dass die Reduktion der Intima-Media-Dicke nicht zwingend und vor allem nicht unabhängig von dem eingesetzten Mittel mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist [73].

Letztendlich ist für den Patienten relevant, ob Myokardinfarkte, Schlaganfälle und die dadurch bedingten Todesfälle durch eine Therapie mit Ezetimib gesenkt werden können. Studien mit Ezetimib, die primär darauf angelegt sind, diesen patientenrelevanten Nutzen zu untersuchen, liegen jedoch derzeit nicht vor. In den beiden eingeschlossenen Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erhoben; für die ARBITER-6-HALTS-Studie lag dabei zudem ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Beide Studien waren weder hinsichtlich der Anzahl der eingeschlossenen Patienten noch bezüglich der Studiendauer auf die Untersuchung solcher Ereignisse ausgerichtet.

Die Datenbasis war somit insgesamt unzureichend. Für die ARBITER-6-HALTS-Studie blieben zudem anhand der vorliegenden Publikationen wesentliche Fragen zu den Studienergebnissen und Analysen der Studie offen. Die Studienverantwortlichen stellten mit Verweis auf die bereits vorliegenden Publikationen zur Studie keine klärenden Informationen zur Verfügung. Auch der Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) hat die angefragten Informationen nicht zur Verfügung gestellt. Nach Angabe der Firma Abbott bestehen bestimmte Einschränkungen bezüglich der Verwendung der Studienergebnisse und Datensätze durch Abbott.

Insgesamt ist festzustellen, dass eine positive Wirkung von Ezetimib auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – trotz der langen Marktpräsenz von Ezetimib – zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht nachgewiesen ist. Auch liegen keine aussagekräftigen Studien vor, die diese Frage beantworten könnten. Derzeit richtet sich die Aufmerksamkeit auf die noch laufende IMPROVE-IT-Studie. Die Studie untersucht erstmals das kardiovaskuläre Risiko einer Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (bei begleitender Simvastatingabe in beiden Behandlungsgruppen) bei Hochrisikopatienten nach akutem Koronarsyndrom. Der Abschluss dieser

Studie wird im Jahr 2013 erwartet. Darüber hinaus sind auch weitere aktiv kontrollierte Studien zu fordern, in denen Ezetimib mit anderen lipidsenkenden Interventionen (insbesondere gegenüber einer Statindosiserhöhung) verglichen wird. Nur so kann eine vollständige Bewertung und Einordnung von Ezetimib in den medizinischen Versorgungskontext vorgenommen werden.

6.2 Ausschluss von Studien – Randomisierung und Zulassungsstatus

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden einige Langzeitstudien mit einer Studiendauer von (mehr als) einem Jahr identifiziert, die jedoch in den vorliegenden Bericht nicht eingeschlossen wurden, weil die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. So lagen unter anderem zwei 12-monatige Extensionsstudien zum Vergleich von Ezetimib mit Placebo vor – jeweils zusätzlich zu einer Gabe von Simvastatin (P02156, 109 Patienten) [74] oder Atorvastatin (P02154, 246 Patienten) [75]. Beiden Studien ging eine 12-wöchige Kurzzeitstudie voraus, in denen 10 Behandlungsarme untersucht wurden, bestehend aus Placebo (1 Behandlungsarm), Ezetimibmonotherapie (1 Behandlungsarm), Ezetimib + verschiedene Statindosierungen (4 Behandlungsarme) sowie Statinmonotherapie in verschiedenen Dosierungen (4 Behandlungsarme). Die Ergebnisse beider Extensionsstudien waren jedoch nicht verwendbar. So wurden die ursprünglich 10 unterschiedlichen Therapieregimes der Kurzzeitstudie in der Extensionsstudie in die folgenden 2 unterschiedlichen Therapieregimes überführt: Placebo vs. Ezetimib bei jeweils zusätzlicher Statingabe. Die Patienten der Placebogruppe blieben dabei in der Placebogruppe, die Patienten der Ezetimibmonotherapiegruppe und der 4 Ezetimib/Statin-Gruppen wurden nichtrandomisiert der Ezetimibgruppe zugeteilt. Die weiteren 4 Statinmonotherapiegruppen wurden mittels Rerandomisierung den beiden Behandlungsarmen der Extensionsstudie zugeordnet. Beide Extensionsstudien sind somit für die hier betrachtete Fragestellung als nicht randomisierter Vergleich anzusehen.

In 2 weiteren 12-Monats-Studien (VYCTOR mit 90 Patienten und PN036x1 mit 576 Patienten [76,77]) wurde Ezetimib nicht im Rahmen des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus eingesetzt. Dieser sieht unter anderem vor, dass Ezetimib nur bei Patienten eingesetzt werden darf, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht [34,35]. Die Patienten der VYCTOR-Studie erhielten gemäß den Angaben in der Publikation Meaney 2009 zwar mehrheitlich eine Statinvorbehandlung, allerdings in einer geringen bis sehr geringen Dosierung. Daraus ist zu entnehmen, dass bei diesen Patienten die Simvastatingabe zuvor nicht ausgeschöpft war, bevor zusätzlich Ezetimib gegeben wurde. Auch in der Einjahresstudie PN036x1 (12 Wochen plus 48 Wochen Extension) [77] wurde Ezetimib nicht gemäß dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus eingesetzt. Die Studie verglich Ezetimib in der nicht zugelassenen Kombination mit Fenofibrat gegenüber einer alleinigen Fenofibratgabe.

6.3 Ausschluss der SEAS-Studie

In der SEAS-Studie [36,78] wurde die kombinierte Gabe aus Ezetimib 10 mg + Simvastatin 40 mg gegenüber einer Placebogabe bei insgesamt 1873 Patienten mit einer

asymptomatischen Aortenstenose verglichen. Es wurden 944 bzw. 929 Patienten pro Studienarm für eine Dauer von 4 Jahren randomisiert. Primäres Ziel war die Untersuchung einer Kombination aus schweren kardiovaskulären Ereignissen wie kardiovaskulär bedingtem Tod, Aortenklappenersatz, nichttödlicher Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, operative Eingriffe, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder nichthämorrhagischer Schlaganfall. Mit Blick auf die eingeschlossene Population geht aus den Angaben in der Publikation und dem Studienbericht hervor, dass Patienten, die auf eine lipidsenkende Therapie angewiesen waren, aus der Studie ausgeschlossen wurden. Das Vorliegen einer Hypercholesterinämie bei diesen Patienten ist daher unwahrscheinlich.

Die LDL-C-Werte wurden in der Ezetimib + Simvastatingruppe um mehr als 60 % gesenkt, wohingegen sie unter Placebo nahezu unverändert blieben. Die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen zeigten dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen; wohl aber zeigte sich in Bezug auf ischämische Ereignisse – ein sekundärer kombinierter Endpunkt der Studie – ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,02$) zugunsten der Ezetimib-Simvastatin-Kombination.

Ungeachtet dessen, dass die Studie aufgrund der eingeschlossenen Studienpopulation nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist, eignet sie sich nicht für eine Nutzensaussage zu Ezetimib, da in der Studie eine Kombination aus Ezetimib und Simvastatin mit Placebo verglichen wird. Die im Studienverlauf beobachteten positiven (oder auch negativen) Wirkungen in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe können somit nicht eindeutig der Ezetimibgabe zugeschrieben werden, sondern ebenso ein allein auf der Statingabe beruhender Effekt sein. Für Simvastatin wurde bereits ein positiver Effekt auf die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt [14,79]. Um eine Aussage zum Nutzen von Ezetimib treffen zu können, hätte die über die Ezetimibgabe hinausgehende lipidsenkende Therapie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar sein müssen.

6.4 Ausschluss der SHARP-Studie

In die SHARP-Studie [80] wurden 9438 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen – ohne Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisierung in der Krankheitsgeschichte – den 3 Behandlungsgruppen Simvastatin (ca. 1000 Patienten), Ezetimib + Simvastatin oder Placebo (jeweils ca. 4000 Patienten) randomisiert zugeteilt. Nach einem Jahr erfolgte eine Rerandomisierung der Simvastatingruppe, indem die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden anderen Gruppen (Ezetimib + Simvastatin versus Placebo) aufgeteilt wurden. Die weitere Beobachtung dieser beiden Gruppen erfolgte für 3 weitere Jahre. Als Zielkriterien wurden schwere atherosklerotische und vaskuläre Ereignisse sowie Nierenerkrankungen im Finalstadium (Dialyse oder Transplantation) untersucht. Auch für diese Studie stellte sich zunächst die Frage, ob es sich bei der eingeschlossenen Studienpopulation um Patienten mit Hypercholesterinämie handelt. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll wurden keine festen LDL-C-Werte als Einschlusskriterium festgelegt, den Ärzten wurde jedoch aufgetragen, vor Studieneintritt das Lipidprofil der Patienten zu beurteilen [51]. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Lipidwerte aus ärztlicher Sicht keinen Anlass für eine

Statintherapie gaben. Aus diesem Grund ist nicht davon auszugehen, dass es sich bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern um Patienten mit einer Hypercholesterinämie handelt. Weiterhin ist zu beachten, dass lediglich das erste Jahr der Studie (vor der Rerandomisierung der Simvastatingruppe) eine Aussage über den Nutzen der Gabe von Ezetimib zulässt. Für diesen Zeitraum eignen sich 2 der 3 Studienarme für einen Vergleich von Ezetimib mit Placebo bei gleichzeitiger Simvastatingabe in beiden Gruppen. Für diesen Studienzeitraum werden in der Publikation jedoch keine Aussagen zu patientenrelevanten Ereignissen (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) berichtet. Im weiteren Verlauf der Studie (nach der Rerandomisierung) wird dann die Kombination von Ezetimib und Simvastatin mit einer Placebogabe verglichen. Wie schon für die SEAS-Studie erläutert, ist aus den Ergebnissen dieser Studienphase unklar, ob die Effekte auf Simvastatin oder Ezetimib zurückzuführen sind. Unabhängig von der eingeschlossenen Patientenpopulation, die nicht den Kriterien für diesen Bericht entsprach, erlaubt die Studie somit keine Aussage zum Nutzen von Ezetimib.

6.5 Patientenpopulation in den Studien ENHANCE und ARBITER-6-HALTS

Die Bewertung von Ezetimib erfolgte im Rahmen der Behandlung der primären Hypercholesterinämie. Wie in der wissenschaftlichen Erörterung zum Berichtsplan bereits ausführlich diskutiert und von allen Teilnehmern einheitlich eingeschätzt, ist es aufgrund fehlender Grenzwerte (bspw. für den LDL-C-Wert) schwer, eine klare Trennlinie zwischen einer Hyper- und einer Normcholesterinämie zu ziehen [81]. Zur Indikation für eine lipidsenkende Therapie ist neben der Cholesterinkonzentration auch das übrige individuelle Risikoprofil der Patienten von Bedeutung. In den Studien finden sich jedoch in der Regel keine Angaben zu einzelnen patientenbezogenen Risikoprofilen, sondern es wird eine Patientenpopulation betrachtet. Die Entscheidung, ob auf Basis des kardiovaskulären Risikos der Patienten eine Indikation für eine Senkung der Cholesterinwerte vorlag, wurde daher pragmatisch anhand der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den einzelnen Studien oder auf Basis der Bewertung der tatsächlich in den Studien eingeschlossenen Population getroffen.

Für die ENHANCE-Studie ist das Vorliegen einer primären Hypercholesterinämie als Einschlusskriterium definiert. Dabei wurden die Kriterien der WHO zugrunde gelegt [64], die neben Vorgaben zum LDL-C-Wert auch eine Genotypbestimmung umfassen. Für die ARBITER-6-HALTS-Studie findet sich hingegen nicht ausdrücklich der Wortlaut „primäre Hypercholesterinämie“ in den Einschlusskriterien. In der Publikation Taylor 2009 zur Studie wird aber erwähnt, dass die eingeschlossenen Patienten entweder koronare Gefäß-erkrankungen hatten, das Risiko für koronare Herzerkrankungen in den nächsten 10 Jahren bei über 20 % lag oder sie einen erhöhten koronaren Calciumscore aufwiesen. Die mittleren LDL-C-Werte der Patienten bei Studienbeginn lagen mit 83 mg / dl in der Ezetimibgruppe und 81 mg / dl in der Niacingruppe zwar vergleichsweise niedrig, um vom Vorliegen einer Hypercholesterinämie zu sprechen; dies erklärt sich aber zumindest teilweise daraus, dass eine stabile Statineinnahme die Voraussetzung für die Aufnahme war. Verschiedene Leitlinien empfehlen als Therapieziel LDL-C-Werte von unter 80 mg / dl bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung [5,12]. Gemäß der Beschreibung der Population in den

Einschlusskriterien kann somit davon ausgegangen werden, dass bei den eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres kardiovaskulären Risikos als erhöht einzuschätzende Cholesterinwerte vorliegen. Zu der Frage, ob die Patienten eine *primäre* Hypercholesterinämie aufwiesen, liegen in der Studie keine konkreten Informationen vor. Die Tatsache, dass bei mehr als 40 % der eingeschlossenen Patienten bereits ein koronares Ereignis in der Familie aufgetreten ist, liefert zumindest einen Hinweis darauf, dass auch Patienten mit primären Formen eingeschlossen wurden. Zudem liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass ausschließlich oder überwiegend Patienten mit einer sekundären Form eingeschlossen wurden. Zwar ist angegeben, dass auch Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen sind, jedoch ist eine Hypercholesterinämie bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus nicht per se als sekundäre Form anzusehen.

6.6 Krebsinzidenz

Keine der beiden eingeschlossenen Studien war darauf ausgerichtet, die Krebsinzidenz oder die krebserzeugenden Todesfälle zu untersuchen. Ein krebserzeugendes Potenzial von Ezetimib kann jedoch nicht ausgeschlossen werden [82]. So zeigte sich in der SEAS-Studie bei Patienten mit Aortenklappenstenose unter der Gabe von Ezetimib/Simvastatin eine statistisch signifikant höhere Rate von Krebserkrankungen (11,1 % vs. 7,5 % in der Placebogruppe, $p = 0,01$) [36].

In einer Untersuchung von Peto 2008 [37] wurden die 2 noch laufenden Studien SHARP und IMPROVE-IT [83-85] hinsichtlich krebserzeugender Ereignisse entblindet und die Zwischenergebnisse zusammengeführt. Diese Meta-Analyse zeigte zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, dennoch kann die Unsicherheit hinsichtlich eines potenziellen krebserzeugenden Potenzials von Ezetimib nicht sicher ausgeräumt werden. So wird in der Meta-Analyse bspw. eine numerisch, aber nicht statistisch signifikant erhöhte Anzahl krebserzeugender Todesfälle ($p = 0,07$) beobachtet. Auch ist hinsichtlich der in beiden Studien (SHARP und IMPROVE-IT) vorliegenden Studiendauern von 2,7 Jahren und 1 Jahr fraglich, ob dieser Zeitraum für die Beurteilung eines krebserzeugenden Potenzials ausreicht.

Die FDA stellt fest, dass für Simvastatin eine große Anzahl von Langzeitstudien darauf hinweist, dass kein erhöhtes Krebsrisiko besteht [38]. Auch für Ezetimib ist nach Ansicht der FDA auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen oder krebserzeugenden Tod unwahrscheinlich. Die Informationen aus Langzeitstudien seien für Ezetimib jedoch unzureichend, um das Krebsrisiko definitiv auszuschließen. Die FDA rät daher, das klinische Risiko von Ezetimib (in der Mono- und Kombinationstherapie) im Vergleich zu anderen lipidsenkenden Medikamenten zu untersuchen. Derzeit liegt keine schlüssige Evidenz vor, um das karzinogene Potenzial von Ezetimib ausreichend sicher auszuschließen.

6.7 Vergleich mit anderen systematischen Übersichten

Ein Großteil der derzeit vorliegenden systematischen Übersichten zu Ezetimib ist nicht darauf ausgerichtet, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und die Sicherheit dieses

Arzneistoffs zu untersuchen; vielmehr sind die hinsichtlich ihrer Relevanz viel diskutierten Surrogatparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Änderung der LDL-C-Werte oder die Progression der Intima-Media-Dicke das Ziel der Übersichten [86-90]. In Charland [90] wird bspw. die prozentuale Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse anhand eines Modells geschätzt. Jedoch finden sich auch einige systematische Übersichten, in denen Ezetimib hinsichtlich Sicherheit und patientenrelevanter klinischer Endpunkte untersucht wird. Diese kommen geschlossen zu dem Ergebnis, dass derzeit keine Langzeitstudien vorliegen, die eine Beurteilung solcher Endpunkte zulassen [91-95].

Eine sehr ausführliche systematische Übersicht der NIHR (National Institute for Health Research) von Ara et al. aus dem Jahr 2008 entspricht dem vorliegenden Bericht methodisch gesehen in vielen Bereichen [95]. Die Übersicht untersucht Ezetimib im Rahmen des Zulassungsstatus bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Als Endpunkte wurden das Überleben, tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität definiert. Unterschiede zum vorliegenden Bericht ergaben sich daraus, dass in Ara 2008 auch Surrogatendpunkte wie LDL-C, HDL-C und Gesamtcholesterin in die Bewertung eingebunden wurden – allerdings nur dann, wenn keine Daten zu definierten patientenrelevanten Endpunkten vorlagen. Als Mindeststudiendauer wurden dementsprechend 12 Wochen festgelegt. Die systematische Übersicht identifizierte 13 randomisierte Studien, die auf die Untersuchung der LDL-C-Änderung ausgerichtet waren. Keine dieser 13 Studien war darauf ausgerichtet, klinische Endpunkte wie Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse oder Lebensqualität zu untersuchen. Hinsichtlich der Senkung des LDL-C-Werts zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ezetimib (zusätzlich zur Statingabe) sowie auch in der Monotherapie im Vergleich zu Placebo. Die Autoren geben jedoch zu bedenken, dass derzeit unklar ist, ob aus der durch Ezetimib verursachten Senkung des LDL-C auf eine Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse geschlossen werden kann. Vielmehr warnen sie davor, bei einem neuen Arzneimittel aus den Änderungen der Lipidwerte auf klinische Outcomes zu schließen. Die systematische Übersicht kommt daher insgesamt zu dem Ergebnis, dass dringender Bedarf an Langzeitstudien zur Untersuchung des kardiovaskulären Risikos besteht. Insgesamt unterscheidet sich das Ergebnis der systematischen Übersicht Ara 2008 [95] nicht von dem Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung – weder hinsichtlich der Ergebnisse noch in Bezug auf die Forderung nach aussagekräftigen Langzeitstudien zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos von Ezetimib.

7 Fazit

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

ENHANCE

Berthold HK, Nitschmann S. Therapie der familiären Hypercholesterinämie mit oder ohne Ezetimib. Internist 2008; 49(10): 1274-1276.

Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP et al. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. J Lipid Res 2010; 51(4): 755-762.

Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Supplementary appendix to 'Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia' (N Engl J Med 2008; 358(14):1431-43) [online]. 2008 [Zugriff: 18.03.2011]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0800742/suppl_file/nejmoa0800742-sa1.pdf.

Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358(14): 1431-1443.

Kastelein JJP, Sager PT, De Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. Am Heart J 2005; 149(2): 234-239.

Padial LR. The ENHANCE trial: analysis and clinical significance. Clin Lipidol 2010; 5(2): 161-166.

Schering-Plough Research Institute. Effect of combination ezetimibe (SCH 58235) and high-dose simvastatin vs. simvastatin alone on the atherosclerotic process in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia (the ENHANCE trial): study no P02578; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Taylor AJ. Given the ENHANCE trial results, ezetimibe is still unproven. Cleve Clin J Med 2008; 75(7): 497-498.

ARBITER-6-HALTS

Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21(3): 221-225.

Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-2122.

Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2721-2726.

9 Literatur

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.
2. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research; what we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res* 2006; 47(8): 1620-1630.
3. Kostner GM, Scharnagel H, Kostner K, März W. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Parhofer KG (Ed). *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer; 2007. S. 2-65.
4. Parhofer KG. HDL: neue Aspekte zu Physiologie und Therapie. *Kardiologe* 2008; 2(5): 312-319.
5. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421.
6. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1795-1803.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 407-420.
8. Villegier L, Abifadel M, Allard D, Rabes JP, Thiart R, Kotze MJ et al. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. *Hum Mutat* 2002; 20(2): 81-87.
9. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362(9385): 717-731.
10. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135(6): 447-459.
11. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: University of Michigan; 2001. S. 2863-2913.
12. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91(Suppl 5): v1-v52.

13. Husereau DR. Ezetimibe for lowering blood cholesterol. *Issues Emerg Health Technol* 2003; (49): 1-4.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin: Arbeitspapier [online]. 15.08.2005 [Zugriff: 15.10.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 1). URL: http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin_.pdf.
15. De Lorgeril M. Disappointing recent cholesterol-lowering drug trials: is it not time for a full reappraisal of the cholesterol theory? *World Rev Nutr Diet* 2009; 100: 80-89.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
17. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178(5): 576-584.
18. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
19. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, De Gramont A. Biomarkers and surrogate end points: the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 309-317.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 28.03.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
21. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165(7): 725-730.
22. Lousberg TR, Denham AM, Rasmussen JR. A comparison of clinical outcome studies among cholesterol-lowering agents. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1599-1607.
23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109-2122.
24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-2414.

25. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: Langfassung; Version 1.8 [online]. 04.2008 [Zugriff: 08.12.2010]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-lang-1.8.pdf>. Bundesärztekammer.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia [online]. 08.2008 [Zugriff: 22.06.2010]. (NICE clinical guideline; Band 71). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICEGuideline.pdf>.
27. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins: clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009; 15(5): 479-489.
28. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139(8): 670-682.
29. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423.
30. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 18.
31. Puccetti L, Pasqui AL, Auteri A, Bruni F. Mechanisms for antiplatelet action of statins. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5(2): 121-126.
32. Pullinger CR, Kane JP, Malloy MJ. Primary hypercholesterolemia: genetic causes and treatment of five monogenic disorders. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 107-119.
33. Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Pobersch I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 629-639.
34. MSD, Essex Pharma. Ezetrol 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2010 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. MSD, Essex Pharma. Inegy: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343-1356.
37. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1357-1366.
38. Food and Drug Administration. Follow-up to the August 2008 early communication about an ongoing safety review of ezetimibe/simvastatin (marketed as Vytorin), simvastatin

(marketed as Zocor) and ezetimibe (marketed as Zetia): FDA investigates a report from the SEAS Trial [online]. 22.12.2009 [Zugriff: 12.10.2010]. URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/ucm194964.htm>.

39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 30.11.2009]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.

41. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.

42. Cohen J. Statistical analysis for the behavioral sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

43. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

44. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

45. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

46. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

47. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

48. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): final protocol; version 4. London: National Research Register; 2004.

49. Alvarez-Sala Walther LA. Effectiveness of ezetimibe in monotherapy [Spanisch]. *Medicina Clinica Monografias* 2005; 6(1): 22-25.

50. Shimane University School of Medicine. Effects of rosuvastatin and ezetimibe on bone turnover markers in type 2 diabetes patients with hypercholesterolemia [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 16.11.2010 [Zugriff: 09.12.2010]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001993>.

51. SHARP International Coordinating Centre. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): final protocol; version 5 [online]. 12.07.2005 [Zugriff: 29.03.2011]. URL: http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/download_protocol_en_v5.pdf.
52. Berthold HK, Nitschmann S. Therapie der familiären Hypercholesterinämie mit oder ohne Ezetimib. *Internist* 2008; 49(10): 1274-1276.
53. Jakulj L, Vissers MN, Groen AK, Hutten BA, Lutjohann D, Veltri EP et al. Baseline cholesterol absorption and the response to ezetimibe/simvastatin therapy: a post-hoc analysis of the ENHANCE trial. *J Lipid Res* 2010; 51(4): 755-762.
54. Kastelein JJP, Sager PT, De Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149(2): 234-239.
55. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-1443.
56. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Supplementary appendix to 'Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia' (*N Engl J Med* 2008; 358(14):1431-43) [online]. 2008 [Zugriff: 18.03.2011]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0800742/suppl_file/nejmoa0800742-sa1.pdf.
57. Padial LR. The ENHANCE trial: analysis and clinical significance. *Clin Lipidol* 2010; 5(2): 161-166.
58. Taylor AJ. Given the ENHANCE trial results, ezetimibe is still unproven. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(7): 497-498.
59. Schering-Plough Research Institute. Effect of combination ezetimibe (SCH 58235) and high-dose simvastatin vs. simvastatin alone on the atherosclerotic process in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia (the ENHANCE trial): study no P02578; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
60. Schering-Plough, Merck. Effect of combination ezetimibe and high-dose simvastatin vs simvastatin alone on the atherosclerotic process in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (the ENHANCE trial) (protocol no. P02578) [online]. In: Clinical Study Results Database. 25.03.2008 [Zugriff: 07.04.2011]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4043_0.pdf.
61. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of

Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2721-2726.

62. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-2122.

63. Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(3): 221-225.

64. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation; Geneva 4 September 1998; WHO/HGN/FH/CONS/99.2 [online]. 1999 [Zugriff: 19.10.2010]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf.

65. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

66. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M et al. Supplementary appendix to 'Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness' (*N Engl J Med* 2009; 361(22): 2113-22) [online]. 2009 [Zugriff: 29.03.2011]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0907569/suppl_file/nejm_taylor_2113sa1.pdf.

67. Patient-Reported outcome and Quality of Life Instruments Database [online]. 2011 [Zugriff: 29.03.2011]. URL: <http://www.proqolid.org>.

68. Colatsky TJ. Reassessing the validity of surrogate markers of drug efficacy in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10(3): 239-244.

69. Toutouzas P, Richter D. Carotid intima-media thickness (cIMT): a useful clinic tool or research luxury? Another view of the ENHANCE trial. *Angiology* 2008; 59(2 Suppl): 77S-79S.

70. Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1): 3.

71. Beishuizen ED, Van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, Van der Vijver JC, Meinders AE et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2887-2892.

72. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate; the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 641-648.
73. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(24): 2006-2020.
74. Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005; 27(2): 174-184.
75. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(7): 653-658.
76. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A et al. The vytorin on carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(7): 838-847.
77. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1584-1587.
78. Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, Boman K, Chambers J, Egstrup K et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 970-973.
79. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-1389.
80. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160(5): 785-794, 794.e1-794.e10.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ezetimib bei Hypercholesterinämie: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A10-02 [online]. 13.12.2010 [Zugriff: 04.01.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-02_DWA-Berichtsplan_Ezetimib%20bei%20Hypercholesterinaemie.pdf.
82. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer: an uncertain association. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1398-1399.

83. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; (84): S207-S210.
84. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159(5): 705-709.
85. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156(5): 826-832.
86. Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis JS. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. *Archives of Medical Science* 2009; 5(3): 347-363.
87. Bass A, Hinderliter AL, Lee CR. The impact of ezetimibe on endothelial function and other markers of cardiovascular risk. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12): 2021-2030.
88. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 511-528.
89. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 2009-2026.
90. Charland SL, Malone DC. Prediction of cardiovascular event risk reduction from lipid changes associated with high potency dyslipidemia therapy. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 365-375.
91. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1): 88-96.
92. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265(5): 568-580.
93. Patel J. Diabetes: managing dyslipidaemia [online]. In: *BMJ Clinical Evidence*. 2008 [Zugriff: 18.03.2011]. URL: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
94. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9): 622-630.

95. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(21): iii, xi-xiii, 1-212.
96. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
97. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A – Suchstrategien

1. BIOSIS

Suchoberfläche: Ovid

- BIOSIS Previews 1969 to 2010 Week 31

#	Searches
1	eze*.mp.
2	163222-33-1.rn.
3	SCH 58235.ab,ti.
4	(ezetrol* or inegy* or zetia* or vytorin*).ab,ti.
5	or/1-4
6	hypercholesterol*.mp.
7	((low adj3 lipoprotein*) or ldl or cholesterol).mp.
8	6 or 7
9	(random\$ or Placebo\$).mp.
10	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).mp.
11	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).mp.
12	(cross over or crossover).mp.
13	Clinical trial.cb.
14	or/9-13
15	system\$ review\$.mp.
16	((pool\$ or meta) and analys\$).mp.
17	(metaanalys\$ or meta analysis).mp.
18	(medline or embase or cochrane).mp.
19	(review? and search\$).mp.
20	or/15-19
21	or/14,20
22	and/5,8,21

2. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 July 12

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematic Review: Wong [96] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Wong [96] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	eze*.ti,ab.
2	163222-33-1.rn.
3	SCH 58235.ti,ab.
4	(ezetrol* or inegy* or zetia* or vytorin*).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp *Hypercholesterolemia/
7	hypercholesterol*.ti,ab.
8	exp *Cholesterol/
9	((low adj3 lipoprotein*) or ldl or cholesterol).ti,ab.
10	or/6-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	meta analysis*.mp.
15	search*.tw.
16	review.pt.
17	or/14-16
18	or/13,17
19	and/5,10,18

3. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to June Week 5 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 12, 2010-07-13
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 12, 2010

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematic Review: Wong [96] – High sensitivity strategy
- RCT: Lefebvre [97] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	eze*.ti,ab.
2	163222-33-1.rn.
3	SCH 58235.ti,ab.
4	(ezetrol* or inegy* or zetia* or vytorin*).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp Hypercholesterolemia/
7	hypercholesterol*.ti,ab.
8	exp Cholesterol/
9	((low adj3 lipoprotein*) or ldl or cholesterol).ti,ab.
10	or/6-9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	drug therapy.fs.
16	randomly.ab.
17	trial.ab.
18	groups.ab.
19	or/11-18
20	(animals not (humans and animals)).sh.
21	19 not 20
22	(search* or associated).tw.
23	meta analysis.mp,pt.
24	review.pt.
25	di.xs.
26	or/22-25
27	or/21,26
28	and/5,10,27

4. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed
- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE

Search	Most Recent Queries
#1	Search eze*[tiab]
#2	Search ezetrol*[tiab] or inegy*[tiab] or zetia*[tiab] or vytorin*[tiab]
#3	Search #1 OR #2
#4	Search hypercholesterol*[tiab] or (low[tiab] and lipoprotein*[tiab]) or ldl[tiab] or
#5	Search #3 and #4
#6	Search publisher[sb] or in process[sb]
#7	Search #5 and #6

5. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 6, 2010
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 3, 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 3, 2010
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 3, 2010

#	Searches
1	(eze*):ti,ab
2	(SCH 58235):ti,ab
3	(ezetrol* OR inegy* OR zetia* OR vytorin*):ti,ab
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor Hypercholesterolemia explode all trees
6	(hypercholesterol*):ti,ab
7	((low NEAR/3 lipoprotein*) OR ldl OR cholesterol):ti,ab
8	MeSH descriptor Cholesterol explode all trees
9	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)
10	(#4 AND #9)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): final protocol; version 4. London: National Research Register; 2004.

Nicht E2

1. Farmer J. The Vytorin on Carotid-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(9): 1057-1060.
2. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2198-2205.
3. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; 299(14): 1678-1689.
4. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevovskaya I, Carlson G et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1584-1587.
5. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A et al. The vytorin on carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(7): 838-847.

Nicht E3

1. Baruch L, Gupta B, Lieberman-Blum SS, Agarwal S, Eng C. Ezetimibe 5 and 10 mg for lowering LDL-C: potential billion-dollar savings with improved tolerability. *Am J Manag Care* 2008; 14(10): 637-641.
2. Carabello BA. The SEAS trial. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(2): 122-124.
3. Conard S, Bays H, Leiter L, Bird S, Lin J, Hanson M et al. Ezetimibe added to atorvastatin compared with titration of atorvastatin in patients at high-risk of coronary heart disease with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A180.
4. Dujovne CA, Suresh R, McCrary Sisk C, Maccubbin D, Strony J, Veltri E. Safety and efficacy of ezetimibe monotherapy in 1624 primary hypercholesterolaemic patients for up to 2 years. *Int J Clin Pract* 2008; 62(9): 1332-1336.
5. Enajat M, Teerenstra S, Van Kuilenburg JT, Van Sorge-Greve AHN, Albers-Akkers MTH, Verheugt FWA et al. Safety of the combination of intensive cholesterol-lowering therapy with

oral anticoagulation medication in elderly patients with atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs Aging* 2009; 26(7): 585-593.

6. Fazio S, Guyton JR, Polis AB, Adewale AJ, Tomassini JE, Ryan NW et al. Long-term safety and efficacy of triple combination ezetimibe/simvastatin plus extended-release niacin in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2010; 105(4): 487-494.

7. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(12): 1579-1588.

8. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. At sea with SEAS: the first clinical endpoint trial for ezetimibe, treatment of patients with mild to moderate aortic stenosis, ends with mixed results and more controversy. *Heart Lung Circ* 2009; 18(5): 343-346.

9. Holme I, Boman K, Brudi P, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, Kesaniemi YA et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in Aortic Stenosis Trial. *Am J Cardiol* 2010; 105(12): 1802-1808.

10. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, Cote H, DeNofrio D. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(3): 281-284.

11. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR, Bangit JR, Zaheer MS, John S et al. Efficacy of combination drug pulse therapy in maintaining lipid levels in patients intolerant of daily statin use. *J Clin Hypertens* 2009; 11(12): 766-768.

12. Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, Boman K, Chambers J, Egstrup K et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99(7): 970-973.

13. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343-1356.

14. Strony J, Hoffman R, Hanson M, Veltri E. Tolerability and effects on lipids of ezetimibe coadministered with pravastatin or simvastatin for twelve months: results from two open-label extension studies in hypercholesterolemic patients. *Clin Ther* 2008; 30(12): 2280-2297.

15. Tomassini JE, Mazzone T, Goldberg RB, Guyton JR, Weinstock RS, Polis A et al. Effect of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(9): 855-864.

16. Van Kuilenburg JT, Lappegard KT, Plesiewicz I, Bouwels L, Mollnes TE, Van Heerde W et al. Anti-inflammatory therapy by intensive cholesterol lowering treatment improves

hemostatic balance in elderly patients with atrial fibrillation and moderate oral anticoagulation therapy. *Circulation* 2007; 116(16 Suppl S): 156.

17. Villa J, Pratley RE. Ezetimibe/simvastatin or atorvastatin for the treatment of hypercholesterolemia in patients with the metabolic syndrome: the VYMET study. *Curr Diab Rep* 2010; 10(3): 173-175.

18. Westerweel P, Olijhoek JK, Hoefler IE, Hajer GR, De Bree P, Van Oostrom O et al. Statin therapy restores reduced endothelial progenitor cell levels in the metabolic syndrome. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 319.

19. Winkler K, Schewe T, Putz G, Odunc N, Schafer G, Siegel E et al. Fluvastatin/fenofibrate vs. simvastatin/ezetimibe in patients with metabolic syndrome: different effects on LDL-profiles. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(6): 463-470.

Nicht E5

1. Abu Rajab M, Kaplan MM. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? *Dig Dis Sci* 2010; 55(7): 2086-2088.

2. Al-Shaer MH. The effects of ezetimibe on the LDL-cholesterol particle number. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(4): 327-328.

3. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(7): 653-658.

4. Bennett MT, Johns KW, Bondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 15.

5. Bestehorn K, Voller H, Benecke H, Renner H, Karmann B, Wegscheider K. Drug utilization of ezetimibe in rehabilitation centres: registry analysis of factors influencing prescription and effectiveness of treatment. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 631-639.

6. Capps N. Total and low-density lipoprotein cholesterol responses to ezetimibe in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006; 60(7): 867-869.

7. Chiou KR, Charng MJ. Detection of mutations and large rearrangements of the low-density lipoprotein receptor gene in Taiwanese patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105(12): 1752-1758.

8. Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther* 2007; 14(5): 438-441.

9. Clauss S, Wai KM, Kavey REW, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009; 154(6): 869-872.

10. Costa JA, Rodilla E, Perez-Lahiguera F, Miralles A, Gonzalez C, Pascual JM. LDL-cholesterol goals and changes in C reactive protein in high coronary risk patients [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 2009; 209(9): 415-423.
11. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzoa R, Grille Z, Naya C, Flores X et al. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 3060-3062.
12. Davignon J, Dubuc G. Statins and ezetimibe modulate plasma proprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK9) levels. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120: 163-173.
13. De Rojas FD, De Frutos T, Ponte A, Chacon JM, Vitale GC. Coronary heart disease and dyslipidemia: a cross-sectional evaluation of prevalence, current treatment, and clinical control in a large cohort of Spanish high-risk patients: the PRINCEPS study. *Prev Cardiol* 2009; 12(2): 65-71.
14. Derosa G, D'Angelo A, Franzetti IG, Ragonesi PD, Gadaleta G, Scalise F et al. Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin association on non-diabetic and diabetic patients with polygenic hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia and previously intolerant to standard statin treatment. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(3): 267-276.
15. Dubuc G, Tremblay M, Pare G, Jacques H, Hamelin J, Benjannet S et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res* 2010; 51(1): 140-149.
16. Enjoji M, Machida K, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Matsunaga K et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 29.
17. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9): 2183-2192.
18. Guisado Rasco A, Lage Galle E, Sobrino Marquez JM, Sanchez Brotons JA, Mogollon Jimenez MV, Borrego Dominguez JM et al. Safety and efficacy of ezetimibe in a sample of cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 3058-3059.
19. Harley CR, Gandhi SK, Anoka N, Bullano MF, McKenney JM. Understanding practice patterns and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment implications of switching patients from simvastatin in a health plan setting. *Am J Manag Care* 2007; 13(Suppl 10): S276-S281.
20. Hildemann S, Karmann B, Pittrow D, Barho C, Darius H, Bode C. Predictors of uncontrolled hyperlipidaemia in high-risk ambulatory patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6): 1659-1668.

21. Hildemann SK, Barho C, Karmann B, Darius H, Bestehorn K. Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 713-719.
22. Hildemann SK, Barho C, Karmann B, Darius H, Bode C. Sustained effects in hypercholesterolaemic patients on combined simvastatin/ezetimibe treatment: observational cohort study in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2777-2784.
23. Inoue I, Awata T, Katayama S. Retrospective, observation study: Quantitative and qualitative effect of ezetimibe and HMG-CoA reductase inhibitors on LDL-cholesterol: are there disappearance thresholds for small, dense LDL and IDL? *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5(2): 143-152.
24. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med* 2008; 358(17): 1819-1828.
25. Jelesoff NE, Ballantyne CM, Xydakis AM, Chiou P, Jones PH, Guyton JR. Effectiveness and tolerability of adding ezetimibe to niacin-based regimens for treatment of primary hyperlipidemia. *Endocr Pract* 2006; 12(2): 159-164.
26. Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol* 2004; 93(5): 641-643.
27. Konstandin MH, Blessing E, Doesch A, Ammon K, Koch A, Wabnitz GH et al. Ezetimibe effectively lowers LDL-cholesterol in cardiac allograft recipients on stable statin therapy. *Clin Transplant* 2008; 22(5): 639-644.
28. Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006; 81(5): 804-807.
29. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009; 23(2): 249-255.
30. Lopez V, Gutierrez C, Gutierrez E, Sola E, Cabello M, Burgos D et al. Treatment with ezetimibe in kidney transplant recipients with uncontrolled dyslipidemia. *Transplant Proc* 2008; 40(9): 2925-2926.
31. Marr J, Pillarisetti J, Lai SM, Chen W, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all- cause mortality. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S501.
32. Meyers CD, Moon YSK, Ghanem H, Wong ND. Type of preexisting lipid therapy predicts LDL-C response to ezetimibe. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5): 818-823.

33. Miller AE, Hansen LB, Saseen JJ. Switching statin therapy using a pharmacist-managed therapeutic conversion program versus usual care conversion among indigent patients. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5): 553-561.
34. Pearson GJ, Francis GA, Romney JS, Gilchrist DM, Opgenorth A, Gyenes GT. The clinical effect and tolerability of ezetimibe in high-risk patients managed in a specialty cardiovascular risk reduction clinic. *Can J Cardiol* 2006; 22(11): 939-945.
35. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BPM, Liem AH, Kastelein JJP et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 189-194.
36. Pitsavos C, Skoumas I, Tousoulis D, Metalinos G, Masoura C, Chrysohoou C et al. The impact of ezetimibe and high-dose of statin treatment on LDL levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2009; 134(2): 280-281.
37. Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, Lawen J, Kiberd BA. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1033-1035.
38. Rodriguez-Ferrero ML, Anaya F. Ezetimibe in the treatment of uncontrolled hyperlipidemia in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008; 40(10): 3492-3495.
39. Schmitz SA, O'Regan DP, Fitzpatrick J, Neuwirth C, Potter E, Tosi I et al. Quantitative 3T MR imaging of the descending thoracic aorta: patients with familial hypercholesterolemia have an increased aortic plaque burden despite long-term lipid-lowering therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(10): 1403-1408.
40. Sertbas Y, Ersoy U, Ayter M, Gultekin Tirtil F, Kucukkaya B. Ezetimibe effect on bone mineral density and markers of bone formation and resorption. *J Investig Med* 2010; 58(2): 295-297.
41. Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Zenti MG, Marson P et al. Treatment of symptomatic HyperLp(a)lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study. *Atherosclerosis Supplements* 2009; 10(5): 89-94.
42. Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS, Solow BK, Ramsey SD. Cardiovascular outcomes for patients treated with ezetimibe/simvastatin combination compared with simvastatin or atorvastatin alone. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S1145.
43. Strony J, Yang B, Hanson ME, Veltri EP. Long-term safety and tolerability of ezetimibe coadministered with simvastatin in hypercholesterolemic patients: a randomized, 12-month double-blind extension study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3149-3157.

44. Sudhop T, Benecke H, Jansen C, Svoboda-Heine M, Bestehorn K. Sicherheit und Verträglichkeit des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib. *Med Welt* 2005; 56(10): 433-436.
45. Teoh H, Mendelsohn AA, Goodman SG, Jaffer S, Chen RYY, Tjia S et al. Usefulness of statin-ezetimibe combination to reduce the care gap in dyslipidemia management in patients with a high risk of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2009; 104(6): 798-804.
46. Turk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nurnberger J, Philipp T, Kribben A et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 369-373.
47. Venero CV, Venero JV, Seip RL, Thompson PD. Effectiveness of thrice weekly ezetimibe. *Am J Cardiol* 2008; 102(9): 1205-1206.
48. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballantyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94(6): 795-797.
49. Yeste D, Chacon P, Clemente M, Albisu MA, Gussinye M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol* 2009; 22(6): 487-492.

Nicht E6

1. Kastelein JJ, Strony J, Sager PT, De Groot E, Veltri EP. The ENHANCE trial: ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression. *Stroke* 2004; 35(6): e258.
2. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Hagspiel KD, Wang H et al. Type of lipid lowering therapy impacts atherosclerosis progression in peripheral arterial disease as assessed by MRI. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S359.

Nicht E7

1. Ezetimibe lowers cholesterol levels. *Project Inform Perspective* 2009; (48): 13.
2. Abate N, Catapano AL, Ballantyne CM, Davidson MH, Polis A, Smugar SS et al. Effect of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin or rosuvastatin on modifying lipid profiles in patients with diabetes, metabolic syndrome, or neither: results of two subgroup analyses. *J Clin Lipidol* 2008; 2(2): 91-105.
3. Abel T, Feher J, Dinya E, Eldin MG, Kovacs A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009; 15(12): MS6-MS11.

4. Abel T, Feher J, Dinya E, Gamal Eldin M, Kovacs A. Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination therapy in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease [Ungarisch]. *Orv Hetil* 2009; 150(21): 989-993.
5. Ahmed S, Ullah E, Ahmed M, Abbas R, Khan MA, Iqbal J. Efficacy of combination of ezetimibe and simvastatin versus atorvastatin in reducing low density lipoprotein-cholesterol in male patients of hypercholesterolemia, at Bahawalpur. *Medical Forum Monthly* 2008; 19(5): 3-9.
6. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009; 15(5): 504-508.
7. Alvarez-Sala LA, Cachafeiro V, Masana L, Suarez C, Pinilla B, Plana N et al. Effects of fluvastatin extended-release (80 mg) alone and in combination with ezetimibe (10 mg) on low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory parameters in patients with primary hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2008; 30(1): 84-97.
8. Ansquer JC, Bekaert I, Guy M, Hanefeld M, Simon A. Efficacy and safety of coadministration of fenofibrate and ezetimibe compared with each as monotherapy in patients with type IIb dyslipidemia and features of the metabolic syndrome: a prospective, randomized, double-blind, three-parallel arm, multicenter, comparative study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(2): 91-101.
9. Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DSP, Faludi AA, Nakamura Y et al. Pleiotropic effects with equivalent low-density lipoprotein cholesterol reduction: comparative study between simvastatin and simvastatin/ezetimibe coadministration. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55(1): 1-5.
10. Assmann G, Kannenberg F, Ramey DR, Musliner TA, Gutkin SW, Veltri EP. Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 249-259.
11. Assmann G, Kannenberg F, Weng W, Erbey J, John A, Tribble D et al. Effects of ezetimibe, simvastatin, and ezetimibe-simvastatin on noncholesterol sterol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5 Suppl A): 445A-446A.
12. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week Atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol* 2008; 101(4): 483-485.
13. Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, Azar M, Aydanian H, Harb S et al. Effect of ezetimibe/atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent. *Am J Cardiol* 2010; 106(2): 193-197.

14. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149(3): 464-473.
15. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin for patients who have diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A235.
16. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93(12): 1487-1494.
17. Ballantyne CM, Davidson MH, Catapano AL, Brady WE, Gazzara RA, Tershakovec A. Evaluation of ezetimibe/simvastatin versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A520.
18. Ballantyne CM, Grundy SM, Hsueh WA, Parving HH, Robinson JG, Rosen JB et al. Ezetimibe/simvastatin and atorvastatin treatment modify the correlation of ApoB with LDL-C and Non-HDL-C in patients with metabolic syndrome and moderately high/high CHD risk. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A180.
19. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107(19): 2409-2415.
20. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673-680.
21. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 20.
22. Barrios V, Amabile N, Paganelli F, Chen JW, Allen C, Johnson-Levonas AO et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1377-1386.
23. Baruch L, Agarwal S, Gupta B, Haynos A, Eng C. Effect on serum lipid levels of switching dose of ezetimibe from 10 to 5 mg. *Am J Cardiol* 2009; 103(11): 1568-1571.
24. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipid-lowering effects of colesvelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2191-2200.

25. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipoprotein particle size effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe and simvastatin. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 112.
26. Bays H, Sapre A, Taggart W, Liu J, Capece R, Tershakovec A. Long-term (48-week) safety of ezetimibe 10 mg/day coadministered with simvastatin compared to simvastatin alone in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2953-2966.
27. 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* 2001; 23(8): 1209-1230.
28. Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26(11): 1758-1773.
29. Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E et al. Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. *J Womens Health* 2004; 13(10): 1101-1107.
30. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinass GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *Eur Heart J* 2010; 31(13): 1633-1639.
31. Berthold I, Naini A, Di Mauro S, Hallikainen M, Gylling H, Krone W et al. Ezetimibe does not abrogate the simvastatin-induced decrease in coenzyme Q10 concentration: a randomized, parallel 3-group study. *Circulation* 2005; 112(17 Suppl S): U349.
32. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, Boukas S, Sampalis JS. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: a Canadian, multicentre, prospective study; the Ezetrol Add-On Study. *Can J Cardiol* 2006; 22(12): 1035-1044.
33. Blagden MD, Chipperfield R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 767-775.
34. Brohet C, Banai S, Alings AMW, Massaad R, Davies MJ, Allen C. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 571-578.

35. Bruckert E, Gagne C, Gaudet D, Sager P, Ponsonnet D, Lipka L et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: novel therapy with ezetimibe. *Atherosclerosis* 2002; (Suppl 2): 81.
36. Brudi P, Reckless JP, Henry DP, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared to doubling the dose of low-, medium- and high-potency statin monotherapy in patients with a recent coronary event. *Cardiology* 2009; 113(2): 89-97.
37. Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 770-774.
38. Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mugge A, Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome: effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology* 2005; 104(4): 176-180.
39. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10): 2041-2053.
40. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1134-1139.
41. Cheng SJ, Yan HB, Ma Q, Xu FX. Effectiveness of ezetimibe in improving lipid goal attainment in patients with coronary heart diseases treated with statin [Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009; 30(6): 631-632.
42. Chenot F, Montant PF, Marcovitch O, Blaimont M, De Meester A, Descamps OS. Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(5): 357-363.
43. Chirinos JA, Williams MM, Bregman DB, Ashfaq H, Khayyam U, Iqbal N. Efficacy of cholesterol uptake inhibition added to statin therapy among subjects following a low-carbohydrate diet: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2010; 159(5). 918.e1-918.e6.
44. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23(16): 2133-2141.
45. Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME et al. Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(3): 210-218.

46. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, Bird SR, Rubino J, Lowe RS et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489-1494.
47. Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 575-584.
48. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59(6): 619-627.
49. Dagli N, Yavuzkir M, Karaca I. The effects of high dose pravastatin and low dose pravastatin and ezetimibe combination therapy on lipid, glucose metabolism and inflammation. *Inflammation* 2007; 30(6): 230-235.
50. Davidson MH, Abate N, Ballantyne CM, Catapano AL, Xu X, Lin J et al. Ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin or rosuvastatin in lowering to specified levels both LDL-C and each of five other emerging risk factors for coronary heart disease: Non-HDL-cholesterol, TC/HDL-C, apolipoprotein B, apo-B/apo-A-I, or C-reactive protein. *J Clin Lipidol* 2008; 2(6): 436-446.
51. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(8): 746-755.
52. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2125-2134.
53. Davies GM, Cook JR, Erbey J, Alemao E, Veltri EP. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. *Atherosclerosis* 2005; 179(2): 375-378.
54. De Araujo DB, Bertolami MC, Ferreira WP, Abdalla DSP, Nakamura Y, Do Espirito Santo Faulin T et al. Simvastatin 80 mg and coadministration of simvastatin 10 mg and ezetimibe 10 mg: effects on LDL(-) and anti-LDL(-) antibodies. *International Journal of Atherosclerosis* 2007; 2(4): 272-278.
55. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady WE, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(2): 93-102.

56. Derdemezis C, Filippatos T, Tselepis A, Mikhailidis D, Elisaf M. Effects of ezetimibe, either alone or in combination with atorvastatin, on serum visfatin levels: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(11): 1829-1837.
57. Deshpande NV, Deo DV, Lokare SA, Mardikar HM. Atorvastatin-ezetimibe combination improves pulse wave velocities in patients with established coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10 Suppl A): A290-A291.
58. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90(10): 1092-1097.
59. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(2): 113-121.
60. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(9): 943-949.
61. Farnier M, Perevozskaya I, Taggart W, Kush D, Mitchel Y. Effects of co-administered ezetimibe/simvastatin and fenofibrate on lipoprotein subclasses and LDL size pattern in patients with mixed hyperlipidemia. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 289.
62. Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy: the IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 547-559.
63. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 897-905.
64. Farnier M, Perevozskaya I, Taggart WV, Kush D, Mitchel YB. VAP II analysis of lipoprotein subclasses in mixed hyperlipidemic patients on treatment with ezetimibe/simvastatin and fenofibrate. *J Lipid Res* 2008; 49(12): 2641-2647.
65. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Mendez GF, Macdonell G, Hamlin C et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153(2). 335.e1-335.e8.
66. Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 102(2): 327-332.

67. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28(6): 849-859.
68. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93(12): 1481-1486.
69. Feldman T, Ose L, Shah A, Zakson M, Meehan A, Johnson-Levonas AO et al. Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy in hypercholesterolemic patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2007; 5(1): 13-21.
70. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1182-1190.
71. Florentin M, Kostapanos MS, Nakou ES, Elisaf M, Liberopoulos EN. Efficacy and safety of ezetimibe plus orlistat or rimonabant in statin-intolerant nondiabetic overweight/obese patients with dyslipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009; 14(4): 274-282.
72. Foody JM, Brown WV, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin in older patients. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S507.
73. Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9): 2467-2476.
74. Freeman MW, Farnier M, Bays HE, Macdonell G, Davies MJ, Mitchel Y et al. Efficacy and safety of coadministered fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *Circulation* 2004; 110(17 Suppl S): 117.
75. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, 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(10): 1084-1091.
76. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469-2475.
77. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ponsonnet D, Lipka L, LeBeaut A et al. Ezetimibe significantly reduces low-density lipoprotein cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5 Suppl A): 227A.

78. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, Perevozskaya I, Plotkin D, Mitchel Y et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 88-97.
79. Geiss HC, Otto C, Hund-Wissner E, Parhofer KG. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 107-112.
80. Geiss HC, Otto C, Parhofer KG. Effect of ezetimibe on low-density lipoprotein subtype distribution: results of a placebo-controlled, double-blind trial in patients treated by regular low-density lipoprotein apheresis and statins. *Metabolism* 2006; 55(5): 599-604.
81. Gil-Extremera B, Mendez G, Zakson M, Meehan A, Shah A, Lin J et al. Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin co-administered with fenofibrate in mixed hyperlipidemic patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2007; 5(4): 305-314.
82. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study G. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(5): 620-629.
83. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis AB, Tipping D et al. Relationships between metabolic syndrome and other baseline factors and the efficacy of ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1021-1024.
84. Gomes GB, Zazula AD, Shigueoka LS, Fedato RA, Faria Neto JR. Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of ezetimibe in coronary patients already taking statins but not reaching lipid goals. *Circulation* 2008; 118(12): E455.
85. Gonzalez CA, Rubio-Guerra AF, Pavia A, Redding FJ, Cervantes JL, Zacarias JL et al. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patients with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. *Clin Drug Investig* 2007; 27(5): 333-337.
86. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Kam-Ramos AM, Hernandez-Salazar E, Ramos-Zavala MG. Effect of ezetimibe on insulin sensitivity and lipid profile in obese and dyslipidaemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20(2): 143-146.
87. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadis C, Kampoli AM, Stougiannos P, Papageorgiou N et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol* 2010; 142(1): 87-91.
88. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadis C, Papageorgiou N, Roulia G, Latsios G et al. Effects of rosuvastatin and ezetimibe on flow mediated dilation in patients with congestive heart failure: a double-blind, cross-over trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10 Suppl A): A228.

89. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Ko Y, Gylling H, Plat J, Krone W. Effects of ezetimibe and/or simvastatin on LDL receptor protein and on LDL receptor and HMG-CoA reductase gene expression in mononuclear blood cells: a randomized trial in healthy men. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 222.
90. Gupta M, Szmitko PE, Tsigoulis M, Braga MF, Kajil M, Herjikaka S et al. Effects of ezetimibe add-on to statin therapy on adipokine production in patients with metabolic syndrome and stable vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(3): 241-245.
91. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(16): 1564-1572.
92. Guyton JR, Goldberg RB, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Rosenberg E et al. Ezetimibe/simvastatin more favorably influences lipoprotein/apolipoprotein ratios than atorvastatin monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 797.
93. Guyton JR, Goldberg RB, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Rosenberg E et al. Lipoprotein and apolipoprotein ratios in the VYTAL trial of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin in type 2 diabetes. *J Clin Lipidol* 2008; 2(1): 19-24.
94. Hajer GR, Dallinga-Thie GM, Van Vark-van der Zee LC, Olijhoek JK, Visseren FLJ. Lipid-lowering therapy does not affect the postprandial drop in high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) plasma levels in obese men with metabolic syndrome: a randomized double blind crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(6): 870-877.
95. Hajer GR, Dallinga-Thie GM, Van Vark-van der Zee LC, Visseren FLJ. The effect of statin alone or in combination with ezetimibe on postprandial lipoprotein composition in obese metabolic syndrome patients. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 216-224.
96. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 16.
97. Her AY, Kim JY, Kang SM, Choi D, Jang Y, Chung N et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15(2): 167-174.
98. Hiramitsu S, Ishiguro Y, Matsuyama H, Yamada K, Kato K, Noba M et al. The effects of ezetimibe on surrogate markers of cholesterol absorption and synthesis in Japanese patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(1): 106-114.
99. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with

familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32(4): 615-625.

100. Hussein O, Minasian L, Itzkovich Y, Shestatski K, Solomon L, Zidan J. Ezetimibe's effect on platelet aggregation and LDL tendency to peroxidation in hypercholesterolaemia as monotherapy or in addition to simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5): 637-645.

101. Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, Von Bergmann K, Kastelein JJP, Vissers MN. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005; 46(12): 2692-2698.

102. Jara EG, Madrigal JC, Aguilar CA, Millat JJ, Perez YC. Bezafibrate mixed with simvastatine or ezetimibe effects over endothelial function and its lipid profile in hypertensive patients with hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia, and limit LDL-cholesterol [Spanisch]. *Medicina Interna de Mexico* 2007; 23(5): 371-375.

103. Kadro W, Balha YR, Alrahim HE, Dbs A, Turkmani M, Debs Y. The effect of further cholesterol reduction with ezetimibe on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 2009; 120(18 Suppl 2): S442.

104. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, Filippatos T, Saougos V, Tselepis AD et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 1169-1176.

105. Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M et al. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with type 2 diabetes (MODEST Study). *J Endocrinol Invest* 2009; 32(10): 852-856.

106. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Intern Med* 2009; 48(21): 1869-1873.

107. Kater AL, Batista MC, Ferreira SR. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(1): 34.

108. Kater AL, Batista MC, Ferreira SR. Improved endothelial function with simvastatin but unchanged insulin sensitivity with simvastatin or ezetimibe. *Metabolism* 2010; 59(6): 921-926.

109. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91(4): 418-424.

110. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5): 363-368.
111. 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(8): 729-741.
112. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R et al. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol: results of a phase III, randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2001; 2: 38.
113. Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, Fish B, Nguyen H, Anderson S et al. Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesvelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Metabolism* 2006; 55(12): 1697-1703.
114. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, Philipp T, Heemann U, Witzke O. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 205-208.
115. Kosoglou T, Fruchart JC, Guillaume M, Pember LJC, Sun S, Picard G et al. Coadministration of ezetimibe and fenofibrate leads to favorable effects on Apo CIII and LDL subfractions. *Atherosclerosis* 2001; 2: 89.
116. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, Pember LJC, Reyderman L, Statkevich P et al. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. *Atherosclerosis* 2001; 2: 38.
117. Kosoglou T, Meyer I, Musiol B, Mellars L, Statkevich P, Miller MF et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 151(1): 135.
118. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(3): 309-319.
119. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJC, Reyderman L, Cutler DL et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1197-1207.
120. Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, Cutler DL, Musiol B, Yang B et al. Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 955-965.
121. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1185-1195.

122. Kostakou P, Kolovou G, Anagnostopoulou K, Theodoridis T, Galea V, Mihos C et al. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolaemia. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(1): 26-32.
123. Kumar SS, Lahey KA, Day A, LaHaye SA. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 56.
124. Lakoski SG, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Chandalia M, Lam C et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 800-809.
125. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111(18): 2356-2363.
126. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3): 385-395.
127. Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1495-1501.
128. Liang W, Yang H, Wu CF, Yu Q, Zhang DD, Lu GP. Effects of different statin regimens on lipid profile and serum metalloproteinases in patients with coronary heart disease [Chinesisch]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37(5): 417-421.
129. Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2004; 21(15): 1025-1032.
130. Lipka LJ, LeBeaut AP, Veltri EP, Mellars LE, Bays HL, Moore PB. Reduction of LDL-cholesterol and elevation of HDL-cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia by SCH 58235: pooled analysis of two phase II studies. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2 Suppl A): 257A.
131. Liska B, Khattab AA, Herrmann L, Abdel-Wahab M, Westphal R, Tolg R et al. Simvastatin and ezetimibe in addition to nonpharmacological risk factor modification for achieving new low-density lipoprotein cholesterol targets. *Herz* 2008; 33(5): 362-367.
132. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. High-dose simvastatin alone inhibits rho kinase and improves flow-mediated vasodilatation to a greater extent than combination of

low-dose simvastatin and ezetimibe, despite comparable lipid-lowering. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S406.

133. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2009; 119(1): 131-138.

134. Madigosky WS, Kane KY. Ezetimibe plus atorvastatin lowers cholesterol. *J Fam Pract* 2003; 52(9): 671-672.

135. Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SML, Brown J, McEniery CM et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9): 852-858.

136. Malmstrom RE, Settergren M, Bohm F, Pernow J, Hjemdahl P. No effect of lipid lowering on platelet activity in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Thromb Haemost* 2009; 101(1): 157-164.

137. Mark L, Dani G, Fazekas O, Szule O, Kovacs H, Katona A. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1541-1548.

138. Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005; 27(2): 174-184.

139. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Sandoval JC et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(8): 689-698.

140. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract* 2010; 64(8): 1052-1061.

141. McKenney J, Ballantyne CM, Feldman TA, Brady WE, Shah A, Davies MJ et al. LDL-C goal attainment with ezetimibe plus simvastatin coadministration vs atorvastatin or simvastatin monotherapy in patients at high risk of CHD. *MedGenMed* 2005; 7(3): 3.

142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192(2): 432-437.

143. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A et al. Erratum: "Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial" (Eur Heart J 2003; 24(8): 717-728). Eur Heart J 2003; 24(14): 1381.
144. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2003; 24(8): 717-728.
145. Migdalis I, Efthimiadis A, Pappas S, Alexopoulos D, Vlasserou F, Mikhailidis DP. Clinical experience with ezetimibe/simvastatin in a Mediterranean population. Curr Med Res Opin 2009; 25(10): 2571-2576.
146. Moro J, Almenar L, Martinez-Dolz L, Izquierdo M, Aguero J, Sanchez-Lazaro I et al. Ezetimibe in heart transplantation: initial experience. Transplant Proc 2007; 39(7): 2389-2392.
147. Murphy SA. Ezetimibe add-on to statin therapy for effectiveness trial (EASE). ACC Curr J Rev 2004; 13(7): 14-15.
148. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. Pharmacol Res 2009; 60(6): 525-528.
149. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. Pharmacol Res 2010; 61(1): 58-61.
150. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, Kostara C, Bairaktari ET, Elisaf MS. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. Lipids 2010; 45(5): 445-450.
151. Nakou ES, Filippatos TD, Georgoula M, Kiortsis DN, Tselepis AD, Mikhailidis DP et al. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. Curr Med Res Opin 2008; 24(7): 1919-1929.
152. Nakou ES, Filippatos TD, Kiortsis DN, Derdemezis CS, Tselepis AD, Mikhailidis DP et al. The effects of ezetimibe and orlistat, alone or in combination, on high-density lipoprotein (HDL) subclasses and HDL-associated enzyme activities in overweight and obese patients with hyperlipidaemia. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(18): 3151-3158.

153. Negredo E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; 20(17): 2159-2164.
154. Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I. Effects of ezetimibe on remnant-like particle cholesterol, lipoprotein (a), and oxidized low-density lipoprotein in patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(1): 37-44.
155. Olijhoek JK, Hajer GR, Van der Graaf Y, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ. The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin alone on post-fat load endothelial function in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind crossover trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52(2): 145-150.
156. Olijhoek JK, Hajer GR, Van der Graaf Y, Dallinga-Thie GM, Visseren FL. The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin on postprandial lipids and endothelial function in patients with the metabolic syndrome. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 880.
157. Ose L, Feldman T, Zakson-Aiken M, Shah A, Maccubbin D, Tribble D et al. Effect of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A393.
158. Ose L, Johnson-Levonas A, Reyes R, Lin J, Shah A, Tribble D et al. A multi-centre, randomised, double-blind 14-week extension study examining the long-term safety and efficacy profile of the ezetimibe/simvastatin combination tablet. *Int J Clin Pract* 2007; 61(9): 1469-1480.
159. Ose L, Olegario KQ, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Tribble D. Effects of ezetimibe/simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl 1): 945.
160. Ose L, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Tribble DL, Musliner T. Effects of ezetimibe/simvastatin on lipoprotein subfractions in patients with primary hypercholesterolemia: an exploratory analysis of archived samples using two commercially available techniques. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2419-2432.
161. Ose L, Shah A, Davies MJ, Rotonda J, Maccubbin D, Tribble D et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 823-835.
162. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Boger R, Wenzel P et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 227-232.

163. Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2006; 60(8): 914-921.
164. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007; 99(12): 1706-1713.
165. Pearson T, Denke M, McBride P, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3(4): 218-228.
166. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, Shah A, Bird S, Lin J et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369-374.
167. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5): 587-595.
168. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Gazzara RA, Brady WE et al. Effectiveness of ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: a substudy of the ezetimibe add-on to statin for effectiveness trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9): 1177-1185.
169. Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10): 1035-1042.
170. Pisciotto L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis* 2007; 194(2): e116-e122.
171. Polis AB, Abate N, Catapano AL, Ballantyne CM, Davidson MH, Smugar SS et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and goal achievement with ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin or rosuvastatin in patients with diabetes, metabolic syndrome, or neither disease, stratified by National Cholesterol Education Program risk category. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(6): 601-610.

172. Quarta CC, Potena L, Grigioni F, Scalone A, Magnani G, Coccolo F et al. Safety and efficacy of ezetimibe with low doses of simvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(6): 685-688.
173. Raal F, Schamroth C, Patel J, Becker P. A multicentre, open-label, observational local study to evaluate the low-density lipoprotein cholesterol-lowering effect of ezetimibe as prescribed in daily routine practice in the South African population. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18(5): 325-329.
174. Reckless J, Davies G, Tunceli K, Hu XH, Brudi P. Projected cost-effectiveness of ezetimibe/simvastatin compared with doubling the statin dose in the United Kingdom: findings from the INFORCE study. *Value Health* 2010; 13(6): 726-734.
175. Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 539-554.
176. Reyderman L, Kosoglou T, Cutler DL, Maxwell S, Statkevich P. The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1171-1179.
177. Reyderman L, Kosoglou T, Maxwell S, Chung C, Batra V, Statkevich P. Dose-proportionality of ezetimibe. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71(2): P97.
178. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, Hsueh W, Parving HH, Rosen JB et al. Ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in metabolic syndrome patients with hypercholesterolemia. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A181.
179. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, Hsueh WA, Parving HH, Rosen JB et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol* 2009; 103(12): 1694-1702.
180. Robinson JG, Davidson MH, Shah A, Lin J, Neff D, DeLucca PT et al. Efficacy and safety of ezetimibe and ezetimibe plus statin therapy in patients aged under 65, 65-74 and 75 years and older. *Aging Health* 2007; 3(6): 691-705.
181. Rodney RA, Sugimoto D, Wagman B, Zieve F, Kerzner B, Strony J et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in African-American patients with primary hypercholesterolemia. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(5): 772-778.
182. Roeters van Lennep HWO, Liem AH, Dunselman PHJM, Dallinga-Thie GM, Zwinderman AH, Jukema JW. The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(3): 685-694.

183. Ruggenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1954-1956.
184. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179(2): 361-367.
185. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1414-1418.
186. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Efficacy and safety of the MTP-inhibitor, AEGR-733, as monotherapy and in combination with ezetimibe. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 289.
187. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(8): 497-505.
188. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Impact of the MTP-inhibitor, AEGR-733, as monotherapy and in combination with ezetimibe on lipid subfractions as measured by NMR spectroscopy. *Circulation* 2008; 118(18 Suppl 2): S469.
189. Sampalis JS, Bissonnette S, Habib R, Boukas S. Reduction in estimated risk for coronary artery disease after use of ezetimibe with a statin. *Ann Pharmacother* 2007; 41(9): 1345-1351.
190. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, Wolfert RL et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(10): 2236-2243.
191. Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Hayashi S, Hayashi J. Efficacy and safety of ezetimibe for Japanese patients with dyslipidaemia: the ESSENTIAL Study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(3): 157-166.
192. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rossig L, Kamper U, Dimmeler S. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 249-254.
193. Settergren M, Bohm F, Ryden L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29(14): 1753-1760.

194. Settergren M, Bohm F, Ryden L, Pernow J, Kalani M. Lipid lowering versus pleiotropic effects of statins on skin microvascular function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *J Intern Med* 2009; 266(5): 492-498.
195. Shankar PK, Bhat R, Prabhu M, Reddy BPS, Reddy MS, Reddy M. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of simvastatin plus ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: results of a multicentric trial from India. *J Clin Lipidol* 2007; 1(4): 264-270.
196. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MKH, Baynes AC, O'Neill N et al. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009; 87(5): 771-775.
197. Simons L, Masana L, Tonkon M, Shah A, Maccubbin D, Gumbiner B. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on LDL-C goal attainment in high risk hypercholesterolemic patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2): A 354.
198. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1437-1445.
199. Simons LA, Symons J. Ezetimibe added to statin therapy (EASY study) [Türkisch]. *Sendrom* 2007; 19(10): 38-42.
200. Slany J. Zielwerterreichung unter lipidsenkender Therapie mit Ezetimib/Simvastatin bei Patienten mit Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus: eine österreichische Anwendungsbeobachtung. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159(21-22): 558-564.
201. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Moser AH, Feingold KR. Ezetimibe inhibits the incorporation of dietary oxidized cholesterol into lipoproteins. *J Lipid Res* 2006; 47(11): 2575-2580.
202. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* 2004; 148(3): 447-455.
203. Stein EA, Ballantyne CM, Gimplewicz C, Seper C, Ghani S. A randomized, double-blind, double-dummy, comparison of efficacy and tolerability of fluvastatin XL alone, ezetimibe alone and the combination, in patients with a history of muscle related side effects with other statins. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 905.
204. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Simes PA, Sussekov A, Yigit Z et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin

XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol* 2008; 101(4): 490-496.

205. Stojakovic T, De Campo A, Scharnagl H, Sourij H, Schmolzer I, Wascher TC et al. Differential effects of fluvastatin alone or in combination with ezetimibe on lipoprotein subfractions in patients at high risk of coronary events. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(3): 187-194.

206. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106(15): 1943-1948.

207. Sudhop T, Reber M, Tribble D, Sapre A, Taggart W, Gibbons P et al. Changes in cholesterol absorption and cholesterol synthesis caused by ezetimibe and/or simvastatin in men. *J Lipid Res* 2009; 50(10): 2117-2123.

208. Tomassini JE, Mazzone T, Goldberg RB, Guyton JR, Weinstock RS, Polis A et al. Effect of ezetimibe/simvastatin (E/S) versus atorvastatin (A) on lipoprotein subclasses in type 2 diabetes (T2DM) patients with hypercholesterolaemia (HC). *Diabetologia* 2008; 51(Suppl 1): S339.

209. Tremblay AJ, Lamarche B, Cohn JS, Hogue JC, Couture P. Effect of ezetimibe on the in vivo kinetics of apoB-48 and apoB-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(5): 1101-1106.

210. Tremblay AJ, Lamarche B, Hogue JC, Couture P. Effects of ezetimibe and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in males with mixed hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2009; 50(7): 1463-1471.

211. Tribble D, Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ et al. Effect of fenofibrate and ezetimibe on lipoprotein subclasses and LDL subclass pattern in patients with mixed hyperlipidemia. *Circulation* 2004; 110(17 Suppl S): 143-144.

212. Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Gumbiner B et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism* 2008; 57(6): 796-801.

213. Turfaner N, Uzun H, Balci H, Ercan MA, Karter YH, Caner M et al. Ezetimibe therapy and its influence on oxidative stress and fibrinolytic activity. *South Med J* 2010; 103(5): 428-433.

214. Van den Berg-Wolf M, Klivanov OM, Gaughan JP, Tedaldi EM. Ezetimibe combined with low-dose statin effectively lowers LDL in protease inhibitor treated patients. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22(6): 483-488.

215. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(17): 1421-1429.
216. Vermaak W, Pinto X, Ponsonnet D, Sager P, Lipka L, Suresh R et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia: coadministration of ezetimibe plus atorvastatin. *Atherosclerosis* 2002; (Suppl 2): 230-231.
217. Warnholtz A, Eggeling S, Ostad MA, Tschentscher P, Baldus S, Munzel T. High-dose but not low-dose atorvastatin improves endothelial function of patients with coronary artery disease: functional evidence for pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 110(17 Suppl S): 80.
218. Weinstock RS, Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Polis A, Tomassini JE et al. Enhanced attainment of optional recommended levels of LDL-C, apolipoprotein B, non-HDL and hsCRP in type 2 diabetes patients treated with ezetimibe/simvastatin compared to atorvastatin. *Circulation* 2006; 114(18 Suppl S): 796-797.
219. Weinstock RS, Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Polis A, Tomassini JE et al. Effect of ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin on lowering levels of LDL-C and non-HDL-C, ApoB, and hs-CRP in patients with type 2 diabetes. *J Clin Lipidol* 2008; 2(1): 25-35.
220. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 333-338.
221. Winkler K, Wunderlich T, Odunc N, Schafer G, Siegel E, Abletshauser C. Effects of combination therapy of fluvastatin/fenofibrate versus simvastatin/ezetimibe on LDL-subfractions in patients with metabolic syndrome. *Med Klin* 2008; 103(3): 65.
222. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47(8): 1105-1108.
223. Yagi S, Akaike M, Aihara KI, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(2): 173-180.
224. Yamagishi T. Efficacy and safety of ezetimibe added on to rosuvastatin (2.5 mg) compared with uptitration of rosuvastatin (5 mg) in hyperlipidemic patients [Japanisch]. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 2010; 38(3): 305-311.
225. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Kosugi R, Hatakeyama Y, Yoshida Y, Machida Y et al. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 41.

226. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2010; 40(6): 613-621.
227. Yoon HE, Song JC, Hyung BJ, Hwang HS, Lee SY, Jeon YJ et al. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2009; 24(3): 233-237.
228. Zema MJ. Colesevelam HCl and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther* 2005; 12(4): 306-310.
229. Zema MJ. Add-on therapy for hypercholesterolemia: a pilot comparison of two gastrointestinally-acting agents in statin-treated patients. *J Clin Lipidol* 2009; 3(2): 119-124.
230. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, Maxwell SE, Anderson L, Patrick JE et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between ezetimibe and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(2): P68.
231. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients \geq 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010; 105(5): 656-663.
232. Zubaid M, Shakir DK, Bazargani N, Binbrek A, Gopal R, Al-Tamimi O et al. Effect of ezetimibe coadministration with simvastatin in a Middle Eastern population: a prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Med* 2008; 9(7): 688-693.

Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen

1. Al Badarin FJ, Kullo IJ, Kopecky SL, Thomas RJ. Impact of ezetimibe on atherosclerosis: is the jury still out? *Mayo Clin Proc* 2009; 84(4): 353-361.
2. Angelopoulos J, Krassakopoulos N, Nathanson R, Boukas S, Sampalis JS. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. *Archives of Medical Science* 2009; 5(3): 347-363.
3. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(21): iii, xi-xiii, 1-212.
4. Bass A, Hinderliter AL, Lee CR. The impact of ezetimibe on endothelial function and other markers of cardiovascular risk. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12): 2021-2030.
5. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Ezetimibe for lowering blood cholesterol [online]. 09.2003 [Zugriff: 18.03.2011]. (Issues in Emerging Health Technologies; Band 49). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/214_ezetimibe_cetap_e.pdf.
6. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1123-1130.
7. Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(2): 431-447.
8. Charland SL, Malone DC. Prediction of cardiovascular event risk reduction from lipid changes associated with high potency dyslipidemia therapy. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 365-375.
9. Cohen H, Stein-Zamir C, Hamiel O, Lebenthal Y, Schurr D, Harats D et al. Israeli guidelines for the management of hypercholesterolemia in children and adolescents: report of the Pediatric Association Expert Group. *e-SPEN* 2010; 5(3): e132-e143.
10. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 511-528.
11. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009; 15(5): 490-516.
12. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1): 88-96.

13. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008; 101(11): 1606-1613.
14. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(20): 2003-2009.
15. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 2009-2026.
16. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265(5): 568-580.
17. Paraskevas KI, Karatzas G, Pantopoulou A, Iliopoulos DG, Perrea D. Targeting dyslipidemia in the metabolic syndrome: an update. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(4): 450-463.
18. Patel J. Diabetes: managing dyslipidaemia [online]. In: *BMJ Clinical Evidence*. 2008 [Zugriff: 18.03.2011]. URL: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
19. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(1): 19-28.
20. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combinations of lipid-modifying agents and high-dose statin monotherapy. *Ann Intern Med* 31.08.2009 [Epub ahead of print].
21. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9): 622-630.
22. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2008; 2(5): 328-334.

Anhang D – Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien

Studie	Vergleich (mit Angabe der Anzahl der randomisierten Patienten N)	Studiendauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
VYCTOR	Pravastatin 40 mg (N = 90) (zusätzliche Gabe von Ezetimib 10 mg möglich) ^a Simvastatin 40 mg (N = 90) (Eskalation auf Simvastatin 80 mg möglich) ^a Simvastatin 20 mg + Ezetimib 10 mg (N = 90) (Eskalation auf Simvastatin 40 mg möglich) ^a	12 Monate	Änderung der Intima-Media-Dicke	eingeschlossene Patienten waren unzureichend mit Statinen vorbehandelt	[76]
PN036x1	<u>12-wöchige Kurzzeitstudie:</u> Ezetimib 10 mg (N = 187) Ezetimib + Fenofibrat 10 / 160 mg (N = 185) Fenofibrat 160 mg (N = 189) Placebo (N = 64) <u>48-wöchige Extensionsstudie:</u> Ezetimib + Fenofibrat 10 / 160 mg (N = 340) Fenofibrat 160 mg (N = 236)	48 Wochen (mit einer vorangegangenen 12-wöchigen Kurzzeitstudie)	Änderung des LDL-C-Werts	Ezetimib ist in der Kombination mit Fibraten nicht zugelassen	[77]

a: Therapieeskalation möglich, wenn nach 2 Monaten die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht wurden. Diese lagen bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder Diabetes mellitus bei < 100 mg / dl und bei Patienten mit beiden Erkrankungen bei < 70 mg / dl.