

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

Torcetrapib: una perspectiva histórica

P. Aguiar-Souto y J.R. González-Juanatey*

*Servicio de Cardiología e Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario Clínico de Santiago de Compostela, A Coruña, España
Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña, España*

PALABRAS CLAVE

Torcetrapib;
HDL;
Inhibidores de la
enzima colesterol-éster
transferasa

Resumen

Diversos estudios experimentales han demostrado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) representan un grupo funcionalmente muy heterogéneo de partículas con diversos efectos antioxidantes, antiinflamatorios, que les confiere propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas. En la actualidad, se dispone de potentes alternativas terapéuticas que permiten alcanzar cifras muy bajas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, y desde hace varios años están en continuo desarrollo y evaluación fármacos que permiten incrementos significativos de los valores de colesterol unido a HDL, con la intención de mejorar el perfil cardiovascular de los pacientes. Los inhibidores de la enzima colesterol-éster transferasa constituyen una opción terapéutica válida para este fin. A continuación se revisan los resultados de los primeros y principales ensayos clínicos que evalúan la eficacia de uno de estos fármacos (torcetrapib) así como los análisis pormenorizados realizados posteriormente por sus principales autores de las posibles explicaciones de los resultados clínicos desfavorables de éstos.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Torcetrapib;
HDL;
Cholesteryl ester
transfer protein
inhibitors

Torcetrapib: a historical view

Abstract

Several experimental studies have shown that high-density lipoproteins are functionally a highly heterogeneous group of particles with varied antioxidant and antiinflammatory effects, conferring them with antiatherogenic and antithrombotic properties. Potent therapeutic alternatives are currently available that allow very low values of low-density lipoprotein to be achieved. For several years, drugs that allow significant increases in high-density lipoprotein cholesterol levels have been under continuous development and

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

evaluation, with the aim of improving patients' cardiovascular profiles. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors are a suitable therapeutic option for this aim. We review the results of the first and main clinical trials evaluating the efficacy of one of these drugs (torcetrapib) as well as the detailed analyses subsequently performed by their main authors of the possible explanations for the unfavorable clinical results of these trials. © 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Disponemos de evidencia científica que demuestra que tanto los valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular. Asimismo, el riesgo asociado a valores bajos de cHDL se mantiene incluso cuando logramos, mediante estatinas, reducir a cifras muy bajas (incluso por debajo de 70 mg/dl) de cLDL¹. Por este motivo, y pese a que las diversas guías de práctica clínica lo recomiendan como primer objetivo, el tratamiento de la dislipemia, en general, y de la hipercolesterolemia, en particular, es mucho más complejo que reducir cifras de cLDL.

La atractiva idea de modificar el metabolismo del colesterol, redirigiendo las partículas aterogénicas cLDL hacia partículas cardioprotectoras cHDL, parte de estudios epidemiológicos en los que se observó que determinados sujetos japoneses con deficiencia de la enzima colesterol-éster transferasa (CETP) presentaban valores elevados de cHDL².

La CETP es una glucoproteína hidrofóbica producida en el hígado que circula en plasma unido a lipoproteínas (especialmente cHDL), y cuyo principal efecto es el de redistribuir los ésteres de colesterol y triglicéridos entre las distintas lipoproteínas plasmáticas³. A modo de resumen, y a efectos prácticos, la función del CETP es promover la transferencia de ésteres de colesterol desde cHDL a cLDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad [cVLDL]) y desde éstas, triglicéridos hacia cLDL y cHDL.

La interesante opción de desarrollar fármacos inhibidores de esta enzima llevaría a un incremento de los valores de cHDL, a la reducción de valores tanto de cLDL como de cVLDL, y a la supuesta y consiguiente mejoría en el perfil de riesgo cardiovascular.

El primer inhibidor de la CETP evaluado en humanos en el año 2002 fue el JTT-705, que demostró capacidad de reducir la actividad de la CETP en torno a un 40% y de incrementar los valores de cHDL en torno al 30%. El segundo, fue el torcetrapib, mucho más potente al bloquear la actividad de la CETP hasta en un 80% y aumentar los valores de cHDL $\geq 60\%$ y de reducir los de cLDL $\geq 20\%$ (fig. 1)⁵.

Si embargo, hasta el momento, y a la vista de los resultados de varios ensayos clínicos sobre inhibidores de la CETP que se revisarán a continuación, esta relación entre aumento de cHDL y mejoría del pronóstico cardiovascular no parece, ni mucho menos, tan lineal. Gracias a las diversas hipótesis planteadas tras análisis *post-hoc* de estos estudios, los avances recientes en el conocimiento del metabolismo lipídico y el desarrollo de nuevos fármacos, más potentes y de distinto perfil de acción, el papel de cHDL sobre el riesgo cardiovascular y el efecto de su modificación, se mantiene en la actualidad en constante reevaluación.

Revisión de los primeros ensayos: una perspectiva histórica

En conejos de experimentación, el torcetrapib aumentó 3 veces los valores plasmáticos de cHDL y redujo el área de placa

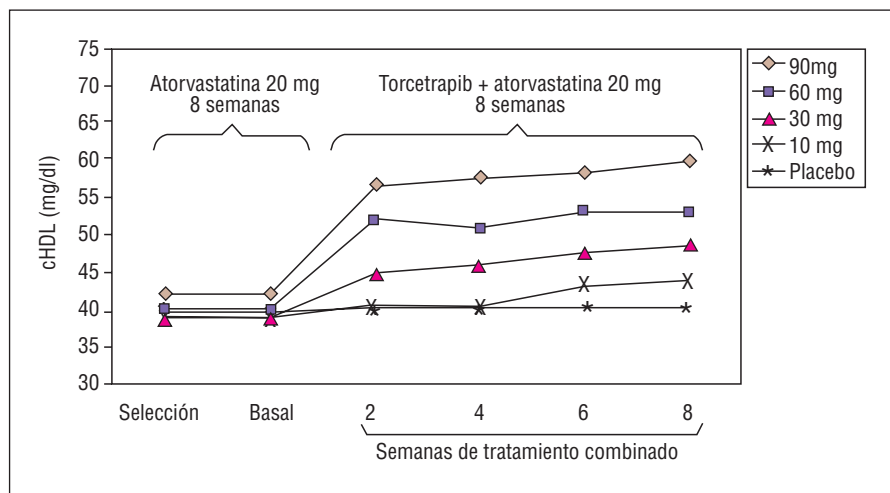


Figura 1 Impacto del tratamiento con torcetrapib sobre el perfil lipídico de los pacientes con valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). McKenney et al. JACC. 2006;48:1782.

de ateroma hasta en un 60%. Del mismo modo, en los ensayos iniciales en humanos⁷, el fármaco empleado a altas dosis aumentaba el cHDL hasta un 91% y reducía el cLDL en un 42% sin efectos adversos aparentes. En 18 pacientes con dislipemia tipo 2B⁸, el torcetrapib redujo de manera significativa los valores posprandiales de lipoproteínas aterogénicas y su contenido en ésteres de colesterol. A partir de ese momento, los estudios posteriores de fase II mostraron un aumento en la presión arterial (PA) sistólica (PAS) de 1,3-2,2 mmHg y de PA diastólica de 0,9-1,1 mmHg con el empleo de dosis de 60 o 90 mg/ día^{5,9}, presentando incluso aumentos mayores de 15 mmHg en PAS hasta en el 4% de los pacientes¹⁰.

El papel del torcetrapib sobre la progresión de la aterosclerosis fue evaluado en 3 ensayos de imagen cardiovascular¹¹⁻¹³ y en términos de episodios cardiovasculares clínicos en un ensayo¹⁴.

Los ensayos de imagen resultaron negativos, sin evidencia de beneficio alguno sobre el desarrollo de aterosclerosis ni a nivel carotídeo ni coronario. Del mismo modo, el ensayo clínico del torcetrapib (ILLUMINATE) tuvo que ser detenido prematuramente debido al aumento significativo de muertes y episodios cardiovasculares en el grupo del fármaco, llevando incluso a reformular la idea de que "cifras altas de cHDL podrían ser beneficiosas" a que "cifras altas de cHDL son perjudiciales".

Estudio RADIANCE 1¹¹

Este estudio incluyó 850 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, y comparó tratamiento con atorvastatina frente a tratamiento con torcetrapib-atorvastatina en la progresión de enfermedad carotídea evaluada por ecografía vascular con la cuantificación del grosor íntima-media (GIM).

Tras 24 meses, en el grupo de atorvastatina la media (\pm desviación estándar) de cHDL era de $52,4 \pm 13,5$ mg/dl y de cLDL de $143,2 \pm 42,2$ mg/dl comparado con $81,5 \pm 22,6$ y $115,1 \pm 48,5$ mg/dl, respectivamente, en el grupo de torcetrapib-atorvastatina. En el seguimiento, la PAS aumentó 2,8 mmHg en

el grupo del torcetrapib-atorvastatina. No hubo diferencias en el objetivo primario del estudio (progresión del GIM) e incluso el objetivo secundario (cambios en el GIM de carótida común) perjudicaba ($p = 0,005$) al grupo del torcetrapib con un aumento de 0,0038 mm/año frente a una reducción de 0,0014 mm/año en el grupo de atorvastatina sola.

Estudio RADIANCE 2¹²

Este estudio incluyó 683 pacientes con dislipemia mixta, y comparó tratamiento con atorvastatina frente a tratamiento con torcetrapib-atorvastatina en la progresión de enfermedad carotídea evaluada por ecografía vascular con cuantificación del GIM de manera seriada en 12 segmentos distintos.

Tras un seguimiento medio de 22 meses, el cambio en el máximo GIM fue de $0,025 \pm 0,005$ mm/año en el grupo de torcetrapib-atorvastatina y $0,030 \pm 0,005$ mm/año en el grupo de atorvastatina sola con una diferencia no significativa ($p = 0,46$) de $-0,005$ mm/año. En cuanto al perfil lipídico, se observaron diferencias significativas ($p < 0,0001$) con aumento relativo del 63,4% en cHDL y descenso de 17,7% en cLDL en el grupo del tratamiento combinado. Respecto a la PAS, se observó un aumento de 6,6 mmHg en el tratamiento combinado frente a 1,5 mmHg en el grupo de atorvastatina sola ($p < 0,0001$).

Estudio ILLUSTRATE¹³

Este estudio incluyó 1.188 pacientes con enfermedad coronaria, y comparó tratamiento con atorvastatina frente a tratamiento con torcetrapib-atorvastatina en la progresión de enfermedad coronaria evaluada por ecografía intravascular. Se produjo un incremento relativo de un 61% en los valores de cHDL y un descenso de un 20% en los de cLDL en el grupo de torcetrapib con un aumento de la PAS de 4,6 mmHg. El objetivo principal del estudio (cambio de volumen de placa) u objetivo secundario (cambio de 10 mm en segmento más enfermo) no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (fig. 2).

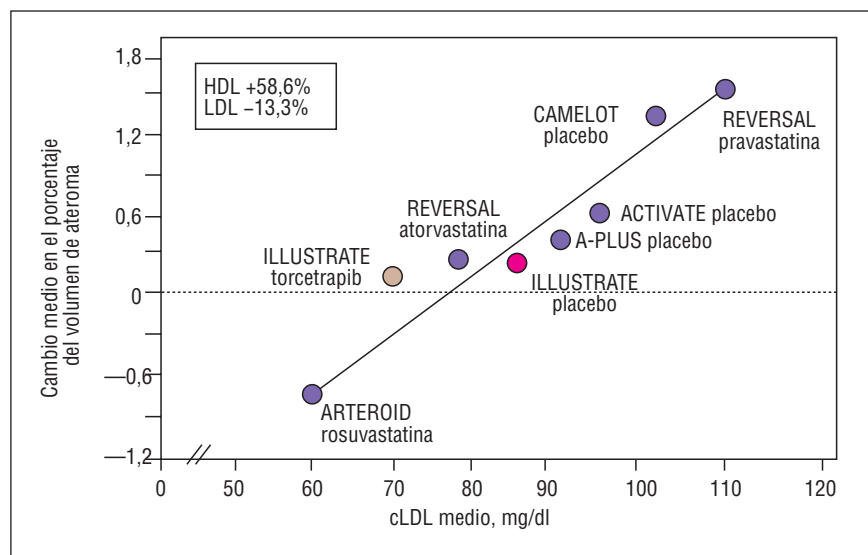


Figura 2 Cambio en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y en volumen de ateromatosis coronaria. Nissen et al. N Engl J Med. 2007;356:1304-16.

Estudio ILLUMINATE¹⁴

Este estudio incluyó más de 15.000 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus tipo 2. Todos los pacientes fueron tratados con la dosis de atorvastatina precisa para alcanzar valores de cLDL menores de 100 mg/dl antes de ser aleatorizados a recibir placebo o torcetrapib 60 mg/día. La duración prevista del ensayo fue de 4,5 años para alcanzar el número de episodios cardiovasculares necesarios para demostrar un efecto cardioprotector del torcetrapib. Sin embargo, el ensayo fue precozmente detenido en diciembre de 2006 tras una mediana de seguimiento de 18 meses debido a un aumento significativo de muertes en el grupo tratado con torcetrapib.

Si bien en el grupo asignado a atorvastatina las modificaciones en el perfil lipídico fueron mínimas, en el grupo de torcetrapib se observó un aumento significativo de un 72,1% en cHDL, un descenso significativo de un 24,9% del cLDL y un descenso no significativo del 9% de triglicéridos.

La razón de riesgo para el objetivo primario del estudio (episodios cardiovasculares) fue del 1,25 (1,09-1,44) en el grupo atorvastatina + torcetrapib frente a atorvastatina sola ($p < 0,001$) (fig. 3). La razón de riesgo para la hospitalización por angina inestable fue del 1,35 (1,13-1,62) en el grupo atorvastatina + torcetrapib frente a atorvastatina sola ($p = 0,001$) y para el accidente cerebrovascular del 1,08 (0,70-1,66), respectivamente ($p = 0,74$).

Al final del estudio, la razón de riesgo de mortalidad por todas las causas fue de 1,58 (1,24-2,19) con diferencias significativas ($p = 0,006$) perjudicando al fármaco a estudio. Sin embargo, y pese a que el torcetrapib incrementaba el riesgo de muerte cardiovascular (49 frente a 35) y no cardiovascular (40 frente a 20), ninguna causa aislada justificaba este exceso de mortalidad.

Posibles explicaciones de los efectos adversos asociados al torcetrapib

A pesar de que los ensayos clínicos no están diseñados para dilucidar el mecanismo por el que un fármaco es beneficioso

o perjudicial, los pormenorizados análisis *post-hoc* de los distintos trabajos presentados ofrecen valiosa información para el mejor conocimiento del metabolismo del cHDL y permiten el progreso de nuevas vías para un futuro desarrollo.

Ya en la discusión inicial en 2007 del ensayo ILLUMINATE¹⁴, Barter et al plantean 2 posibles explicaciones al hecho de que el torcetrapib aumente la mortalidad global de los pacientes pese a mejoras en el perfil lipídico. La primera de ellas apunta a un efecto presor del torcetrapib que limitaría los beneficios del aumento del cHDL, y la segunda, de una mayor trascendencia práctica, apuntaría a que inhibir CETP generaría partículas cHDL dañinas para el endotelio.

Años más tarde, en un trabajo reciente de 2009, y tras la publicación de varios trabajos al respecto, Barter¹⁵ revisa y analiza los distintos mecanismos posiblemente implicados en los resultados adversos del torcetrapib en su uso clínico:

1. La CETP es una vía de "aclarado periférico de colesterol" hacia el hígado. Su inhibición pudiera reducir este transporte inverso y ser, por tanto, proaterogénica.
2. Los efectos perniciosos del torcetrapib pudieran ser debidos a su asociación con la atorvastatina. Esta posibilidad se desestimó en estudios posteriores¹⁶, en los que se observó que los efectos perjudiciales del torcetrapib eran sólo significativos en su asociación a dosis menores (10 mg) de atorvastatina.
3. La relación entre HDL y efecto protector cardiovascular pudiera ser un epifenómeno derivado de estudios epidemiológicos y no una relación causal. Esta posibilidad ha sido excluida en animales de experimentación, aunque todavía no en humanos.
4. La inhibición de CETP generaría formas disfuncionantes de cHDL. La evidencia científica en que se fundamenta esta teoría es todavía más controvertida y se revisa someramente a continuación.

A favor de esta teoría están los resultados del análisis *post-hoc* de los 2 estudios de imagen de progresión de aterosclerosis a nivel carotídeo¹⁷. Como cabía esperar, los sujetos con mayores aumentos de PAS eran los que presentaban una mayor progresión en el GIM. Además, no se encontró relación entre el aumento de cHDL y la reduc-

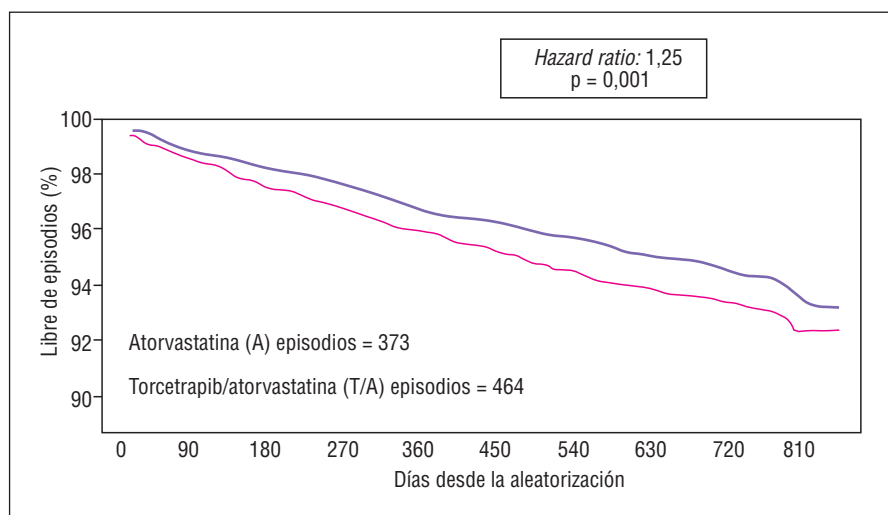


Figura 3 Estudio ILLUMINATE. Objetivo primario (episodios cardiovasculares mayores: muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus u hospitalización por angina inestable). Kastelein et al. N Engl J Med. 2007.

ción en la progresión de aterosclerosis carotídea, sugiriendo que las moléculas de cHDL derivadas de la inhibición del CETP eran disfuncionantes en cuanto a sus propiedades antiaterogénicas.

En contra de esta teoría están los resultados del subanálisis de 2 estudios y algunos trabajos experimentales:

- El análisis *post-hoc* del ILLUMINATE no soporta esta teoría. Los pacientes en tratamiento con torcetrapib que mostraron buena respuesta al tratamiento (valores de cHDL superiores a la mediana) presentaban menor mortalidad coronaria y menos episodios cardiovasculares que los que mostraban incrementos más modestos.
 - En un estudio de imagen para el seguimiento del volumen de placa coronaria mediante ecografía intravascular¹⁸, se evidenció que los sujetos en tratamiento con torcetrapib en el mayor cuartil de cambio (incremento de cHDL > 79%) presentaban una mayor regresión de placa coronaria respecto a aquellos en el menor cuartil de cambio (incremento de cHDL < 32%): $-0,31 \pm 0,27$ frente $+0,88 \pm 0,27\%$ en el volumen de placa de ateroma ($p = 0,001$). Asimismo, los sujetos en cuartil alto de cHDL (> 86 mg/dl) presentaban una regresión significativa de volumen de placa ($-0,69 \pm 0,27\%$, $p = 0,01$), lo que sugeriría que las moléculas de HDL “generadas” son “funcionalmente útiles”. Tras el análisis multivariable, los cambios en valores de cHDL eran un predictor significativo e independiente de progresión de aterosclerosis coronaria.
 - Por último, en estudios *in vitro* en pacientes en tratamiento con torcetrapib en los que se aislaba cHDL, éste mostró una capacidad normal o incluso aumentada para extraer colesterol desde los macrófagos¹⁹.
5. El torcetrapib pudiera tener efectos adversos no relacionados con la inhibición de la CETP y ello justificaría sus efectos vasopresores perniciosos. Diversa evidencia científica apunta a esta posibilidad: algunos trabajos preliminares^{5,20} mostraron discretos aumentos en la PA que se confirmaron en el estudio ILLUMINATE. Tras 12 meses

de tratamiento con torcetrapib, la PAS aumentó 5,4 mmHg, una cifra mayor a la observada en estudios previos de menor duración^{5,20}. Apesar de emplear dosis bajas (60 mg/día) de torcetrapib, el aumento medio de PAS en el RADIANCE-1, RADIANCE-2, ILLUSTRATE e ILLUMINATE fue de 2,8, 5,4, 4,6 y 5,4 mmHg, respectivamente. Hasta el 5% de los pacientes del RADIANCE-2 y hasta un 9% de los del ILLUSTRATE presentaban aumentos mayores de 15 mmHg en la PAS. Si consideramos que un incremento de 10 mmHg en la PAS aumenta en torno al 25% el riesgo cardiovascular, el efecto presor deletéreo del torcetrapib podría estar neutralizando los potenciales beneficios del aumento en las cifras de cHDL^{21,22}.

Tal y como explican los autores del ILLUMINATE¹⁴, basándose en estudios *post-hoc*, este efecto perjudicial sobre la PA podría estar mediado por el aumento en los valores séricos de aldosterona, sodio y bicarbonato junto con la reducción del potasio sérico.

Sin embargo, y aunque resulte paradójico, el incremento de riesgo de mortalidad y episodios cardiovasculares mayores en los pacientes con aumento de PA resultó menor que la mediana.

Forrest et al²³ han esclarecido una serie de aspectos importantes respecto al papel del torcetrapib sobre la PA: a) el efecto presor del fármaco parece ser independiente de su papel inhibidor del CETP; b) el efecto presor del fármaco no parece mediado por vasoconstricción directa ni por angiotensina 1 ni receptores de endotelina; c) el fármaco aumenta 2 y 3,5 veces los valores plasmáticos de corticosterona y aldosterona, respectivamente, y d) la inhibición de estos metabolitos (con trilostane o eplerenona) no neutraliza el efecto presor del fármaco.

Todo ello, junto a otros ensayos experimentales en líneas celulares²², sugiere que el torcetrapib es un inductor directo, a nivel de las células adrenales, de determinados citocromos implicados en la síntesis de aldosterona y cortisol favoreciendo su producción.

La figura 4 resume el balance de efectos beneficiosos/perjudiciales de torcetrapib indicando que los posibles efectos deletéreos superarían a los favorables explicando

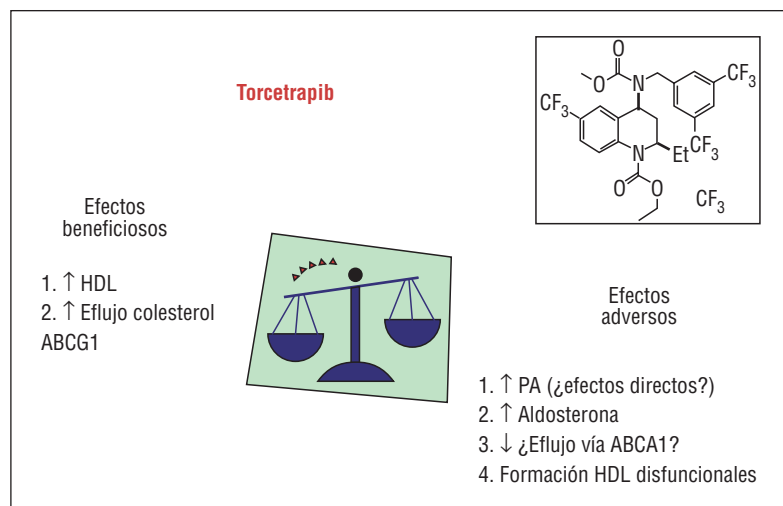


Figura 4 Los resultados negativos del estudio ILLUMINATE sugieren que torcetrapib presenta efectos adversos que superan sus efectos beneficiosos. HDL: lipoproteínas de alta densidad; PA: presión arterial. Tall et al. ATVB. 2007;27:257-60.

los resultados observados en el estudio ILLUMINATE. El desarrollo de nuevos fármacos del mismo grupo, como anacetrapib²³ o dalcetrapib, permite mantener el efecto inhibitorio sobre CETP sin los efectos indeseables sobre el eje aldosterona.

Conclusión

Aunque diversa evidencia científica sugiere que el tratamiento dirigido a aumentar el cHDL supondría una mejoría en el pronóstico cardiovascular del paciente, el modo de lograrlo y su trascendencia clínica no están todavía claramente establecidos. Revisada la perspectiva histórica de la vía de inhibición de CETP y comprendida la complejidad biológica del metabolismo del cHDL, las estrategias futuras deberían dirigirse a obtener partículas de cHDL eficaces en su papel cardioprotector mediante fármacos con elevado perfil de beneficio-riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; for the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Barter PJ, Kastelein JJ. Targeting cholesteryl ester transfer protein for the prevention and management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:492-9.
- Boekholdt SM, Souverein OW, Tanck MW, Hovingh GK, Kuivenhoven JA, Peters RJ, et al. Common variants of multiple genes that control reverse cholesterol transport together explain only a minor part of the variation of HDL cholesterol levels. *Clin Genet*. 2006;69:263-70.
- De Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, De Graaf J, Zwilerman AH, Posma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation*. 2002;105:2159-65.
- McKenney JM, Davidson MH, Shear CL, Revkin JH. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below average high-density lipoprotein cholesterol levels on a background of atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1782-90.
- Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, Sand TM, Zimetti F, Gao F, et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. *J Lipid Res*. 2007;48:1263-72.
- Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willaver AT, Sugarman AD, Magnus-Arytey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:490-7.
- Guerin M, Le Goff W, Duchene E, Julia Z, Nguyen T, Thuren T, et al. Inhibition of CETP by torcetrapib attenuates the atherogenicity of postprandial TG-rich lipoproteins in type IIB hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:148-54.
- Davidson MH, McKenney JM, Shear CL, Revkin JH. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1774-81.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:257-60.
- Kastelein JJ, Van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al; for the RADIANCE1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:1620-30.
- Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al; for the RADIANCE 2 Investigators. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007; 370:153-60.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-16.
- Barter P, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al; for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib on morbidity and mortality in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
- Barter P. Lessons Learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) Trial. *Am J Cardiol*. 2009;104 Suppl:10E-5E.
- Shear C, Beltangady M, Ports W, Duggan W, Barter P. Torcetrapib: predictors of increased clinical risk in the ILLUMINATE study. *Circulation*. 2008;118:S370-1. Abstract 1694.
- Vergeer M, Bots ML, Van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: a pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*. 2008;118:2515-22.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008;118:2506-14.
- Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, Bamberger MJ, Nguyen T, Rinninger F, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1132-8.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Boedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505-15.
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ, Brown PN, Cumiskey AM, Ehrhart J, et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol*. 2008;154:1465-73.