Torcetrapib nell'alto rischio coronarico: risultati negativi.

Data 03 giugno 2008
Categoria metabolismo

Nello studio ILLUMINATE nonostante il torcetrapib abbia ridotto il colesterolo LDL ed aumentato la frazione HDL si è registrato un aumento degli eventi collaterali e della mortalità.

Il riscontro in soggetti con deficit della cholesteryl ester transfer protein (CETP) di elevati livelli di colesterolo HDL ha portato all'ipotesi che una inibizione farmacologica di tale proteina potesse elevare il livello di colesterolo HDL. Il torcetrapib si è dimostrato in vitro un potente inibitore della CEPT ed è stato pertanto testato in vivo in un trial randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 15.67 pazienti. I due bracci del trial assumevano torcetrabib + atorvastatina o solo atorvastatina. Gli outcome clinici considerati sono stati gli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto cardiaco non fatale e ricovero per angina instabile). A 12 mesi i pazienti in terapia con torcetrapib mostrarono un incremento del colesterolo HDL del 72% e un calo del colesterolo LDL del 24,9%, oltre ad un aumento della PAS di 5,4 mmHg., una diminuzione dei livelli di potassio, un aumento dell'aldosterone e del sodio plasmatici. Gli eventi clinici cardiovascolari riscontrati in questo gruppo sono stati significativamente maggiori rispetto al gruppo controllo (hazard ratio, 1.25; intervallo di confidenza 95%: 1.09 a 1.44; P = 0.001) così come il rischio di morte per ogni causa (hazard ratio, 1.58; intervallo di confidenza 95%: 1.14 a 2.19; P = 0.006).

Fonte:

Carter P.J. et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. N Engl J Med 2007;357:2109-22.

Commento di Marco Grassi

Come noto il trial ILLUMINATE è stato sospeso anticipatamente allorché è stato notato un eccesso di eventi rispetto a quanto preventivato che, piuttosto inaspettatamente, riguardava il braccio del trial in trattamento sperimentale .
Il farmaco testato, il torcerapib è un potente inibitore della CEPT, sostanza implicata nel metabolismo lipidico, in particolare in quello del colesterolo HDL. Era infatti da tempo noto che un cluster di soggetti giapponesi che aveva un deficit congenito su base ereditaria della CEPT aveva livelli insolitamente alti di colesterolo HDL. Sulla base di questa osservazione è stato ipotizzato che agendo sulla inibizione della CEPT si potesse ottenere farmacologicamente quanto si ottiene naturalmente in soggetti che hanno un deficit congenito della sostanza. La possibilità di agire sul metabolismo del colesterolo HDL, aumentandone i livelli, è da tempo un obiettivo della ricerca farmacologica nella speranza di affiancare alle statine altri agenti in grado di potenziare la terapia di uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare.
La strada della inibizione della CEPT è stata pertanto intrapresa da diversi centri di ricerca e la prima molecola arrivata alla fase 3 di sperimentazione è stato il torcetrapib. Purtroppo, come indicano ampiamente i risultati, si è dimostrata una speranza vana. Nel dicembre 2006 infatti lo studio ILLUMINATE è stato interrotto prematuramente per eccesso di mortalità nel braccio che assumeva questo farmaco, senza tuttavia fornire le dimensioni del problema. La pubblicazione del trial fornisce oggi tutta una serie di dati al vaglio dei ricercatori per cercare di capire l'arcano di una terapia in grado di elevare fino del 75% il valore di colesterolo HDL ma al contempo peggiorare sensibilmente gli esiti clinici. La domanda fondamentale da cui si attende una risposta è quindi se i peggiori esiti clinici dipendano dal torcetrapib come farmaco per effetti off target, cioè indipendenti dall'effetto sulla CEPT, o dalla inibizioni della CEPT. La distinzione non è di poco conto perché altre molecole in grado di inibire la CEPT sono in studio e nel caso fosse implicato solo il meccanismo della inibizione della CEPT tutta la ricerca clinica su questi farmaci dovrebbe essere abbandonata.
Alcuni effetti off target del torcetrapib, che sono emersi dai risultati del trial potrebbero spiegare l'eccesso di mortalità riscontrato e lasciare uno spiraglio di possibilità sulla efficacia della inibizione della CEPT da parte di altre molecole che fossero esenti da questi effetti off target. Per esempio, l'aumento dell'aldosteronemia con conseguente aumento di sodio e diminuzione del potassio e aumento della pressione arteriosa sistolica è un effetto negativo cui è stato imputata una parte dell'eccesso di mortalità. In effetti l'aldosterone attraverso l'attivazione dei recettori mineralcorticoidi non solo aumenta la pressione arteriosa ma probabilmente ha anche un effetto vascolare diretto alterando la funzione endoteliale con attività pro-infiammatoria.
Tuttavia questa ipotesi, da sola, non può reggere il peso dei risultati avversi del torcetrapib, soprattutto alla luce dell'enorme aumento di HDL che può determinare il farmaco, che dovrebbe quantomeno controbilanciare gli effetti negativi dovuti al rialzo pressorio e alle alterazioni elettrolitiche. Si fa quindi largo l'ipotesi che l'HDL prodotto dal torcetrapib sia un colesterolo "disfunzionale" con effetto danneggiante i vasi piuttosto che un HDL protettivo l'integrità e la funzionalità vasale. Una parola dirimente in tal senso potrebbe venire dalla pubblicazione dei risultati del trial che ha come end point non già eventi clinici ma l'imaging di placche aterosclerotiche trattate con torcetrapib. Cos'è successo a queste placche potrebbe dirci se l'eccesso di eventi avversi è dovuto ad effetti collaterali del farmaco o al blocco della CEPT. Nel caso infatti si dimostrasse che placche aterosclerotiche diminuiscono sotto l'effetto del torcetrabib (effetto dovuto dall'aumento di HDL), ma nonostante questo effetto atteso gli eventi cardiovascolari avversi persistono, allora prenderebbe sostanza l'ipotesi che l'inefficacia (o meglio pericolosità) del farmaco è dovuta esclusivamente agli effetti off target e non al blocco della CEPT.

Resta infine da spiegare per quale motivo il torcetrapib non solo aumenta la mortalità cardiovascolare ma addirittura raddoppia quella non cardiovascolare (dovuta principalmente a tumori e infezioni). Anche in questo caso il quesito è sempre lo stesso: colpa del farmaco o colpa del blocco della CEPT?
In conclusione, lo studio ILLUMINATE oltre a non averci fornito un nuovo farmaco utile nella terapia delle malattie cardiovascolari sembra aver messo in crisi un "mito" della prevenzione cardiovascolare: il colesterolo HDL o "colesterolo buono" dell'immaginario collettivo. Più che focalizzare l'attenzione sui valori di HDL sarà necessario in futuro prestare attenzione sulla funzione dell' HDL e su come i farmaci agiscono sulla sua funzionalità, piuttosto che sulla sua concentrazione ematica.
Piccola notazione metodologica, infine. Lo studio sarà verosimilmente portato ad esempio da chi insegna metodologia della ricerca di come gli end point surrogati (l'aumento di colesterolo HDL) siano fallaci e non debbano mai essere presi, da soli, come prova di efficacia di un farmaco.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2944
2. Rader D. Illuminating HDL — Is It Still a Viable Therapeutic Target? N Eng J Med 357;21:2181-3