



Vorapaxar, en ny trombocyt- aggregationshämmare

Evaluering av kliniska användningsområden

Thérèse Wohrne

Examensarbete i farmaci 15 hp
Receptarieprogrammet 180 hp
Rapporten godkänd: 13 juni 2013
Handledare: Jörn Schneede

Sammanfattning

Introduktion. Hjärt-och kärlsjukdomar är en av våra största folksjukdomar och det forskas mycket på effektiva metoder för primär och sekundär prevention av dessa. Aktivering, adhesion och aggregation av trombocyter spelar en viktig roll in denna processen. Trombin, slutprodukten i koagulationskaskaden är en av de mest potenta trombocytaktivatorer. Vorapaxar är en antagonist till den så kallade proteas-aktiverade receptor 1, (PAR1) som finns på ytan av trombocyterna och har trombin som ligand. Vid blockad av denna receptorn hämmas trombocyttaggregationen utan inverkan på fibringenereringen i koagulationskedjan. Vorapaxar har visat lovande resultat i fas II studier där man har studerat sekundärprevention av kardiovaskulära händelser med vorapaxar som tillägg till standardbehandling. Två stora fas III studier är också genomförda.

Syfte. Syftet med studien var att undersöka vilka resultat Vorapaxar har fått i de kliniska prövningarna. Hur effektiv är den och mot vilka indikationer kommer den möjligen att användas?

Metod. Den här litteraturstudien baserar sig på artiklar från sök i PubMed och clinicaltrials.gov, där pågående studier registreras. Både översiktsartiklar och artiklar från kliniska studier var av intresse.

Resultat. Fas II studierna av vorapaxar visade lovande resultat. En signifikant reduktion av återkommande kardiovaskulära händelser kunde ses i samband med sekundärprevention av akuta koronara syndrom utan att blödningsrisken ökade signifikant. I fas III studien TRA 2°P-TIMI 50 fick man signifikant reduktion av de primära ändpunkterna: hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, hazard ratio 0,87, 95% konfidensintervall 0,80 - 0,94, P-värde < 0,001. Det var även signifikant värde på den primära säkerhetsutfallsvariabeln: förekomst av allvarliga till moderata blödningar (efter GUSTO-kriterer) var; hazard ratio 1,66, 95% konfidensintervall 1,43 - 1,93, p-värde < 0,001. I den andra fas III studien, TRA•CER, var det inte signifikanta värden för de primära ändpunkter: kardiovaskulär död oberoende på orsak, hjärtinfarkt, stroke, återkommande ischemi eller by-pass, hazard ratio 0,92, 95% konfidensintervall 0,85-1,01, p-värde 0,07. Det var signifikanta värden på den primära säkerhetsutfallsvariabeln: GUSTO allvarlig till moderat blödning, hazard ratio 1,35, 95% konfidensintervall 1,16-1,58, p-värde<0,001.

Diskussion. Vorapaxar visade sig kunna reducera antal kliniska ändpunkter vid sekundärpreventionen av aterosklerotiska sjukdomar när gett som tillägg till standardbehandling. Det visade sig också att den gav betydande ökning i blödningsrisk, speciellt i gruppen av patienter med tidigare stroke. Post hoc subgruppsanalyser av TRA 2°P-TIMI 50 studien patientgruppen utan stroke tyder på att vorapaxar möjligen med fördel kan användas hos patienter med genomgången hjärtinfarkt som ej tidigare har haft stroke eller TIA.

Slutsats. Det är oklart om vorapaxar rutinmässigt kommer att användas i primär eller sekundärprofylax av aterosklerotisk sjukdom. I så fall måste målpatientgruppen där vorapaxar kan användas med en acceptabel risk-nytta-kvot omdefinieras.

Nyckelord: Vorapaxar, PAR1-antagonist, trombin receptor antagonist, aterosklerotisk sjukdom

Innehållsförteckning

Sammanfattning	I
Innehållsförteckning	III
1. Introduktion.....	3
1.1 Trombocythämmande läkemedel.....	3
1.2 Antikoagulantia.....	4
1.3 Trombocythämmare som verkar på PAR-receptorn	6
2. Syfte	7
3. Metod	7
4. Resultat	8
4.1 Resultat från litteratursökningen.....	8
4.2 Fas II studier	10
4.2.1 Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. <i>Lancet</i> . 2009 Mar 14;373(9667):919–28 (8).....	10
4.2.2 Safety of the novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar in Japanese patients with a history of ischemic stroke. <i>J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.</i> 2012 May;21(4):318–24. (9)	10
4.2.3 Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. <i>J. Atheroscler. Thromb.</i> 2010 Feb 26;17(2):156–64. (10).....	11
4.3 Fas III studier	11
4.3.1 Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2012 Apr 12;366(15):1404–13. (12)	11
4.3.2 Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2012 Jan 5;366(1):20–33. (15)	14
5. Diskussion.....	16
5. Slutsats	18
6. Tack.....	19
7. Referanser	20

Förkortningar	
AKS	Akut koronart syndrom
ASA	Acetylsalisylsyra
AT-III	Antitrombin-III
COX-1	cyklooxygenas-1
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
MACE	Major Adverse Cardiac Events
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. Introduktion

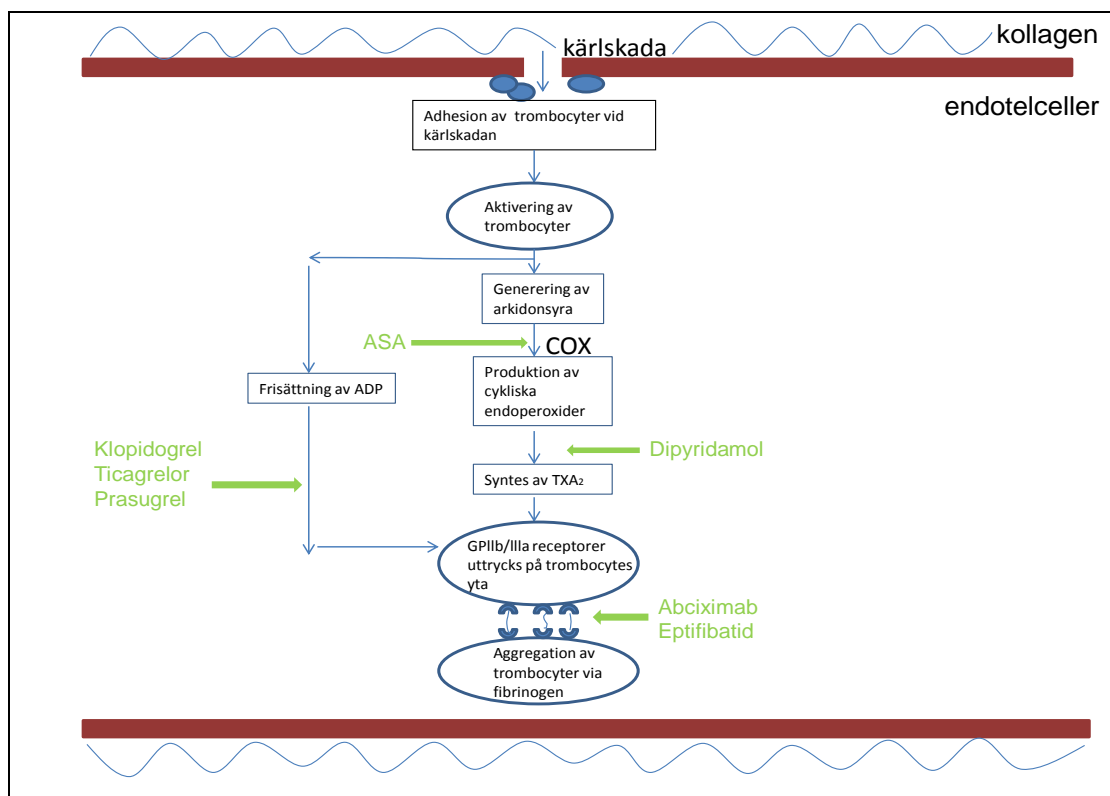
1.1 Trombocythämmande läkemedel

Blodets förmåga att läka kärlskador och stoppa blödningar kan även ha negativa effekter när det gäller utveckling av hjärt- och kärlsjukdomar. Blodkärlen kan bli för trånga så att det kan uppstå syrebrist i olika vävnader och ökad risk för trombbildningar eller så kan en emboli lossna från en aterosklerotiskt plack på en blodådra och sedan helt täppa till ett mindre kärl med vävnadsdöd till följd. Dessa händelser kan utlösa hjärt- eller hjärninfarkter. Efter en hjärtinfarkt börjar man därför som regel med sekundärpreventiv behandling med blodförtunnande läkemedel och/eller trombocythämmande medel för att förhindra återfall. Eftersom hjärt- och kärlsjukdomar är en av våra största folksjukdomar forskas det mycket på antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel (1).

Trombocyter, eller blodplättar, aktiveras när de kommer i kontakt med kollagen i ett sprucket blodkärl. De häftar sig till området med kärlskadan och klumpar ihop sig över skadan, aggregerar och stoppar blödningen. Samtidigt startar även koagulationskaskaden i samspel med trombocyterna och mekanismer sätts igång för att reparera kärlskadan. Under denna process kan det även bildas större tromboser och embolier som kan täta igen blodkärlen mer eller mindre fullständigt. Därför är det viktigt att bromsa en överaktivering av trombocyter och koagulationskaskaden genom att ge läkemedel som hämmar trombocytfunktionen och koagulations-systemet. Speciellt trombocyttaggregationshämmande läkemedel är förstahandsvalet efter genomgången infarkt.

Acetylsalicylsyra (ASA) var det första trombocythämmande läkemedlet som kom på marknaden. Den hämmar irreversibelt enzymet cyklooxygenas-1, förkortat *COX-1*, som är ett enzym som deltar i bildningen av flera olika viktiga ämnen i kroppen. COX omvandlar arakidonsyra till olika cykliska endoperoxider som i sin tur transformeras till prostanoider (se figur 1). Med tanke på trombocyttaggregationshämningens reducerade syntes av prostanoiden tromboxan A₂, under behandling med ASA, så är det den som är den mest intressanta. Tromboxan A₂ leder till att GPII/IIIa receptorer exponeras på trombocytens yta. De här receptorerna binder andra trombocyter till sig via fibrinogen och bildar aggregat. Trombocyter saknar cellkärna och kan inte bilda nya COX molekyler så effekten i dem varar hela deras livslängd på 7-10 dagar. Den trombocythämmande effekten är bäst vid låga doser som 75-160 mg per dag.

ADP-antagonister stoppar inbindningen av ADP molekylerna till trombocytens P₂Y₁₂ receptorn. Som tromboxan kan även ADP utlösa en reaktionskedja som resulterar i exponering av GP IIB/IIIA receptorn på trombocytens yta. GP IIB/IIIA receptorn kan bilda broar mellan trombocyter med hjälp av fibrinogen vilket leder till aggregation av trombocyter. Efter genomgången hjärtinfarkt är en kombination av ASA och ADP-receptorantagonister som klopidogrel förstahandsvalet för sekundärprevention av nya kardiovaskulära händelser. Denna kombination ger en additiv trombocythämmande effekt. De relativt nya, och mera potenta ADP-antagonisterna prasugrel och ticagrelor kan vara ett alternativ till klopidogrel (2).



Figur 1. Trombocytaktivering i en blodådra med kärlskada med efterföljande aggregation av trombocyter och vilka läkemedel som påverkar den. Omarbetat utifrån Rang and Dale och Norlén (3)(4)

1.2 Antikoagulantia

Förutom att trombocyter aktiveras vid en kärlskada så startas även koagulationskaskaden. Det är ett system som i slutändan leder till bildning av trombin, där enzymer aktiveras genom proteolytisk klyvning och i varje steg aktiveras fler enzymer i en kaskadreaktion. Koagulationskaskaden kan aktiveras på två sätt (se figur 2):

Inre aktiveringsvägen

Längst in i blodådran omges väggarna av endotelceller. När det uppkommer en skada på dem så exponeras blodet för kollagenet som ligger bakom endotelcellerna. Då aktiveras proteinet XII som är en koagulationsfaktor. XII aktiverar i sin tur XI som i sin tur aktiverar IX. Aktiverad faktor IX aktiverar trombocyter och bildar tillsammans med aktiverad faktor VIII ett komplex som aktiverar faktor X. Faktor X är viktig för den gör så att protrombin kan klyvas till trombin.

Yttre aktiveringsvägen

Den här aktiveringsvägen börjar med att skadad vävnad sänder ut vävnadsfaktorn tromboplastin. Den binder till faktor VII i blodet och tillsammans bildar de ett komplex som aktiverar faktor X. Både den inre och den yttre aktiveringsvägen leder alltså till att faktor X aktiveras som i sin tur klyver protrombin till trombin. Processer i den yttre och inre aktiveringsvägen föregår simultant och parallellt och indelningen sker mest av pedagogiska skäl.

Trombin gör så att fibrinogen omvandlas till fibrin som polymeriserar till en fibrinklot. Trombin är en av de mest potenta aktivatörer av trombocyter och är även ansvarig för aktivering av faktor XIII och andra koagulationsfaktorer genom positiva

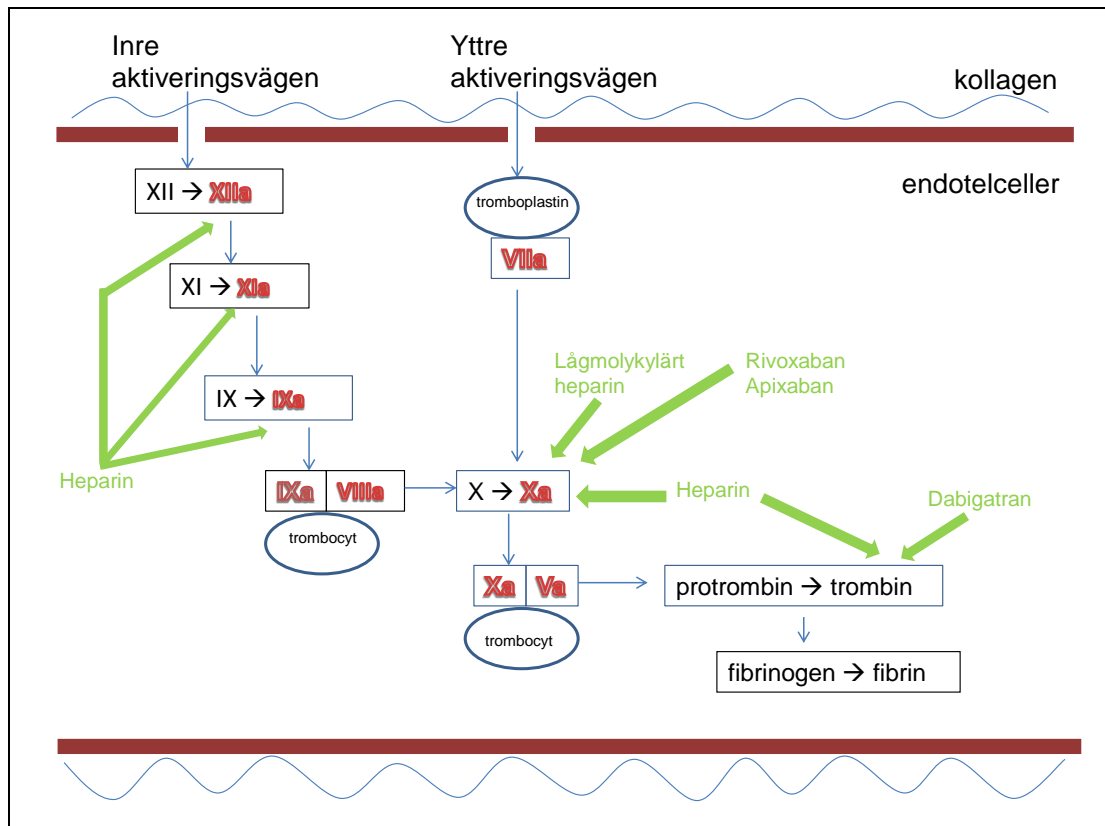
feed-back reaktioner. Trombin stimulerar alltså sin egen produktion och har en rad viktiga uppgifter.

Hämning av koagulationssystemet

Det finns många läkemedel som verkar in på koagulationssystemet. Heparin är det äldsta läkemedlet som inverkar på koagulationskaskaden. Den tillhör gruppen antitrombin III-aktiverare. Antitrombin III (AT III) inhiberar ett flertal koagulationsfaktorer, bland annat trombin, i så att koagulationskaskaden stoppar upp. Ofraktionerat heparin binder till AT III och gör den blir mer effektiv på att inaktivera koagulationsfaktorerna. Den binder också direkt till trombin och hämmar dess funktion. Mindre heparinmolekyler kan inte binda in till trombin utan binder endast till AT III och har preferens för hämning av faktor Xa. De här läkemedlen kallas för lågmolekylärt heparin och ges som injektion vid trombosor och trombosprofylax.

Ett annat väldigt använt och omdiskuterat läkemedel är warfarin. Vitamin K behövs för bildningen av koagulationsfaktorerna VII, IX, X och protrombin (FII). Den karboxylerar vissa aminosyran glutamin i koagulationsfaktorerna. Vitamin K blir under processen oxiderad och inaktiv. Enzymet vitamin K-reduktas återaktiverar sedan vitamin K och det är just det här enzymet som warfarin hämmar. Behandling med warfarin har länge varit standardbehandling vid trombosprofylax med mera. Problemet med warfarin är att det har ett smalt terapeutisk fönster och warfarinbehandlingen måste monitoreras regelbundet vid hjälp av INR mätningar. Därför börjar warfarin nu bytas ut mot direkta (oberoende av AT III) trombinhämmare och direkt faktor X hämmare, som normalt inte behöver terapimoniteras.

Direkta trombinhämmare behöver inte hjälp av AT III men binder sig direkt till trombinmolekylen och hämmar dess aktivitet. Eftersom trombin stimulerar både trombocytaktivering och koagulationen så kan den klassificeras som både antikoagulantia och trombocythämmare. Dabigatranetexilat är en prodrug som efter oralt intag omvandlas till dabigatran och börjar nu användas istället för warfarin. Rivoxaban och apixaban är direkta faktor Xa hämmare som också har börjat ersätta warfarinbehandlingen (3)(4).



Figur 2. Koagulationskaskaden från inre och yttre aktiveringsvägen i en blodådra och vilka läkemedel som påverkar den. Omarbetat utifrån Rang and Dale och Norlén (3)(4).

1.3 Trombocythämmare som verkar på PAR-receptorn

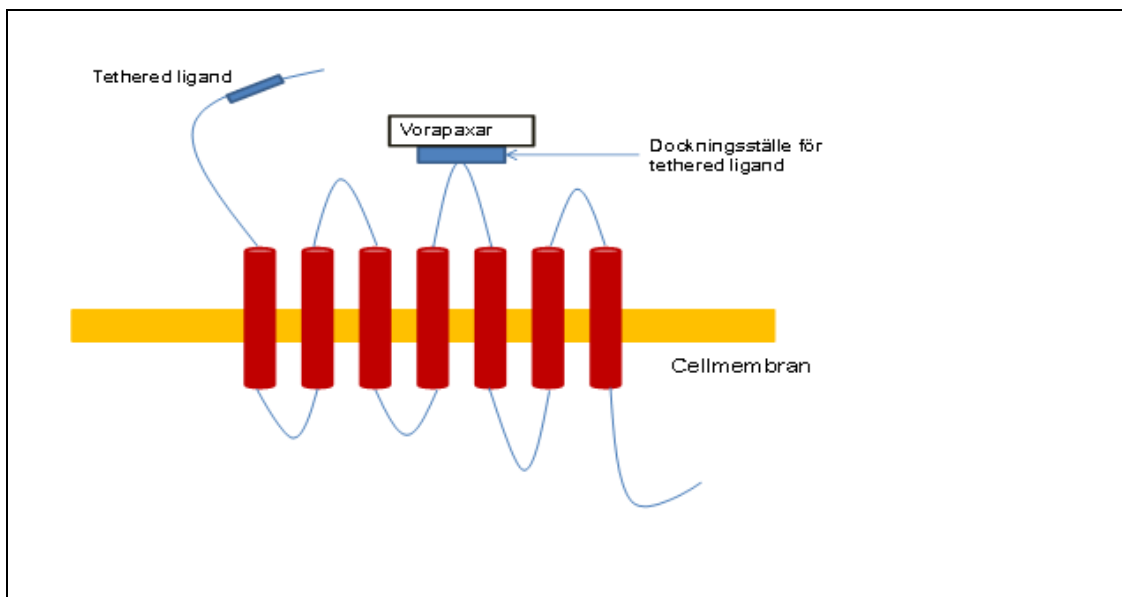
Även om det finns många blodförtunnande läkemedel på marknaden så forskas det mycket på nya sätt att angripa koagulationen och trombocyterna. Ett nytt läkemedel som har kommit till fas III studier är vorapaxar som är en PAR1 antagonist.

PAR (protease-activated receptor) -receptorer finns på cellytan i många vävnader i kroppen och man har hittat fyra olika sorter. På trombocyternas yta uttrycks PAR1-receptorer som har trombin som ligand. PAR1-receptorn är G-protein kopplad och aktiveras genom att den extracellulära N-terminalsvansen på receptorn klyvs av. På änden av receptorsvansen framkommer då en "tethered (tjudrad) ligand" som interagerar med de extracellulära looparna på receptorn. Det här gör att G-proteinerna kan börja signalera intracellulärt. Det finns olika ligander som kan aktivera PAR1-receptorn och då kan olika G-proteinkomplexer favoriseras som signaleringsväg. När det är trombin som aktiverar PAR1-receptorn så favoriseras Gα12 och Gα13 komplexen som signaleringsväg. Eftersom trombin är en aktiverare av trombocyttaggregationen så kan man då få en betydelsefull trombocyttaggregationshämmning när trombin inte kan aktivera trombocyterna. Hämmningen av PAR1 receptorn påverkar trombocyt-aggregationen medan den trombinmedierade klyvningen av fibrinogen till fibrin inte påverkas (5).

Vorapaxar binder in till dockningsstället för "tethered (=kopplad) liganden" och stoppar på så sätt aktiveringen (se figur 3), den är kompetativ och reversibel och den trombocyt-aggregationshämmande effekten uppnås snabbt. Vorapaxar absorberas och distribueras snabbt och efter oral administration varierar T-max från 1/2 - 2 timmar. Eliminationen är däremot långsam och t_{1/2} för 20-40 mg doser vorapaxar varierar från 126-269 timmar. Engångsdoser av vorapaxar 20 och 40 mg gav en 80%

hämning av trombocyttaggregationen efter 1 timme och effekten varade i ca 72 timmar. Återhämtningen av trombocyttaggregationen, >50 %, sågs efter 4-8 veckor. Mindre engångsdoser på 5 mg och 1 mg fick en fullständig trombocythämning efter 1 dag respektive 7 dagar (6). Det var från början läkemedelsföretaget Schering-Plough som fann molekylen med kodnamnet SCH530348 och fick goda resultat i fas II studier. Merck köpte sedan upp läkemedlet med tillhörande patenten för 41 miljarder dollar. De kallade SCH530348 för vorapaxar och fullföljde fas III studierna (7).

Svar från fas III studier föreligger nu men hur effektiv är vorapaxar och vilka möjliga indikationsområden finns för preparatet i framtiden?



Figur 3. Vorapaxar blockerar stället där den kopplade ("tethered") liganden ska docka in på PAR1-receptorn på trombocyten. Omarbetad utifrån Ramachandran et al (5)

2. Syfte

Syftet med arbetet är en kritisk genomgång av studier där den nya trombocyttaggregationshämmaren vorapaxar har undersökts. Det föreliggande arbete skall undersöka både klinisk effekt och säkerhet av vorapaxar och för vilka indikationer den möjligen kommer att kunna användas.

3. Metod

Litteratursökning gjordes i PubMed på sökordet vorapaxar under perioden 2013-04-03 - 2013-04-19. Inklusionskriterier var att det primärt skulle vara RCT-studier på människor. Sökordet vorapaxar gav 84 träffar. Därefter begränsades sökningen genom att använda filtret "Clinical trials". Då kom det fram 13 artiklar vilka alla gick igenom och 9 av dem användes i arbetet. Litteratursökning gjordes också i databasen clinicaltrials.gov mellan dato 2013-04-03 - 2013-04-19 med sökordet vorapaxar för att hitta eventuella opublicerade studier. Sökningen gav 7 träffar varav 1 artikel som inte kom upp i PubMed användes. Andra informationskällor som användes var tidningsartiklar om vorapaxar och farmakologi-böckerna Rang and Dale och Lindströms.

4. Resultat

Det finns tre publicerade fas II studier (8,9,10) och två publicerade fas II studier (12,15) där man undersökte effekten och säkerheten av vorapaxar. Hela utvecklingsarbetet av SCH 530348 gjordes av Schering-Plough inklusive fas II studier. Även planering och uppstart av TRA•CER-studien (12) utfördes i Scherings regi innan preparatet och patenträttigheter köptes av Merck i 2009.

4.1 Resultat från litteratursökningen

I den här litteraturstudien har det används två databaser: PubMed och Clinicaltrials.gov

Tabell 1 Litteratursökning från PubMed

Databas PubMed	Sökord	Antal träffar	Granskade	Urval 1	Urval 2 Valda artiklar
# 1	Vorapaxar	84	81		
# 2	SCH 530348	94			
# 3	((#2) AND #1) AND Clinical trial[Filter]	13	13	9	9

Tabell 2 Sökning för registrerade studier Clinicaltrials.gov

Databas Clinicaltrials.gov	Sökord	Antal träffar	Granskade	Urval 1	Urval 2 Valda artiklar
# 1	Vorapaxar	7	7	5	5
# 2	SCH 530348	7	7	5	5

Tabell 3. Översikt över olika fas II och III studier

Namn på studien	Tidsperiod	Antal patienter	Studie -design	Inklusionskriterier	Utfall
Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study (8)	60 dagar	1030	randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, fas II studie	Personer som skall göra ballongvidgning eller angiografi med planerad ballongvidgning	Primär ändpunkt: TIMI stor eller liten blödning odds ratio 0,855, 95% konfidensintervall 0,296–2,467, p-värde 0,7713
Safety of the Novel Protease-Activated Receptor-1 Antagonist Vorapaxar in Japanese Patients with a History of Ischemic Stroke (9)	60 dagar	90	randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, placebo-kontrollerad, fas II studie	Ischemisk stroke	Primära ändpunkten: övergripande incidens av biverkningar exkluderat allvarliga kardiovaskulära biverkningar Point estimate: 8,5 %, 95% konfidensintervall 8,8 - 25,9%
Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (10)	60 dagar	117	randomiserad, dubbelblind, parallell -och sekventiellgrupp, placebo-kontrollerad, fas II studie	Personer som skall göra ballongvidgning	Primär ändpunkt: TIMI stor eller liten blödning point estimate, 4,6 %, 95% konfidensintervall 10,4 - 19,5
Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events (TRA 2°P - TIMI 50) (12)	3 år	26449	randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, multinational fas III studie	Historia av hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller claudicatio intermittens	Primär ändpunkt: hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död Hazard ratio på 0,87, 95% konfidensintervall 0,80 - 0,94, P-värde < 0,001
Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes (TRA•CER)	3 år men avbröts ett halvår innan	12944	randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Akuta koronara syndrom.	Primär ändpunkt: död av kardiovaskulära orsaker, hjärtinfarkt, stroke, återkommande ischemi eller by-pass

					Hazard ratio 0,92 95% konfidensintervall 0,85-1,01, p-värde 0,07
--	--	--	--	--	--

4.2 Fas II studier

Schering-Plough har genomfört olika fas II studier (8,9,10). Som vanligt för fas II studier var det primära syftet att undersöka farmakokinetiken och säkerheten av preparatet i klinisk patientmaterial. Speciellt viktig var att undersöka blödningsrisken i samband med vorapaxars användning.

4.2.1 Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):919–28 (8)

I den här studien ingick 1030 patienter (se tabell 3). Inkluderingskriterier i studien var att personerna skulle vara över 45 år och ha kranskärlssjukdom med planerad ballongutvidgning eller kranskärlsröntgen som skulle leda till ballongutvidgning. De delades in i två kohorter och båda två kohorterna fick en laddningsdos innan ballongutvidgning eller röntgen på 10, 20 eller 40 mg vorapaxar eller placebo. Sedan randomiserades de till vorapaxar 0,5, 1 eller 2,5 mg respektive placebo som underhållningsdos i 60 dagar. Personerna skulle också fortsätta med sin standardbehandling av ASA och klopidogrel.

Den primära utfallsvariabeln mättes enligt klassifikationssystemet TIMI stor eller liten blödning i båda kohorterna. TIMI stor blödning, definierad som någon intrakraniell blödning eller kliniskt betydande blödning med ett fall i koncentrationen av hemoglobin större än 5 g/dl eller hematokrit större än 15 %. TIMI liten blödning definierad som någon kliniskt signifikant blödning med en minskning av hemoglobin på 3-5 g/dl eller en minskning av hematokrit med 9-15 %. I den primära kohorten var det 573 personer som randomiserades och den primära utfallsvariabeln uppnåddes efter 60 dagar hos 5 personer i den kombinerade placebogrupper och 12 personer i den kombinerade vorapaxar gruppen, odds ratio 0,855 95% konfidensintervall 0,296–2,467, p-värde 0,7713 (8).

4.2.2 Safety of the novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar in Japanese patients with a history of ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2012 May;21(4):318–24. (9)

Detta är en studie utförd i Japan (se tabell 3). I denna studien blev patienterna randomiserade till 1 mg eller 2,5 mg vorapaxar eller placebo en gång om dagen i 60 dagar. Stroken skulle ha inträffat 14 dagar till 1 år före randomiseringen och behandlingen gavs i tillägg till standardbehandling med ASA 75 eller 150 mg.

Den primära utfallsvariabeln var en incidens av biverkningar exkluderat allvarliga kardiovaskulära händelser. Den sekundära utfallsvariabeln var blödning som skulle uppfylla ett av följande kriterier: 1. TIMI stor blödning; 2. TIMI mindre blödning; 3. kliniskt relevanta blödningar, definierad som intrakraniella blödningar, blödningar som krävde blodtransfusion eller blödningar som krävde att man åter fick läggas in på sjukhus. Det var 28 personer som randomiserades till placebo, 29 personer som randomiserades till vorapaxardos 1 mg/d och 33 personer som randomiserades till

vorapaxardos 2,5 mg/d. Således kunde studien även undersöka biverknings incidens beroende på vorapaxardosen. Den primära utfallsvariabeln efter 60 dagar hos 79% i placebogruppen och 87 % i den samlade vorapaxargruppen, "point estimate" för skillnad mellan behandlings- och kontrollgruppen: 8,5 %; 95% konfidensintervall 8,8-25,9%. I den här utfallsvariabeln inräknades alla typer biverkningar inklusive gastrointestinala biverkningar, infektioner, abnormiteter i laboratorievärden etc..

TIMI stor eller liten blödning förekom inte hos någon i vorapaxar gruppen medan en person i placebogruppen fick en TIMI liten blödning. Blödningar som inte ingick i TIMI klassifikationssystemet inträffade hos 18 % i placebo gruppen och 23 % i den samlade (1 mg/d och 2,5 mg/d) vorapaxargruppen. Ingen av de här blödningarna var dock kliniskt betydelsefulla och krävde specifika åtgärder. Två personer fick ischemisk stroke under prövningen, en i placebo gruppen och en i vorapaxargruppen som behandlades med 1 mg/d, men inget av biverkningstillfälle hade dödlig utgång (9).

4.2.3 Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J. Atheroscler. Thromb. 2010 Feb 26;17(2):156–64. (10)

I denna studie från Japan ingick 117 personer (se tabell 3). Patienterna delades in i två kohorter: 1. De som genomgick ballongvidgning, 92 st, randomiserades till placebo, vorapaxar 1 mg/d eller vorapaxar 2,5 mg/d i 59 dagar. Dessa patienter fick också en startdos på vorapaxar 20 eller 40 mg första dagen. 2. Den andra kohorten (25 patienter) genomgick inte ballongvidgning men fick enbart placebo eller en startdos på vorapaxar 20 eller 40 mg ingen underhållsdos gavs. Doseringarna gavs i tillägg till standardterapierna med ASA, ticlopidin eller heparin.

Den primära säkerhets utfallsvariabel var TIMI blödning (stor eller liten) och inte TIMI blödning. Den primära kliniska ändpunkten var död (av alla orsaker) eller "Major Adverse Cardiac Events" MACE (inte dödlig hjärtinfarkt, inte dödlig stroke, sjukhusinläggning för återkommande ischemi eller bypass). I den första kohorten var det 14 % i vorapaxargruppen och 10 % i placebogruppen som fick TIMI stor eller liten blödning point estimate 4,6 %; 95 % konfidensintervall 10,4 - 19,5. Det var 52 % i placebogruppen och 55 % i vorapaxar gruppen som hade icke-TIMI blödningar. Kliniskt relevanta blödningar inträffade hos 7 % av patienterna i vorapaxargruppen och hos 0 % av patienterna i placebogruppen. Men blödningarna inträffade enbart i vorapaxargruppen 1 mg/d och inte i den gruppen som använde 2,5 mg/d. I patientgruppen som fick vorapaxar som tillägg till standardbehandling av akut koronarsjukdom såg man en signifikant relativ riskreduktion, 61 %, av återkommande hjärtinfarkter utan dödlig utgång jämfört med gruppen som enbart fick standardbehandling, p-värde 0,013 (10).

4.3 Fas III studier

4.3.1 Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N. Engl. J. Med. 2012 Apr 12;366(15):1404–13. (12)

Studien är en klinisk prövning på patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke (se tabell 3). Syftet var att undersöka effektiviteten och säkerheten av tilläggsbehandling med vorapaxar i samband med sekundärprevention hos patienter med ateroskleros som redan får standardbehandling. Det primära syftet med studien var att undersöka om vorapaxar tillsammans med standardbehandling kunde minska antal ischemiska

händelser. Inkluderingskriterierna var att försökspersonerna skulle vara över 18 år och uppfylla ett av tre följande kriterier: 1. Hjärtinfarkt inom perioden 2 veckor till 12 månader före studiestart; 2. stroke inom perioden 2 veckor till 12 månader före studiestart; 3. Claudicatio intermittens med ett ankel/arm-blodtrycks index större än 0,85. De viktigaste exklusionskriterier var pågående eller tidigare blödningar, leversjukdomar eller samtidig behandling med warfarin (11).

Rekryteringen började i september 2007. Studien utfördes på 1032 olika ställen i 32 (se tabell 3). Det var den oberoende TIMI-styrningsgruppen som fick in alla data från prövningen och sammanställde dem utan insikt från sponsorn.

Merck tog sedan över ansvaret och finansieringen av studien i 2009 och 13225 personer randomiserades till vorapaxar 2,5 mg en gång om dagen medan 13224 personer randomiserades till placebogruppen. Den primära utfallsvariabeln var hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Den sekundära utfallsvariabeln var hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död eller ischemi som ledde till en by-pass. Efter tre år var den primära utfallsvariabeln uppnådd hos 1028 personer i vorapaxargruppen och hos 1176 personer i placebogruppen. Detta korresponderade med ett hazard ratio på 0,87, 95 % konfidensintervall 0,80-0,94, P-värde < 0,001. Den sekundära utfallsvariabeln var efter 3 år uppnådd hos 1259 personer i vorapaxargruppen och hos 1417 personer i placebogruppen, hazard ratio; 0,88, 95% konfidensintervall 0,82 - 0,95, p-värde = 0,001.

Den primära säkerhetsvariabeln som undersöktes var moderat till allvarlig blödning definierad efter klassifikationssystemet GUSTO. Även TIMI-kriterier användes för att klassificera blödningar. Efter 2 år konstaterade säkerhetskommittén att det fanns en signifikant ökning i antal hjärnblödningar i vorapaxargruppen jämfört med placebogruppen. Det här gällde speciellt personer som innan prövningen hade genomgått stroke och hela denna subgruppen fick avsluta studien. Även patienter som fick stroke under studiegången stoppade vorapaxarintag. Prövningen fortsatte dock med de resterande patienterna. Totalt 438 personer i vorapaxargruppen fick GUSTO-blödning jämfört med 267 personer i placebogruppen, hazard ratio 1,66; 95% konfidensintervall 1,43 - 1,93, p-värde < 0,001. Den subgruppen som hade en signifikant nytta av vorapaxar var subgruppen med hjärtinfarkt. De fick ingen signifikant ökning i blödningsincidens. Samtidigt observerades en signifikant hazard ratio för ischemiska händelser: 0,83; 95% konfidensintervall 0,74-0,93 och p-värdet var <0,001 (12). För övriga resultat se tabell 4.

Tabell 4. Utfallsvariabler och säkerhetsutfallsvariabler, omarbetad utifrån Morrow et al (12).

Utfallsvariabel - effekt på primära och sekundära ändpunkten	Vorapaxar N=13225 <i>antal, procent</i>	Placebo N=13224 <i>antal, procent</i>	Hazard ratio (95% konfidensintervall)	p-värde
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	1028 (9,3)	1176 (10,5)	0,87 (0,80-0,94)	<0,001
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller by-pass	1259 (11,2)	1417 (12,4)	0,88 (0,82-0,95)	<0,001
Kardiovaskulär död	282 (2,7)	319 (3,0)	0,89 (0,76-1,04)	0,15
Hjärtinfarkt	564 (5,2)	673 (6,1)	0,83 (0,74-0,93)	<0,001
Stroke	312 (2,8)	324 (2,8)	0,97 (0,83-1,14)	0,73
Ischemi som leder till by- pass	279 (2,5)	316 (2,6)	0,88 (0,75-1,03)	0,11
Utfallsvariabel - säkerhet				

GUSTO- moderat eller allvarlig blödning	438 (4,2)	267 (2,5)	1,66 (1,43-1,93)	<0,001
TIMI-klinisk signifikant blödning	1759 (15,8)	1241 (11,1)	1,46 (1,36-1,57)	<0,001
Hjärnblödning	89 (0,8)	41 (0,4)	1,94 (1,39-2,70)	<0,001

Styrningsgruppen TIMI gjorde en subgruppsanalys baserat på de personer som hade haft en hjärtinfarkt innan prövningen. Av de 26 449 personerna som deltog i studien hade 17 779 haft en hjärtinfarkt. Av dessa fick 8880 vorapaxar och 8849 placebo. Efter tre år hade 610 patienter i vorapaxargruppen fått en händelse som föll in under definitionen för de primära utfallsvariablerna (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) mot 750 patienter i placebogrupper, hazard ratio 0,80; 95% konfidensintervall 0,72-0,89, p-värde <0,0001. Efter tre år hade man registrerat sekundära utfallsvariabler (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller ischemi som leder till by-pass) hos 809 personer i vorapaxargruppen jämfört med 956 personer i placebogrupper, hazard ratio; 0,83, 95% konfidensintervall 0,76-0,92, p-värde=0,0001.

Den primära utfallsvariabeln när det gäller säkerhetskriterier (GUSTO moderat till allvarlig blödning) inträffade hos 241 personer i vorapaxargruppen och hos 151 personer i placebogrupper, hazard ratio 1,61 95 % konfidensintervall 1,31-1,97, p-värde <0,0001. Blödningar registrerades även via TIMI klassifikationssystemet. Hazard ratio för hjärnblödning och dödlig blödning visade dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna (13). För resultat se tabell 5.

Tabell 5. Säkerhets utfallsvariabler omarbetad utifrån Scirica et al (13).

Säkerhets utfallsvariabler	Vorapaxar N= 8880 antal, procent	Placebo N=8849 antal, procent	Hazard ratio (95% konfidens- intervall)	P-värde
GUSTO allvarlig eller moderat blödning	241 (3,8)	151 (2,5)	1,61 (1,31-1,97)	<0,0001
TIMI klinisk signifikant blödning	1159 (15,1)	801 (10,4)	1,49 (1,36-1,63)	<0,0001
GUSTO allvarlig blödning	86 (1,2)	71 (1,0)	1,22 (0,89-1,67)	0,22
GUSTO moderat blödning	161 (2,2)	85 (1,2)	1,91 (1,47-2,48)	<0,0001
GUSTO mild blödning	2047 (25,4)	1423 (18,1)	1,51 (1,41-1,62)	<0,0001
Dödlig blödning	14 (0,2)	9 (0,1)	1,56 (0,67-3,60)	0,30
Hjärnblödning	43 (0,6)	28 (0,4)	1,54 (0,96-2,48)	0,076
Kombinerade säkerhets utfallsvariabler				
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, by-pass, GUSTO allvarlig eller moderat blödning	969 (12,5)	1052 (13,4)	0,91 (0,84-0,99)	0,038
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, GUSTO moderat eller allvarlig blödning	784 (10,2)	851 (11,0)	0,91 (0,83-1,01)	0,072
Alla orsaker till död, hjärtinfarkt, stroke eller GUSTO allvarlig blödning	767 (10,1)	879 (11,4)	0,85 (0,78-0,95)	0,003
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, GUSTO moderat eller allvarlig blödning	730 (9,5)	775 (10,1)	0,94 (0,85-1,04)	0,21

TIMI studiegruppen gjorde även här en subgruppsanalys angående effektiviteten och säkerheten av vorapaxar hos patienter som innan prövningen hade genomgått en

ischemisk stroke. Subgruppen bestod av 4883 personer. Av dessa tillhörde 54 % gruppen som enbart behandlades med ASA, 19 % fick ASA plus dipyridamol, 16 % gick enbart på en ADP-antagonist, 7% fick ASA i kombination med ADP-antagonist och 0,6 % behandlades med dipyridamol i monoterapi.

Den primära utfallsvariabeln (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) uppnåddes efter 3 år hos 13% av patienterna i vorapaxargruppen och 11,7 % i placebogrupper, hazard ratio 1,03; 95% konfidensintervall 0,85-1,25, p-värde 0,75. Det var ingen signifikant skillnad mellan vorapaxar- och placebogrupperna för någon av de övriga utfallsvariablerna heller. Det var 10,1 % i vorapaxargruppen jämfört med 7,5 % i placebogrupper som hade fått stroke, hazard ratio 1,13, 95 % konfidensintervall 0,90-1,40, p-värde 0,30.

Den primära säkerhetsutfallsvariabeln (GUSTO moderat till allvarlig blödning) uppnåddes i högre utsträckning i vorapaxargruppen (4,2 %) jämfört med placebogrupper 2,4 %, hazard ratio 1,93, 95% konfidensintervall 1,33-2,79, p-värde <0,001. Det var ett litet bättre värde i den gruppen som enbart använde ASA jämfört med patienter som fick kombinationsbehandling, men skillnaden var inte signifikant, hazard ratio 0,82; 95% konfidensintervall 0,62-1,09, p-värde 0,035. Det var inte heller någon signifikant skillnad om man jämförde de olika behandlingsgrupperna för trombocythämning med varandra när man baserade evaluering på GUSTO-kriterier för moderat till allvarlig blödning eller hjärnblödning (14).

4.3.2 Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2012 Jan 5;366(1):20–33. (15)

TRA•CER (Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome) studien undersökte effekten och säkerheten av vorapaxar versus placebo som tillägg till standardbehandling hos patienter som hade akut koronarsyndrom i form av icke-ST-höjningsinfarkt (se tabell 3). Studien sponsrades av Merck och genomfördes av Duke Clinical Research Institute som tillsammans med sponsorn även analyserade resultatet av prövningen.

Inklusionsskriterierna var akuta symptom på ischemisk hjärtsjukdom inom 24 timmar före sjukhusinläggning. I tillägg skulle ett av följande kriterier vara uppfyllt: 1. att hjärttroponin eller kreatinkinas MB var över normalgränsen; 2. att en nytillkommen ST-segmentsdepression hade observerats; 3. att en nytillkommen ST-segmentshöjning hade registrerats. Totalt 6473 patienter randomiserades till vorapaxar 2,5 mg/d och 6471 patienter randomiserades till placebogrupper. Dosen skulle tas en gång om dagen och prövningen skulle vara i minst ett år. Alla patienter fick även en laddningsdos av vorapaxar på 40 mg direkt efter randomiseringen eller motsvarande placebo.

Den primära sammansatta utfallsvariabeln var död av kardiovaskulära orsaker, hjärtinfarkt, stroke, återkommande ischemi eller by-pass. Den sekundära utfallsvariabeln var kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Den primära utfallsvariabeln när det gäller säkerhet var blödningar bedömd efter GUSTO-kriterier som moderat till allvarlig blödning och efter TIMI-kriterier för kliniskt signifikanta blödningar. En oberoende extern kommitté sammanställde och värderade och tog samtidigt hand om alla blödningshändelser.

Rekryteringen började i december 2007 och slutade i juni 2010. I januari 2011 rekommenderade säkerhetskommittén att prövningen skulle stoppas, ca ett halvår innan planerad avslutning pga. ökad blödningsfrekvens. Kommittén

rekommenderade också att alla patienter som tidigare hade haft en stroke skulle sluta att ta medicinen. Den 13 januari 2011 informerades alla studiedeltagare informerade att de skulle avbryta behandlingen och gå på en sista kontroll. Tillräckligt många primära ändpunkter hade registrerats för att kunna evaluera prövningen.

Efter två år registrerades den primära utfallsvariabeln hos 1031 personer i vorapaxargruppen och 1102 personer i placebogruppern, hazard ratio 0,92; 95% konfidensintervall 0,85-1,01, p-värde 0,07. Den sekundära utfallsvariabeln var efter två år uppnådd hos 822 personer i vorapaxargruppen och 910 personer i placebogruppern, hazard ratio 0,89; 95% konfidensintervall 0,81-0,98, p-värde 0,02. Den utfallsvariabeln där vorapaxar hade tydligast effekt var hjärtinfarkt. Hos 621 personer i vorapaxargruppen och 698 personer i placebogruppern registrerades en hjärtinfarkt, hazard ratio 0,88; 95% konfidensintervall 0,70-0,98, p-värde 0,02. Ingen andra av resultatvariablerna visade statistisk signifikanta skillnader.

Den primära utfallsvariabeln när det gäller säkerhet, *moderat till allvarlig blödning* bedömd efter GUSTO-kriterier, blev efter två år uppnådd hos 391 personer i vorapaxargruppen och 290 personer i placebogruppern, hazard ratio 1,35; 95% konfidensintervall 1,16-1,58, p-värde <0,001. Den andra primära säkerhetsvariabeln TIMI klinisk signifikant blödning blev efter två år uppnådd hos 1065 personer i vorapaxargruppen och 755 personer i placebogruppern, hazard ratio 1,43; 95% konfidensintervall 1,31-1,57, p-värde <0,001. Det visade sig också att personer med låg kroppsvikt hade större risk för blödningar klassificerad som moderat till allvarlig blödning efter GUSTO-kriterier (15). (För fler resultat se tabell 6).

Tabell 6. Kliniska ändpunkter och säkerhets-utfallsvariabler i TRA•CER-studien. Tabellen är utarbetad utifrån publikationen till Tricoci et al (15)

Utfallsvariabler	Vorapaxar N=6473 antal, procent	Placebo N=6471 antal, procent	Hazard ratio (95% konfidens- intervall)	P-värde
Primär utfallsvariabel	1031 (17)	1102 (15,9)	0,92 (0,85-1,01)	0,07
Sekundär utfallsvariabel	822 (14,1)	910 (12,7)	0,89 (0,81-0,98)	0,02
Död från kardiovaskulära orsaker eller hjärtinfarkt	755 (11,5)	834 (12,9)	0,90 (0,81-0,99)	0,03
Hjärtinfarkt	621 (9,6)	698 (10,8)	0,88 (0,79-0,98)	0,02
Stroke	96 (1,5)	103 (1,6)	0,93 (0,70-1,23)	0,61
Alla orsaker till död	334 (5,2)	318 (4,9)	1,05 (0,90-1,23)	0,52
Säkerhets utfallsvariabler				
GUSTO moderat eller allvarlig blödning	391 (6,1)	290 (4,5)	1,35 (1,16-1,58)	<0,001
TIMI klinisk signifikant blödning	1065 (16,5)	755 (11,7)	1,43 (1,31-1,57)	<0,001
Hjärnblödning	40 (0,6)	12 (0,2)	3,39 (1,78-6,45)	<0,001
Dödlig blödning	15 (0,2)	8 (0,1)	1,89 (0,80-4,45)	0,15

5. Diskussion

Aterosklerotiska sjukdomar är ett stort folkhälsoproblem. Det finns olika mekanismer hur aterosklerotisk sjukdom kan uppstå, men endotelcellskada, högt blodtryck och höga halter av LDL-kolesterol i blod spelar en viktig roll (1). Som följd av aterosklerosutveckling påverkas även trombocytfunktionen och koagulations-systemet (16). Det finns många läkemedel som används förebyggande mot aterosklerotiska sjukdomar och som sekundärprevention efter genomgången infarkt, men man utnyttjar relativt få fysiologiska mekanismer när det gäller hämning av trombocytaktivitet eller koagulationskaskaden för att stoppa eller bromsa processen. Påverkan av trombocyttaggregation är speciellt viktig eftersom ökad adhesivitet eller aggregabilitet kan leda till akuta, eventuellt fatala händelser som hjärtinfarkt eller stroke. Det finns många olika mekanismer hur trombocyttaggregation kan påverkas och många olika sätt hur man kan bromsa aktiveringen farmakologisk. Bara ett fåtal mekanismer påverkas rutinmässigt farmakologiskt. Även under standardbehandling med ASA och klopidogrel efter infarkt så finns en viss risk kvar för att tromber kan uppstå (9). Trippelterapi, alltså kombination av tre läkemedel som påverkar koagulations-/trombocytssystemet, har föreslagits, men det är en svår balansgång mellan effektivare hämning av koagulationssystemet och ökad blödningsrisk (15). Under de senare åren har dock läkemedel med helt nya verkningsprinciper utvecklats med förhoppning om att kunna reducera återfallsrisken ytterligare genom mer effektiv trombocythämning (5).

Hämning av PAR eller trombin-receptorer på trombocytytan är en av dessa nya verkningsprinciper och vorapaxar, som är ett derivat av det naturligt förekommande stoffet himbacin som finns i barken till det australiensiska magnolieträdet (20), är prototypen för denna nya grupp av läkemedel. Det har satsats stora pengar på detta läkemedel i förväntan om att vorapaxar i framtiden ska kunna ha en central plats i sekundärpreventionen av aterosklerotiska sjukdomar, som utgör en potentiell väldigt stor patientpopulation.

Vorapaxar har en reversibel, antagonistisk verkan på PAR-1 receptorn på trombocyterna och hämmar kompetativt den naturliga liganden trombin från att binda sig till receptorn och aktivera den. En stor risk vid effektiv hämning av trombocyttaggregation genom läkemedel är att den primära hemostasen påverkas för kraftigt. Allvarliga blödningar kan uppstå och det var denna biverkningsrisk som fick speciellt uppmärksamhet när vorapaxar genomgick fas II studierna.

Den första registrerade fas II studien som gjordes visade lovande resultat (8). Blödningsrisken blev undersökt hos personer som hade eller skulle genomgå ballongutvidgning och ingen signifikant skillnad i blödningsrisk kunde ses mellan vorapaxar och placebo. I en annan fas II studie registrerades blödningsrisk hos personer som hade genomgått en ischemisk stroke (9). Även i denna patientpopulation hittade man inga signifikanta skillnader i blödningsrisk mellan vorapaxar och placebo. Resultaten från fas II studier var alltså genomgående positiva och blödningsrisken verkade vara låg, dock var observationstiden relativt kort och det totala antal patienter som ingick i dessa studier var för liten för att kunna upptäcka låg-frekventa biverkningar.

I en tredje fas II studie så mättes blödningsrisken hos personer med akut koronara symptom med eller utan ballongutvidgning (10). Det förekom kliniskt relevanta blödningar hos 7 % i vorapaxargruppen och hos 0 % i placebogruppern, dock var det så att vorapaxargruppen var uppdelad i de som fick 1 mg och de som fick 2,5 mg och

blödningarna förekom enbart i den gruppen som fick 1 mg. Eftersom blödningsrisken uppenbarligen inte var dos-relaterad så konkluderade man även i denna studien att det inte fanns en signifikant skillnad i blödningsrisk mellan vorapaxar och placebo. I sistnämnda evaluerades även effektiviteten av vorapaxar och det konkluderades att det var en signifikant reduktion av återkommande hjärtinfarkter i gruppen som tog vorapaxar.

Alla fas II studierna var gjorda under 60 dagar och på patientgrupper om 100-600 personer. Det kan vara svårt att upptäcka lågfrekventa blödningar under en sådan kort tid och med begränsade antal studiedeltagare. Senare, i TRA•CER -studien behövdes nästan 13000 studiedeltagare och en observationstid på mer än 500 dagar för att kunna fastslå en signifikant skillnad i frekvensen av hjärnblödningar mellan vorapaxar- och placebogrupperna (15). I tillägg ökade incidensraten med tiden (15). Resultaten från fas II studierna var såpass lovande att det fanns grundlag för att gå vidare med större fas III studier för att få en bild av säkerhet och effektivitet i ett större patientmaterial.

De båda fas III studierna gjorda på vorapaxar, TRA 2°P - TIMI 50 studien och TRA•CER, inkluderade ett stort antal patienter (26.000 och 13.000) (11)(15). Den ursprungliga intention var att de skulle ha en follow-up tid på tre år. Båda studierna måtte dock avbrytas i förtid. Vorapaxar som tilläggsbehandling till standardterapi med låg-dos ASA och klopidogrel ledde till en signifikant reduktion av kliniska ändpunkterna, men även till en signifikant riskökning av klinisk relevanta blödningar, tilldels av allvarlig karaktär. Speciellt personer som tidigare hade haft stroke var utsatta och fick avbryta prövningen eftersom nytta-risk-förhållandet blev bedömd som ofördelaktig. Dessa patienter hade en ökad förekomst av hjärnblödningar. I TRA 2°P - TIMI 50 studien fick alla strokepatienter avbryta prövningen efter två år och i TRA•CER studien så fick alla patienter avbryta behandlingen efter en median exponeringstid för vorapaxar på 379 dagar och ett halvt år innan planerad avslutning.

Studierna gav inte enbart signifikanta skillnader för blödningsrisk utan även på de primära utfallsvariablerna. Incidensraten för hjärtinfarkter var lägre i vorapaxargruppen i TRA 2°P - TIMI 50 studien. Signifikant riskreduktion syntes också på de kombinerade utfallsvariablerna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke och kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller by-pass. Dessa positiva fynd fick man dock enbart i TRA 2°P - TIMI 50 studien. I TRA•CER studien såg man ingen signifikant riskreduktion i de primära ändpunkterna, även om några av de sekundära ändpunkterna var signifikanta. Eftersom man använde sig av hierarkisk statistisk teststrategi för att ta höjd för slumpfynd vid multipla jämförelser kunde man inte påstå att fynden för sekundära ändpunkter var signifikanta. Den utfallsvariabeln bland sekundära ändpunkterna där vorapaxar gav tydligast riskreduktion var hjärtinfarkt där p-värdet var 0.02.

På grund av de signifikanta primära utfallsvariablerna i TRA 2°P - TIMI 50 studien utfördes subgruppsanalyser (13)(14). En subgruppsanalys gjordes på patienterna som tidigare hade haft hjärtinfarkt. Det var hela 17779 personer i den subgruppen och den visade signifikanta riskreduktioner både för de primära och sekundära ändpunkterna. Signifikanta skillnader jämfört med placebo men till vorapaxars nackdel visade sig också när det gäller blödningsrisk. Förekomst av blödningar enligt GUSTO-kriterier (allvarliga eller moderata blödningar) var signifikant högre i vorapaxargruppen. Signifikanta skillnader fanns även för blödningar efter TIMI kriterier. Det som var skillnad för subgruppen med hjärtinfarkt jämfört med hela kohorten var att denna subgruppen inte hade lika många hjärnblödningar. Det var just ökad förekomst av hjärnblödningar som var orsaken till att TRA•CER och TRA 2°P - TIMI 50 måtte avbrytas i förtid. I subgruppen av patienter med hjärtinfarkt

fanns ingen signifikant skillnad till placebogruppen när det gäller risk för hjärnblödningar (13).

Merck har själva kommenterat resultaten och betonat att vorapaxar är det första trombocythämmande läkemedlet som kan ges i tillägg till standardbehandling med låg-dos ASA och klopidogrel, och har visats ge en additiv effekt med signifikant ytterligare reduktion av kardiovaskulära händelser vid sekundärprofylax (17). Däremot måtte Merck medge att det finns en signifikant ökad risk av blödningar, inklusive hjärnblödningar hos personerna som tog vorapaxar. Risken av hjärnblödningar var dock lägre hos patienter utan en historia av strokeanamnes (12). Det är troligen en grav förenkling att enbart rikta fokus på PAR-1 hämning på trombocytytan. PAR-1 receptorer finns på många olika celltyper och vävnader (18). Troligen resulterar hämningen av PAR-1 receptorer mycket mer komplexa effekter än enbart trombocythämningen. Det har visats att aktivering av PAR-1 på arteriella endotelceller genom låga doser av trombin kan ha skyddande effekter på endotelet (19). Det kan inte uteslutas att kronisk hämning av PAR-1 receptorn kan ha negativa effekter på kärlsystemet och eventuellt förklara den med behandlingstiden ökande risken för intrakraniella blödningar hos patienter som tidigare har haft hjärnblödningar eller TIA (15).

Merck investerade mer än 300 miljarder svenska kronor då de köpte rättigheterna till vorapaxar från Schering-Plough. Det kommer inte som en överraskning att Merck annonserade i augusti 2012 att de kommer söka godkännande för vorapaxar i USA och Europa i 2013 till trots för att två fas-III studier fick avslutas i förtid. Beslutet baserar sig på subgruppsanalysen av TRA 2°P - TIMI 50 studien hos patienter med hjärtinfarkt som gjordes av Scirica et al. (13). Troligen kommer ansökan om godkännande smalare än vad ursprungligen var tänkt. Indikationen kommer troligen att begränsas till personer som haft en hjärtinfarkt utan historia av stroke eller TIA och som är yngre än 75 år och väger över 60 kg (17).

5. Slutsats

Trombin är genom aktivering av PAR-1 receptorn på trombocytytan en av det mest potenta stimulatorer av trombocyttaggregation. Vorapaxar är en reversibel PAR-1-receptorantagonist som har visat sig vara effektivt i sekundärpreventionen av hjärt- och kärlsjukdomar. Två fas III studier visade dock på en ökad blödningsrisk, däribland även ökad risk för hjärnblödningar, varför studierna måtte avslutas i förtid. Speciellt personer som tidigare har haft stroke var utsatt för en ökad risk för hjärnblödning.

Senare subgruppsanalyser på TRA 2°P - TIMI 50 studien visade att personer som har haft hjärtinfarkt utan strokeanamnes kunde använda vorapaxar utan signifikant ökad risk för hjärnblödningar.

PAR-1 receptorer finns på ytan av många olika celltyper och i många vävnader. Aktivering av PAR-1 receptorn kan även ha skyddande effekter på kärlsystemet vid låga trombinkoncentrationer. Fysiologin till PAR-receptorer är mycket komplex och det är oklart vilka långtidseffekter en hämning av systemet har. Fler studier behövs på selekterade patientgrupper utan tidigare stroke- eller TIA-anamnes för att kunna evaluera nytta-riskförhållandet i dessa subgrupper.

6. Tack

Tusen tack till Jörn Schneede som har varit min handledare och hjälpt mig under arbetets gång!

7. Referanser

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. Microsoft Word - Terapirek-13.doc - Terapirek-13.pdf [Internet]. [cited 2013 Apr 17]. Available from: <https://www.vll.se/Sve/Centralt/Standardsidor/V%C3%A5rdOchH%C3%A4lsa/L%C3%A4kemedelscentrum/Nedladdningsboxar/Filer/Terapirek-13.pdf>
3. Norlén P. Farmakologi. Stockholm: Liber; 2009.s199-212
4. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh; New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2012.s295-308
5. Ramachandran R, Noorbakhsh F, Defea K, Hollenberg MD. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012 Jan;11(1):69–86.
6. Kosoglou T, Reyderman L, Tiessen RG, van Vliet AA, Fales RR, Keller R, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel PAR-1 antagonist vorapaxar (formerly SCH 530348) in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012 Mar;68(3):249–58.
7. Singer N. Merck to Buy Schering-Plough for \$41 Billion. New York [Internet]. 2009 Mar 9 [cited 2013 Apr 18]; Available from: <http://www.nytimes.com/2009/03/10/business/10drug.html>
8. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, Pieper KS, Pei J, Niederman A, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet.* 2009 Mar 14;373(9667):919–28.
9. Shinohara Y, Goto S, Doi M, Jensen P. Safety of the novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar in Japanese patients with a history of ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2012 May;21(4):318–24.
10. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Kato K, Yamaguchi H, Jensen P. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010 Feb 26;17(2):156–64.
11. Morrow DA, Scirica BM, Fox KAA, Berman G, Strony J, Veltri E, et al. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. *Am. Heart J.* 2009 Sep;158(3):335–341.e3.
12. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2012 Apr 12;366(15):1404–13.

13. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet*. 2012 Oct 13;380(9850):1317–24.
14. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, et al. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013 Mar;44(3):691–8.
15. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2012 Jan 5;366(1):20–33.
16. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable States in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008 Nov 25;118(22):2286–97.
17. The Return Of Vorapaxar, This Time For Post-MI Patients [Internet]. *Forbes*. [cited 2013 May 8]. Available from: <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2012/08/27/the-return-of-vorapaxar-this-time-for-post-mi-patients/>
18. D'Andrea MR, Derian CK, Santulli RJ, Andrade-Gordon P. Differential Expression of Protease-Activated Receptors-1 and -2 in Stromal Fibroblasts of Normal, Benign, and Malignant Human Tissues. *Am. J. Pathol.* 2001 Jun;158(6):2031–41.
19. Bae J-S, Rezaie AR. PAR-1 activation by thrombin is protective in human pulmonary artery endothelial cells if endothelial protein C receptor is occupied by its natural ligand. *Thromb. Haemost.* 2008 Jul;100(1):101–9.
20. Chackalamannil S, Davies RJ, Wang Y, Asberom T, Doller D, Wong J, et al. Total Synthesis of (+)-Himbacine and (+)-Himbeline. *J. Org. Chem.* 1999 Mar; 64(6):1932–40.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon : 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se