

Inhibice koagulačního faktoru XI/XIa – další krok ve zvýšení bezpečnosti antikoagulační léčby?

Jan Bultas

Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK Praha

Moderní medicína klade velký důraz nejen na účinnost, ale zejména na bezpečnost léčby. Společným nedostatkem antikoagulancií blokujících společnou cestu koagulační kaskády (inhibitorů trombinu, inhibitorů faktoru Xa či antivitaminů K) je zvýšené riziko klinicky významného krvácení. Přichází nová strategie zaměřená na inhibici vnitřní cesty koagulační kaskády, konkrétně na inhibici syntézy či blokádu funkce faktoru XI/XIa. Tato cesta je slibná, neboť k nejčastějším indikacím antikoagulancií patří aktivace hemostázy kontaktem (navozená např. polyfosfáty na povrchu aktivovaných trombocytů či kontaktem s negativním elektrostatickým povrchem) či reparačně-zánětlivými pochody (zejm. vlákna extracelulárně uvolněné DNA z neutrofilních leukocytů – NET či řadou cytokinů). Podmínkou aktivace této vnitřní cesty koagulace je stagnace krve umožňující dosažení účinné lokální koncentrace enzymů koagulační kaskády. Těmto podmínkám odpovídají dvě nejčastější indikace antikoagulační léčby – prevence tromboembolických příhod provázejících fibrilaci síní či profylaxe a léčba tromboembolické nemoci. Zachování aktivní vnější cesty koagulace pak umožní zachování hemostázy při poškození cévní stěny, tedy např. při poškození sliznic, při úrazech či operačních zákrocích.

Typy léčiv prověřované při inhibici faktoru XI/XIa demonstrují současný posun možností farmakologické intervence. Vedle klasických léčiv s malou molekulou (např. asundexian, milvexian) jsou vyvíjeny monoklonální protilátky (např. abelacimab, osocimab) či inhibující oligonukleotidy (např. fesomersen). Řada těchto léčiv má ukončeny časné fáze klinického hodnocení a v řadě indikací (profylaxe tromboembolické nemoci po ortopedických zákrocích, v rámci prevence tromboembolických příhod při fibrilaci síní či v indikaci sekundární prevence po infarktu myokardu či iktu) probíhají poslední předregistrační fáze hodnocení.

Klíčová slova: inhibice vnitřní cesty koagulace, inhibitory faktoru XI/XIa, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, antikoagulantia.

Inhibition of coagulation factor XI/XIa – the next step in increasing the safety of anticoagulant therapy?

Modern medicine places great emphasis not only on the efficacy but especially on the safety of the treatment. A common deficiency of anticoagulants inhibiting the common pathway of the coagulation cascade (thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors or antivitamins K) is an increased risk of clinically significant bleeding. A new strategy is being developed to inhibit the intrinsic pathway of the coagulation cascade, specifically to inhibit the synthesis or block the function of factor XI/XIa. This route is promising, as the most common indications of anticoagulants include activation of haemostasis by contact (induced e.g. by polyphosphates on the surface of activated platelets or by contact with a negative electrostatic surface) or by repair-inflammatory processes (especially by extracellularly released DNA fibres from neutrophilic leukocytes – NETs or by a number of cytokines). The condition for the activation of this intrinsic coagulation pathway is the stagnation of the blood, allowing the achievement of an effective local concentration of enzymes of the coagulation cascade. These conditions correspond to the two most common indications for anticoagulant therapy – prevention of thromboembolic events accompanying atrial fibrillation or prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Maintaining an active external coagulation pathway will then allow for the preservation of hemostasis in the event of damage to the vascular wall, e.g. damage to mucous membranes, injuries or surgeries.

The types of drugs investigated in inhibition of factor XI/XIa demonstrate the current shift in pharmacological intervention options. In addition to classical small molecule drugs (e.g. asundexian, milvexian), monoclonal antibodies (e.g. abelacimab, osocimab) or oligonucleotide inhibitors (e.g. fesomersen) are being developed. A number of these drugs have completed the early phases of clinical trials, and in a number of indications (prophylaxis of thromboembolic disease after orthopaedic procedures, as part of the prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation or in the indication of secondary prevention after myocardial infarction or stroke), the last preregistration phases of the trial are underway.

Key words: intrinsic pathway of the coagulation cascade inhibition, factor XI/XIa inhibitors, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, anticoagulation.

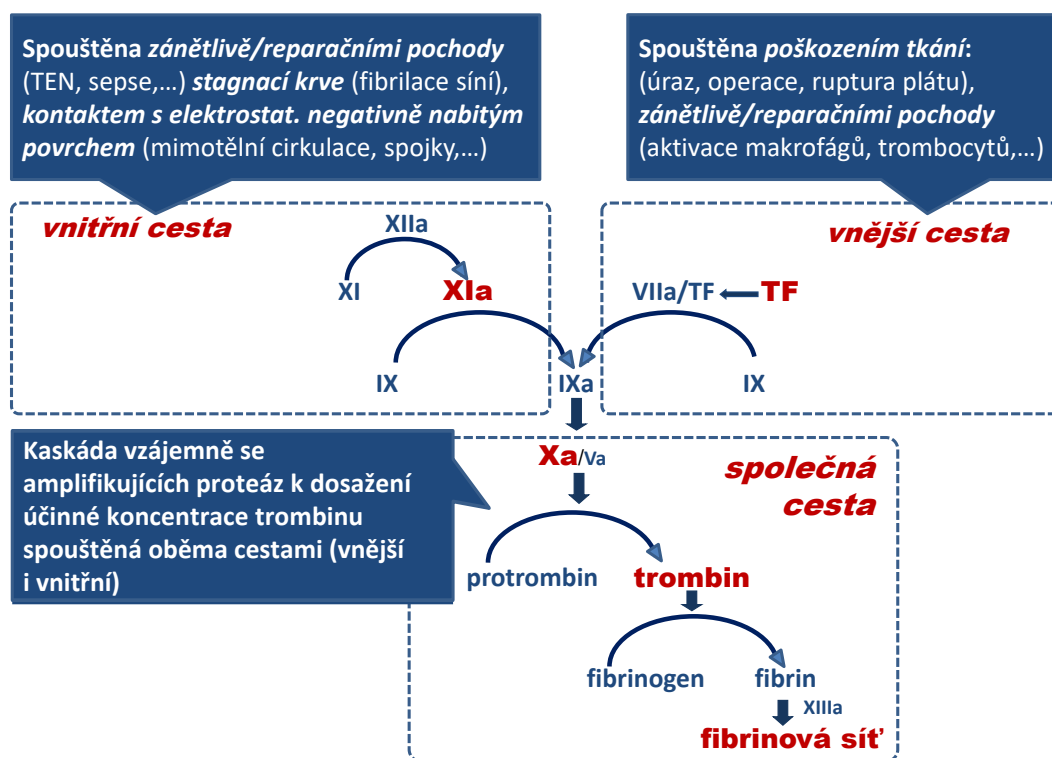
Hemostáza je důležitým reparačním mechanismem omezujícím krvní ztráty při poškození cévní stěny. Primární, destičková hemostáza je účinná zejména v tepenném řečišti, kdy krvní proud nedovolí dosažení účinné koncentrace koagulačních faktorů. Nevýhodou je nižší stabilita trombu, proto je posléze stabilizována sítí fibrinu, tedy aktivací koagulace. Hemokoagulace spočívá v kaskádě postupně se aktivujících proteáz a vytvoření účinné koncentrace multifunkčně působící serinové proteázy – trombinu, který polymerizuje fibrinogen na fibrinovou síť stabilizující trombus. Řada antikoagulantů (heparin a jeho deriváty, dabigatran a částečně i antivitaminy K) blokuje katalytickou funkci trombinu, ostatní antikoagulantia (frakcionované hepariny, pentasacharidy, xabany či hirudiny) působí o etáž výše, tj. cestou blokády faktoru Xa, tedy inhibují tvorbu trombinu. Antivitaminy K (warfarin) inhibují konečnou aktivaci více faktorů.

Současně užívaná antikoagulantia působí na konci koagulační kaskády, jak faktor Xa, tak trombin reprezentují společnou cestu kaskády (Obr. 1). Inhibují tak odpověď na poškození cévní stěny (vnější větev

spouštěnou tkáňovým faktorem) i aktivaci hemostázy iniciovanou zánětem a kontaktem (vnitřní cesta). Indikací antikoagulační léčby je hyperaktivace pouze vnitřní cesty, tj. tvorba trombu jako reakce na zánětlivě/reparační pochody (tromboembolická nemoc, sepse...), kontaktem s elektrostatičticky negativně nabitým povrchem (mimotělní cirkulace) a stagnací krve (fibrilace síní). Naopak současná blokáda hemostázy při poškození cévní stěny by měla být zachována.

Problémem současných antikoagulantů (jak přímých, tak antivitaminu K) je vyšší riziko významného krvácení. To se pohybuje napříč lékovými skupinami, napříč indikacemi mezi 1 až 3 % ročně. Nepřekvapuje tedy snaha o zvýšení bezpečnosti, tedy snížení rizika krvácení při zachování účinnosti, tedy antitrombotického efektu. Jednou z možných cest je selektivní blokáda některého faktoru cesty vnitřní (Obr. 1). Prověřována byla blokáda dvou faktorů – XI a XII. Zásah na úrovni XII. faktoru je problematický, tento faktor je multifunkčním enzymem, účastní se též v imunitních a reparačních pochodech. Inhibice se projeví např. v malfunkci komplementového systému. Cesta inhibice faktoru XI/

Obr. 1. Aktivace vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády je iniciována řadou podnětů. Obě větve pak aktivují cestu společnou. Dosud užívaná antikoagulantia inhibovala výhradně či převážně společnou cestu koagulace. Selektivní blokáda vnitřní cesty zachovává funkční odpověď na poškození cévní stěny a je předpoklad nižšího rizika krvácení. Schéma zjednodušeno z didaktických důvodů



XIa se proto zdá být výhodnější, zde pokročily studie do poslední fáze hodnocení. Prověřována je účinnost a bezpečnost v indikacích, kde jsou užívána přímá antikoagulantia (DOAC), i v indikacích, kde DOAC nejsou užívána, např. u nemocných s renálním selháním.

Jak zachovat účinnost a zvýšit bezpečnost antikoagulační léčby?

Zásah do hemostázy, tedy její inhibice, snižuje na jedné straně riziko trombotických a tromboembolických komplikací, na straně druhé však zákonitě zvyšuje riziko krvácení.

První strategií zvyšující bezpečnost léčby je tak snaha o udržení optimální antikoagulační aktivity léčiva. Toho je možno dosáhnout monitorováním antikoagulační aktivity (např. monitorováním INR). Není-li schůdné sledování účinnosti, pak je třeba se alespoň snažit o dodržování obecných pravidel, tj. adjustace dávky podle hmotnosti a renálních funkcí, volba optimálního dávkového intervalu, snížení rizika lékových interakcí ovlivňujících farmakokinetiku a v neposlední řadě zajistit optimální spolupráci pacienta.

Druhou možností, jak snížit riziko krvácení, je volba optimálního léčiva pro konkrétního nemocného. Bylo sice řečeno, že nejsou zásadní rozdíly v bezpečnosti mezi jednotlivými antikoagulantii. Nicméně různá antikoagulantia mají odlišné riziko krvácení do specifických oblastí. Všechna přímá antikoagulantia, jak gatrany (dabigatran), tak xabany (apixaban, edoxaban či rivaroxaban), mají v porovnání s antivitaminy K (warfarinem) významně nižší riziko intrakraniálního krvácení. Naopak warfarin či apexaban má nižší riziko krvácení do trávicího traktu než dabigatran, edoxaban či rivaroxaban (ve standardních dávkách). Tedy u nemocného např. s výkyvy krevního tlaku jistě upřednostníme přímá antikoagulantia či při zvýšeném riziku gastrointestinálního krvácení budeme volit optimálně apexaban.

Třetí možností, jak zvýšit bezpečnost, je cílit léčbu na selektivní útlum vnitřní cesty hemostázy, tedy konkrétně blokádu funkce faktoru XI/XIa či snížením jeho syntézy. Touto, zatím neprověřenou, strate-

gií by byla omezena koagulace navozená stagnací krve, kontaktem s trombogenními povrchy či zánětlivými cytokiny. Se stagnací krve v srdečních předsíních se setkáváme při fibrilaci síní. Oblnění krevního toku v žilním systému patří do obrazu žilní insuficience. Tedy obou dominantních indikací antikoagulantii. U řady trombogenních stavů dochází rovněž k aktivaci koagulačních faktorů při kontaktu s negativně nabitým povrchem, zejm. s vysoce trombogenními polyfosfáty na povrchu trombocytů či s vlákny extracelulárně uvolněné DNA (neutrophil extracellular traps – NET) z aktivovaných neutrofilů (klíčovými podněty u tromboembolické nemoci). Tato cesta je aktivována též kontaktem s arteficiálními povrchy, nabízí se využití i v rámci mimotělních cirkulací (hemodialýzy, ECMO apod.).

Strategie vývoje nových antikoagulantii

Současná antikoagulantia jsou dvou typů. Prvý vychází z biologicky aktivních glykosamoglykanových řetězců (heparinu a jeho derivátů) nebo polypeptidů (hirudinů), druhý má charakter klasických malomolekulárních léčiv (warfarin, dabigatran, apexaban, edoxaban či rivaroxaban). Vývoj v této oblasti nese pečeť 20. století.

Při inhibici faktoru XI/XIa jsou prověřované i nové strategie, ty demonstrují současný posun možností farmakologické intervence ve století 21. Dosavadní antikoagulantia byla na bázi klasických léčiv, tj. malých molekul či glykosaminoglykanů (heparinů), inhibitory faktoru XI/XIa mají, vedle klasických malomolekulárních léčiv, též charakter monoklonálních protilátek, aptamerů (řetězců nukleotidů vázající se na katalytické centrum) či inhibujících oligonukleotidů snižujících syntézu faktoru v játrech (Tab. 1, Obr. 2).

Výhody inhibice faktoru XI/XIa

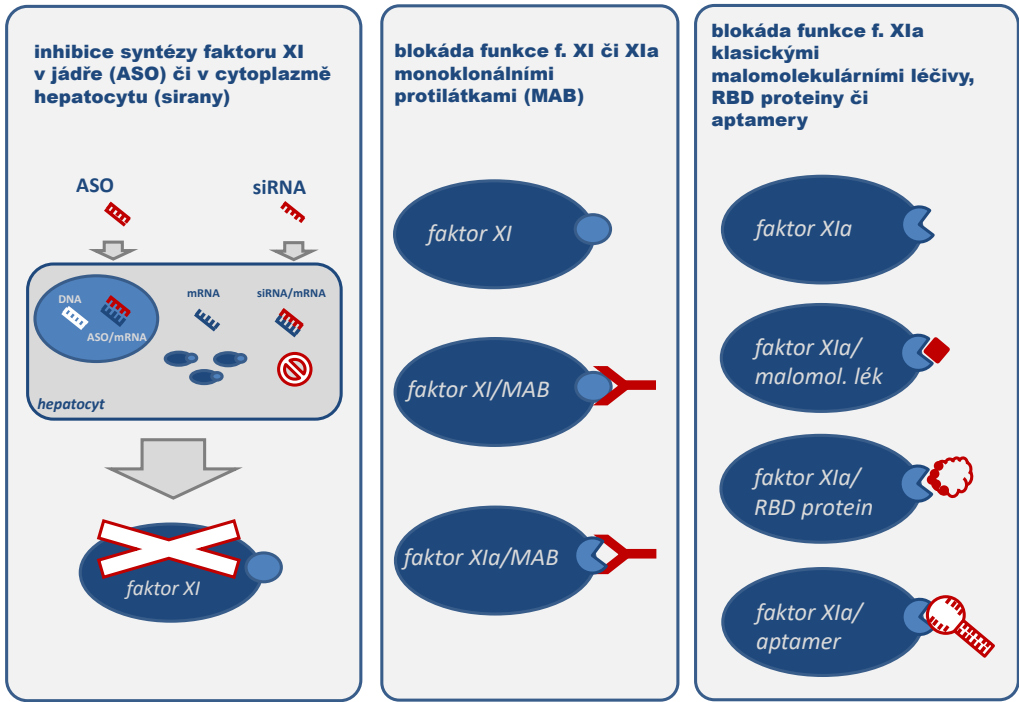
Faktor XIa má dominantní funkci v aktivaci vnitřní větve koagulační kaskády. Tato cesta je spouštěna řadou patologických stavů: zánětlivě-reparačními pochody spojenými s uvolněním řady cytokinů a aktivací neutrofilů (s tvorbou silně trombogenní sítě rozvlákněné DNA – neutrofilní

Tab. 1. Možnosti inhibice funkce či syntézy koagulačních faktorů. S užitím citace (1, 2)

Možnosti inhibice koagulačních faktorů		
Typ léčiva	Mechanismus působení	Charakteristika
Léčiva blokující funkci faktoru		
klasická (malomolekulární) léčiva	přímá vazba (reverzibilní či ireverzibilní) na katalytické místo proteázy	zpravidla perorálně účinné, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
monoklonální protilátka (MAB)	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy s eliminací komplexu faktor/MAB	parenterální aplikace (s. č. či i. v.), rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
inhibující protein RBD	vazba (reverzibilní) v oblasti katalytického místa proteázy vázanou sekvencí (RBD) odpovídajících aminokyselin	zpravidla nitrožilní aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
aptamer	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy specificky poskládaným řetězcem RNA, efekt obdobný MAB	parenterální aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
Léčiva inhibující syntézu faktoru		
sirany (siRNA – small interfering RNA)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA) vázající se v cytoplazmě na komplementární mRNA v RISC s následnou degradací komplexu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců
ASO (antisense oligonucleotids)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA či DNA) inhibující v jádře bind expresi genu vazbou na specifickou RNA se zástavou syntézy proteinu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců

RISC – RNA-induced silencing complex, RBD – receptor binding domain

Obr. 2. Možnosti inhibice syntézy faktoru XI inhibujícími oligonukleotidy (ASO či siRNA) nebo blokády aktivity faktoru XI /XIa monoklonálními protilátkami (MAB) či obsazením katalytického místa faktoru XIa klasickými malomolekulárními léčivy, RBD proteiny či aptamery



extracelulární pasti, NET), aktivovanými trombocyty (exprimujícími na svém povrchu polyfosfáty) či kontaktem s negativně nabitým arteficiálním povrchem. Iniciálně se faktor XII váže na trombogenní povrch, což vyvolá konformační změny s následnou autoaktivací faktoru XII na XIa. Tento aktivovaný faktor XIa spustí katalýzou faktoru XI na XIa vnitřní cestu koagulace. O extraoagulační aktivitě není mnoho známo, v experimentu doloženo, že deficiencie faktoru XI vede k omezení migrace makrofágů, např. též snížení infiltrace aterosklerotického plátu makrofágy (3).

Fenotyp spojený s deficiencí faktoru XI (hemofilie C) je charakterizován nižší incidencí tromboembolické nemoci a ischemických mozkových příhod při jen minimálně zvýšeném sklonu ke krvácení při traumatu či při operacích, zpravidla není nutná substituce. Naopak zvýšená koncentrace faktoru XI je spojena s násobným rizikem tromboembolických příhod či ischemického iktu, nikoli však trombózy koronární (4, 5). Tyto nálezy naznačují, že faktor XI má úlohu jak v etiopatogenezi tromboembolické nemoci, tak v aterotrombóze. Zřejmě však se liší úloha v různých cévních řečištích.

Možnosti inhibice faktoru XI/XIa

V posledních letech probíhají poslední fáze klinického hodnocení hned u několika léčiv – jak klasických malomolekulárních, tak monoklonálních protilátek, tak typu interferujících oligonukleotidů – ASO i siRNA (siranů). Prověřován je i efekt aptamerů působících podobně jako monoklonální protilátky. Jednotlivé strategie působí na různých úrovních – inhibují syntézu, aktivaci či katalytickou funkci faktoru. Název pro skupinu – xiany – je odvozen od inhibice faktoru XIa, stejně jako xabany od faktoru Xa.

Vlastnosti inhibitorů faktoru XI/XIa, které jsou v pokročilých fázích klinického hodnocení, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). Ke sledování efektu je vhodný běžně dostupný test aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Antidotem může být čerstvá mražená plazma.

V rámci klinického hodnocení je prověřováno několik léčiv. Nejvíce dat je k dispozici u inhibitorů faktoru XI/XIa na bázi monoklonálních protilátek – abelacimabu a osocimabu. Obě léčiva jsou plně humánní monoklonální protilátky inhibující aktivaci faktoru XI, abelacimab se navíc selektivně váže na katalytickou doménu a inhibuje i katalytickou

Tab. 2. Vlastnosti jednotlivých inhibitorů faktoru XI (RES-retikulo-endoteliální systém), upraveno podle (6)

	asundexian	milvexian	abelacimab	osocimab, xisomab	fesomersen
typ léčiva	malomolekul.	malomolekul.	MAB	MAB	ASO
mechanismus	inhibice f. XIa	inhibice f. XIa	inhibice f. XI/ XIa	inhibice f. Xa	snížení syntézy f. XI
elimin. poločas	14–18 hod.	8–14 hod.	asi 4 týdny	asi 4 týdny	není uvedeno
podání	perorální	perorální	s. c. / i. v.	s. c. / i. v.	s. c.
frekvence podání	à 24 hod.	à 12–24 hod.	à 4 týdny	à 4 týdny	à 4 týdny (ev. déle)
nástup účinku	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	po > 3 týdnech
ukončení účinku	24–48 hod.	18–32 hod.	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech
eliminace	hepatální > 80 %	hepatální > 80 %	eliminace komplexu MAB/f. XIa v RES		degradace nukleázami
lékové interakce	ne	CYP 3A4	ne	ne	ne
inhibice fXI/XIa	90–100 %	30–80 %	100 %	nepublikováno	50–80 %

funkci faktoru XIa. Aplikují se až 30 dnů podkožně, resp. první dávka nitrožilně, nástup účinku je dosažen do 1 hodiny, eliminační poločas se pohybuje kolem 30 dnů, resp. délka trvání efektu kolem 30–60 dnů. Tedy rychlý a dlouhodobý účinek bez rizika lékových interakcí. Charakter plně humánních protilátek zaručuje minimální riziko vzniku inaktivujících protilátek i při dlouhodobém podávání. Xisomab je humanizovaná protilátka, pro tento typ protilátek je nutno zmínit významné riziko indukce inaktivujících protilátek se selháním efektu. Nevýhodou je rovněž velmi variabilní eliminační poločas xisomabu v závislosti na dávce.

Další skupinou jsou perorálně účinné inhibitory typu klasických malomolekulárních léčiv – xiany. Obdobně, jako je termín xabany pro inhibitory faktoru Xa, xiany značí inhibici faktoru XIa. Prověřován je efekt asundexianu a milvexianu, malomolekulárních selektivních inhibitorů katalytické domény faktoru XIa. Poločas plazmatické eliminace asundexianu je delší 14–18 hod., milvexianu o něco kratší – 8 až 14 hod., prověřována proto byla perorální aplikace jak v jedné, tak ve dvou denních dávkách. Nástup účinku asi za 1 hodinu, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Biodegradace a eliminace dominantně játry. Inhibice funkce faktoru XIa je u asundexianu významnější, v testovaných dávkách prakticky úplná.

Fesomersen je oligonukleotid typu ASO (antisense oligonucleotids) inhibující v jádře buňky přepis genu, iniciuje degradaci mRNA pro syntézu faktoru XI. Vzhledem k velmi opožděnému nástupu účinku (asi 4 týdny), je nutná aplikace před obdobím s vystupňovanou protrombotickou aktivitou (např. před výkonem na nosných kloubech). Jiným typem nukleotidového řetězce je aptamer – FELIAP (Factor ELEven Inhibitory APtamer). Aptamery působí obdobně protilátkám, jen vazba na aktivní místo je zprostředkována specificky konfigurovaným řetězcem DNA či RNA. Nástup účinku je rychlý, efekt trvá desítky hodin.

Současný stav fáze klinického hodnocení

Efekt inhibice faktoru XI/XIa proběhl v rámci 2. fáze hodnocení v řadě indikací. Z důvodu, že tato fáze je zaměřena na určení optimální dávky a studie probíhají na menším počtu nemocných (řádově stovkách), jsou získaná data jen orientační. Na validní zhodnocení je nutno počkat na fázi 3. Ta u většiny inhibitorů faktoru XI/XIa probíhá v „klasických“ indikacích i v situacích, kde dabigatran či xabany nejsou vhodné či nebyly prověřovány, konkrétně u renálního selhání při hemodialyzační léčbě.

Účinek v indikaci profylaxe TEN: V rámci klinického hodnocení byl nejprve prověřován efekt v indikaci prevence tromboembolických příhod provázejících zákroky na velkých nosných kloubech. Profylaxe je zde krátkodobá, omezená na několik týdnů, incidence trombotických komplikací je vysoká. Dostačuje zařadit menší počet probandů a sledovat je po kratší dobu. To je předpokladem rychlého získání validních výsledků o účinnosti a bezpečnosti léčby. Dále jsou tato data důležitá z pohledu určení optimální dávky. Výsledky klinických hodnocení (2. fáze) na stovkách nemocných v této indikaci již jsou k dispozici.

Účinnost a bezpečnost abelacimabu i osocimabu v profylaxi symptomatických či asymptomatických tromboembolických příhod byla prověřována u nemocných po náhradě kolenního kloubu ve studii ANT-005 TKA, resp. FOXTROT (7, 8). Obě léčiva byla v porovnání s enoxaparinem významně účinnější (pokles převážně asymptomatických trombotických příhod), výskyt krvácení však byl srovnatelný.

V indikaci profylaxe TEN byl prověřován též efekt milvexianu. Ve studii AXIOMATIC-TKR v indikaci prevence TEN při ortopedických výkonech byl milvexian proti enoxaparinu nevýznamně účinnější, výskyt tromboembolických komplikací byl numericky méně častý (souhrnná analýza), výskyt krvácení byl opět srovnatelný (9).

Ve stejné indikaci byl též prověřován inhibující oligonukleotid typu ASO (ISIS 416858, IONIS-FXIRX – předchůdce fesomersenu) snižující syntézu faktoru XI. V indikaci prevence TEN u ortopedických výkonů byl podán měsíc před výkonem. Doloženo bylo snížení syntézy faktoru XI o 80 %. V porovnání s enoxaparinem byl výskyt symptomatické i asymptomatické TEN snížen z 30 % na 4 %, významné krvácení kleslo z 8 % na 3 % (10).

Překvapivé je, že v uvedené indikaci není zpráv o iniciaci 3. fáze hodnocení u kteréhokoli z uvedených léčiv.

Účinek v indikaci profylaxe CMP u fibrilace síní: Fibrilace síní, resp. profylaxe tromboembolických příhod při této arytmií, patří k nejčastějším důvodům antikoagulační léčby, průkaz účinnosti a bezpečnosti však vyžaduje větší počet nemocných sledovaných po delší období. Dat je tedy dosud méně. Dostupné jsou výsledky studie fáze IIb – PACIFIC-AF s asundexianem (11). Zařazení byli pacienti s fibrilací síní a s vysokým rizikem krvácení, bezpečnost porovnávána s apixabanem. I když počet účastníků nebyl veliký (N = 755), výskyt velkých a klinicky významných krvácení byl při aplikaci asundexianu o dvě třetiny nižší, než ve větvi apixabanové (RR 0,33, 95% CI: 0,09–0,97). Stejná redukce byla pozorována při hodnocení výskytu veškerých krvácení. Zkreslení studií 2. fáze dané malými čísly lze dokumentovat na příkladu studie 2. a 3. fáze právě u asundexianu. Probíhající studie fáze 3 (OCEANIC-AF) u 18 tis. nemocných s fibrilací síní byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro nízkou účinnost (nízký efekt v profylaxi ischemického iktu a systémové embolizace) v porovnání s apixabanem. Další osud asundexianu je otevřený. Studie OCEANIC-STROKE v prevenci non-kardioembolického iktu pokračuje.

Účinnost a bezpečnost v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní je prověřována též u inhibitoru na bázi monoklonální protilátky, studie fáze IIb (AZALEA-TIMI 71) porovnávající abelacimab s rivaroxabanem byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro dosažení „superiority“ při léčbě abelacimabem. Sdružený ukazatel efektu (ischemický iktus, systémová embolizace a velká či významná krvácení byla o polovinu méně častá ($p < 0,001$) při léčbě abelacimabem než rivaroxabanem (12). Zde je nutno opět zdůraznit, že se jednalo o 2. fázi hodnocení. K potvrzení efektu je i zde třeba vyčkat výsledků 3. fáze hodnocení.

Účinek v sekundární prevenci aterotrombotických příhod: Další významnou indikací antitrombotik, zpravidla antikoagulancií v kombinaci s protidestičkovou terapií, je prevence recidivy infarktu myokardu či ischemické mozkové příhody.

Účinnost a bezpečnost asundexianu byla prověřována v podstudiích programu PACIFIC (PACIFIC-AF, PACIFIC-AMI a PACIFIC-STROKE). Prvá studie fáze IIb – PACIFIC-AMI – byla provedena u nemocných s akutním infarktem myokardu ošetřeném PCI. Různé dávky asundexianu byly testovány proti placebu při současně duální protidestičkové léčbě. Během roku trvání studie nebylo zvýšeno riziko velkého a klinicky významného krvácení proti placebu, nicméně nebyl doložen ani trend ke snížení aterotrombotických příhod (13).

Další studií fáze IIb byla PACIFIC-STROKE. U nemocných po akutní non-embolizační mozkové příhodě byl prověřován efekt různých dávek asundexianu v porovnání s placebem při základní protidestičkové léčbě. Zařazeno bylo 1 800 nemocných, hodnocen byl efekt na výskyt symptomatických či asymptomatických příhod (vyšetření MRI na závěr) po 26 týdnech léčby. Ani v jedné aktivní větvi nedošlo ke snížení výskytu mozkových příhod proti placebu, riziko krvácení (velkých a významných) nebylo významně zvýšeno (14). Třetí fáze hodnocení s asundexianem běží v indikaci sekundární prevence iktu u téměř 10 tis. probandů – studie OCEANIC-STROKE (15).

V podobné indikaci, tj. u nemocných po iktu či tranzitorní mozkové ischemii, byla provedena i studie AXIOMATIC-SSP s milvexianem (16). Ani v jedné z testovaných dávek nebyl patrný žádný rozdíl v recidivě iktu či výskytu krvácení.

S milvexianem v současné době probíhají dvě studie 3. fáze. U 16 tis. nemocných po akutní koronární příhodě běží studie LIBREXIA-ACS a v profylaxi recidivy iktu u 15 tis. participantů studie LIBREXIA-STROKE (15).

Shrme-li, pak na rozdíl od indikace fibrilace síní nebyl v sekundární prevenci doložen přesvědčivý efekt proti placebu nebylo ani významně zvýšeno riziko hemoragických příhod. V této indikaci však běží několik studií 3. fáze hodnocení, výsledky se očekávají za 2–3 roky.

Účinek v indikaci prevence tromboembolických stavů u renálního selhání a antikoagulační léčby při hemodialýze: Ve fázi terminálního renálního selhání je většina antikoagulancií kontraindikována či jejich efekt a bezpečnost nebyly prověřovány. Antivitaminy K je sice možno podávat, nicméně léčba je provázána vyšším výskytem krvácivých komplikací. V této indikaci jsou inhibující oligonukleotidy (fesomersen a IONIS-FXIRX) a monoklonální protilátky (osocimab

a xisomab) teprve v první fázi hodnocení. Výsledky preklinické fáze či v časných fázích klinického hodnocení dovolují pokračovat v dalších klinických studiích (17, 18).

Účinek v indikaci prevence a léčby tromboembolické nemoci v onkologii: I tato indikace je zajímavá, data však zatím chybí. V běhu jsou dvě studie 3. fáze – studie ASTER a MAGNOLIA s abelacimabem (15). Opět se výsledky dají očekávat nejdříve v roce 2026.

Perspektivy inhibice vnitřní cesty koagulace v profylaxi a v léčbě trombotických stavů

Předně je nutno konstatovat, že jednoznačně dominuje strategie cílená na inhibici aktivity faktoru XI. Místo optimálního využití inhibice faktoru XII je stále hledáno. Naopak inhibice faktoru XI, jak na bázi monoklonálních protilátek, malomolekulárních klasických léčiv či inhibujících oligonukleotidů, v posledních letech výrazně zrychlila a pokročila do třetí fáze hodnocení. Dosavadní studie 2. fáze hodnocení svědčí pro dobrý efekt v prevenci trombotických komplikací ortopedických operací, zpravidla větší efekt proti enoxaparinu či srovnatelný s apixabanem. Nebyl však zatím potvrzen předpokládaný nižší výskyt krvácení. Pouze u monoklonální protilátky abelacimabu byla pozorována superiorita (nižší výskyt ischemických mozkových příhod, systémové embolizace a velkých či významných krvácení) proti rivaroxabanu v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní. Efekt v této indikaci však bude nutno potvrdit studií 3. fáze.

Závěrem je možno konstatovat pouze slibné výsledky s inhibitory faktoru XI/XIa v různých indikacích. Definitivní místo však nebylo určeno a až do výsledků preregistračních studií musíme počkat, zda se teoretické předpoklady promítnou do klinické praxe.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Adachi T, Nakamura Y. Aptamers: A Review of Their Chemical Properties and Modifications for Therapeutic Application. *Molecules* 2019;24(23):4229. doi: 10.3390/molecules24234229.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Mar;39(3):331–338. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130. PMID: 30700128.
- Shnerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI deficiency protects against atherogenesis in apolipoprotein E/factor XI double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:475–481. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306954.
- Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342:696–701. doi: 10.1056/NEJM200003093421004.
- Suri MF, Yamagishi K, Aleksic N, et al. Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:497–502. doi: 10.1159/000297966.
- Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie.* 2021;41(2):104–10.
- Verhamme P, Yi A, Segers A, et al. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:609–17. DOI: 10.1056/NEJMoa2105872.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty. *JAMA.* 2020;323(2):130–139. doi:10.1001/jama.2019.20687.
- Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:2161–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2113194.
- Büller HR for the FXI-ASO TKA Investigators, Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2015;372:232–240. DOI: 10.1056/NEJMoa1405760.
- Piccini JP, et PACIFIC-AF study investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022; 399, 10333, 1383–1390. doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00456-1.
- Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. AZALEA-TIMI 71. 2023. Available at: <https://timi.org/wp-content/uploads/2023/11/Christian-RuffAZALEA-TIMI-71-A-MulticenterRandomized-Active-ControlledStudy-to-Evaluate-the-Safetyand-Tolerability-of-Two-BlindedDoses-of-Abelacimab-Comparedwith-Open-Label.pdf>
- Rao SV on behalf of the PACIFIC AMI Investigators, A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2022;146:1196–1206 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612>.
- Shoamanesh A on behalf of the PACIFIC stroke Investigators Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 b trial. *Lancet*, 2022, 400, 10357, 997–1007, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4).
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/>.
- Sharma M, Molina CA, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(1):46–59. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00403-9.
- Reed CR, Bonadonna D, Otto JC, et al. Aptamer-based factor IXa inhibition preserves hemostasis and prevents thrombosis in a piglet model of ECMO. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;27:524–534. doi: 10.1016/j.omtn.2021. 12. 011. PMID: 35036063; PMCID: PMC8728519
- Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021;138(22):2173–2184. doi: 10.1182/blood.2021011725.