

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 placebo, 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).

Shrneme-li, pak na rozdíl od indikace fibrilace síní nebyl v sekundární prevenci doložen přesvědčivý efekt proti placebo 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 antikoagulantů 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 **Projednáni 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 multicen-

- tre, 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-MulticenterRandomizedActive-ControlledStudy-to-Evaluate-the-Safetyand-Tolerability-of-Two-Blinded-Doses-of-Abelacimab-Compared-with-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>.
- Shoamaneh 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.